

基于脑-肠轴理论探讨针灸治疗抽动障碍作用机制

范伟铭, 鲍超, 李建兵

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 抽动障碍是一种起病于儿童或青少年期的神经精神障碍性疾病, 临床主要表现为不自主地运动抽动和言语发声。抽动障碍的发病可能与皮质-基底神经节网络功能障碍有关, 其病因复杂, 涉及神经、免疫、内分泌等多个方面。脑肠轴是连接胃肠道与中枢神经系统的神经-内分泌-免疫网络, 脑肠轴功能的紊乱在抽动障碍的发病中扮演着重要角色。目前抽动障碍的临床药物治疗存在不良反应多、易反复发作等局限性, 而针灸治疗作为一种安全、便捷的疗法, 已被证实可以显著改善抽动障碍症状, 但其具体机制尚不清楚。基于中医脑肠联系理论及近年来的国内外研究发现, 针灸可以作用于脑肠轴从而改善抽动症状。文章从脑肠轴理论出发, 分别从改善肠道菌群组成和结构、平衡肠道微生物群落、调节神经通路、调控神经递质的释放、抑制炎症介质的释放、减少HPA轴激素水平的释放等机制综述探讨针灸多层次、多角度治疗抽动障碍的可能性, 以期为临床诊断和治疗抽动障碍提供新思路。

关键词: 针灸; 脑-肠轴; 抽动障碍; 儿童

中图分类号: R246.6

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.026

Exploration of the Mechanism of Action of Acupuncture in the Treatment of Tic Disorders Based on the Brain-gut Axis Theory

FAN Yiming, BAO Chao, LI Jianbing

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: Tic disorder is a neuropsychiatric disorder that begins in childhood or adolescence and is characterized by involuntary motor tics and verbal vocalizations. The onset of tic disorder may be related to dysfunction of the cortico-basal ganglia network, and its etiology is complex and involves multiple aspects such as neurological, immunological, and endocrine. The brain-gut axis is a neuro-endocrine-immune network that connects the gastrointestinal tract to the central nervous system, and dysfunction of the brain-gut axis plays an important role in the pathogenesis of tic disorders. Currently, the clinical drug treatment of tic disorders has limitations such as many adverse reactions and easy to recur, while acupuncture treatment, as a safe and convenient therapy, has been proven to significantly improve the symptoms of tic disorders, but its specific mechanism is still unclear. Based on the theory of brain-gut connection in traditional Chinese medicine and recent domestic and international studies, it is found that acupuncture can act on the brain-gut axis to improve the symptoms of tic disorders. From the theory of brain-intestinal axis, this paper discusses the possibility of acupuncture in the treatment of tic disorders from multiple levels and perspectives to improve the composition and structure of intestinal flora, balance the intestinal microbial community, regulate the neural pathways, modulate the release of neurotransmitters, inhibit the release of inflammatory mediators, and reduce the release of hormone levels of the HPA axis in an overview of the mechanisms, with the aim of providing a new way of thinking for the clinical diagnosis and treatment of tic disorders.

Keywords: acupuncture; brain-gut axis; tic disorder; children

抽动障碍(tic disorders, TD)是起病于儿童或青少年时期的一种神经精神障碍性疾病, 临床以不自主、反复、突发、快速的、重复、无节律性的一个或多个部位运动抽动和(或)发声抽动为主要特征^[1]。根据国外研究发现, TD的发病率为0.3%~1%, 男性发病率比例大于女性, 约为(3~4):1^[2], 一项针对中国儿童抽动障碍的Meta分析显示: 我国儿童TD的总患病率为2.68%, 呈逐年上升的趋势^[3]。有部分患者的症状甚至可以持续到成年, 同时伴有共病和功能损害的严重程度更大, 这易对患者的远期生活质量产

生影响。目前用于治疗抽动障碍的方法主要是药物治疗, 但其需要长期服用且易出现头晕、嗜睡等不良反应。针灸作为一种安全性高、不良反应少的治疗方式, 临床可以改善TD患儿的抽动症状, 但其作用机制尚不明确。本文将从脑肠轴视角探讨针灸治疗抽动障碍的疗效机制, 以期为临床诊治和研究抽动障碍提供新思路。

1 脑-肠轴理论

肠道与大脑之间的双向通信及相互影响的过程中, 脑肠轴扮演着至关重要的角色。

基金项目: 江苏省中医药管理局项目(ZT202204); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX24_1000); 南京中医药大学自然科学基金科学项目(XZR2021002)

作者简介: 范伟铭(1999-), 女, 江苏江阴人, 医师, 硕士在读, 研究方向: 针灸治疗儿童神经发育障碍疾病。

通讯作者: 李建兵(1971-), 男, 江苏如东人, 教授、主任中医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 针灸治疗儿童神经发育障碍疾病。

脑-肠轴是中枢神经系统和胃肠道之间实现双向交流作用的信号通路,主要由神经内分泌、免疫和神经元通路介导^[4]。在肠道-大脑信号传递的过程中,肠道可以通过迷走神经(VN)和脊髓中的自主神经系统(ANS)直接向大脑发出信号,进行信息交换;除此之外,肠道内的肠神经系统(ENS)也可以间接实现肠道和大脑的双向互动^[5]。ENS由黏膜下及肌间两种主要神经丛构成,ENS可以通过肌间神经元向交感神经节传递信息,以此实现与中枢神经系统(CNS)之间的交流。同时,外周初级传入神经元会沿着脊髓及迷走神经途径,将感觉信息传递至中枢^[6]。肠道内的异常信号会通过肠道神经传递到大脑,影响大脑正常生理功能,反之,大脑也能够通过脑肠轴调节肠道。

中医学虽然没有脑肠轴的概念,但已有许多对脑肠间联系的相关认识。早在《伤寒论》中就有相关叙述:“不大便五六日,上至十余日……独语如见鬼状。若剧者,发则不识人,循衣摸床,惕而不安”“阳明病……胃中燥,大便必硬,硬则谵语”“大便难而谵语者,下之则愈,宜大承气汤”,可见肠道不通,则浊邪瘀阻,蒙蔽脑窍。脑为“元神之府”,主宰人类生命活动,脑功能正常,机体才能正常运转。《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生。”《灵枢·海论》载:“脑为髓之海。”脑主司精神活动,先天之精是化髓充脑的基础。《灵枢·五癯津液别》指出:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗于骨空,补益脑髓。”脑的正常生理活动也依赖后天之精的濡养,水谷精微通过脾胃运化而化生气血,滋养先天。李东垣在《脾胃论》中认为“脾胃虚则九窍不通”,脾胃清阳不升,化源不足,则脑失所养。小肠者,受盛之官。小肠是受盛之官,食物经胃腐熟后传入小肠,小肠通过消化吸收食物,将其转化为人体可接受的精微物质。通过脾气升清上输心肺,化生气血,充养心脉,营养大脑,如《医原》所说:“人纳水谷,脾化精微之气以上升,小肠化糟粕传于大肠而下降。”小肠泌别清浊,将进一步消化的食物残渣下传大肠,大肠以降为顺,其传导功能失常也会导致神志病的发生。

2 抽动障碍发病和脑肠轴关系

抽动障碍发病机制目前最受认可的假说是皮质-基底神经节网络抑制功能的障碍,该回路的抑制功能受到干扰,兴奋性和抑制性的神经传递功能失衡,从而导致运动和发声的控制异常^[7],其发病过程中主要受到神经生物学因素、免疫因素、社会心理因素等影响。

脑肠轴主要依赖神经内分泌系统的调节,通过中枢神经系统、自主神经系统、肠内神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等,实现大脑和肠道之间的双向通信^[8]。脑肠轴功能紊乱,可造成神经、免疫、内分泌系统的失常,进一步推动抽动障碍的发生发展。

2.1 肠道微生物对TD的影响

抽动障碍与肠道微生物的丰度和多样性有关,特别是双歧杆菌可以产生抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA),而GABA的失调又能影响抽动的症状。

最近的研究表明,肠道微生物群在脑肠轴中扮

演着重要角色。人体肠道微生物群是由定植在胃肠道内的大量细菌组成,包括50个细菌门约100~1000种细菌,其中90%以上为拟杆菌门和厚壁菌门^[9]。肠道微生物群的失调会引起中枢神经系统疾病的发生,常虹等^[10]研究发现TD患者与健康人的肠道微生物群存在明显差异,TD患儿肠道微生物的丰度和多样性均下降,与健康组相比,TD患者组的厚壁菌门的相对丰度较低,而拟杆菌门、多枝梭菌属的相对丰度较高。张海娥等^[11]发现肠道菌群失调的2~6岁TD患儿IgA含量明显降低,国外研究^[12]显示,IgA可以直接结合菌群以调控其定植水平。因此,肠道微生物群比例失衡可能参与自身免疫调节导致神经精神症状。WANG等^[13]对TD患者和健康人粪便进行测序,发现TD组双歧杆菌和柯林斯菌属的丰度较健康人显著降低,相反,普雷沃氏菌丰度增加。其中,双歧杆菌可以产生抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA),且GABA的降低与抽动症状严重程度相关。GABA能系统可以维持正常人神经回路功能中所需的兴奋与抑制之间的平衡(E/I平衡)^[14],而由GABA能抑制减少导致的E/I比例增加与TD的发病密切相关^[15],与此同时,有尸检研究发现TD纹状体内GABA能中间神经元数量明显减少,GABA的信号转导失调可能作用于皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)回路从而参与TD的发生发展过程^[16]。

2.2 神经通路和神经递质对TD的影响

TD的发病基础主要与中枢神经递质的紊乱^[17]有关,包括多巴胺、组胺、血清素、去甲肾上腺素(NE)等,部分神经递质由一些肠道细菌产生,激活肠上皮细胞,间接作用于周围的ENS对大脑产生影响^[18]。

胃肠道受肠神经系统(ENS)和自主神经系统(ANS)调控,其中迷走神经(VN)上的信号传输是CNS和胃肠道双向通信的基础^[19]。已有研究证明^[20],植入迷走神经刺激器能够改善抽动总评分以及运动和发声抽动频率,通过对迷走神经进行电刺激,可以实现直接调节传入内感受信号。BAO等^[21]对TD患者使用联合物理治疗,发现治疗前TD组中与神经发育障碍相关的多个肠-脑神经递质模块显著增加,包括组胺降解,多巴胺降解和DOPAC合成。与治疗前相比,治疗后上述神经递质的代谢途径均有所降低。XI等^[22]研究显示,多巴胺受体拮抗剂(DRA)可以增加肠道微生物群的多样性和菌群丰度,DRA作为治疗TD的一线用药,可以有效缓解患者的抽动症状,由此推断,DRA可能通过改变肠道菌群改善抽动症状。一项粪移植(FMT)的实验^[23]发现,调节肠道菌群和调控血清5-羟色胺(5-HT)水平可以有效减轻TD小鼠模型中的抽动严重程度。5-HT对胃肠道有重要调控作用,在人体中,5-HT分布在肠道神经元中,并经肠嗜铬细胞(ECs)、黏膜肥大细胞和脊髓神经元合成,可以作用于胃肠道中迷走传入纤维上的受体,将信息从肠神经系统传递到CNS^[24-25]。组胺神经元位于下丘脑后部,可以表达合成组胺的组氨酸脱羧酶(HDC),胃肠道中的乳酸杆菌能够直接释放组胺,肠道微生物群代谢的组胺又可以进一步激活组胺受体,组胺受体的浓度和分布对神经变性疾病的发展有很大的影响^[26-27],已有遗传学研究发现家族中TD发病率高的原因可能与

HDC基因中一种罕见的显性突变有关^[28]。肖光华等^[29]研究显示,TD患者血清NE含量高于对照组,国外研究证明^[30],肠道微生物群会影响肠道内去甲肾上腺素的水平,在体内NE的合成或代谢中发挥关键作用。

2.3 免疫因素对TD的影响

国内外有学者认为,TD是一种由免疫功能失调诱导的神经发育障碍。

脑肠轴调控免疫途径参与神经发育过程。免疫通路密切参与早期神经发育过程,包括神经回路的形成和完善。全身免疫途径和神经炎症的高反应性可能是抽动障碍发生的原因之一。肠道免疫系统是人体最大的免疫系统,在正常生理状态下,人体的肠道微生物群能够通过直接或间接方式对T淋巴细胞进行调节^[31-32],进而促使Th细胞和Treg细胞分化,以此来保持炎症反应与免疫耐受之间的动态平衡,从而调节机体免疫系统,促进免疫平衡,而在肠道菌群失调的情况下,肠道免疫系统也会受到影响,出现T细胞亚群的紊乱,由菌群失调引发的肠道炎症会进一步诱导炎症因子包括IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 以及其他免疫因子的释放,并破坏上皮细胞间的紧密连接,从而损害肠道血管屏障(GVB)和血脑屏障(BBB)完整性^[33]。肠道通透性增加和中枢神经系统屏障的破坏,又使得炎症因子和神经毒素进入脑组织,进一步地引发神经炎症,导致大脑的发育缺陷。侯晓君等人的研究发现,TD组患儿血清中的IFN- γ 浓度上升,TD患儿的发病与Th淋巴细胞及其亚群的平衡失调密切相关,过敏或感染等病因可能通过影响机体Th淋巴细胞的功能,产生异常的免疫应答^[34]。TD模型大鼠表现出细胞因子的异常表达,其中血清和纹状体中的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显提高^[35]。一项Meta分析结果表明,TD患者的促炎细胞因子水平升高,CD₄T细胞水平升高,CD₈T细胞水平降低,且与健康对照组相比,TD患者外周血中的TNF- α 和IL-6水平显著升高,这提示肠道菌群失调可以通过调控T细胞的分化和稳态,使T细胞亚群失衡,促使炎症因子水平改变,进而影响抽动障碍的发病^[36]。与此同时,免疫通路也在神经回路的形成和完善中扮演着重要角色。作为常驻于CNS的一种免疫细胞,小胶质细胞的定植和成熟与神经免疫串扰相关^[37],WANG等^[38]的研究证实,小胶质细胞的过度活化会造成脑内纹状体多巴胺神经元持续的炎症损伤,从而驱动抽动行为的产生,短链脂肪酸可以通过血脑屏障,减少小胶质细胞的活化,进而减轻局部炎症反应,ERNY D等^[39]提出肠道微生物群调节着小胶质细胞的成熟和功能,这为肠道微生物群可以活化小胶质细胞影响CSTC回路促使TD的产生提供了另一种可能。然而,肠道微生物群失调通过调控免疫系统参与抽动障碍神经炎症损伤的具体发病机制仍需进一步研究探讨。

2.4 内分泌因素对TD的影响

抽动障碍可能与肠道微生物群紊乱导致的HPA轴过度激活有关。

肠道微生物通过内分泌途径对下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴进行调控,进而改变皮质-纹状

体-丘脑皮质回路,影响大脑功能。HPA轴是一条神经内分泌轴,涉及多种行为响应,包括学习和记忆,并对自主活动、情绪状态等产生影响。HPA轴通过促进下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),激发应激响应。这一过程促使垂体前叶合成及释放促肾上腺皮质激素(ACTH),进而驱动肾上腺皮质分泌糖皮质激素,如皮质醇或皮质酮(CORT),从而改变肠道屏障完整性。皮质醇浓度是应激反应的生物标志物之一,Corbett的研究发现,患有TS的儿童表现出更高水平的焦虑,这与皮质醇水平呈负相关。此外,TS患者在夜间的皮质醇水平较低^[40],另有研究表明,TS患者在应对急性应激原时表现出更大的HPA轴激活,CRH、ACTH和皮质醇水平更高^[41]。国内动物实验研究结果显示,在TS实验组大鼠与对照组大鼠的比较中,观察到下丘脑及血清中的CRH、ACTH、CORT的浓度显著增高,这提示TS大鼠可能出现了HPA轴功能增强的情况,进一步表明HPA轴功能异常与TS发病机制有关^[42]。肠道微生物群可以调节HPA应激反应并通过HPA轴影响皮质酮(CORT)的产生。Crumeyrolle-Arias M的研究报道,无菌大鼠在旷场实验下血清皮质酮(CORT)浓度比无特定病原体大鼠高2.8倍,肠道微生物群的缺失会增强无菌大鼠的焦虑样行为,这可能与过度激活HPA轴,释放肾上腺皮质激素,影响大脑中参与应激和焦虑调节的多巴胺分泌有关^[43]。由此可知,肠道微生物失衡可导致HPA轴激素水平升高,这种增加直接破坏了肠道黏膜屏障的完整性,并触发炎症反应,激活状态下的免疫细胞会释放炎症相关因子如IL-6、TNF- α 及IL-1 β ,其水平的提升进一步引起HPA轴的过度活化和皮质醇的分泌增加^[44-45]。

3 针灸基于脑肠轴治疗TD的作用机制

肠道微生物群失调会通过直接或间接的方式影响中枢神经系统,进而加重TD。而针灸可以调节肠道微生物群的多样性及其组成,在神经、内分泌、免疫等方面调整机体状态,改善TD症状。因此,调节脑肠轴的平衡可能是针灸治疗TD的潜在机制。

3.1 针灸改善肠道菌群组成和结构

针灸在改善肠道菌群组成和结构方面有显著作用,这有助于进一步深入研究针灸治疗抽动障碍的机制。

研究表明,针灸可以有效调节肠道微生物群的丰度和结构,从而恢复机体稳态^[46]。正常生理情况下,肠道微生物群与人体共生,有助于宿主保持肠道微环境的平衡,从而确保机体维持在一个健康的状态中。一旦肠道微生态失衡,肠道微生物群的多样性和丰度下降,稳定性降低,抗定植能力减弱,导致菌群比例失调。针灸治疗能显著提升肠道菌群的多样性和有益菌群的比例,进而有效调节肠道菌群平衡。司原成及其团队的研究成果显示,针灸有助于平衡肠道微生物群落,并修复异常的菌门结构丰度,针灸通过调节物质变化传递信号连接脑肠轴^[47]。常虹等^[10]研究采用针刺联合小儿推拿治疗,观察到TD组治疗后与治疗前相比,患儿肠道菌群OTU数目及Chao1、Sobs、Ace、Shannon指数升高,这提示肠道菌群丰富度与多样性提高,肠道菌群失调状态改善,

且逐渐趋向于健康儿童组,表明针刺结合小儿推拿可能通过脑肠轴调节肠道微生态发挥治疗TD作用。王紫玄对TD组、健康组进行针刺联合推拿治疗,分别对治疗前及治疗后的粪便标本进行16 s 扩增子测序,研究结果显示,治疗前TD患者组与健康对照组在菌群结构上存在显著差异。治疗后,TD患者组的厚壁菌门相对丰度有所增加,而变形菌门的相对丰度则有所减少,均与健康儿童趋近^[48]。

3.2 针灸调控神经通路和神经递质

针灸可以作用于神经通路,调控中枢神经递质的释放,从而恢复神经系统的正常与稳定。中枢神经系统递质的失衡,包括5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、氨基酸等^[49],引发皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)回路的功能障碍,是抽动障碍发生的核心原因。方春风等^[50]通过观察针刺对抽动障碍大鼠运动行为、刻板行为及神经递质的影响发现,针刺治疗组大鼠血清和纹状体中NE、DA浓度降低,差异均有统计学意义,与模型组相比,针刺组大鼠在治疗1、2、4周的刻板行为、运动行为评分均有所下降,抽动症状较模型组明显改善。张梦娇^[51]采用熄风止痉针刺法治疗多发性抽动症模型大鼠,在评估运动与刻板行为时发现,针刺治疗组大鼠的评分相比模型组显著降低,在对血清和脑内纹状体等生物标志物进行检测时,发现针刺能够降低抽动大鼠体内DA水平,调节多巴胺受体(DR)水平,抑制DA系统过度活跃,降低DR受体敏感性,同时提高 γ -氨基丁酸(GABA)含量,抑制谷氨酸(GLU)受体-NMDAR的表达,疗效显著。张瑶等^[52]通过针刺联合安神止抽颗粒对TD患者进行治疗,并使用ASIA神经功能评分来对比患者感觉和运动功能变化,发现患者治疗后外周血中的DA、5-HT、NE、谷氨酸(GLU)、天冬氨酸(ASP)含量均较治疗前降低,感觉评分和运动评分均显著升高。综上,抽动障碍的发展可能与神经递质的紊乱相关,针刺可以通过调节神经递质释放的水平和受体的表达,改善神经功能,恢复基底神经节回路的正常运转,从而缓解TD患者的抽动症状,达到治疗效果。

3.3 针灸抑制炎症状态

抽动障碍患者存在免疫功能障碍,T淋巴细胞的紊乱会诱导炎症因子的释放,使机体免疫功能失衡。针灸能够通过调控体内免疫细胞的分化及炎症介质的释放,从而缓解炎症反应,并修正免疫系统的失调状态。刘翠等^[53]使用ELISA检测电针后类风湿关节炎模型家兔的血清炎症因子,发现与模型组比较,电针组家兔体内的炎症因子含量显著降低,其中包括TNF- α 、IL-1 β 及IL-6等,同时,16 s rDNA与HE染色结果显示,电针干预后的家兔肠道菌群组成趋向正常,结肠黏膜损伤程度减轻,这提示针灸可能通过调节肠道菌群平衡,修复肠道黏膜屏障,从而抑制炎症因子释放。庄丽华等^[54]对缺血性脑卒中小鼠使用不同部位的电针治疗,实验发现,与模型组比较,电针组中激活的小胶质细胞数量占比有所下降,血清TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低,这一发现表明电针治疗能够有效抑制脑内小胶质细胞的过度激活,减少TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的释放,从而减轻炎症损伤,保护脑组织,恢复神经功能。

解衍龙^[55]的研究发现,针灸具有调节免疫的作用,通过调节CD4⁺、CD8⁺细胞亚群及Th1、Th2细胞亚群水平,维持促炎和抗炎免疫细胞间的平衡,减轻炎症反应,达到保护机体的作用。综上可知,针灸可以调整肠道菌群的组成,修复肠黏膜屏障,其机制可能涉及调节T细胞的分化和平衡,抑制炎症反应的产生,从而维持中枢神经系统的稳定。

3.4 针灸调节HPA轴功能

针灸能够下调过于亢进的HPA轴所释放的激素水平,从而改善情绪和症状。

HPA轴是肠道微生物群和大脑中枢系统相互沟通的重要通道之一。张佳佳等^[56]研究测定电针后焦虑大鼠血清CRH、CORT的含量,并将其与模型组对比,发现接受电针治疗后的大鼠中CRH、CORT的含量显著下降,更接近于健康组大鼠,这表明针刺能够通过降低CORT和CRH的释放,抑制HPA轴的过度亢进。杨敏等^[57]的研究发现针灸通过调控HPA轴减少血清中CRH、ACTH、CORT的产生,在促进肠道和大脑间通信的同时,进一步调控人体情绪状态,减少人体精神心理状况的异常。崔霞等^[58]的研究显示,TS儿童存在HPA轴功能亢进。陈春辉等^[59]在西药基础上加用“调肝熄风”针法联合安神定志汤治疗TS儿童,发现研究组儿童行为量表(CBCL)和YGTSS评分均较治疗前明显降低,复发率低于单纯西药组,且在改善CORT、ACTH水平方面的效果显然优于单纯西药治疗。“调肝熄风”针法联合安神定志汤可以抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,减少CORT、ACTH的释放,从而减轻抽动的症状。

4 小结和展望

综上所述,脑肠轴理论为抽动障碍提供了新的治疗和研究思路与方法,但目前对于此领域的研究较为缺乏,肠道菌群对TD产生影响的确切机制尚未明确,需要进行大规模的动物实验和临床试验来深入研究。基于目前研究可知,针灸可以多角度、多层次地调控脑肠轴,通过改善肠道菌群,调节神经通路,调控神经递质的释放,改善炎症状态,调控HPA轴激素释放,从而减轻抽动症状。今后研究可从使用大规模的基因测序、代谢物分析等方法,筛选分析肠道菌群的组成变化,明确这些变化能否改变神经免疫内分泌网络从而影响代谢产物,进一步作用于脑功能。针刺穴位的特异性、针刺的不同手法对脑肠轴的具体作用靶点仍然需要实验来进一步佐证。◆

参考文献

- [1] 戎萍,马融,韩新民,等. 中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)[J]. 中医儿科杂志,2019,15(6):1-6.
- [2] SZEJKO N, ROBINSON S, HARTMANN A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part I: assessment[J]. European Child & Adolescent Psychiatry, 2022,31(3):383-402.
- [3] 姜妍琳,张蕾,翟睿,等. 中国儿童抽动障碍患病率及危险因素系统评价[J]. 中国儿童保健杂志,2023,31(6):661-667.
- [4] GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, SZMAJDA-KRYGIER D, KOZŁOWSKA E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022,23(19):11245.
- [5] WANG H X, WANG Y P. Gut Microbiota-brain Axis[J]. Chinese Medical Journal, 2016,129(19):2373-2380.
- [6] FURNESS J B. The enteric nervous system and

- neurogastroenterology[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9(5): 286–294.
- [7] JOHNSON K A, WORBE Y, FOOTE K D, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(2): 147–158.
- [8] 郭椿, 贺平. 脑肠轴及其研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(95): 89–91.
- [9] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2019, 76(3): 473–493.
- [10] 常虹, 唐烨霞, 王紫玄, 等. 针刺联合小儿推拿对抽动障碍患儿肠道菌群的影响[J]. *中国针灸*, 2023, 43(5): 509–516.
- [11] 张海娥, 汪珍珍, 张海燕. 肠道菌群失调对抽动障碍患儿免疫球蛋白水平的影响[J]. *中国医学工程*, 2023, 31(7): 42–45.
- [12] O P, E S. IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific[J]. *Mucosal immunology*, 2020, 13(1): 33.
- [13] WANG Y, XU H, JING M, et al. Gut Microbiome Composition Abnormalities Determined Using High-Throughput Sequencing in Children With Tic Disorder[J]. *Frontiers in Pediatrics*, 2022, 10: 831944.
- [14] RAMAMOORTHY K, LIN Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2011, 17(8): 452–462.
- [15] AIDA T, YOSHIDA J, NOMURA M, et al. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(7): 1569–1579.
- [16] JACKSON G M, DRAPER A, DYKE K, et al. Inhibition, Disinhibition, and the Control of Action in Tourette Syndrome[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2015, 19(11): 655–665.
- [17] AUGUSTINE F, SINGER H S. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics[J]. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2019, 8: 595.
- [18] EICHER T P, MOHAJERI M H. Overlapping Mechanisms of Action of Bait-Active Bacteria and Bacterial Metabolites in the Pathogenesis of Common Brain Diseases[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2661.
- [19] 张大龙, 钱智勇. 肠道菌群对神经退行性疾病影响的研究进展[J]. *职业与健康*, 2022, 38(24): 3451–3456.
- [20] HAWKSLEY J, CAVANNA A E, NAGAI Y. The role of the autonomic nervous system in Tourette Syndrome[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, 9: 117.
- [21] BAO C, WEI M, PAN H, et al. A preliminary study for the clinical effect of one combinational physiotherapy and its potential influence on gut microbial composition in children with Tourette syndrome[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1184311.
- [22] XI W, GAO X, ZHAO H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in children with tic disorders: an exploratory study[J]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 2021, 62(10): 12461254.
- [23] LIAO J F, CHENG Y F, LI S W, et al. Lactobacillus plantarum PS128 ameliorates 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine-induced tic-like behaviors via its influences on the microbiota-gut-brain-axis[J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 153: 59–73.
- [24] LI H, WANG Y, ZHAO C, et al. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(6): 707–713.
- [25] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264–276.
- [26] WESTFALL S, LOMIS N, KAHOUALI I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2017, 74(20): 3769–3787.
- [27] SHAN L, DAUVILLIERS Y, SIEGEL J M. Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2015, 11(7): 401–413.
- [28] ERCAN-SENCICEK A G, STILLMAN A A, GHOSH A K, et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(20): 1901–1908.
- [29] 肖光华, 吴敏. 抽动障碍患者血清单胺类神经递质的变化及意义[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2008(5): 348–350.
- [30] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. *Brain Research*, 2018, 1693(Pt B): 128–133.
- [31] 陈俊飞, 陈健豪, 曹佩江. 益生菌补充剂与人体免疫调节功能[J]. *科技导报*, 2023, 41(23): 14–19.
- [32] 陈莹, 侯亚义, 王婷婷. 肠道菌群对CD4⁺T淋巴细胞分化和稳态影响的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(5): 376–385.
- [33] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087–1092.
- [34] 侯晓君, 林珊, 林祥泉, 等. 抽动障碍儿童Th淋巴细胞及其亚群的变化[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(7): 519–523.
- [35] 程艳, 黄爽, 冯艳静, 等. 止抽汤对抽动障碍模型大鼠抽动行为及TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(4): 17–21.
- [36] LI Y, WANG X, YANG H, et al. Profiles of Proinflammatory Cytokines and T Cells in Patients With Tourette Syndrome: A Meta-Analysis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 843247.
- [37] MARTINO D, JOHNSON I, LECKMAN J F. What Does Immunology Have to Do With Normal Brain Development and the Pathophysiology Underlying Tourette Syndrome and Related Neuropsychiatric Disorders[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 567407.
- [38] WANG X, LIU X, CHEN L, et al. The inflammatory injury in the striatal microglia-dopaminergic-neuron crosstalk involved in Tourette syndrome development[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1178113.
- [39] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(7): 965–977.
- [40] CORBETT B A, MENDOZA S P, BAYM C L, et al. Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(6): 810–820.
- [41] CHAPPELL P, LECKMAN J, GOODMAN W, et al. Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: Comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls[J]. *Biological Psychiatry*, 1996, 39(9): 776–783.
- [42] 于敬龙, 王俊宏, 周义山, 等. 熄风静宁颗粒对多发性抽动症大鼠HPA轴及纹状体单胺类神经递质的影响[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(11): 1970–1975.
- [43] CRUMEYROLLE-ARIAS M, JAGLIN M, BRUNEAU A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 42: 207–217.
- [44] ANAND N, GORANTLA V R, CHIDAMBARAM S B. The Role of Gut Dysbiosis in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 54.
- [45] MISIAK B, ŁONIEWSKI I, MARLICZ W, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2020, 102: 109951.
- [46] WANG J M, YANG M X, WU Q F, et al. Improvement of intestinal flora: accompany with the antihypertensive effect of electroacupuncture on stage 1 hypertension[J]. *Chinese Medicine*, 2021, 16(1): 7.
- [47] 司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 等. 基于“脑-肠-菌”轴探讨健脾益气针法对肥胖鼠肠道菌群及TLR4的调控机制[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4457–4460.

通督调神针法调控MAPK/ERK信号通路减轻大鼠 脑缺血再灌注后血脑屏障损伤的机制研究

李佳欣¹, 张小卿^{1,2}, 胡楠³, 董佳梓^{1,2}, 隋月皎^{1,2}, 陈怡然^{1,2}, 江静¹, 孙世婧¹

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁省教育厅针灸生物学重点实验室, 辽宁 沈阳 110847;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 探究MAPK/ERK信号通路在通督调神针刺法, 干预大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障(BBB)损伤中的作用。方法 50只SpragueDawley(SD)大鼠, 线栓法制备大鼠脑中动脉短暂性脑缺血再灌注损伤模型(CIRI), 缺血2 h, 选用Zea-Longa评分评判造模成功与否, 将符合标准的纳入实验并随机分为模型组与电针组; 假手术组仅剥离颈动脉, 不进行栓塞。电针组对大鼠选取“百会”“印堂”和双侧“足三里”进行干预(4 Hz/20 Hz, 15 min, 1次/d), 模型组与假手术组仅予同等时间捆绑。7 d再次对各组大鼠进行Garcia JH评分神经功能缺损评分后处死取材; 采用伊文思蓝染色法(Evans Blue, EB)检测各组大鼠BBB损伤程度; 采用2,3,5-苯氯化四氮唑(TTC)染色法分析脑梗死面积评估各组大鼠脑损伤程度; 苏木素-伊红(HE)染色分析各组大鼠缺血侧海马组织的结构变化; Western blot检测MAPK/ERK信号通路中p-p38 MAPK、p-ERK1/2蛋白含量及ZO-1、Claudin-5、Occludin蛋白含量; 酶联免疫吸附试验(Elisa)法检测ZO-1、Claudin-5、Occludin含量。结果 与假手术组比较, 模型组的大鼠的神经功能缺损评分降低($P<0.05$), 脑梗死面积显著增加($P<0.01$), 血脑屏障通透率升高($P<0.01$), 海马组织结构明显异常, p-p38 MAPK蛋白表达水平明显增加($P<0.01$), p-ERK1/2、ZO-1、Claudin-5、Occludin蛋白表达水平明显减少($P<0.01$); 与模型组比较, 电针后脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能缺损评分明显升高($P<0.01$), 梗死面积明显减少($P<0.01$), 血脑屏障通透率降低($P<0.01$), 海马组织病理程度明显减轻, p-p38 MAPK蛋白表达水平明显减少($P<0.01$), p-ERK1/2、ZO-1、Claudin-5、Occludin蛋白表达水平明显增加($P<0.01$)。结论 电针可通过调节MAPK/ERK信号通路改善脑缺血再灌注大鼠血脑屏障损伤。

关键词: 脑缺血再灌注; 电针; MAPK/ERK信号通路; 血脑屏障; 大鼠

中图分类号: R245

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.027

Research of Tongdu Tiaoshen Acupuncture Alleviates BBB Damage Mechanism by Regulating the MAPK/ERK Signaling Pathway in Cerebral Ischemia Reperfusion Rats

LI Jiaxin¹, ZHANG Xiaoqing^{1,2}, HU Nan³, DONG Jiazi^{1,2}, SUI Yuejiao^{1,2},
CHEN Yiran^{1,2}, JIANG Jing¹, SUN Shijing¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Key Laboratory of Acupuncture Biology of Liaoning Province Department of Education,

Shenyang 110847, Liaoning, China; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of
Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

基金项目: 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目(2023JH2/101300052); 国家自然科学基金青年科学基金项目(82305391); 辽宁省教育厅针灸生物学重点实验室建设项目(LJ232410162029); 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目(2023JH2/101700241); 辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(JYTS20231820)

作者简介: 李佳欣(1998-), 女, 吉林梅河口人, 硕士在读, 研究方向: 针灸治疗心脑血管疾病作用机制研究。

通讯作者: 张小卿(1979-), 女, 辽宁沈阳人, 教授, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 针刺治疗心脑血管作用机制研究。E-mail: 29218902@qq.com。

- [48] 王紫玄. 小儿推拿结合针刺对儿童抽动症患者肠道菌群结构的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
- [49] 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.
- [50] 方春风, 潘静巧, 狄朋桃. 针刺疗法对抽动障碍模型大鼠刻板、运动行为评分及DA、NE的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(11): 158-161.
- [51] 张梦娇. 熄风止痉针刺法对多发性抽动症模型大鼠的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [52] 张瑶, 田苗, 杨蕾, 等. 针刺联合安神止抽颗粒治疗心肝火旺型小儿多发性抽动障碍的疗效观察及对神经递质和神经功能的影响[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(6): 604-609.
- [53] 刘翠, 杜小正, 井维尧, 等. 基于“肠-关节”轴探讨电针对类风湿关节炎模型家兔肠道菌群及血清炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 35(3): 26.
- [54] 庄丽华, 柯晖, 陈涛, 等. 基于小胶质细胞活化探讨不同部位电针对小鼠脑缺血急性期炎症反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(15): 2071-2076.
- [55] 解衍龙. “调理脾胃”针法治疗2型糖尿病皮肤瘙痒症的疗效观察及对T细胞亚群的影响[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(1): 10-16.
- [56] 张佳佳, 赵吉平, 王军, 等. 电针刺激改善焦虑大鼠行为学及对脑源性神经营养因子表达、下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(10): 1975-1981.
- [57] 杨敏, 邹燃, 张艺, 等. 基于HPA轴中枢调控分析针灸对IBS-D患者精神心理影响的作用机制[J]. 重庆医学, 2022, 51(14): 2362-2365.
- [58] 崔霞, 于文静, 张雯, 等. 健脾止动汤对多发性抽动症儿童HPA轴功能的影响[J]. 现代中医临床, 2016, 23(6): 17-20.
- [59] 陈春辉, 唐雨兰, 黄迎春, 等. 安神定志汤联合“调肝熄风”针法对多发性抽动症患儿下丘脑-垂体-肾上腺轴激素和行为心理的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(19): 3765-3768.