

基于网络药理学探究中药治疗抽动障碍作用机制的研究进展

钟明秀, 张迪, 刘英

基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(2023B1239);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2200983);江西省中医药管理局科技计划项目(2022B509);江西省卫生健康委科技计划项目(202310696)

作者单位:330004 南昌,江西中医药大学 2021 级中医儿科学专业研究生(钟明秀);330006 南昌,江西中医药大学附属医院儿科(张迪,刘英)
作者简介:钟明秀(1993—),女,江西中医药大学临床医学院 2021 级硕士研究生在读,中医师。研究方向:中医药防治小儿神经系统疾病
通信作者:刘英,E-mail:595317906@qq.com

【摘要】 随着社会的发展及环境的影响,近年来,抽动障碍的发病率呈逐年增长趋势,成为目前临床中较为常见的儿科疾病之一。西医针对抽动障碍的治疗,主要以多巴胺类、中枢性 $\alpha 2$ 受体激动剂等药物为主,同时配合心理治疗,具有一定的疗效,但其不良反应使部分儿童不能耐受。中医药立足于整体观念和辨证论治,在抽动障碍的防治中安全性和疗效都具有更明显的优势。中药中单味药、药对和复方都具有多靶点、多通路的调节作用,其与现代理论网络药理学的核心思想一致,所以,网络药理学方法正逐渐地被中医药研究其作用机制所接纳及采用。本文就网络药理学在中药治疗抽动障碍作用机制的相关研究应用进展进行综述,以及对研究中存在的问题进行阐述,以期在网络药理学在中药治疗抽动障碍研究的应用提供参考。

【关键词】 抽动障碍; 网络药理学; 中药; 研究进展; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.04.007

【中图分类号】 R748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)04-0305-04

Research progress in the mechanism of Chinese medicine in the treatment of tic disorders based on network pharmacology
ZHONG Mingxiu¹, ZHANG Di, LIU Ying²
¹Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; ²Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China
Corresponding author: LIU Ying, E-mail: 595317906@qq.com

【Abstract】 With the development of society and the influence of the environment, the incidence of tic disorders (TD) has increased year by year in recent years, and it has become one of the more common pediatric diseases in clinical practice. The treatment for TD in western medicine is mainly based on dopamine (DA) and central $\alpha 2$ receptor agonists, combined with psychotherapy, which has certain efficacy, but its adverse reactions make some children intolerant. The holistic concept and treatment based on syndrome differentiation in traditional Chinese medicine have significant advantages in safety and efficacy in the prevention and treatment of TD. Single herbs, drug pairs and compounds in traditional Chinese medicine have multi-target and multi-pathway regulatory effects, which are consistent with the core idea of network pharmacology in modern theory. Therefore, network pharmacology methods are gradually being accepted and adopted by traditional Chinese medicine to study its mechanism of action. This paper reviews the research and application progress of network pharmacology in the mechanism of action of traditional Chinese medicine in the treatment of TD, and expounds the existing problems in the research, in order to provide reference for the application of network pharmacology in the research of traditional Chinese medicine in the treatment of TD.

【Keywords】 Tic disorders; Network pharmacology; Traditional Chinese medicine; Research progress; Child

抽动障碍是小儿时期常见的一种以不自主、反复、无节律性的一个或多个部位运动抽动和(或)发声为临床表现的慢性神经精神障碍性疾病。患儿常伴有各种精神和行为障碍,如强迫障碍、注意力缺陷多动障碍、焦虑、抑郁、学习困难等,本病易反复发作,且病程长,病情若未得及时治疗或控制,长期反复地发作将影响患儿的心理健康发育和社会适应能力,严重影响患儿的生活和学习。本病的好发年龄为 2~12 岁,以男孩多见,男女比例约 3:1~4:1。研究表明,目前我国的发病率约为 6.1%^[1]。

网络药理学是指基于系统生物学理论和生物网络平衡角度出发,通过多学科研究和技术,探讨药物整体性、系统性及药物成分间相互作用,阐述药物作用机制,从而指导新药的研发,并筛选预防某类疾病的药物或发现药物新的治疗作用^[2-3]。网络药理学中的“网络靶标”理论将“取象比类”的思想用到微观层次,系统地理解疾病、药物与基因、蛋白、细胞的整体关联规律,为从生物网络的视角阐释中医证候的生物学基础和方剂的网络调节作用提供了新途径^[4]。不同于传统基础药理学“单药物、单靶点、单疾病”的研究方法,现代网络药理学具有“多基因、多靶点”的特点^[5],这与中医的整体观、辨证论治体系是不谋而合的。现总结近年来网络药理学在中药治疗抽动障碍作用机制中的研究进展。

1 中药治疗抽动障碍的研究概况

1.1 中医对抽动障碍的认识

中医古代文献并无抽动障碍的记载,依据其主要临床表现,将其归为“慢惊风”“抽搐”“瘈瘲”等范畴。《小儿药证直诀·肝有风甚》载“凡病或新或久,皆引肝风,风动而上于头目,目属肝,肝风入于目,上下左右如风吹,不轻不重,儿不能任,故目连扎也。”《证治准绳·杂病·颤振》云“头乃诸阳之首,木气上冲,故头独动而手足不动。散于四末,则手足动而头不动也。”说明肝风引起小儿头面部及四肢抽动的症状。《黄帝内经·素问》曰“风胜则动”“诸风掉眩,皆属于肝”及小儿“肝常有余”的生理特性,由此得到肝风内动是抽动障碍的主要病机。中医有“百病皆由痰作祟”之说,小儿脾常不足,脾为生痰之源,风痰之邪互结则易见各种抽动之症,因此,风和痰是抽动障碍的病理基础。抽动障碍属于精神障碍性疾病,临床中常见患儿性格内向或急躁,长期的情绪问题易耗伤心血,会使心神失养而导致患儿出现抽动症状。同时,心肺同属上焦,患儿心血亏虚,日久伤及肺阴、肺气。小儿肺常不足,致使体虚易感外邪而至肺失宣降,鼻窍不通,加之小儿肾常不足,阳虚致水液停

而为痰,或肾虚致津液煎灼为痰,而出现鼻咽部症状,亦是抽动发生的重要诱因。故而中医论治抽动障碍以肝为主,兼以脾肾心肺^[6-9]。

1.2 中药治疗抽动障碍的作用机制研究

近年来,中药治疗抽动障碍的相关作用机制研究越来越多,其中,以肝脾为主论治的中药复方研究居多,如:疏肝理脾方通过降低血清抗核抗体、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-12 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量,调节神经免疫以抗抽动^[10];健脾柔肝息风汤可调控抽动障碍大鼠纹状体区细胞凋亡相关蛋白及自噬相关蛋白的表达来提高自噬水平及降低凋亡水平,进而改善纹状体损伤从而减轻抽动症状^[11];健脾止动汤能够增加抽动障碍模型大鼠的前额叶皮质中尼氏小体、脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子-1 和神经生长因子的含量,提高神经营养因子的表达进而起到神经保护作用^[12]。此外,清解止抽口服液能够调节基底节纹状体-丘脑-皮质环路中的多巴胺受体 D1(dopamine receptor D1, DRD1)、DRD2 及腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)/环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路代谢进而明显改善抽动障碍模型大鼠的运动行为和刻板行为^[13]。健脾宁神颗粒治疗抽动障碍可能的机制之一是调节小鼠脑组织谷氨酸、天门冬氨酸及 γ -氨基丁酸的含量,以维持氨基酸类神经介质间的动态平衡^[14]。静心止动方可以通过下调抽动障碍患儿外周血 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞表面程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-L1 的表达,增强抽动障碍患儿的免疫功能,进而达到抗抽动作用^[15]。

综上,中医各医家对抽动障碍的认识是各抒己见,理论依据是充分有效的。临床中中药治疗抽动障碍的效果也是显著的,各医家都有自己独到的见解和总结了临床经验用方,并对其作用机制展开了研究探讨。研究得出,临床中的中药复方防治抽动障碍的作用机制是多靶点、多通路、多方面的。但是,目前仍存在中药防治抽动障碍的相关具体作用机制研究数据不充分,及可靠性有待进一步提高等问题,仍需要继续深入探讨研究。

2 网络药理学在中药治疗抽动障碍的应用

网络药理学方法作为研究中药有效成分及作用机制的可行途径,笔者将网络药理学在单味中药、中药药对及中药复方三个方面治疗抽动障碍的应用概况进行阐述。

2.1 单味中药治疗抽动障碍的作用机制研究

单味中药治疗抽动障碍的相关网络药理学研究主要集中在钩藤,钩藤具有镇静、抗惊厥、抗癫痫的作用已被证实^[16]。《药性论》中记载钩藤主小儿惊啼,瘕瘕热壅;《别录》也有记载钩藤主小儿惊痫。刘馨蔚等^[17]通过网络药理学研究筛选得到钩藤主要有槲皮素、育亨宾、柯楠因、毛钩藤碱、异钩藤碱等有效成分,通过毒蕈碱型胆碱受体 M1、雄激素受体、毒蕈碱型胆碱受体 M3、阿片样物质受体 $\delta 1$ 、阿片受体 Mu1、TNF、 $\beta 2$ 肾上腺素受体等主要靶点,作用于神经活性配体-受体相互作用通路、IL-17 信号通路、高级糖基化终末产物-受体信号通路等通路,进而影响神经递质释放。随后,吴静静等^[18]也研究得出钩藤有 33 个活性成分,206 个靶基因,抽动障碍相关靶基因 617 个,韦恩图提取关键靶点 68 个;其主要成分有钩藤碱、异钩藤碱、 β -谷甾醇、山柰酚、槲皮素等,主要靶点有 Akt 激酶(Akt kinase, AKT)、IL-6、TNF、血管内皮生长因子 A、表皮生长因子、神经生长因子等,通过神经活性配体-受体相互作用、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、钙离子信号通路、T 细胞受体信号通路、多巴胺能突触、人类 T 细胞白血病病毒 I 型感染等通路调控机体神经递质代谢、中枢神经系统调节、免疫应答、炎症反应等发挥对抽动障碍的治疗作用。

2.2 中药药对治疗抽动障碍的作用机制研究

中药药对治疗抽动障碍的相关作用机制研究并不多,有钩藤-白芍、石菖蒲-郁金、桑叶-菊花三对药对。钩藤与白芍被证实是临床中治疗抽动障碍最常用的两味中药^[19],其二者配伍具有柔肝息风止痉之功。史正刚教授将自拟方运用于治疗抽动障碍患儿,发现该方具有良好的抗抽动作用,其主要药物是石菖蒲和郁金以豁痰开窍,疏肝行气^[20]。临床中可发现,抽动障碍患儿常由外感、情绪过激、劳累过度等诱发或加重,桑叶与菊花配伍,既可祛外风,又可平肝而除内风,以控制抽动症状。钩藤-白芍^[21]药对中药物有效成分有 37 种,主要为异钩藤碱、芍药苷等,其可能通过 DRD2、DRD4、阿片受体 Mu1、5-羟色胺转运蛋白等关键靶点作用于神经活性配体-受体相互作用通路、钙信号通路、环磷酸鸟苷-蛋白激酶(cyclic guanosine monophosphate-protein kinase, cGMP-PKG)信号通路等通路发挥治疗抽动障碍的作用。石菖蒲-郁金药对^[22]有 19 个药物有效成分及 32 个相关作用靶点,主要与阿片受体 Mu1、 $\beta 2$ 肾上腺素受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2 有关,同样是通过神经活性配体-受体相互作用

通路达到抗抽动的作用。桑叶-菊花药对^[23]的核心药物活性成分有 43 种,其中主要的 4 种为槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚和木犀草素,治疗抽动障碍相关的核心靶点有 72 个,包括 TNF、IL-6、原癌基因蛋白、AKT1 等。该药对调治抽动障碍的作用通路主要是 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路、cAMP 信号通路等。

2.3 中药复方治疗抽动障碍的作用机制研究

中药治疗抽动障碍以平肝为主,兼以健脾、化痰、养心、清热等展开,针对治疗抽动障碍的中药复方各位医家观点百花齐放,经过临床试验验证其观点并获得了显著疗效。经过进一步网络药理学研究得到,柴胡桂枝汤^[24]的药物有效成分主要为 β -谷甾醇、豆甾醇、谷甾醇、山柰酚等,核心靶点主要有 AKT1、淀粉样前体蛋白、白蛋白、原癌基因蛋白、DRD2、IL-6 等,主要作用于神经活性受体-配体相互作用通路、环磷酸腺苷信号通路、谷氨酸能突触通路等多种神经递质相关信号通路。调肝健脾方^[25]可通过雌激素受体 1、毒蕈碱型胆碱受体 M1、肾上腺素能 $\alpha 1B$ 受体等靶点基因,调控神经配体-受体相互作用通路,钙信号通路,多巴胺能突触等通路,从调节多巴胺、去甲肾上腺素,5-羟色胺等单胺类神经递质的活动及细胞因子受体结合等多方面发挥治疗抽动障碍的作用。健脾止动汤^[26]可能通过槲皮素、豆甾醇、 β -谷甾醇等药物成分,作用于原癌基因蛋白、IL-6、5-羟色胺转运蛋白等靶点,调节肠道菌群进而调控多种神经递质,抑制炎症反应从而治疗抽动障碍。菖菊止动方^[27]中核心药物活性成分主要有槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、育亨宾、木犀草素等,其治疗抽动障碍的核心靶点主要为 AKT1、IL-6、TNF、IL-1 β 、雌激素受体 1 等,其治疗抽动障碍可能是通过调控神经生理及免疫,也有可能通过钙信号通路、化学性突触传递和性激素等途径来发挥作用。静心止动方^[28]治疗抽动障碍的主要药物活性成分为槲皮素、豆甾醇、高车前素、 β -谷甾醇、山柰酚等,其通过磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/AKT 信号通路调控纹状体小胶质细胞过度活化,抑制大脑神经炎症反应,从而发挥治疗抽动障碍的作用。

3 不足与展望

通过网络药理学研究可以预测,中药治疗抽动障碍的作用机制可能是通过神经配体-受体相互作用通路,钙信号通路,多巴胺能突触等通路来调控多种神经递质释放与代谢、免疫调节及神经炎症反应等来实现的。无论是单药、药对,还是中药复方的作

用机制显示,都可以说明抽动障碍的发病与神经递质受体的功能是否正常紧密相关,这与临床上治疗儿童抽动障碍的一线用药(硫必利、氟哌啶醇)是多巴胺受体拮抗剂的结论是相符的。这也说明,网络药理学将可能是深入探索中医药防治抽动障碍的有效方式,为中医传统的整体观念的诊疗方式提供有力证据。然而,受各方面因素的影响,网络药理学在探讨中药治疗抽动障碍作用机制的应用中仍存在许多问题与挑战:(1)数据库和筛选标准不统一:目前,相同物质的分析数据存在差异,根据目前已有的中药成分数据,制定统一的检测流程标准,对中药材、中药复方物质成分进行定性、定量解析,构建统一的中药物质基础数据库的;(2)数据库资源有待扩充:中药网络药理学相关的数据库还不够全面,基础数据库的数量、质量、种类仍存在不足,如中药中动物用药数据资源的空缺;(3)中药复方分析的局限性:中药复方是由多个中药相互交错的复杂化学成分体系,受药物间相互作用、煎煮条件等多因素的影响,事实上不能将复方中的各种药物成分简单相加起来,以此为该复方的物质成分,需要更全面的分析;(4)实验验证尚不充分:与西药相比,中药治疗抽动障碍的网络药理学预测结果在实验验证上尚不充分。

4 结语

相信随着科技大数据的不断发展,数据库和研究方法将不断完善以及各学科交叉渗透得更加深入,中药作用机制的明确不仅可以拓展临床思路,指导后续的实验研究,还将对中医药的传承、创新与发展具有重要意义。

参考文献

[1] Yang C,Zhang L,Zhu P,et al. The prevalence of tic disorders for children in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*(Baltimore),2016,95(30):e4354.

[2] 刘金彪,裴丽敏,李晓凤,等. 网络药理学在单味中药研究中的应用及思考[J]. *湖南中医杂志*,2019,35(10):122-124.

[3] 陈文星,王旭,王爱云,等. 基于蛋白信号转导网络的组分中药研究方法学[J]. *世界科学技术-中医药现代化*,2017,19(5):725-729.

[4] 李梢,牛明,张博. 网络药理学学科的发展与规范[J]. *中国药理学与毒理学杂志*,2023,37(S1):4-5.

[5] 马清林,杜丽东,臧凯宏,等. 网络药理学在复方中药研究中的应用及其存在的问题[J]. *中国当代医药*,2019,26(26):21-24.

[6] 徐欣梅. 基于脑肠轴理论从肝脾论治儿童抽动障碍的探讨[J]. *中国中西医结合儿科学*,2023,15(5):384-388.

[7] 李亚群,王靖,王爱珍,等. 王靖运用健脾定抽方治疗儿童抽动障碍经验[J]. *中国民间疗法*,2023,31(17):25-28.

[8] 李三妮,宫硕,周正. 基于伏邪理论探讨儿童抽动障碍的治疗[J]. *环球中医药*,2023,16(11):2297-2299.

[9] 范菲,韩斐. 基于“心部于表”理论探讨从心论治小儿抽动障碍[J]. *西部中医药*,2023,36(10):64-67.

[10] 史文丽,吴秋艳,陈慧敏,等. 疏肝理脾方治疗脾虚肝亢证抽动障碍疗效及神经免疫机制研究[J]. *辽宁中医杂志*,2023,50(7):124-127.

[11] 张南,朱沁泉,何炜星,等. 健脾柔肝息风汤联合针刺对抽动障碍模型大鼠纹状体区细胞自噬及凋亡的影响[J]. *广州中医药大学学报*,2023,40(7):1741-1748.

[12] 白雪,张宏贤,周倩倩,等. 健脾止动汤对慢性束缚应激抽动障碍大鼠前额叶皮质神经元及神经营养因子的影响[J]. *环球中医药*,2022,15(6):991-995.

[13] 丘梓桐,谢静,蔡子杰,等. 清解止抽口服液对抽动障碍大鼠AC/cAMP/PKA 信号通路的影响[J]. *中医药导报*,2023,29(5):22-26.

[14] 尤士军,梁雪,李会影,等. 健脾宁神颗粒对抽动障碍小鼠脑内氨基酸类神经递质的影响[J]. *中国中医药科技*,2023,30(3):428-430.

[15] 李亮. 静心止动方加减治疗抽动障碍的动态回顾及其对 PD-1/PD-L1 通路表达影响的研究[D]. 北京:中国中医科学院,2021.

[16] 高晓宇,丁茹,王道平,等. 钩藤化学成分及药理作用研究进展[J]. *天津医科大学学报*,2017,23(4):380-382.

[17] 刘馨蔚,王雪峰,张童. 基于网络药理学探讨钩藤治疗抽动秽语综合征的作用机制[J]. *中医临床研究*,2021,13(31):18-25.

[18] 吴静静,任献青,宋纯东,等. 基于数据挖掘的高频中药钩藤治疗抽动障碍的网络药理学研究[J]. *中医药导报*,2022,28(4):97-104.

[19] 赵兴奎. 运用数据挖掘技术分析中药治疗小儿抽动症的用药规律[J]. *中国农村卫生*,2020,12(2):36.

[20] 李玉霞,史正刚,赵彬元. 菖蒲郁金汤加减治疗小儿多发性抽动症 60 例临床观察[J]. *中医儿科杂志*,2015,11(3):27-30.

[21] 吴吉,朱沁泉,张涤. 基于网络药理学分析“钩藤-白芍”治疗小儿抽动障碍的作用机制[J]. *湖南中医杂志*,2021,37(11):192-199.

[22] 冯鹏,王倩,罗文珍,等. 基于网络药理学探讨石菖蒲-郁金药对治疗儿童抽动障碍的作用机制研究[J]. *中医儿科杂志*,2021,17(5):1-6.

[23] 李沁瑶,邓安妮,胥崑崙. 基于网络药理学探讨桑叶-菊花治疗小儿抽动障碍的作用机制[J]. *今日药学*,2023,33(7):529-536.

[24] 由笑蕊. 李燕宁教授辨治儿童抽动障碍用药规律分析[D]. 济南:山东中医药大学,2021.

[25] 李建荣. 中药治疗脾虚肝旺型抽动障碍的临床疗效及作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2022.

[26] 张莎莎,王素梅,唐艳鹏,等. 基于网络药理学及分子对接探讨健脾止动汤通过脑肠轴治疗儿童多发性抽动症的分子机制[J]. *现代中西医结合杂志*,2022,31(5):649-655.

[27] 李园,程爽,孙婷,等. 基于网络药理学及分子对接探究菖蒲止动方核心药物治疗抽动障碍的作用机制[J]. *儿科药理学杂志*,2023,29(2):1-7.

[28] 田雪,胡少朴,欧光银,等. 静心止动方治疗小儿抽动障碍靶点的体外研究[J]. *世界中医药*,2023,18(14):1939-1944.