

抽动障碍动物模型的研究进展及在中医药研究中的应用

冯鹏, 史正刚*, 杨欢, 孙治前, 罗文珍
(甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 抽动障碍(TD)是以一种或多种运动和/或发声性抽动为主要症状的神经发育障碍性疾病,给患儿在学习、生活上带来了诸多不便,对患儿性格塑造的影响尤为深远。TD的发病机制至今尚未完全明确,主要与神经递质释放紊乱、神经免疫、遗传、微量元素失衡、饮食等因素有关。西药治疗TD效果虽然明显但都有严重的副作用,相比之下,中医药治疗TD具有副作用小、疗效确切且持久的优势,得到了患儿及家长的广泛认可。为探明TD的发病机制以及中药复方治疗TD的具体作用机制,众多学者进行了大量深入的动物实验研究,取得了一定的成果,但也暴露出一些缺陷,例如造模方法单一,未能考虑到TD的其他发病机制,也未能结合中医的具体证型进行针对性的造模,没有体现出中医辨证论治的特点。该文综述常见动物模型的建模方法以及优缺点的比较,并回顾总结中药复方对TD动物模型干预前后行为学、相关指标的变化,为今后进行动物实验研究时有针对性的选择动物模型提供参考。

[关键词] 抽动障碍;动物模型;中医药;研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0207-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202014010

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200507.0836.002.html>

[网络出版日期] 2020-5-7 12:13

Research Progress of Animal Model of Tic Disorder and Its Application in Traditional Chinese Medicine

FENG Peng, SHI Zheng-gang*, YANG Huan, SUN Zhi-qian, LUO Wen-zhen
(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Tic disorder (TD) is a neurodevelopmental disorder, with one or more motor and/or vocal disorders as the main symptoms. It brings many inconveniences to children's learning and life, and has a profound impact on children's character building. The pathogenesis of TD is mainly correlated with neurotransmitter release disorder, neuroimmune, genetic, trace element imbalance, diet and other factors, but has not been completely clear up to now. Western Medicine has obvious effects on TD, but with serious side effects. Compared with western medicine, traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of low adverse reactions and definite and lasting effect, and thus has been widely recognized by children and their families. In order to explore the pathogenesis of TD and the specific mechanism of TCM in the treatment of TD, many scholars have carried out a large number of in-depth animal experiments and made some achievements, but also exposed some defects, such as the single modeling method, failed to take into account other pathogenesis of TD, failure to combine the specific syndromes of TCM for targeted modeling, and failure to reflect the dialectic of TCM on the characteristics of governance. This paper reviews the modeling methods of common animal models, the comparison of advantages and disadvantages, and the changes of behavioral and biochemical indicators before and after the intervention with TCM compounds on TD animal models, so as to provide

[收稿日期] 20191113(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960886)

[第一作者] 冯鹏,在读博士,从事小儿神经精神疾病的防治研究,E-mail:sanzhichan@163.com

[通信作者] *史正刚,教授,博士生导师,从事小儿神经精神疾病的防治研究,Tel:0931-8765480,E-mail:szg@gszy.edu.cn

reference for the selection of animal models in future animal experimental research.

[Key words] tic disorder; animal model; traditional Chinese medicine; research progress

抽动障碍(TD)是在儿童时期发病的一种以不自主刻板动作、重复快速的、无目的一个或多个部位肌肉抽动或发声抽动为特征的疾病,该病常伴有注意力缺陷多动障碍、强怕障碍、行为障碍、情绪异常、不能静坐、好动等,如不能及时干预,随着病程延长会发展成为Tourette综合征(TS)^[1-5],我国TS发病率为6.1%^[1]。本病给患儿带来的不光是身体的不适,更多的是心理上的压力,对患儿的身心健康发展有着长远的影响,有近1/3的患儿症状可持续至成年^[6],对于这些患儿安全平稳融入社会亦有影响。中医药特别是中药复方治疗本病在临床上取得了明确的疗效并且效果持久稳定,不易复发,较之西药避免了诸多副作用^[7-8],近年来诸多医家为探明中药治疗TD的机制做了大量的临床观察和动物研究。本文就国内外实验研究中常见的TD动物模型进行汇总介绍,并比较每种动物模型的优点与缺点,为今后中医药学者探明TD的治疗机制提供有针对性且可靠的动物模型以备参考。

1 多巴胺失调模型

1.1 苯丙胺(AMP)模型 AMP作为中枢神经系统兴奋剂,作用于突触后膜Ca²⁺通道,可促使儿茶酚胺类递质释放,并可抑制神经递质重摄取,还能够抑制单胺氧化酶的活性,导致多巴胺(DA)大量堆积在突触间隙,过多的DA会对突触后神经细胞、肌细胞受体产生强烈的兴奋性刺激作用,同时AMP也可以直接兴奋 α 和 β 受体引起抽动^[9]。实验表明在一定范围内,AMP诱导的动物刻板行为成呈量效关系,其嗅探、咬等行为受大鼠品系和造模剂量的不同表现出程度差异^[10]。AMP的造模方法优点在于可模拟出TD患儿不随意活动增加的临床表现,例如:暂时的自主活动增多、好斗、易激惹等行为。在神经生化指标方面,大鼠模型纹状体DA,去甲肾上腺素(NE),5-羟色胺(5-HT)及其代谢产物5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量较正常大鼠明显升高,DA的代谢产物高香草酸(HVA),二羟苯乙酸(DOPAC)含量减少^[11]。

1.2 阿扑吗啡(APO)模型 APO属于外源性多巴胺受体(DR)DRD1和DRD2受体激动剂之一,主要通过增强黑质-纹状体内DA系统功能从而诱导动物出现舔、嗅、咬等刻板动作以及旋转行为。APO还可以影响动物边缘系统使其出现特殊的攀爬行

为(大鼠大部分时间四肢均攀附于垂直的网笼栏杆上,较少回到笼底)。APO模型鼠纹状体DA,5-HT升高,HVA,DOPAC减少,DRD2 mRNA,5-HT_{2A}受体蛋白,mRNA及色氨酸羟化酶2蛋白表达升高^[12-13]。王树霞等^[14]认为TD是由于“外风侵袭,肝风内动”,外风引发内风,在治疗方面强调肝、肺同时调理,采用祛风止动方,该方可以有效缓解APO所致动物模型的敏感性、兴奋性、探究活动好奇程度。

1.3 DOI造模法 2,5-二甲氧-4-碘苯-2-氨基丙烷(DOI),属于选择性的5-HT_{2A/2C}受体激动剂,可诱导出大鼠头部、肩部抽动、舔食前爪等类似TD临床表现的行为。车立纯等^[15]连续15 d给大鼠腹腔注射DOI后成功诱导大鼠头部出现抽动、口腔运动、舔食前爪等行为,该造模方法最大的特点是大鼠头部高频率的明显抽动,这样容易被识别分辨,可以用来当作判定模型是否诱导成功的重要指征。检测模型鼠脑组织单胺类递质及代谢产物显示DA,HVA,NE升高,5-HT,HIAA,DOPAC降,谷氨酸(Glu)含量升高, γ -氨基丁酸(γ -GABA)含量下降;纹状体、大脑皮质、海马中多巴胺转运蛋白(DAT)分布增加;血中NE,Glu含量升高^[16];综合以上生化指标,原本DA升高,那么其代谢产物理应也随之升高,但结果表明其代谢产物5-HT,HIAA都有所降低,提示TD的发病可能与DA受体敏感性增强(即超敏感)有一定的关系,导致DA系统活动亢进,同时也表明TD发病可能与5-HT功能异常有关。

肖愉箫等^[17]采用该方法造模法成功后,采用中药复方静安口服液进行干预,结果显示该方可以显著降低模型大鼠刻板行为评分、增加模型大鼠糖水偏好、减少悬尾不动时间、强迫游泳不动时间。张梦娇等^[18]通过DOI联合脂多糖造模成功后,并用玉屏风散进行干预,结果显示玉屏风散能显著改善模型大鼠的吃木屑、自咬、摆头等行为,减少模型大鼠血清和纹状体中白细胞介素-6,白细胞介素-1 β ,肿瘤坏死因子- α ,抑制纹状体Toll样受体(TLR)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号激活达到抗抽动的目的。

2 神经毒素诱导模型

2.1 亚氨基二丙腈(IDPN)模型 IDPN是一种中枢神经毒素,其造模的机制主要是破坏了锥体外系的DA系统,使DA长期处于低浓度状态,使造模大

鼠在生长发育过程中出现DR的超敏感,导致出现抽动行为。杜淑娟等^[19]采用该造模方法不仅可以诱发大鼠过度兴奋、探究、旋转行为、异常跑跳、头颈部上下侧摆等刻板运动,还可以诱发连续的嗤鼻、抬举上肢的行为,这种异常行为与TD患儿喉部发声、耸肩极为相似。模型鼠脑组织病理切片显示神经元数目明显减少,免疫组化观察发现大脑海马区CA2区锥体细胞排列紊乱,数量减少,大量细胞出现核固缩坏死呈病理性改变。李亚群等^[20]对动物实验中采用IDPN剂量进行了对比探讨研究,结合其他课题组对不同剂量造模后的表现进行总结^[21-23]。

高汉媛^[24]采用该造模方法,观察到模型大鼠纹状体神经元细胞萎缩,纹状体DA含量下降,血浆中HVA的含量降低,课题组认为TD的病理因素为痰、火、风,病机为痰火引动肝风,上扰心神,采用菖蒲郁金汤干预后神经元细胞数量有所增加,体积有所增大,DA含量升高,HVA含量降低。景晓玉等^[25]将具有平肝息风、化痰止痉的止抽汤干预IDPN大鼠模型后,观察到止抽汤组大鼠纹状体DRD1的mRNA表达明显高于模型组。IIDA等^[26]研究报道IDPN可下调纹状体DA受体DRD1 mRNA表达,进而通过反馈性地增加DRD1对DA的摄取,增强皮层兴奋性,从而导致抽动症状的出现。杨德爽等^[27]课题组采用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗肝风亢动型的患儿临床疗效确切,检测模型大鼠纹状体DRD2的表达,西药硫必利和柴胡龙骨牡蛎汤对DRD2表达无影响,得出该方对TS的治疗与DRD2并无确定调节作用结论。

2.2 6-羟基多巴胺(6-OHDA)模型 6-OHDA的结构与儿茶酚胺类似,是儿茶酚胺的羟基化衍生物,属于多巴胺神经元变性的神经毒剂,主要应用帕金森动物模型的创建,较少应用于TD模型。最早的文献报道施卫星等^[28]参照大鼠脑立体定位图谱将6-OHDA液注入脑池,研究其行为改变,出现了类似TD样的动作,其原理与IDPN造模方法一致即通过损害脑内的DA系统,产生快速和持久的降低DA浓度的效应,导致动物出现DA超敏现象。该造模方法最需要注意的是因操作失误损伤黑质而需要与帕金森模型相鉴别。

3 兴奋性氨基酸失调TS模型

在哺乳动物的中枢神经系统中还广泛存在氨基酸类的神经递质,具有重要的生物学作用,可以分为兴奋性氨基酸递质(EAA)和抑制性氨基酸递质

(IAA)两大类。EAA包括Glu,天冬氨酸(ASP),IAA主要是 γ -GABA。EAA可通过与相应受体结合从而参与中枢神经系统信息传递,Glu通过N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体参与对纹状体刻板行为的调节,并影响纹状体DA释放^[29-30]。有研究者将Glu直接注入大鼠纹状体可诱导大鼠出现旋转行为,可能的机制是Glu作为内源性的兴奋毒素,其含量增加对神经细胞产生毒性作用,损伤中枢神经细胞所致^[31]。

张雯等^[32]将中医学阴阳理论与EAA和IAA递质间相互作用的关系作类比,阴阳理论把“阴平阳秘”作为机体的理想状态,EAA和IAA递质则通过相互协同作用或拮抗作用,调节递质的释放量,来有效的调节正常生理功能即“阴平阳秘”状态,有学者提出增加细胞兴奋与抑制之比(E/I ratio)是神经精神类疾病发病机制的基础。高国财等^[33]认为TS的核心病机出“气机失常、升降失调”,用升清降浊制动颗粒能够改善TS大鼠运动行为、刻板行为、动物中枢兴奋性及协调性,并且观察到模型大鼠较之空白组脑组织GABA含量显著降低,Glu,ASP含量显著升高,经中药干预后GABA含量升高,Glu,ASP含量降低,由此推断其作用机制可能是通过调节脑内EAA和IAA平衡实现。王佳^[34]采用具有滋阴潜阳,平肝熄风的文静汤也得到相似的结论,并在显微镜下观察到文静汤干预后的纹状体的形态、结构均恢复较好,排列比较规则,浸润组织间的炎性细胞及发生坏死的神经元细胞跟模型组比较有所减少。

4 自身免疫TS模型

研究发现链球菌感染可以诱发抽动和强迫症状,并与儿童注意、情绪紊乱有关,由此提出了链球菌感染的与儿科自身免疫紊乱有关的神经精神疾病(PANDAS)的概念,即在某种特定因素下感染了A族 β 溶血性链球菌,然后机体针对链球菌感染产生了某些抗体,但是这些抗体在能够识别中枢神经系统内特别是基底节区的某些自身蛋白的同时,也激活了针对这些自身蛋白的免疫反应,导致患儿脑内产生了自身免疫性炎症反应,患儿便出现了TS的临床症状^[35-36],临床中发现过敏性鼻炎,哮喘与抽动患儿有明显的相关性是为佐证。神经免疫学说与中医“伏邪致病”学说一致,感染链球菌当时没有发病,但是遇到其他诸如情志刺激等其他诱因后可出现本病的临床表现。同时发现多数PANDAS患者的血清中存在能够识别中枢神经系统表位的自身

抗体,也印证了该假说的成立。抗核抗体(ANAb)就是这类自身免疫反应的产物,已有研究证实了TS患者血清的ANAb滴度明显高于健康正常人群,并且滴度与TD的严重程度呈正相关。赵萌等^[37]参照Taylor的制作步骤^[38]将含高浓度的ANAb难治性TS患者血清注入大鼠纹状体内成功的复制出TS的特征性抽动症状,表现出DA水平升高和DAT表达降低^[39]。其具体造模方法为常规使用10%水合氯醛($400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉后将大鼠固定于立体定向仪上,在纹状体三维定点处(前囟前2.0 mm,正中左右4.0 mm,颅下7.0 mm)用大鼠实验骨钻进行颅骨钻孔,植入脑部灌注装置,尾端通过导管连接微量注射泵,泵内充满TS患者血清(质量浓度为 $24.47\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),空白组内含磷酸盐缓冲液(PBS)液将微量注射泵埋置背部皮下,缝合伤口^[37]。造模全程严格遵循无菌手术原则,以防止因感染导致造模失败,并且全程注意温度恒定。此造模方法因使用了植入式微量渗透泵及脑部灌注装置较刘秀梅等^[40]、李继君等^[41]的方法,步骤简单,更加安全稳定。李继君课题组将“病”和“证”结合起来建立了四种中医类型的TS模型动物。他们采用临床上常见TS患儿的4种证型(心肝亏虚证、肝肾阴虚证、痰瘀阻窍证、脾虚肝亢证)血清进行造模,发现各证型血清中抗神经抗体的浓度较健康儿童组明显升高,但各证型间的浓度在统计学上无意义,成功复制TS样的刻板行为,并采用宁动颗粒干预结果显示对心肝亏虚证TS模型的改善效果最好。

5 分离综合征模型

该模型是通过单独笼养形成的。模型鼠较群养鼠表现出更频繁的分离特有行为,如头部或肢体抽动,旋转,攀爬等重复行为,发声,抓咬等攻击行为^[42]。随着TD的发病率越来越高,患儿所处的家庭环境(如单亲家庭、留守儿童)、教育环境(老师、同学的歧视嘲笑)、饮食结构的改变是否对TD的发病以及严重程度起到作用逐渐引起学者的关注^[43-44]。该实验模型部分模拟了人类行为学及神经生化表现。同时,改变饲养方法使用缺乏色氨酸或苯丙氨酸过量的喂养方式导致模型鼠分离行为加重。提示TD的发生是包括环境、心理、饮食在内的各种因素综合造成的。可以尝试在其他成熟模型的基础上进行二次造模,例如采用IDPN造模法后再采用单笼饲养的方法同时改变饮食结构,这样的造模可能更贴近于临床现状。

6 硝普钠(SNP)诱导模型

刘健^[45]采用雄性成年大鼠,常规腹腔麻醉,一侧脑室注射硝普钠($5, 10, 20\text{ }\mu\text{g}$),大鼠出现了TD样的刻板行为,在一定范围内成剂效关系。很多研究证明动物的刻板行为受到一氧化氮(NO)的调节,尤其参与调节中枢DA的释放,而脑室直接注射SNP(NO的前体物质)成功复制TS模型,且在大鼠脑内纹状体、脑干和大脑皮层中NO的含量明显增高,证明了NO与TS的直接关系。其原理可能SNP是通过NO介导的某种机制,刺激纹状体大量释放DA,使大鼠出现TS样刻板行为增加。

以上模型为目前国内主要的TD/TS模型,其具体的建模方法及其优缺点的比较详见表1。在这里特别指出的是临床上TD患儿在性别上有着显著差异,男性要明显多于女性,在近五年的文献中很多造模方法中都选择雄性大鼠,但雌雄性是否对模型以及干预方式有影响还需做更多的专门研究。随着对TD的研究逐步深入和各种技术的突破,出现多种指向性更加精确的模型,造模机制明确、表现多样,可根据研究者的不同需要针对性的进行造模,例如转基因模型鼠^[46-48],但由于其造模方法价格昂贵、技术要求较高,因此还没有广泛的普及开来。在现有的文献报道中还未看到有学者采用基因诱导改变的模型研究中药对TD干预效果,在此不做赘述。

7 总结与展望

姜俊爽等^[49]对近5年的中药复方治疗TD进行Meta分析显示中药复方取得了同西药一样的治疗效果。虽然中药治疗TD效果明确,但对TD的具体干预机制仍不清晰。临床上长时间实时测定大脑各种神经递质释放有着诸多技术上的困难,因此借助于动物模型的建立可以充分了解相关神经递质的合成、释放、再摄取、受体以及上述过程中参与的各种酶的活性,以期探明TD的发病机制,对更新治疗理念与方案有着很大的帮助。除此之外,人类TD的临床症状复杂且多变,目前除了公认神经递质失衡学说外,还有遗传、自身免疫、社会环境、心理因素、饮食结构等复杂因素共同导致发病,所以至今还没有一种动物模型可以综合各个致病因素完美的复刻出人类TD,特别是发声性的抽动。评判动物模型成功与否的标准则也仅仅是从行为变化进行量化评判^[50],带有一定的主观性。中医药对TD研究多建立在临床上已经获得确切疗效的方剂之上,然后再进行动物实验,进一步阐明中药复

表 1 常见 TD 动物模型的比较
Table 1 Comparison of common TD animal models

造模类型	造模方法	优点	缺点
AMP 模型	3 mg·kg ⁻¹ 或 6 mg·kg ⁻¹ , 单次腹腔注射 ^[8] ; 或 50, 100, 200 μg 脑室注射 ^[41]	可模拟出患儿不随意活动增加的行为(暂时的自主活动增多、好斗、易激惹)	模型持续时间短暂
APO 模型	雄性小鼠, 2 mg·kg ⁻¹ , 单次颈部皮下注射 ^[11]	可模拟出患儿运动过度、刻板运动、环境适应困难等	模型持续时间短暂
IDPN 模型	低剂量 150 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ^[21]	一般无死亡, 刻板动作及自主行为增多	病理学, DA 含量变化不明显
	中剂量 300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ^[22]	刻板动作及自主行为增多较为显著, 有病理学形态的改变	有一定的死亡率, DA 含量变化不明显
	高剂量 350 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ^[23]	一般情况较差, 刻板动作及自主行为显著增多	死亡率高, 病理学形态改变明显, DA 含量无明显变化
	将 IDPN 溶于生理盐水, 按照上述剂量腹腔注射, 每日 1 次, 连续 7 d	方法简单易行, 成功率高; 建模时间短, 模型维持时间长(保持 2~3 个月), 表现摆头、旋转、舞蹈样运动等全身性抽动	综合中剂量最优, 为国内研究 TD 发病机制造模中选择最多的动物模型
DOI 模型	多采用长程给药造模, 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 腹腔注射, 连续 15 d 或 20 d ^[15-16]	造模方法简单易行, 成功率高; 以口爪运动、自咬等头面部和口部局部抽动为主	造模时间长, 模型维持时间短, 其应用较为局限
谷氨酸模型, SNP 模型, 6-PHOD	常规腹腔注射麻醉, 在立体定位脑室的基础上上注射 Glu ^[31] , SNP ^[45] , 6-PHOD 将直接注入大鼠脑室。具体剂量需进一步深入比照研究 ^[28]	直接作用于靶器官, 相对于腹腔注射造模更加具有针对性, 行为学改变稳定且持久, 也适用于神经元保护性治疗的研究	操作技术难度大, 为创伤性的造模方案, 有一定的感染几率, 重复性不高; 6-PHOD 模型难以与帕金森模型区分
分离综合征模型	单笼饲养 ^[42]	可模拟环境、心里、饮食等因素	饲养周期不明确
自身免疫模型	采集 TS 患者静脉血分离出的上清液, (采用高浓度最高者), 经微量注射泵注射大鼠脑内纹状体区域 ^[37]	表现效度良好, 除能模拟刻板行为, 还可表现出发声性抽动; 尽可能的还原了 TS 脑内微环境的变化, 维持时间长久	TS 患者血清样本的收集较为局限; 操作技术难度大; 重复性较差
基因工程模型	通过对某一片段的基因实行基因替换、增减可以在 TS 发病的不同环节更好的模拟 TS 发病的行为学及生理病理改变, D1CT-7 模型 ^[46] , DAT-KD 模型 ^[47] , Dtsz 突变仓鼠模型 ^[48]	造模机制明确、表现多样, 靶点控制精准, 可降低药物造模造成的其他副作用, 主要用于研究 TS 的发病机制	基因模型部分模拟而无法做到同时模拟 TS 患者所有的病症特点, 且因技术难度较高, 价格昂贵, 没有广泛应用

方的作用机制,做到知其然也要知其所以然。中医学者在治疗 TD 方面进行了不断的尝试,不同医家对本病的认识角度不同,则出现了不同的病因病机^[51-52],采取的治则当然也就不同,选方用药更是难以统一。因此,在中医药干预的动物实验中,如果还是直接选用现有的动物模型则无法体现出中医辨证论治的特点,也没有凸显出不同医家对本病的认识和理解,也不能宏观的对本病进行综合治疗,难以取得理想稳定的效果,所以应当建立起以西医之“病”结合中医之“证”的“病证结合”的动物模型,在现阶段要做到结合课题研究目的、综合考虑到各造模方法的优劣势并结合临床实际情况,针对性的选择恰当的动物模型,例如从免疫病因学的角度测

定中药对细胞因子相关指标的影响,可能选择自身免疫的模型更为贴近真实情况,研究氨基酸类神经递质的对 TD 的影响可选注射 Glu 的方法,研究中药影响神经营养因子的对神经元突触可塑性等相关课题选择神经毒性的造模方式更为妥帖。今后可尝试采用基因诱导的模型进行更加精准的机制研究,才能更好的揭示中医药治疗 TD 的机制,从而使中医药在 TD 治疗领域的优势得到更广泛的应用。

[参考文献]

[1] 李楠,白晓红. 中西医治疗儿童抽动障碍研究概况[J]. 中国中西医结合儿科学,2019,11(1):36-40.
[2] EAPEN V, CAVANNA A E, ROBERTSON M M. Comorbidities, social impact, and quality of life in

- tourette syndrome [J]. *Front Psychiatry*, 2016, doi: 10.3389/fpsy.2016.00097.
- [3] PAGLIAROLI L, VET B, ARÁNYI T, et al. From genetics to epigenetics: new perspectives in tourette syndrome research [J]. *Front Neurosci*, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00277.
- [4] CAVANNA A E. Gilles de la Tourette syndrome as a paradigmatic neuropsychiatric disorder [J]. *CNS Spectr*, 2018, 23(3):213-218.
- [5] 王舒雅,叶新华,陈虹,等.兰州市区6~13岁学龄期儿童注意缺陷多动障碍的患病率及相关因素分析[J]. *实用临床医学*, 2015, 16(5):90-95.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 图雷特综合征的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(9):635-638.
- [7] 杨娜,马融,胡思源,等.评价抽动宁胶囊治疗小儿多发性抽动障碍脾虚痰聚证有效性和安全性的分层区组随机、双盲双模拟、三臂平行对照、多中心、III期临床研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(16):3100-3106.
- [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, 33(11):5061-5065.
- [9] SWERDLOW N R, KRUPIN A S, BONGIOVANNI M J, et al. Heritable differences in the dopaminergic regulation of behavior in rats: relationship to D2 like receptor G-protein function [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31:721-729.
- [10] STEED E, JONES C A, MCCREARY A C. Serotonergic involvement in methamphetamine-induced locomotor activity: a detailed pharmacological study [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1):9-19.
- [11] 祖娜,陈光耀,方锦颖,等.多发性抽动症中医药动物实验研究现状及评价[J]. *医学综述*, 2017, 23(17):3460-3463, 3468.
- [12] MULLER-VAHL K R, MEYER G J, KNAPP W H, et al. Serotonin transporter binding in tourette syndrome [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 385(2):120-125.
- [13] LV H, LI A, LIU F, et al. Effects of gastrodin on the dopamine system of tourette's syndrome rat models [J]. *Biosci Trends*, 2009, 3(2):58-62.
- [14] 王树霞,吴敏,周亚兵,等.祛风止动方对阿扑吗啡诱导抽动障碍大鼠行为学的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(6):95-98.
- [15] 车立纯,刘秀梅,衣明纪.抽动障碍动物模型的行为学研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(12):1273-1276.
- [16] 姚阳. Tourette综合征动物模型脑内5-羟色胺和多巴胺系统相互作用的研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2006.
- [17] 肖愉箫,万滨.静安口服液对DOI致抽动症模型大鼠行为学的影响[J]. *药学研究*, 2018, 37(6):322-324, 355.
- [18] 张梦娇,王春艳,黄亚若,等.玉屏风散对抽动模型大鼠的影响[J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(3):166-170.
- [19] 杜淑娟,彭贝如,程树军,等.抽动-秽语综合征动物模型的建立和评价[J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(3):23-25, 84.
- [20] 李亚群,阎兆君,金枝,等.关于不同剂量IDPN诱导TS大鼠模型的探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(10):2442-2443.
- [21] 张如意,张丽,艾厚喜,等.金童颗粒治疗拟抽动秽语综合征模型大鼠的药理机制研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(10):910-912.
- [22] 崔霞,卫利,吴力群,等.健脾止动汤对多发性抽动症模型鼠自主活动的影响及其作用机制的研究[J]. *北京中医药大学学报:中医临床版*, 2011, 18(1):1-4.
- [23] 王道涵,王素梅.健脾止动汤对多发性抽动症模型小鼠纹状体多巴胺及其受体含量的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 35(7):452-455.
- [24] 高汉媛.自拟菖蒲郁金汤对多发性抽动症模型大鼠单胺类神经递质及多巴胺系统的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2017.
- [25] 景晓玉,王渝评,唐彦.止抽汤对抽动障碍模型大鼠抽动行为及纹状体多巴胺的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3):585-586.
- [26] IIDA K, IWATA E, ASANUMA M, et al. Effects of repeated cyclosporin A administration on iminodipropionitrile-induced dyskinesia and TRE/CRE-binding activities in rat brain [J]. *Neurosci Res*, 1998, 30(2):185.
- [27] 杨德爽,孟州令,国文文,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对多发性抽动症模型大鼠行为学和多巴胺系统的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1):76-79.
- [28] 施卫星,金国章. L-千金藤立定对大鼠旋转行为的作用[J]. *中国药理学报*, 1984, 5(4):222-225.
- [29] SINGER H S, MORRIS C, GRADOS M. Glutamatergic modulatory therapy for Tourette syndrome [J]. *Medical Hypotheses*, 2010, 74(5):862-867.
- [30] MARTINS G J, SHAHROKH M, POWELL E M. Genetic disruption of met signaling impairs GABAergic striatal development and cognition [J]. *Neuroscience*, 2011, 176:199-209.
- [31] MUELLER P J, MISCHER N A. Selective enhancement of glutamate-mediated pressor responses

- after GABA (A) receptor blockade in the RV- LM of sedentary versus spontaneous wheel running rats [J]. *Front Physiol*, 2012, 3(12): 447-455.
- [32] 张雯, 崔霞, 于文静, 等. “阴阳平衡”与多发性抽动症氨基酸类神经递质调控的相关性[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(2): 275-277.
- [33] 高国财, 郑宏, 卢婷婷, 等. 升清降浊制动颗粒对多发性抽动症模型大鼠脑组织内 GABA、Glu、ASP 含量影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 105-108.
- [34] 王佳. 文静汤对抽动障碍小鼠模型行为学及氨基酸类神经递质的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [35] SPINELLO C, LAVIOLA G, MACRI S. Pediatric autoimmune disorders associated with streptococcal infections and tourette's syndrome in preclinical studies [J]. *Front Neurosci*, 2016, doi: 10.3389/fnins.2016.00310.
- [36] HOEKSTRA P J, DIETRICH A, EDWARDS M J, et al. Environmental factors in tourette syndrome [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(6): 1040-1049.
- [37] 赵萌, 刘钊, 邓佳卉, 等. 抽动秽语综合征自身免疫动物模型的建立及评价[J]. *空军医学杂志*, 2019, 35(3): 206-208, 232.
- [38] TAYLOR J R, MORSHED S A, PARVEEN S, et al. An animal model of tourette's syndrome [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(4): 657-660.
- [39] LI J J, LI Z W, LI A Y, et al. Abnormal expression of dopamine and serotonin transporters associated with the pathophysiologic mechanism of tourette syndrome [J]. *Neurol India*, 2010, 58: 523-529.
- [40] 刘秀梅, 王玉玮, 初清. 纹状体内微量灌注 Tourette 综合征患者血清对大鼠刻板行为的影响[J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24(1): 69-71.
- [41] 李继君, 汤海霞, 尹文静, 等. 宁动颗粒对不同中医证型抽动—秽语综合征模型大鼠刻板行为的影响[J]. *中国中西医结合杂志* 2013, 33(8): 1112-1115.
- [42] ESSMAN W B, ESSMAN F J. Comparative features of an animal model for behavioral and neuro chemical change [J]. *Adv Neurol*, 1982, 35: 227-232.
- [43] 吴元贞, 郑毅, 崔永华. 抽动秽语综合征患者父母的情感表达及其对患者治疗效果的影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(5): 307-310.
- [44] 黄国强, 梁斐, 陈健萍, 等. 习惯逆转训练和心理干预通过网络途径治疗抽动障碍的疗效比较[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(13): 27-30, 61.
- [45] 刘健. 脑室注射硝普钠对大鼠刻板行为的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(7): 584-586.
- [46] NORDSTROM E J, BURTON F H. A transgenic model of comorbid tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(6): 617-625.
- [47] BERRIDGE K C, ALDRIDGE J W, HOUGHARD K R, et al. Sequential super stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourettes [J]. *BMC Biology*, 2005, 3: 4-6.
- [48] LEEKMAN J F, BLOCH M H, SMITH M E, et al. Neurobiological substrates of tourette' disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010, 20: 237-247.
- [49] 姜俊爽, 王雪峰, 张秀英, 等. 复方中药治疗儿童抽动障碍随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2019, 11(4): 333-339.
- [50] DIAMOND B I, REYES M G, BORISON R. A new animal model for Tourette syndrome [J]. *Adv Neurol*, 1982, 35: 221-225.
- [51] 潘丹萍, 陆相朋, 梁瑞星, 等. 儿童抽动障碍中医证素规律研究[J]. *中医研究*, 2018, 31(3): 68-71.
- [52] 战晓玲, 李沧海, 姜廷良. 表证模型研究概况与展望[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19): 213-220.

[责任编辑 周冰冰]