

引用:朱沁泉,陈盼,曾青松,张涤. 健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠行为学及多巴胺受体 mRNA 表达的影响[J]. 湖南中医杂志,2020,36(12):142-146.

健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠行为学及多巴胺受体 mRNA 表达的影响

朱沁泉¹,陈盼²,曾青松³,张涤¹

(1. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007;

2. 中山市中医院,广东 中山,528400;

3. 广西中医药大学附属国际壮医医院,广西 南宁,530201)

[摘要] 目的:探讨健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠运动性抽动的调节机制,为临床治疗抽动障碍提供实验依据。方法:将60只SD大鼠随机分为空白组,模型组,氟哌啶醇组,健脾柔肝息风汤低、中、高剂量组,每组各10只,除空白组外各组大鼠连续7d腹腔注射亚氨基二丙腈(IDPN)造模,造模成功后连续灌胃6周,灌胃后第1、3、6周分别观察大鼠的行为学改变,采用RT-PCR法检测大鼠脑组织DRD1 mRNA、DRD2 mRNA含量。结果:灌胃6周后,与模型组比较,健脾柔肝息风汤中、高剂量组及氟哌啶醇组在运动行为评分、刻板行为评分及DRD1 mRNA含量方面均有所下降($P<0.05$);而健脾柔肝息风汤低、中、高剂量组及氟哌啶醇组在DRD2 mRNA含量方面有所下降($P<0.05$)。结论:健脾柔肝息风汤可通过降低TD模型大鼠脑组织多巴胺DRD1 mRNA、DRD2 mRNA的含量,而改善TD模型大鼠运动性抽动行为。

[关键词] 抽动障碍;中医药疗法;健脾柔肝息风汤;大鼠行为学;多巴胺受体;实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.12.057

Effect of Jianpi Rougan Xifeng decoction on behavioristics and the mRNA expression of dopamine receptor in a rat model of tic disorder

ZHU Qinquan¹, CHEN Pan², ZENG Qingsong³, ZHANG Di¹

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China;

2. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, China;

3. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530201, Guangxi, China)

[Abstract] Objective: To investigate the regulatory mechanism of Jianpi Rougan Xifeng decoction on motor tics in a rat model of tic disorder, and to provide an experimental basis for the clinical treatment of tic disorder. Methods: A total of 60 Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group, model group, haloperidol group, and low-, middle-, and high-dose Jianpi Rougan Xifeng decoction groups, with 10 rats in each group. All rats except those in the blank group were given iminodipropionitrile for 7 consecutive days to establish a model of tic disorder, and the drugs were given by gavage for 6 consecutive weeks after successful modeling. Behavioral changes were observed at weeks 1, 3, and 6 of gavage, and RT-PCR was used to measure the mRNA expression levels of DRD1 and DRD2 in brain tissue. Results: Compared with the model group after 6 weeks of gavage, the middle- and high-dose Jianpi Rougan Xifeng decoction groups and the haloperidol group had significant reductions in motor behavior score, stereotyped behavior score, and mRNA expression of DRD1 ($P<0.05$), and the

基金项目:湖南省教育厅重点项目(17A159);张涤中医儿科临床研究所专项

第一作者:朱沁泉,女,医学硕士,医师,研究方向:中医儿科学

通讯作者:张涤,男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医儿科学, E-mail: 2655357548@qq.com

low-, middle-, and high-dose Jianpi Rougan Xifeng decoction groups and the haloperidol group had a significant reduction in the mRNA expression of DRD2 ($P < 0.05$). Conclusion: Jianpi Rougan Xifeng decoction can improve motor tics in a rat model of tic disorder by reducing the mRNA expression of DRD1 and DRD2 in brain tissue.

[**Keywords**] tic disorder; traditional Chinese medicine treatment; Jianpi Rougan Xifeng decoction; rat behavioristics; dopamine receptor; experimental study

抽动障碍(tic disorder, TD)是以一个或者多个部位运动性抽动和(或)发声性抽动为特征的一组临床综合征。近年来,随着社会的快速发展,人们生活方式的转变,TD已逐渐成为儿童精神科和儿科的一种常见病^[1]。研究显示,中国TD发病率呈增长趋势,约为6.1%^[2]。抽动症状的长时间发作可影响患儿的学习及生活,给患儿及家长带来沉重的压力。目前,比较公认的TD发病的神经生物学因素为TD患儿纹状体内多巴胺神经过度支配,或突触后多巴胺受体超敏感^[3-4]。中医学在TD的病因病机阐述及诊疗方面有独特的诊治思维,且治疗效果显著、不良反应少^[5-7],因而有必要对中医药治疗TD病变的机制进行进一步研究。

临床发现小儿抽动障碍以运动行为改变为主者多以肝风内盛、脾虚夹痰为病理演变规律^[8],本研究组多年来基于“抑木扶土”法,运用张涤教授经验方健脾柔肝息风汤(钩藤、白芍、茯苓、僵蚕、全蝎、甘草等)治疗小儿抽动障碍疗效显著。为进一步探讨健脾柔肝息风汤通过“抑木扶土”法治疗小儿抽动障碍的神经机制及作用靶点。本研究组通过观察健脾柔肝息风汤对TD模型大鼠行为学及脑组织多巴胺DRD1、DRD2 mRNA表达的影响,与阳性药物氟哌啶醇进行比较,探讨健脾柔肝息风汤对TD模型大鼠多巴胺信号转运系统的调节机制,尤其是在运动性抽动方面的调节作用。现报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 选取7~8周的健康SPF级雄性SD大鼠60只,体质量(200 ± 20)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证号:SYXK(湘)2016-0002。饲养温度 $24^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$,湿度50%~70%。

1.2 药物及试剂 氟哌啶醇(湖南洞庭药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20555,规格:1 ml:5 mg,以0.9%氯化钠注射液配制为混悬液);健脾柔肝息风汤(由白芍、钩藤、茯苓、僵蚕、全蝎、甘草等药物组成,共含生药量48 g,购自湖南中医药大学第一附属医院门诊中药房,按含生药0.48、0.24、0.12 g/ml分别配置成健脾柔肝息风汤高、中、低剂量组,使用无菌玻璃瓶装瓶,放置于 4°C 冰箱冷藏备用);RNA提取液(赛维尔生物);三氯甲烷(国药集团化学试剂有限公司);异丙醇(国药集团化学试剂有限公司);无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司);HyPure™ Molecular Biology Grade Water(HyClone);RevertAid First Strand cDNA

Synthesis Kit(Thermo);荧光定量PCR Premix试剂盒(Roche);引物(赛维尔生物);亚氨基二丙腈(IDPN)(湖南康合益生物科技有限公司)。

1.3 主要仪器 KZ-II匀浆仪(赛维尔生物);D3024R台式高速冷冻型微量离心机(DragonLab);Stepone plus荧光定量PCR仪(ABI);SW-CJ-1FD超净工作台(苏净安泰);Nano-Drop2000超微量分光光度计(Thermo);FBZ2001-up-p标准试剂型纯水仪(青岛富勒姆科技有限公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组 动物适应性喂养3 d后,将60只大鼠按随机数字表法随机分为空白组、模型组、氟哌啶醇组及健脾柔肝息风汤低、中、高剂量组,每组各10只。

2.2 模型制备 随机分组后,空白组腹腔注射0.9%氯化钠注射液3 ml/(kg·d),余下各组腹腔注射3% IDPN 150 mg/(kg·d)建立抽动障碍大鼠模型,均连续注射1周,造模期间不限饮食、饮水。IDPN造模1周后,除空白组外各组大鼠均出现鼻嗅、仰头、摆头、躯体旋转等兴奋性增高、活动增多的表现,按Diamond^[9]方法进行行为学评分, ≥ 1 分者为造模成功。

2.3 给药方法 造模成功后第3天灌胃给药。空白组予以0.5 mg/(kg·d)蒸馏水,模型组予以0.5 mg/(kg·d)蒸馏水,氟哌啶醇组0.5 mg/(kg·d)氟哌啶醇混悬液,健脾柔肝息风汤低、中、高剂量组分别予以3 g/(kg·d)、6 g/(kg·d)、12 g/(kg·d)中药液。每天上午10:00给药1次,连续灌胃6周,造模和灌胃过程中无大鼠死亡。最后一次灌胃后夜间禁食不禁水,次日进行取材,每组大鼠均脱颈处死,并在冰碟上迅速取出脑组织,分离出纹状体、大脑皮层,称重后液氮速冻放入 -80°C 冰箱保存待测。

2.4 观察指标

2.4.1 大鼠行为学评价 分别于药物干预第1、3、6周灌胃结束后当天进行各组大鼠行为学观察。于安静、避光的环境中,每只大鼠在观察笼内适应环境5 min,再记录5 min内的活动情况,按照运动、刻板行为评估标准进行评分,测试完毕,清洁观察笼内排泄物,以消除对下一组大鼠的影响。整个过程采取盲法观察记录,由2人分别观察并记录影像数据,以减少主观上的误差。运动行为评估标准。参照Kadasah SA^[10]方法评分:0分,安静或正常活动;1分,过度兴奋;2分,探究行为增加,不连续吸鼻;3分,不停跑动;4分,不停跑动伴有惊跳。刻板行为评估标准。参照

Diamond^[9]方法评分:0 分,无刻板运动;1 分,躯体旋转行为(顺时针或逆时针的旋转行为);2 分,头和颈部的上下运动过多(头颈部和地面垂直方向的一种异常运动);3 分,头颈部的上下运动过多加旋转运动;4 分,头向侧摆,合并头和颈部的上下运动过多。

2.4.2 RT-PCR 法检测纹状体和皮层 DRD1、DRD2 基因表达 取大鼠脑组织 100 mg,用 Trizol 试剂 1 ml 提取总 RNA,然后使用 Nanodrop 2000 检测 RNA 浓度及纯度,再进行 cDNA 的合成,操作步骤均按试剂盒说明书进行,引物序列由均在 Servicebio 公司合成,大鼠 DRD1、DRD2 mRNA 及内参基因 GAPDH 特异性引物;R-GAPDH-S:5'-CTG-GAGAAACCTGCCAAGTATG-3',R-GAPDH-A:5'-GGTG-GAAGAATGGGAGTTGCT-3',扩增片段长度 138p;R-DRD1-S:5'-TCTCCTTTTCGCATCCTCACG-3';R-DRD1-A:5'-ATG-GACGCCGTAGAGCACAT-3',扩增片段长度 274bp;R-DRD2-S:5'-GGTAATGCCCTGGGTTGTCT-3';R-DRD2-A:5'-TT-GTTGAGTCCGAAGAGCAGT-3',扩增片段长度 270bp。RT-PCR 反应体系:2×qPCR Mix 12.5 μl,7.5μm 基因引物 2.0 μl,反转录产物 2.5μl,ddH2O 8.0 μl。反应条件为:95℃ 10 min 预变性,然后按 95℃ 25s 变性,60℃ 1 min 退火/延伸,共 40 个循环。设置在每个循环变性期结束后,程序自动记录上一循环最后时间的平均荧光值,表示上一个循环结束后的产物量。反应完成后,软件将自动进行数据分析,调整基线,计算相应的循环阈值 Ct 值,运用 2^{-△△Ct}方法进行相对定量分析。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;先进行正态性分布及方差不齐性检验,在满足正态性分布的前提下,若方差齐,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验;方差不齐,组间比较采用 Kruskal-wallis H 检验,两两比较用 Nemenyi 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠运动行为评分 对各组大鼠灌胃后不同时间的运动行为评分进行统计分析,若 $P < 0.01$ 说明不同时间点各组大鼠运动行为评分的差异有统计学意义,若 $P < 0.05$,说明时间和分组有交互作用,即时间因素(第 1、3、6 周)的作用随分组的变化而变化,不同分组之间水平差异显著($P < 0.01$)。灌胃 1 周后及灌胃 3 周后,与模型组相比,健脾柔肝息风汤高剂量组、氟哌啶醇组评分均下降,以氟哌啶醇组评分下降最显著;灌胃 6 周后,健脾柔肝息风汤中剂量组、高剂量组、氟哌啶醇组评分均有下降,且低于模型组,并且氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤高剂量组与模型组比较,差异有统计学意义,氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤高剂量组比较,差异无统计学意义。(见

表 1、图 1)。

表 1 各组大鼠运动行为评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	只数	第1周	第3周	第6周	F 值	P 值
空白组	10	0.4±0.52	0.2±0.42	0.3±0.48	0.44	0.68
模型组	10	3.1±0.74	2.9±0.57	2.5±0.71	2.05	0.15
氟哌啶醇组	10	2.2±0.79	2.0±0.47	1.0±0.67	9.62	0
健脾柔肝息风汤低剂量组	10	2.7±0.68	2.9±0.74	2.1±0.32	4.72	0.02
健脾柔肝息风汤中剂量组	10	2.6±0.52	2.5±0.53	1.8±0.79	4.89	0.02
健脾柔肝息风汤高剂量组	10	2.4±0.84	2.3±0.68	1.3±0.68	6.84	0
F 值		18.81	30.56	16.20	$F_{交互效应}=3.00$	
P 值		0	0	0	$P_{交互效应}=0$	

$F_{时间效应}=47.30, P_{时间效应}=0; F_{分组效应}=30.32, P_{分组效应}=0。$

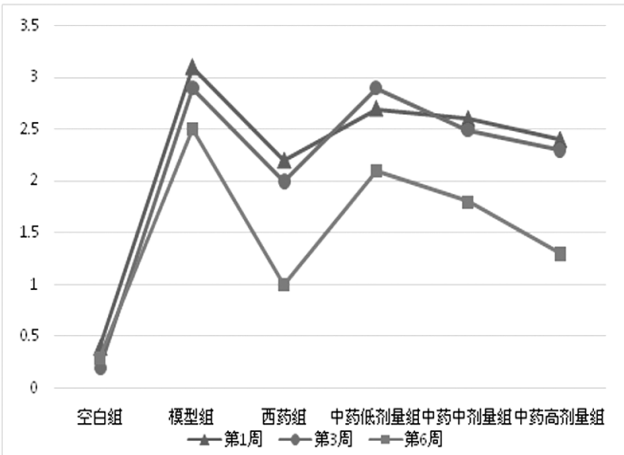


图 1 各组大鼠运动行为评分交互效应轮廓图

3.2 各组大鼠刻板行为评分 对各组大鼠灌胃后不同时间的刻板行为评分进行统计分析,若 $P < 0.01$,说明不同时间点各组大鼠刻板行为评分的差异有统计学意义,若 $P < 0.05$,说明时间和分组有交互作用,说明时间因素(第 1、3、6 周)的作用随分组的变化而变化,不同分组之间水平差异显著($P < 0.01$)。灌胃 1 周后,氟哌啶醇组较模型组及所有中药组评分明显下降;灌胃 3 周后,氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤高剂量组评分均明显低于模型组,但氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤高剂量组之间比较,差异无统计学意义。灌胃 6 周后,与模型组比较,健脾柔肝息风汤中、高剂量组及氟哌啶醇组评分均有下降,且氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤中剂量组间评分差异有统计学意义($P < 0.05$),氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤高剂量组间比较,差异无统计学意义。(见表 2、图 2)

3.3 各组大鼠脑组织多巴胺 DRD1 mRNA 含量比较 与模型组比较,空白组 DRD1 mRNA 基因含量低于模型组,差异有统计学意义;健脾柔肝息风汤中剂量组、高剂量组、氟哌啶醇组 DRD1 mRNA 基因含量均低于模型组,差异有统计学意义;健脾柔肝息风汤高剂量组与氟哌啶醇组 DRD1 mRNA

基因含量明显低于模型组、健脾柔肝息风汤中剂量组及低剂量组,差异有统计学意义,但两者之间比较,差异无统计学意义。(见表 3)

表 2 各组大鼠刻板运动评分($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	只数	第1周	第3周	第6周	F 值	P 值
空白组	10	0.2±0.42	0.2±0.63	0.1±0.32	0.15	0.86
模型组	10	2.9±0.74	2.5±0.85	2.3±0.48	1.87	0.17
氟哌啶醇组	10	1.9±0.57	1.6±0.67	0.7±0.48	11.20	0
健脾柔肝息风汤低剂量组	10	2.9±0.57	2.6±0.52	2.0±0.47	7.77	0
健脾柔肝息风汤中剂量组	10	2.6±0.52	2.3±0.48	1.3±0.68	14.55	0
健脾柔肝息风汤高剂量组	10	2.5±0.53	1.4±0.70	0.9±0.57	18.46	0
F 值		33.36	19.08	26.11	F交互效应=6.00	
P 值		0	0	0	P交互效应=0	

$F_{\text{时间效应}}=88.10, P_{\text{时间效应}}=0; F_{\text{分组效应}}=33.92, P_{\text{分组效应}}=0。$

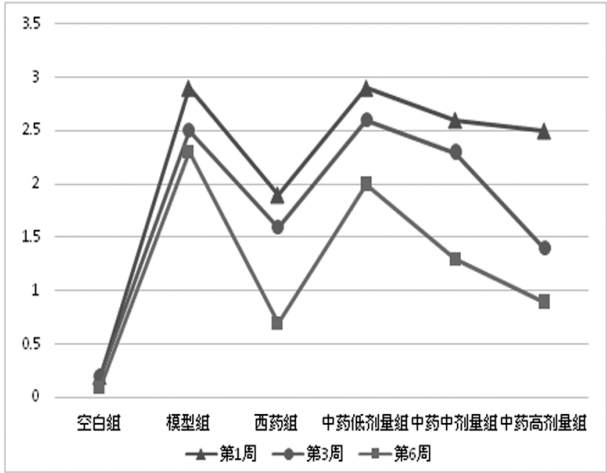


图 2 各组大鼠刻板行为评分交互效应轮廓图

表 3 各组大鼠脑组织多巴胺 DRD1 mRNA 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	DRD1 mRNA 基因含量
空白组	10	0.79±0.19 ^b
模型组	10	1.15±0.28
氟哌啶醇组	10	0.52±0.30 ^{bc}
健脾柔肝息风汤低剂量组	10	1.02±0.19 ^d
健脾柔肝息风汤中剂量组	10	0.93±0.17 ^{ad}
健脾柔肝息风汤高剂量组	10	0.63±0.19 ^b

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与中药高剂量组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

3.4 各组大鼠脑组织多巴胺 DRD2 mRNA 含量比较 空白组、氟哌啶醇组及所有中药组 DRD2 mRNA 基因含量均低于模型组,差异有统计学意义;健脾柔肝息风汤高剂量组及氟哌啶醇组 DRD2 mRNA 基因含量均明显低于健脾柔肝息风汤低剂量组、中剂量组、模型组,差异有统计学意义,但健脾柔肝息风汤高剂量组与氟哌啶醇组间比较,差异无统计学意义。(见表 4)

表 4 各组大鼠脑组织多巴胺 DRD2 mRNA 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	DRD2 mRNA 基因含量
空白组	10	0.38±0.06 ^a
模型组	10	0.54±0.12
氟哌啶醇组	10	0.23±0.05 ^a
健脾柔肝息风汤低剂量组	10	0.43±0.10 ^{abc}
健脾柔肝息风汤中剂量组	10	0.41±0.15 ^{abc}
健脾柔肝息风汤高剂量组	10	0.22±0.05 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与中药高剂量组比较,^b $P<0.01$;与氟哌啶醇组比较,^c $P<0.01$ 。

4 讨 论

目前,TD 的西医病因病机及神经生化机制仍未明确,多数学者认为 TD 可能的病变部位在基底核区,该病与基底核多种神经递质含量异常或功能改变密切相关,目前针对 TD 的神经生化机制研究多围绕皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)系统展开。多数研究者们认为多巴胺系统功能异常及相关递质(受体)表达失衡可能是其最为主要的病机,并将 DA 系统作为主要研究对象,多巴胺受体分为两种亚型,即 DRD1(包括 D1 和 D5)和 DRD2(包括 D2、D3、D4)。这两种受体在分子水平上的功能是相反的,DRD1 激活后表现为兴奋性特点,DRD2 激活后表现为抑制性特点,而他们常常在通路中发挥协同作用,使大脑皮质运动区兴奋或去抑制,而产生运动。纹状体是脑组织多巴胺受体密集区,纹状体 DR 分别与纹状体内神经元上的多巴胺受体 D1 和 D2 结合,最终使大脑皮质运动区兴奋或去抑制,从而产生运动行为^[11-14]。DR 的数目或者亲和力升高,呈现 DR 超敏感状态,介导过度的 DA 神经传递,而引起抽动的发生。现阶段,西医治疗 TD 多使用多巴胺受体拮抗剂,对于中重度抽动障碍患儿,氟哌啶醇为一线治疗药物,其临床起效快,疗效可靠,但毒副作用大,可出现锥体外系反应及迟发型运动过多障碍,表现为过度疲劳、记忆障碍、人格改变等症状,严重影响患儿的生活^[15-16]。TD 病变是一个由许多神经递质及神经通路参与的复杂性神经精神障碍性疾病。从单一途径认识和治疗该病往往不能取得良好的临床疗效,反复发作,难以完全治愈。

健脾柔肝息风汤以白芍、钩藤为君,茯苓、僵蚕、全蝎共为臣药,甘草为使,共奏平肝息风、健脾化痰之功。多年临床实践证实该方对 TD 患儿的主要症状和伴随症状临床疗效显著。前期实验研究证实健脾柔肝息风汤对 TD 模型大鼠的抽动症状有良好的缓解作用^[17]。本研究从行为学改变及多巴胺信号转运系统两方面探讨了健脾柔肝息风汤对 TD 模型大鼠的影响,得出健脾柔肝息风汤能降低 TD 模型大鼠的运动行为、刻板行为评分及脑组织纹状体 DRD1 mRNA、DRD2 mRNA 含量,初步阐明健脾柔肝息风汤能通过削弱多

巴胺受体的敏感性,起到类似于多巴胺受体拮抗剂的作用,为临床运用提供理论依据。本研究发现 IDPN 可能通过影响 DA 受体的敏感度而诱发大鼠的抽动症状,健脾柔肝息风汤及氟哌啶醇均能降低大鼠脑组织 DRD1、DRD2 mRNA 含量,提示二者对于 TD 病变的治疗机制可能与削弱纹状体多巴胺受体敏感性有关,但是否有其他系统参与调节,仍需要今后进一步研究。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍的诊断与治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(1): 72-75.
- [2] YANG C, ZHANG L, ZHU P. The prevalence of tic disorders for children in China: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2016, 95(30): e4354.
- [3] 张燕, 邱秀娟. 儿童抽动症病因及治疗研究进展[J]. 山东医药, 2015, 55(42): 103-105.
- [4] 车立纯, 刘秀梅, 陈琅, 等. 抽动障碍大鼠模型的行为学特征及机制研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(12): 1274-1277, 1286.
- [5] 刘鹏妹. 张仲景辨治志病规律探析[J]. 中医药导报, 2014, 20(13): 5-6, 11.
- [6] 谭锋. 关于 Tourette 综合征研究中三个问题的探讨[J]. 中医药导报, 2005, 11(5): 1-2, 22.
- [7] 袁叶, 张焱, 刘宁. 中医药治疗儿童抽动障碍研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(6): 74-76.
- [8] 张海华, 汤琛, 李知行, 等. 儿童抽动障碍的中医药治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 31(11): 5061-5064.
- [9] DIAMOND BI, REYES MG, BORISON R. A new animal model for tourette syndrome[J]. Adv Neurol, 1982, 5(35): 221.
- [10] KADASAH SA, MUTAIRY A, SIDDIQUEI M, et al. Pentoxifylline attenuates iminodipropionitrile-induced behavioral abnormalities in rats[J]. Behavioural Pharmacology, 2009, 20(4): 356-360.
- [11] 向上. 抽动障碍合并注意力缺陷多动症的多巴胺相关假设与治疗[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(9): 946-948.
- [12] 李燕, 王新征, 王俊宏, 等. 熄风静宁颗粒对 Tourette 综合征模型大鼠脑纹状体多巴胺 D2 受体和多巴胺转运蛋白 mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(1): 23-25.
- [13] 纪小艺, 吴敏. 抽动障碍患儿治疗前后多巴胺 D2 受体与转运体 mRNA 的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 297-300.
- [14] 李小萍, 李杏色, 李进华, 等. 抽动障碍儿童单胺类神经递质和血锌、钙水平分析[J]. 河北医科大学学报, 2014(6): 704-706.
- [15] 小儿抽动障碍诊治的临床研究[J]. 中国科技成果, 2018, 19(16): 66-67.
- [16] 赵欣, 吴敏, 张欣, 等. 抽动障碍药物治疗现状分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(4): 617-619.
- [17] 刘微艳, 朱沁泉, 陈盼, 等. 健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠脑组织中多巴胺和高香草酸的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(12): 1384-1387.

(收稿日期: 2020-07-16)

(上接第 141 页) NO 浓度的作用更为明显, 这提示全方中各药物合用后对防治 AS 可产生一定的协同作用, 但其相关机制亟待进一步研究。同时可以发现, 蛭龙活血通瘀胶囊可能通过调节 NO/ET-1 平衡从而达到抗 AS 的作用。并且, 各药物中对大鼠血清 ET-1、NO 含量影响最明显的是黄芪, 其次是桂枝、地龙、水蛭, 而大血藤对血清 ET-1、NO 无显著影响, 由此得出蛭龙活血通瘀胶囊中黄芪、桂枝、地龙、水蛭四药可发挥保护内皮功能以抑制 AS 的作用; 其中作用显著的是黄芪, 这恰好切中了全方重用黄芪, 取其补气温阳通络之效的原则, 进一步体现了蛭龙活血通瘀胶囊组方的有效性及合理性, 也再次证实了中医药在防治 AS 研究领域具有广阔前景, 值得深入研究及推广应用。

参考文献

- [1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. Circulation Research, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] 潘亮, 邱春光. 血管内皮功能障碍在冠心病发生发展中的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(5): 1106-1108.
- [3] 李杰. 中医药治疗动脉粥样硬化研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(12): 167-168.
- [4] 王承刚. 益气祛风通络法干预高血压颈动脉粥样硬化炎性反应的实验及临床研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [5] 张安邦, 黄昕, 李令根, 等. 复合方法制备 SD 大鼠动脉粥样硬化模型[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(3): 282-285.
- [6] XIE X, MA X, ZENG S, et al. Mechanisms of berberine for the treatment of atherosclerosis based on network Pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 119(3): 1-11.
- [7] LEE DY, CHIU JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 56.
- [8] KOSTA T, BOON RA. Endothelial cell metabolism in atherosclerosis[J]. Frontiers in Cell & Developmental Biology, 2018(6): 82.
- [9] 李丹, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 272-276.
- [10] GUPTA RM, LIBBY P, BARTON M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: The Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque[J]. Atherosclerosis, 2020, 292(1): 201-203.
- [11] 陈静宜, 叶子芯, 崔姝雅, 等. 一氧化氮生物利用度失调与动脉粥样硬化[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(2): 251-255.

(收稿日期: 2020-05-28)