

钩藤及其有效成分治疗抽动障碍的研究进展

汪家玉¹, 郑攀^{1*}, 李少玉², 陈枫¹

(1. 河南中医药大学 中医学学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046)

[摘要] 抽动障碍是儿童高发的神经发育障碍性疾病,临床以运动和/或发声抽动为核心特征,发病机制与基底神经节多巴胺能系统亢进等相关,现代医学治疗存在不良反应及疗效欠佳等问题。中医将其归为“肝风”“癔疾”等范畴,认为与肝失调密切相关,钩藤是祛风常用药物。钩藤来源明确,化学成分丰富,生物碱是重要活性成分,包括钩藤碱、异钩藤碱等。其入血成分有多种原型生物碱,存在代谢差异及肝肠循环等现象;入脑成分具血脑屏障穿透特性,分布与药理作用相关。近年来,越来越多地研究关注钩藤的有效成分在治疗抽动障碍方面的药理作用及机制,该文将从调节单胺类和氨基酸类神经递质,改善神经递质系统失衡;保护神经,干预神经炎症相关通路;发挥抗氧化作用,激活抗氧化信号通路;具有免疫调节功能,影响免疫细胞及肠道菌群等方面系统综述钩藤及其主要活性成分的治疗抽动障碍作用机制,并对含钩藤的复方治疗抽动障碍的临床应用进行总结,为进一步研究钩藤的药理机制及抽动障碍的治疗提供新思路。

[关键词] 钩藤; 抽动障碍; 神经系统; 作用机制; 临床应用

[中图分类号] R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0337-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252204

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251022.1008.001>

[网络出版日期] 2025-10-22 14:57:30



Uncariae Ramulus Cum Uncis and Its Active Components in Treatment of Tourette Syndrome: A Review

WANG Jiayu¹, ZHENG Pan^{1*}, LI Shaoyu², CHEN Feng¹

(1. *Traditional Chinese Medicine School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*; 2. *Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*)

[Abstract] Tourette syndrome (TS) is a highly prevalent neurodevelopmental disorder in children, clinically characterized primarily by motor and/or vocal tics. Its pathogenesis is associated with hyperactivity of the dopaminergic system in the basal ganglia, and current medical treatments are limited by adverse reactions and unsatisfactory efficacy. In traditional Chinese medicine (TCM), TS is classified under categories such as "liver wind" and "convulsions", and is considered to be closely related to liver dysregulation. Uncariae Ramulus Cum Uncis (URCU) is a commonly used wind-dispelling herb. URCU has a clearly defined origin and a rich chemical composition, with alkaloids as its major active constituents, including rhynchophylline and isorhynchophylline. Its plasma components include multiple prototype alkaloids, which exhibit metabolic differences and phenomena such as enterohepatic circulation. Its brain-entering components possess blood-brain barrier permeability, and their distribution is associated with pharmacological effects. In recent years, increasing numbers of studies have focused on the pharmacological effects and mechanisms of the active components of URCU in the treatment of TS. This article systematically reviews the mechanisms by which URCU and its main active constituents exert therapeutic effects on TS from the following aspects: regulation of monoamine and amino acid neurotransmitters to improve neurotransmitter system imbalance, neuroprotection

[收稿日期] 2025-07-05

[基金项目] 国家中医药管理局科技项目;河南省卫生健康委“张仲景传承与创新专项”课题(GZY-KJS-2022-038-3);河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-6-04);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2011]41号)

[第一作者] 汪家玉,在读硕士,从事方剂作用机制与配伍规律研究,E-mail:wangjiayu0315@qq.com

[通信作者] * 郑攀,博士,教授,硕士生导师,从事方剂作用机制与配伍规律研究,E-mail:zhengpanhn@163.com

and intervention in neuroinflammation-related pathways; antioxidant effects through activation of antioxidant signaling pathways, and immunomodulatory functions influencing immune cells and the gut microbiota. In addition, the clinical application of compound formulas containing URCU in the treatment of TS is summarized, with the aim of providing new perspectives for further research on the pharmacological mechanisms of URCU and the treatment of TS.

[Keywords] Uncariae Ramulus Cum Uncis; Tourette syndrome; nervous system; mechanism of action; clinical application

抽动障碍(TS)是全球儿童群体中高发的神经发育障碍性疾病,临床上主要表现为突发性、重复性、无规律的运动抽动(例如眨眼、耸肩)和(或)发声抽动(如清嗓、重复言语)。部分严重病例会伴随秽语和自伤行为。流行病学研究显示,TS在6~11岁儿童中的发病率较高,而在12~16岁青少年中明显降低,且男性患儿多于女性患儿,这与注意缺陷多动障碍(ADHD)等行为障碍的性别分布模式一致^[1]。

目前,TS的临床诊断主要依赖于精神障碍诊断与统计手册(DSM-5)评估量表,缺乏客观的生物标志物,病因机制尚未完全被揭示。大多数研究者认为其发病机制与基底神经节多巴胺系统的过度活跃、皮质-纹状体-丘脑环路的异常及遗传易感性紧密相关。现代医学治疗TS的常用药物主要包括多巴胺受体拮抗剂、单胺能调节剂、 α -肾上腺素能激动剂等。然而,长期使用上述药物可能会导致锥体外系症状、代谢异常等不良反应,且约40%的患者疗效不佳^[2]。

中医典籍中虽无“抽动障碍”的记载,但根据其临床表现,可以将其归类于“肝风”“癔疾”“慢惊风”等病。北宋钱乙在《小儿药证直诀》中提到“凡病搐者,风痰相搏也”,后又在书中进一步阐释“风病或新或久,皆引肝风,风动于头目,目属肝,肝风入目致目连割,患儿难耐”,这些描述与现代TS临床表现高度契合^[3]。《临证指南医案》强调“肝为风木之脏,体阴用阳,其性刚,主动主升”,表明TS与肝功能的失调密切相关^[4]。中医临床辨证将TS分为肝亢风动、痰火内扰、脾虚肝旺、阴虚风动等类型。治疗时遵循“急则平肝息风,缓则健脾化痰”的原则,临床上常采用天麻钩藤饮、健脾止动方等经典方剂进行化裁治疗。

钩藤作为一种传统中药,具有息风止痉、清热平肝的功效。其临床应用可追溯至《名医别录》,书中记载其“主小儿寒热,惊痫”。历代医家多有论述,清代陈士铎在《本草新编》中称“钩藤祛风甚速,有风症者必用”,清末陈复正在《幼幼集成·儿科萃精》中将其列为“治小儿惊搐首选”。故在治疗TS时,多选用钩藤或其复方治疗,效果显著。

现代药理学研究表明,钩藤所含的吲哚类生物碱及其衍生物是其发挥药理作用的主要活性成分,具有显著的药理作用。临床研究也验证了钩藤在治疗TS方面具有显著的疗效。本文将对钩藤的主要药效成分及其作用机制进行系统综述,重点探讨其在治疗TS中的多靶点作用机制,并对包含钩藤的复方在TS治疗中的临床实践和基础研究进展进行评述,旨在为TS的临床治疗提供更坚实的理论依据和实践指导。

1 钩藤的药效成分及神经药理作用研究

1.1 钩藤的主要化学成分

钩藤,系茜草科钩藤属植物,其分布主要集中于广东、广西等地区,多以带有钩的茎枝入药。

根据2020年版《中华人民共和国药典》的记载,钩藤的基原植物包括钩藤、大叶钩藤、毛钩藤、华钩藤及无柄果钩藤^[5]。现代药理学研究显示,其含有生物碱、黄酮、三萜及苷类等超过100种化学成分^[6]。其中,生物碱是钩藤药理作用的关键活性成分。钩藤生物碱主要分为非氧化吲哚生物碱和氧化吲哚生物碱2大类,具体包括钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱、毛钩藤碱及去氢毛钩藤碱等,其中钩藤碱在钩藤总碱中占比为28.9%,异钩藤碱占14.7%,两者合计超过40%,属于其主要成分^[7]。除了含有生物碱类成分之外,还从钩藤中发现大约10种黄酮类化合物,包括山萘酚、槲皮素等。除此之外,还含有较多的三萜类成分,以及一些酚类和甾醇类物质^[8]。

1.2 钩藤的入血成分

钩藤生物碱在大鼠体内的代谢过程涉及多种途径,主要包括水解、氧化、葡萄糖醛酸化、羟基化、甲基化及水加合等^[9]。其进入血液循环主要通过被动扩散,而结构特征是决定其跨膜能力、代谢速率和最终生物利用度的关键因素。

有研究证实,大鼠口服钩藤水煎液后,血浆中可检测到多种原型生物碱,其中钩藤碱与异钩藤碱的达峰时间存在差异,表明其在小肠上段的快速吸收特点^[10]。在大鼠体内,钩藤碱与异钩藤碱呈现出双峰吸收现象,提示可能存在肝肠循环。研究进一步表明,不同结构的生物碱在生物利用度上存在显著差异,氧化吲哚类生物碱(如钩藤碱、异钩藤碱)的生物利用度普遍低于非氧化吲哚类生物碱^[11],这种差异直接影响体内有效药物浓度,进而可能影响其整体药效强度。造成差异的原因可能与其脂溶性有关,非氧化吲哚类通常脂溶性更高,更易通过被动扩散跨过肠上皮细胞膜。氧化吲哚类的螺环氧化结构可被P-糖蛋白(P-gp)识别^[12],并在肠道和肝脏被显著外排,降低其吸收效率和进入体循环的量,通过抑制P-gp可以有效提高血药浓度^[13]。氧化吲哚类结构可能更易在肝脏被代谢,导致首过效应更强^[14]。此外,手性异构同样对代谢速率有显著影响,例如异钩藤碱(C-20位R构型)在肝微粒体中的代谢速度比钩藤碱(S构型)慢30%,导致其血药浓度更高且作用时间更长。这种代谢稳定性差异直接影响药物在体内的暴露时间和维持有效治疗浓度的能力^[10]。

对药动学参数的深入分析进一步揭示了这些成分的体内处置特征,其半衰期($t_{1/2}$)范围为0.6~4.4 h,平均滞留时间为2.1~6.8 h。其中,去氢钩藤碱的消除速率最快,提示需要调整给药间隔以维持有效的血药浓度^[15]。应用超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS)进行的量化分析显示,钩藤碱在兔体内的血药浓度与给药剂量呈线性相关,但在高剂量时表现出非线性药动学特征,提示可能存在饱和和吸收或首过效应^[16-17]。此外,研究指出绿原酸等共存成分可能通过调

节肠道菌群间接促进生物碱的吸收,这为通过配伍或制剂工艺优化提高钩藤整体生物利用度提供了思路^[15]。

1.3 钩藤的入脑成分 钩藤生物碱的脑部转运是其发挥中枢神经系统药效的关键前提。研究显示,钩藤中含有的毛钩藤碱、去氢毛钩藤碱、缝籽嗉甲醚等吲哚类生物碱,具备显著的血脑屏障(BBB)穿透特性。然而,这些成分进入脑实质的过程受到BBB的严格调控,其中结构极性与靶点亲和力是至关重要的因素^[18]。采用UPLC-MS/MS技术分析灌胃钩藤水提液后的大鼠脑组织,结果证实了钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱等7种生物碱能够进入脑实质,进而对脑部疾病的治疗产生影响^[19]。

具有中等脂溶性的生物碱(如异钩藤碱、异去氢钩藤碱)通常表现出较高的被动扩散效率和脑渗透率,其脑内浓度较游离形式显著提升。相比之下,氧化吲哚类生物碱的极性基团限制了其被动扩散,导致游离态入脑率较低。此外,P-gp外排是限制钩藤碱、去氢钩藤碱等成分脑内浓度的最关键因素之一。他们与P-gp的强结合导致其被主动泵出BBB^[20]。然而,在神经炎症等病理状态下,BBB的通透性增加,可以使入脑量提升2~3倍,这可能是钩藤在疾病状态下更显著的原因之一。进入脑内的生物碱可发挥治疗作用,部分具有螺旋结构的生物碱能够与神经元表面受体[如N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、5-羟色胺(5-HT)受体]特异性结合,例如,钩藤碱通过拮抗NMDA受体以抑制Ca²⁺内流,减轻神经毒性,而异钩藤碱则通过激动5-HT受体激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路,促进神经元存活^[21]。利用犬肾细胞一人P糖蛋白高表达(MDCK-pHaMDR)细胞模型和质谱成像技术的研究发现,灌胃后多种生物碱在小脑、海马及大脑皮层等神经疾病相关区域呈现特异性富集现象^[19]。例如,去氢毛钩藤碱和缝籽嗉甲醚在皮层区域的聚集与其抑制谷氨酸(Glu)毒性、减轻氧化损伤的作用靶区高度吻合^[22]。

针对P-gp外排的限制,研究提出并验证了2种主要策略,使用纳米递药系统(如脂质体、聚合物纳米粒)包裹生物碱,避免被P-gp识别;以及共递送P-gp抑制剂。分子对接和实验证明,这2种策略(尤其是联合使用)可有效阻断外排作用,显著提高脑内药物浓度并延长作用时间^[19]。

2 钩藤及其有效成分治疗TS的药理基础

2.1 调节单胺类和氨基酸类神经递质 TS的发病机制与多种神经递质系统的失衡密切相关。多巴胺(DA)、5-HT、 γ -氨基丁酸(GABA)和Glu等是参与抽动的神经递质^[23]。

2.1.1 DA系统失衡与TS 在TS中,DA系统紊乱表现明显,TS模型动物及患者表现出多巴胺受体超敏、多巴胺转运体表达降低导致的突触间隙DA重摄取异常,以及主要负责降解DA的儿茶酚胺氧位甲基转移酶和单胺氧化酶(MAO)等代谢酶活性改变,导致DA降解延迟或分解异常^[23]。同时,DA系统与Glu、GABA等多种神经递质系统存在交互作用,这些机制共同导致突触间隙DA浓度失衡及突触可塑性异常,从而诱发抽动症状,其中DA和5-HT的代谢异常尤为显著。临床研究也发现TS患儿纹状体区域存在明显的DA

系统紊乱,例如DA受体数量增加、转运体异常聚集及DA释放过量等问题^[24-25]。

针对DA系统紊乱,钩藤活性成分表现出差异化的调节机制。异钩藤碱能显著降低纹状体DA水平,实验表明其在抽动症模型大鼠中可减少头部抽动行为,同时降低纹状体DA含量,而钩藤碱则未显示直接降低纹状体DA水平或抑制抽动行为的类似作用^[26]。钩藤碱的作用更侧重于促进DA代谢,动物实验表明,在DA转运体基因敲除的小鼠模型中,钩藤碱可通过激活MAO的活性,加速DA的分解,增加DA代谢产物高香草酸(HVA)的生成;此外,钩藤碱还可通过提高脑源性神经营养因子(BDNF)的活性,协同MAO共同参与对多巴胺能(DAnergic)神经元代谢的促进作用,从而加速DA分解为HVA以调节代谢^[27]。除直接调节DA代谢外,钩藤碱还能间接调控DAnergic系统。研究表明,钩藤碱可选择性抑制NMDA受体2B亚基(NR2B)的表达,同时对NR1亚基的表达呈现上调趋势;通过下调NR2B亚基的表达以减少功能性NMDA受体的数量,从而拮抗Glu与NMDA受体的结合及过度激活。这种对谷氨酸能过度激活的抑制可减弱其对DAnergic系统的兴奋性驱动,进而间接调控DA的释放并维持DAnergic系统的平衡^[28]。

2.1.2 5-HT系统调控与钩藤作用 除DA系统外,5-HT系统在TS中也扮演着重要角色,并与DA系统存在交互作用。钩藤活性成分通过多途径调节5-HT功能。作为具有抑制作用的神经递质,5-HT能与受体结合,降低大脑皮质对运动区的兴奋性,从而有助于降低TS发生的概率^[29]。研究结果显示,钩藤碱不仅能提升纹状体和海马中5-HT的代谢产物5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)水平,还能降低皮层去甲肾上腺素(NE)浓度,这种双重调节机制可能与镇静效果有关^[30]。通过实时监测小鼠脑内神经递质的技术手段,研究者发现钩藤给药后海马区5-HT水平明显升高^[31]。

更深入的研究显示,异钩藤碱作为5-HT_{2A}受体拮抗剂,可阻断前额叶-纹状体下行兴奋通路,抑制该通路对黑质致密部DAnergic神经元的兴奋性驱动,减少纹状体DA过度释放,从而显著降低DA水平并减轻2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺(DOI)诱导的大鼠头部抽动^[26]。此外,钩藤含有的 β -谷甾醇也被证实能促进5-HT释放并激活特定受体,形成对DA系统的抑制作用^[32]。

2.1.3 氨基酸类神经递质失衡与钩藤调节 氨基酸类神经递质的失衡亦不容忽视。GABA作为抑制性递质与兴奋性递质Glu的动态平衡对运动控制至关重要^[33]。最新研究提示,TS患儿脑内GABA信号减弱而Glu信号增强,这种失衡可能导致皮质-纹状体-丘脑环路功能异常。在这方面,钩藤碱展现出双向调节能力,既能提升GABA水平,又能降低Glu浓度^[34]。

2.2 调节神经炎症 神经炎症是TS病理进展的关键环节之一。作为一种复杂的神经精神障碍,TS发病机制涉及神经炎症、神经损伤等多维度的交互作用。其病理进展与中枢神经系统中的慢性神经炎症紧密相关^[35]。其中,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的异常激活是介导炎症反应的核心

枢纽,外周促炎因子,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。通过激活NF- κ B和Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)信号通路,加剧纹状体区小胶质细胞向促炎M1表型极化,释放大量炎症介质,导致DAnergic系统失衡及神经元兴奋性毒性,进而加剧抽动症状^[36]。在实验模型中,钩藤的活性成分通过靶向调控NF- κ B及其上游通路,展现出多靶点干预神经炎症的潜力。钩藤碱通过抑制小胶质细胞Notch1/NF- κ B信号通路活化^[37],可逆转DOI诱导的TS大鼠模型中炎症相关蛋白[磷酸化(p)-JAK2、p-STAT3、p-NF- κ B p65及p-抑制性 κ B蛋白 α (I κ B α)]的异常表达,并降低脂多糖(LPS)诱导的TNF- α 和IL-1 β 释放^[35];同时,钩藤碱也能抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路的激活^[38-39]。 β -谷甾醇则通过阻断TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/NF- κ B信号轴,下调TLR4、MyD88及p-NF- κ B的表达,减少M1极化标志物,同时促进小胶质细胞向抗炎M2表型转化,上调IL-4、IL-10等抗炎因子,缓解神经病理性疼痛^[40];而黄酮类成分槲皮素通过直接抑制NF- κ B活性,同时抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,显著降低LPS模型中IL-6、TNF- α 和环氧化酶-2(COX-2)的水平^[41]。其代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)经肠道菌群转化后可穿透BBB,协同增强中枢抗炎效应,同时提高槲皮素的生物利用率^[42]。

在神经保护层面,钩藤活性成分通过协同作用抑制神经元凋亡、调节谷氨酸能系统及促进神经再生:钩藤生物碱(如长春苷内酰胺)通过抑制LPS激活的小胶质细胞释放一氧化氮,阻断神经炎症级联反应,这种调控机制在动物模型中展现出对TS的干预能力^[43]。钩藤生物碱通过抗炎作用维持神经元微环境稳态,而槲皮素通过促进神经发生修复受损神经网络。槲皮素通过上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、下调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)以抑制线粒体途径凋亡,同时抑制NMDA受体过度激活以减少兴奋性Glu释放,并通过提升BDNF的表达促进海马区神经干细胞分化为成熟神经元,修复受损神经网络^[44]。研究进一步揭示,槲皮素可精准靶向调节谷氨酸能系统。在病理状态下,其通过抑制Glu过量释放及NMDA受体过度激活以缓解神经元兴奋性毒性损伤,同时显著增强神经干细胞向成熟神经元的分化能力,为神经修复提供新生细胞来源。体外实验证实,槲皮素处理可提升神经干细胞的增殖数量与分化效率,其促神经再生作用与BDNF信号通路激活密切相关^[45]。

2.3 抗氧化作用 氧化应激在TS的发病机制及进展过程中同样扮演着至关重要的角色^[46]。研究表明,DA在自身氧化过程中产生的铁离子与过氧化氢发生反应,进而生成羟自由基,触发脂质过氧化反应,最终导致DAnergic神经元的损伤,该过程与铁代谢的紊乱紧密相关。临床检测显示,抽动秽语综合征患儿的血清铁蛋白和血红蛋白水平显著上升,而锌水平下降,这提示机体抗氧化防御系统的失衡可能会加剧神经元的氧化损伤^[47]。

在分子水平上,钩藤中的有效成分(如钩藤碱、槲皮素)能够通过激活沉默信息调节因子1(SIRT1)/核因子E₂相关因

子2(Nrf2)信号通路,促使Nrf2向细胞核转位,从而上调血红素加氧酶-1及谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化蛋白的表达,激活抗氧化信号通路,增强细胞对活性氧(ROS)的清除能力。此外,钩藤碱可通过抑制TLR4的表达及其下游NF- κ B的激活,减少IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的释放,提高超氧化物歧化酶的活性,间接减轻氧化应激。钩藤碱还可通过抑制NMDAR/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路中NMDA受体介导的钙离子超载,阻断ERK的信号通路激活,从而改善氧化损伤^[38-39]。

分子对接分析显示,钩藤成分可靶向结合胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、Bcl-2样蛋白1(BCL2L1)等凋亡蛋白,通过抑制晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGE/RAGE)信号通路,降低丙二醛(MDA)、IL-6等氧化应激标志物水平。研究表明,AGEs与RAGE结合激活NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/ERK信号通路,引发ROS暴发及促炎因子释放。MAPK/ERK信号通路在神经系统中扮演着复杂的双重角色。其不仅介导RAGE激活后促炎因子(如IL-6)的产生,加剧神经炎症;同时,持续的ERK信号也能影响神经元对氧化损伤的敏感性,并参与调控某些抗氧化酶的表达。因此,该通路是神经炎症与氧化应激相互交织、恶性循环的关键节点之一。钩藤通过抑制AGE/RAGE信号通路,调节神经元缺氧适应性发挥抗氧化治疗作用^[48-50]。同时,钩藤中的黄酮类成分山柰酚不仅能有效清除自由基,还通过调节NO/一氧化氮合酶(NOS)平衡抑制Caspase-3的表达,其在抑制低密度脂蛋白氧化方面的效果优于槲皮素等同类物质^[51]。动物实验进一步证实,山柰酚能通过减少氧化应激显著降低缺血再灌注引起的神经元凋亡^[52]。

细胞层面的研究揭示了钩藤的多种保护机制。采用NG108-15细胞模型的研究发现,钩藤中的酚类物质能减轻过氧化氢诱导的氧化损伤并增强细胞的抗氧化能力。在SH-SY5Y细胞中,钩藤水提物(Batch-2)对6-羟多巴胺引起的损伤表现出浓度依赖性的保护效应,具体表现为脂质过氧化水平降低,以及细胞内ROS和NO的异常积累的抑制,这一作用与下调NOS的表达密切相关。在PC12细胞实验中,钩藤生物碱对Glu诱导的氧化应激显示出拮抗作用,且需要多种生物碱共同作用。分子对接分析进一步验证了钩藤成分与凋亡相关蛋白(如Caspase-3、BCL2L1)的特异性结合,且其通过抑制AGE/RAGE信号通路和PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号轴,显著降低MDA、IL-6等氧化应激标志物水平^[53]。另有实验表明,钩藤碱能够上调线粒体融合蛋白2的表达,促进线粒体融合,减少线粒体ROS的产生,从而延缓神经元的退行性变^[54]。

2.4 免疫调节功能 TS的发病机制涉及免疫系统异常、肠道菌群失衡及营养代谢失调等多重因素的复杂交互作用。相关研究表明,TS患者展现出获得性免疫缺陷与后天性免疫功能障碍的双重特征:在后天性免疫方面,链球菌感染概率升高及抗基底节抗体阳性率的显著增加,均指向自身免疫反应异常。Meta分析表明,链球菌感染使TS发病风险大幅度增加,如链球菌可能通过分子模拟诱发自身免疫,损伤基

底节-丘脑-皮质环路^[55]。

免疫系统失衡表现为辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(Th1/Th2)细胞比例偏移、促炎因子IL-12和TNF- α 水平异常升高,以及调节性T细胞(Treg)数量显著降低,从而破坏免疫耐受。感染组TS患儿外周血CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺值均降低,同时免疫球蛋白G(IgG)水平异常升高。研究发现,钩藤总碱能够发挥免疫调节作用。其通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,有效降低脑组织中Th1/辅助性T细胞17(Th17)细胞比例,减少其向脑内浸润,并促进Treg细胞分化,从而恢复CD4⁺/CD8⁺平衡^[56-57]。钩藤成分能显著提升CD4⁺和CD8⁺T细胞的活性及比例,抑制过度免疫应答,恢复Treg功能平衡,缓解链球菌感染引起的免疫紊乱^[58]。因此,调节Treg细胞功能可能成为TS治疗的新策略。动物实验和体外实验进一步揭示了钩藤的免疫调节作用。动物实验表明,钩藤水-乙醇提取物能显著增加脾脏中成熟CD4⁺T细胞比例,同时诱导胸腺髓质细胞增多,提示其可能促进T细胞成熟。在体外实验中,提取物显著促进脾细胞分泌IL-4和IL-5,这2种细胞因子是Th2型免疫应答的关键介质,与体液免疫及过敏反应相关。高浓度提取物强烈抑制 γ 干扰素(IFN- γ)和IL-2的产生,这两种因子主导Th1型细胞免疫,表明提取物可能抑制细胞免疫的过度激活^[59]。

研究显示,TS患儿存在肠道菌群失衡,这种失衡与免疫-神经轴紊乱在TS发病机制中共同发挥关键作用^[60]。与TS症状改善相关的有益菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)常与GABA产生有关,其丰度与耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分呈负相关,可能通过调节神经递质、增强肠道屏障功能等途径改善症状;而与症状加重相关的有害菌(如肺炎克雷伯菌、拟杆菌属等),其丰度多与YGTSS评分呈正相关,可能通过降解神经递质(肺炎克雷伯菌可降解GABA)、促进炎症反应等机制加重症状^[61-62]。有益菌(特别是双歧杆菌)的减少和链球菌属丰度的增加会导致SCFAs水平下降,进而通过G蛋白偶联受体43(GPR43)抑制Treg细胞扩增,激活NLRP3炎症小体,并导致基底节区小胶质细胞异常活化。攀茎钩藤的乙醇提取物被发现具有广谱且一定强度的抑菌活性^[63],动物实验发现毛钩藤碱高剂量可通过降低拟杆菌属丰度、增加乳酸杆菌属和双歧杆菌属丰度改善小鼠肠道微生物结构^[64]。体外实验表明钩藤中的黄酮类成分槲皮素对肺炎克雷伯菌有显著抑制活性^[65],同时能促进双歧杆菌增殖并协同提升乳酸杆菌多样性,槲皮素水平与这些有益菌群丰度呈显著正相关,提示其可能通过调节微生态平衡为双歧杆菌创造有利环境;双歧杆菌产生的SCFAs维持肠道酸性环境,槲皮素的抗氧化特性可减少肠道氧化损伤,二者共同抑制病原菌黏附,并可能协同刺激免疫细胞以增强免疫力,槲皮素通过修复菌群微生态、增加SCFAs生成可逆转前述病理过程^[66]。同时,钩藤药效的发挥依赖于肠道菌群的完整性,在无菌或经抗生素处理的小鼠中其免疫调节作用减弱。例如,钩藤通过促进Treg增殖和抑制Th1/Th17浸润以缓解神经炎症的作用,可能由菌群代谢产物(如丁酸盐)介导^[67]。

3 钩藤复方在TS中的作用研究

3.1 机制研究 钩藤复方制剂在TS治疗过程中,通过多成分的协同作用,针对神经递质失衡、炎症反应及免疫调节等多靶点,展现出综合的治疗效果。以下将详细介绍几种常见的钩藤复方制剂及其作用机制^[68]。

3.1.1 天麻钩藤饮 天麻钩藤饮由天麻、钩藤、石决明等药材配伍而成,常被临床应用于肝阳上亢型TS的治疗。实验结果表明,在TS模型大鼠中,天麻钩藤饮高剂量组可使纹状体DA水平降低近半,同时血清促炎因子TNF- α 和IL-1 β 水平明显下降,抗炎因子IL-10表达则上调,并显著改善神经元空泡样变性等病理损伤,进一步研究发现,该复方在实验中可改善脑血流、保护神经细胞,同时调节Glu/GABA平衡,激活PI3K/Akt信号通路,进而促进纹状体Bcl-2蛋白表达,抑制Bax活化,降低神经元凋亡率^[69]。

3.1.2 芍麻止痉颗粒 芍麻止痉颗粒含钩藤、白芍、天麻等成分,通过双重机制干预TS病理进程。临床研究显示,在联合氟哌啶醇治疗儿童TS时,该颗粒可以使血清DA、5-HT和Glu水平降低,同时提高GABA及神经生长因子(NGF)含量,并改善CD4⁺/CD8⁺T细胞值。实验证实,芍麻止痉颗粒可以通过抑制小胶质细胞TLR4/NF- κ B信号通路活化,减少IL-6和TNF- α 的释放,同时促进M2型标志物精氨酸酶-1(Arg-1)的表达,有效缓解神经炎症^[70-71]。

3.1.3 健脾止动汤 健脾止动汤含有钩藤、川芎、防风等成分,该方剂可通过上调皮质及海马区突触素-1(Synapsin-1)和突触后致密蛋白-95(PSD-95)蛋白表达,恢复Glu转运体谷氨酸转运体-1(GLT-1)功能,降低纹状体Glu水平。动物实验显示,该方可使TS小鼠血清DA、NE及Glu水平降低,同时GABA含量升高,从而显著改善异常运动行为^[72-74]。

3.1.4 菖菊止动方 菖菊止动方由菊花、石菖蒲、钩藤、全蝎等成分组成,该方剂能够通过肠-脑轴双向调节发挥作用,调控肠道菌群组成,增加有益菌丰度,抑制链球菌属过度增殖。菌群代谢产生的SCFAs通过激活GPR41/43受体,抑制小胶质细胞IL-6和TNF- α 的释放,并促进BDNF表达,实现神经炎症与肠道微环境的协同调控^[75]。

3.1.5 加味泻黄散 加味泻黄散含钩藤、石膏、栀子等成分,对小胶质细胞极化具有调控作用。在TS模型大鼠中,该方可以显著降低纹状体区M1型标志物NOS、CD86的表达,同时上调M2型标志物CD206、嗜酸性粒细胞趋化因子-1(YM-1)的水平,并通过抑制NLRP3炎症小体组装,使IL-1 β 水平降低。另有研究发现,其中钩藤成分可特异性阻断MAPK/ERK信号传导,降低磷酸化ERK1/2水平,减少炎症介质释放^[76]。

3.2 临床研究及应用 近现代临床中,钩藤复方制剂依据不同证型灵活组方,与健脾药配伍,平衡肝脾,以缓解脾虚肝亢型抽动多动;或平肝清心、滋肾息风,以改善心肝火旺、肾虚肝亢等证型症状;针对肝亢风动、痰热内扰等证,则与平肝息风、清热化痰药同用,精准对应病机。其多靶点作用机制与现代医学对TS的病理认识高度契合,临床应用效果显著。

3.2.1 天麻钩藤饮 天麻钩藤饮在肝阳上亢型TS中具有良

好临床价值。相关研究共纳入64例成人患者及62例儿童患儿,成人患者随机分为观察组(32例,口服天麻钩藤饮并辅以针刺)和对照组(31例,口服盐酸度洛西汀胶囊),均治疗8周;儿童患儿随机分为观察组(31例,在耳穴压豆及盐酸硫必利治疗基础上加用天麻钩藤饮加减)和对照组(31例,采用耳穴压豆及盐酸硫必利治疗)。治疗后,两组患者在改善眩晕耳鸣、头目胀痛、面红目赤等中医证候和抽动症状方面均有改善, YGTSS评分及中医证候评分均显著下降,且观察组改善更优,临床总有效率更高。此外,观察组不良反应发生率及复发率显著低于对照组,安全性较好。表明天麻钩藤饮通过平肝息风等作用,对不同年龄段的TS均有确切疗效^[77-78]。

3.2.2 芍麻止痉颗粒 芍麻止痉颗粒针对肝亢风动、痰火内扰型TS的临床疗效显著。共纳入5项随机对照试验(RCTs)和4项实验研究,其中RCTs样本量为56~603例,芍麻止痉颗粒单药或芍麻止痉颗粒联合硫必利治疗组在改善急躁易怒、大便干结、黄尿等中医证候和抽动症状方面优于单用硫必利组,临床有效率更高, YGTSS评分下降更明显,且8周疗效优于2周疗效。治疗后,患儿血清炎症因子、神经递质水平显著降低,一项研究中联合治疗组复发率显著低于硫必利组。此外,芍麻止痉颗粒不良反应发生率也低于硫必利组^[79]。

3.2.3 健脾止动汤 健脾止动汤在脾虚肝亢型TS及TS共患ADHD中均有良好临床价值。相关研究纳入91例脾虚肝亢型TS患儿及50例脾虚肝旺型TS共患ADHD患儿,口服该汤剂12周后,在改善精神倦怠、面色萎黄、食欲不振等中医证候,以及抽动、多动症状方面效果显著, YGTSS评分、中医证候评分及ADHD评分均显著下降,注意力测试结果显著提升。同时经临床观察证实该方安全性较好,有助于控制链球菌感染以减少复发,且该方通过调节肝脾功能、改善神志状态,对共病状态具有协同调节作用^[80-81]。

3.2.4 菖菊止动方 菖菊止动方针对肝亢风动夹痰型TS的临床疗效显著,共纳入40例TS患儿作为试验组及8例健康儿童为对照组,试验组予菖菊止动方口服12周。该方在改善运动性抽动、发声性抽动等核心症状及急躁易怒、夜寐不安、挑食等中医证候方面效果明显, YGTSS评分、中医证候评分及儿童胃肠道中医症状评分均显著下降,且12周疗效优于6周疗效。治疗后,患儿肠道微生物结构改善,瘤胃球菌属等有害菌丰度降低,有益菌丰度升高。此外,治疗期间无不良反应,安全性良好^[82]。

3.2.5 加味泻黄散 加味泻黄散在脾胃积热型TS中具有良好临床价值,相关的2项研究共纳入220例患儿,分为治疗组(加味泻黄散单药治疗或联合盐酸硫必利片),与对照组(单用盐酸硫必利片治疗)进行对照,均治疗3个疗程(12周)。治疗后,加味泻黄散在改善抽动症状及口干口臭、食欲不振、烦躁易怒、大便秘结、小便黄赤等中医证候方面效果显著, YGTSS评分及中医证候评分均显著下降,治疗组临床总有效率及中医证候总有效率均高于对照组。同时经临床观察证实该方安全性较好,两组患儿血、尿、大便常规及肝肾功能、心电图均无明显异常,仅对照组出现少数嗜睡案例,减少

药量后缓解^[83-84]。

4 总结与展望

钩藤作为具有息风定惊功效的中药,常用于治疗肝风内动、惊痫抽搐等病症。其在神经系统疾病,尤其是TS治疗领域的研究与临床应用备受关注,且疗效显著。其核心成分钩藤生物碱通过调节神经递质,结合其抗氧化与抗炎特性,能有效改善神经递质失衡并减轻抽动症状。临床实践显示,天麻钩藤饮等复方制剂对儿童TS的治疗展现出显著的疗效,且患者耐受性优于传统西药,不良反应多局限于轻微胃肠不适,复发风险也显著降低。随着现代医学的发展及对钩藤生物活性成分的深入研究,越来越多的有效成分被证明可以通过多种途径治疗TS。然而,TS的致病因素较多且发病机制复杂,其作用机制和靶点仍需进一步探析。

此外,当前研究仍存在瓶颈:药物作用的具体分子靶点尚未完全明确;临床数据多来自小规模试验;生物利用度低影响疗效稳定性;长期用药的肝损伤隐患需进一步验证;同时缺乏精准药代动力学模型指导个性化给药。未来突破方向包括运用基因组学与蛋白质组学技术揭示其作用通路,研制纳米载体或儿童友好剂型以提升药物吸收效率,甚至结合AI技术开发中西医协同治疗方案以减少西药用量。这些探索不仅能推动钩藤成为TS治疗的新型选择,也将为精神神经疾病领域搭建传统草药与现代精准医学融合的创新框架。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] LI F, CUI Y, LI Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: Diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1):34-46.
- [2] 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.
ZHANG H H, TANG C, LI Z X, et al. Advances in traditional Chinese medicine treatment for childhood tic disorders[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(11):5061-5065.
- [3] 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.
WU J J, REN X Q, SONG C D, et al. Network pharmacology study on the treatment of tic disorders using the high-frequency traditional Chinese medicine uncaria based on data mining[J]. *Guiding J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 28(4):97-104.
- [4] 杨仙鸿,李贵平. 中医治疗小儿抽动症的临床研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(12):154-156.
YANG X H, LI G Q. Clinical research progress in traditional Chinese medicine treatment for pediatric tic disorder[J]. *Inn Mong J Tradit Chin Med*, 2021, 40(12):154-156.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科学技术出版社, 2020:268.
State Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the*

- People's Republic of China: Volume I [M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2020:268.
- [6] 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.
GAO X Y, DING R, WANG D P, et al. Research progress on the chemical constituents and pharmacological effects of *Uncaria*[J]. J Tianjin Med Univ, 2017, 23(4):380-382.
- [7] 张晓娟,左冬冬,于孙婉琪. 钩藤化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(2):81-86.
ZHANG X J, ZUO D D, YU S W Q. Research progress on the chemical constituents and pharmacological effects of *Uncaria* [J]. Inf Tradit Chin Med, 2024, 41(2):81-86.
- [8] 池雨锋. 钩藤化学成分的系统分离[D]. 济南:山东中医药大学, 2017.
CHI Y F. Systematic isolation of chemical constituents from *Uncaria* [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [9] 刘松林. 钩藤总生物碱的抗抑郁作用及其血清药物化学初步研究[D]. 广州:广东药科大学, 2017.
LIU S L. Antidepressant effects of total alkaloids from *Uncaria* and preliminary serological pharmacochemical studies [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2017.
- [10] CHEN L, MA J, WANG X, et al. Simultaneous determination of six *Uncaria* alkaloids in mouse blood by UPLC-MS/MS and its application in pharmacokinetics and bioavailability [J]. Bio Med Research International, 2020, 2020 (1) : 1030269.
- [11] HU L L, TANG J L, ZHOU S W. Quantification of rhynchophylline in rabbit plasma by UPLC-MS/MS and its application in a pharmacokinetic study[J]. J Chin Pharm Sci, 2015, 24(6).
- [12] GAI Y, YANG N, CHEN J. Inhibitory activity of 8 alkaloids on P-gp and their distribution in Chinese *Uncaria* species[J]. Nat Prod Commun, 2020, doi: 10. 1177/1934578X20973506.
- [13] 王璐滢,刘秀秀,何芸岸,等. 钩藤碱水溶液稳定性和降解动力学研究[J]. 华西药学杂志, 2021, 36(2):198-201.
WANG J Y, LIU X X, HE Y A, et al. Study on the stability and degradation kinetics of rhynchophylline hydrochloride in aqueous solution[J]. West China J Pharm Sci, 2021, 36(2) : 198-201.
- [14] 赵丽珠. 异去氢钩藤碱大鼠体内代谢及其机制的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2016.
ZHAO L Z. Study on the metabolism and mechanism of isorhynchophylline in rats [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical Univ, 2016.
- [15] YU Y, XIONG H, CHEN S, et al. Integrated UPLC-MS and multivariate data processing approach to explore the chemical components of *Uncaria rhynchophylla* and its absorbed components in rats following oral administration [J]. J Liq Chromatogr Relat Technol, 2024, 47(6/10): 122-131.
- [16] 于大海,董雪,赵丽珠. 钩藤中单萜吡啶类生物碱抗肿瘤作用的研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(1):86-93.
YU D H, DONG X, ZHAO L Z. Research progress on the antitumor effects of monoterpene indole alkaloids in *Uncaria rhynchophylla*[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2025, 34(1) : 86-93.
- [17] 常承天,刘志华,程率芳,等. 中药单体靶向阿尔茨海默病相关通路的药理机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(10):1417-1428.
CHANG C T, LIU Z H, CHENG S F, et al. Advances in pharmacological mechanisms of single compounds from traditional Chinese medicine targeting pathways associated with Alzheimer's disease [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(10):1417-1428.
- [18] 任金秋,韦芳婷,雷小强,等. 钩藤水提取物中的微量木脂素类非等量对映异构体和消旋体[J]. 药学学报, 2025, 60(6): 1816-1827.
REN J Q, WEI F T, LEI X Q, et al. Trace lignans in *Uncaria hook* extract: Non-equimolar enantiomers and racemates [J]. Acta Pharm Sin, 2025, 60(6):1816-1827.
- [19] ZHANG Y N, YANG Y F, XU W, et al. The blood-brain barrier permeability of six indole alkaloids from *Uncariae Ramulus Cum Uncis* in the MDCK-pHaMDR cell monolayer model[J]. Molecules, 2017, 22(11):1944.
- [20] XIE L, LIN H, LV L, et al. Rhynchophylline-encapsulating core-shell nanoparticles to overcome blood-brain-barrier and inhibit drug efflux for efficient anti-Parkinson therapy [J]. Applied Materials Today, 2023, 30:101715.
- [21] QIN N, LU X, LIU Y, et al. Recent research progress of *Uncaria* spp. based on alkaloids: Phytochemistry, pharmacology and structural chemistry[J]. Eur J Med Chem, 2021, 210:112960.
- [22] 吴依松. 基于代谢组学的AD小鼠脑内稳态变化及钩藤抗氧化应激作用研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2022.
WU Y S. Metabolomics-based study on homeostatic changes in the brains of AD mice and the antioxidant effects of uncaria in antioxidant stress. [D]. Changchun: Changchun Univ Chin Med, 2022.
- [23] PASCHOU P, FERNANDEZ T V, SHARP F, et al. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome[J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 112:155-177.
- [24] 杨继英,周玉娥,马俊. 抽动障碍儿童的抑制功能[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(12):100-102.
YANG J Y, ZHOU Y E, MA J. Inhibitory function in children with tic disorders [J]. J Kunming Med Univ, 2018, 39(12) : 100-102.
- [25] LIU X, CAO G . A preliminary study on the effects of Xiaoyao San on neurological function and 5-HT2A mRNA expression in mice with Tourette syndrome [J]. Mol Cell Toxicol, 2025, 21(3):613-619.
- [26] 姚阳,刘坤,杨宇,等. 异钩藤碱对多发性抽动症模型大鼠头部抽动行为与脑内单胺递质水平的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(1):29-33.
YAO Y, LIU K, YANG Y, et al. Effects of heterocoumarin alkaloids on head-twitching behavior and brain monoamine

- levels in a rat model of Tourette syndrome[J]. *Chin J Behav Med BrainSci*, 2016, 25(1):29-33.
- [27] 王文沁, 孙克兴, LI X H, 等. 钩藤碱对 DAT 基因敲除 ADHD 模型小鼠多巴胺能神经元代谢的影响[J]. *环球中医药*, 2018, 11(6):819-823.
WANG W Q, SUN K X, LI X H, et al. Effects of rhynchophylline on the metabolism of dopaminergic neurons in DAT-knockout mice[J]. *Global Tradit Chin Med*, 2018, 11(6):819-823.
- [28] 贺燕. 钩藤碱对新生鼠原代海马神经元 NR1 和 NR2B 表达的影响[D]. 广州:南方医科大学, 2013.
HE Y. Effects of *Uncaria* alkaloids on NR1 and NR2B expression in primary hippocampal neurons from newborn rats [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.
- [29] BURKE M V, NOCJAR C, SONNEBORN A J, et al. Striatal serotonin 2C receptors decrease nigrostriatal dopamine release by increasing GABA-A receptor tone in the substantia nigra [J]. *J Neurochem*, 2014, 131(4):432-443.
- [30] 陆远富, 吴芹, 文国容, 等. 钩藤碱对大鼠脑内去甲肾上腺素、5-羟吲哚乙酸的影响[J]. *贵州医药*, 2003, 27(9):771-773.
LU Y F, WU Q, WEN G N, et al. Effects of *Uncaria* alkaloids on norepinephrine and 5-hydroxyindoleacetic acid in rat brain [J]. *Guizhou Med J*, 2003, 27(9):771-773.
- [31] 朱燕茹, 朱明芳, 曾常青, 等. 碳纤维微电极实时在线研究钩藤对小鼠脑内 5-羟色胺的影响[J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(5):643-646.
ZHU Y R, ZHU M F, ZENG C Q, et al. Real-time in-situ investigation of *Uncaria* rhynchophylla's effects on serotonin in mouse brains using carbon fiber microelectrodes [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2014, 30(5):643-646.
- [32] YIN Y, LIU X, LIU J, et al. The effect of beta-sitosterol and its derivatives on depression by the modification of 5-HT, DA and GABA-ergic systems in mice[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(2):671-680.
- [33] 张凤娟, 周峰然. 中药调控相关信号通路治疗儿童抽动障碍的研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(8):1714-1719.
ZHANG F J, ZHOU F R. Research progress on traditional Chinese medicine regulating related signaling pathways in the treatment of tic disorders in children [J]. *Acta Chin Med*, 2025, 40(8):1714-1719.
- [34] CHENG Y X, WANG M Z, CHEN J J, et al. Synergistic effects of pinellia total alkaloids and *Uncaria* total alkaloids against seizures in mice and rats[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(2):139-145.
- [35] HONGYAN L, MENGJIAO Z, CHUNYAN W, et al. Rhynchophylline attenuates neuroinflammation in Tourette syndrome rats via JAK2/STAT3 and NF- κ B pathways [J]. *Environmental Toxicol*, 2019, 34(10):1114-1120.
- [36] 林玉培, 王挺帅, 刘晓萍, 等. 中医药调控 NF- κ B 信号通路改善神经炎症防治肝性脑病的研究进展[J]. *中医学报*, 2023, 38(8):1606-1613.
LIN Y P, WANG T S, LIU X P, et al. Research progress on traditional Chinese medicine modulating NF- κ B signaling pathway to improve neuroinflammation and prevent hepatic encephalopathy[J]. *Acta Chin Med*, 2023, 38(8):1606-1613.
- [37] 胡卫华. 钩藤碱对 OGD/R 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 Notch1/NF- κ B 通路蛋白及炎症因子 mRNA 的影响[D]. 南昌:南昌大学, 2021.
HU, W H. Effects of *Uncaria* alkaloids on Notch1/NF- κ B pathway proteins and inflammatory factor mRNAs in OGD/R-induced BV-2 microglia [D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
- [38] 王常普, 蔡小平. 钩藤碱对惊厥持续状态幼年大鼠血清 SOD 水平和海马组织 TLR4 表达的影响[J]. *新中医*, 2018, 50(3):6-9.
WANG C P, CAI X P. Effects of *Uncaria* alkaloids on serum SOD levels and hippocampal TLR4 expression in juvenile rats with status epilepticus [J]. *New J Tradit Chin Med*, 2018, 50(3):6-9.
- [39] 周悦, 杨志宏, 郭珍, 等. 天麻钩藤饮防治神经系统疾病作用机制研究进展[J]. *环球中医药*, 2024, 17(1):157-165.
ZHOU Y, YANG Z H, GUO Z, et al. Research progress on the mechanism of Tianma Gouteng decoction in preventing and treating neurological diseases [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2024, 17(1):157-165.
- [40] ZHENG Y, ZHAO J, CHANG S, et al. β -sitosterol alleviates neuropathic pain by affect microglia polarization through inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(4):690-703.
- [41] LEE B, YEOM M, SHIM I, et al. Protective effects of quercetin on anxiety-like symptoms and neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020(1):4892415.
- [42] KANG T H, MURAKAMI Y, TAKAYAMA H, et al. Protective effect of rhynchophylline and isorhynchophylline on *in vitro* ischemia-induced neuronal damage in the hippocampus: Putative neurotransmitter receptors involved in their action[J]. *Life Sci*, 2004, 76(3):331-343.
- [43] 李凤萍, 楼小亮. 钩藤碱对中枢神经系统保护作用的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23):5467-5471.
LI F P, LOU X L. Research progress on the protective effects of *Uncaria* alkaloids on the central nervous system [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(23):5467-5471.
- [44] KAUNDAL R S, PANDEY T, PANDEY V. Exploring the therapeutic potential of quercetin: Mitigating neuroinflammation[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2024, 54(7):1082-1097.
- [45] YUAN D, MA B, WU C, et al. Alkaloids from the leaves of *Uncaria* rhynchophylla and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7):1271-1274.
- [46] LAW THER A J, ZIEBA J, FANG Z, et al. Antioxidant behavioural phenotype in the *Imp21* gene knock-out mouse [J]. *Genes*, 2023, 14(9):1717.
- [47] LANDAU Y E, STEINBERG T, RICHMAND B, et al.

- Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome[J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(5):621-626.
- [48] SUBRAMANIAM S, UNSICKER K. ERK and cell death; ERK1/2 in neuronal death[J]. *FEBS J*, 2010, 277(1):22-29.
- [49] KAMAT P K, KALANI A, RAI S, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Understanding the therapeutics strategies[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1):648-661.
- [50] 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.
- LIU X W, WANG X F, ZHANG T. Mechanism of action of *Uncaria* in treating tourette syndrome based on network pharmacology[J]. *Clinical J Chin Med*, 2021, 13(31):18-25.
- [51] 雷晓青,陈鳌,刘毅,等. 山柰酚药理作用的研究进展[J]. *微量元素与健康研究*, 2017, 34(2):61-62.
- LEI X Q, CHEN A, LIU Y, et al. Research progress on the pharmacological effects of ellagic acid[J]. *Stud Trace Elem Health*, 2017, 34(2):61-62.
- [52] 何煜舟,丁美萍,汪云开,等. 山柰酚对缺血再灌注脑损伤大鼠的保护作用[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(8):1673-1675.
- HE Y Z, DING M P, WANG Y K, et al. Protective effects of sinapic acid on ischemia-reperfusion brain injury in rats[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2009, 27(8):1673-1675.
- [53] 韦芳芳,曾常青,赵宇红,等. 钩藤神经保护机制的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(14):2603-2607.
- WEI F F, ZENG C Q, ZHAO Y H, et al. Research progress on the neuroprotective mechanisms of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(14):2603-2607.
- [54] 谢刘刚,崔书克. 钩藤调控相关信号通路防治癫痫研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(6):1281-1285.
- XIE L G, CUI S K. Research progress on epilepsy prevention and treatment via *Uncaria* Root's regulation of related signaling pathways[J]. *Acta Chin Med*, 2025, 40(6):1281-1285.
- [55] 刘守娟. 儿童抽动障碍与细胞免疫功能关系的分析[D]. 锦州:锦州医科大学, 2021.
- LIU S J. Analysis of the relationship between childhood tic disorders and cellular immune function[D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University, 2021.
- [56] KUANG Y, ZHU M, GU H, et al. Alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* improves AD pathology by restraining CD4⁺ T cell-mediated neuroinflammation via inhibition of glycolysis in APP/PS1 mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331:118273.
- [57] 王晨宇,李兴旺,张军杰,等. 毛钩藤碱调控Shh信号通路对结肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用及CD4⁺、CD8⁺T细胞的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20):2473-2478.
- WANG C Y, LI X W, ZHANG J J, et al. Antitumor effects of matrine on Shh signaling pathway in colorectal cancer-bearing mice and its influence on CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(20):2473-2478.
- [58] 朱梦宇. 钩藤总碱抑制神经炎症改善阿尔茨海默病的作用机制研究[D]. 赣州:赣南医科大学, 2024.
- ZHU M Y. Mechanistic study on the effects of *Uncaria* total alkaloids in inhibiting neuroinflammation and improving Alzheimer's disease [D]. Ganzhou: Gannan Medical University, 2024.
- [59] DOMINGUES A, SARTORI A, VALENTE L M M, et al. *Uncaria tomentosa* aqueous - ethanol extract triggers an immunomodulation toward a Th2 cytokine profile [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(8):1229-1235.
- [60] 刘梦迪,张涵悠,尹树言,等. 基于“微生物-肠-脑轴”理论探讨中医药治疗抽动障碍的研究进展[J]. *中医药导报*, 2024, 30(12):78-82, 118.
- LIU M D, ZHANG H Y, YIN S Y, et al. Research progress on traditional Chinese medicine treatment for tic disorders based on the "microbiome-gut-brain axis" theory [J]. *Guiding J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 30(12):78-82, 118.
- [61] GENG J, LIU C, XU J, et al. Potential relationship between Tourette syndrome and gut microbiome[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2023, 99(1):11-16.
- [62] 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]. *Front Nutr*, 2023, 10:1184311.
- [63] 史晓龙. 藏药攀茎钩藤化学成分及生物活性研究[D]. 兰州:兰州理工大学, 2015.
- SHI X L. Study on chemical constituents and biological activities of Tibetan medicinal plant *Uncaria rhynchophylla* [D]. Lanzhou: Lanzhou University of Technology, 2015.
- [64] 陈倩,张莉,刘颖,等. 毛钩藤碱对Apcmin⁺小鼠肠道息肉生长及肠道菌群的影响[J]. *中药材*, 2022, 45(5):1230-1234.
- CHEN Q, ZHANG L, LIU Y, et al. Effects of *Cynanchum wilfordianum* alkaloids on intestinal polyp growth and gut microbiota in Apcmin⁺ mice[J]. *J Chin Med Mater*, 2022, 45(5):1230-1234.
- [65] SUPTI S J, HOSEN M E, KARIKOR M A S, et al. Inhibition of fimbria adhesin protein of klebsiella pneumoniae by using hylcocereus undatus-derived compounds: Insights from molecular docking, MD simulations, and *in vitro* validation [J]. *ChemSelect*, 2025, 10(18):e202405525.
- [66] ATTRI S, SHARMA K, RAIGOND P, et al. Colonic fermentation of polyphenolics from Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) berries: Assessment of effects on microbial diversity by principal component analysis[J]. *Food Res Int*, 2018, 105:324-332.
- [67] WEN Z, HE M, PENG C, et al. Metabolomics and 16S rRNA gene sequencing analyses of changes in the intestinal flora and biomarkers induced by gastrodia-uncaria treatment in a rat model of chronic migraine[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1425.
- [68] 李杰. 小儿抽动障碍与注意缺陷多动障碍的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2023.
- LI J. A Literature review on tic disorders and attention-deficit/

- hyperactivity disorder in children [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.
- [69] 程申,郎旭东,方芳,等. 天麻钩藤饮对抽动障碍模型大鼠行为改善及神经保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11):1475-1480.
- CHENG S, LANG X D, FANG F, et al. Behavioral improvement and neuroprotective effects of gastrodia and Uncaria decoction in a tics disorder model of rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(11): 1475-1480.
- [70] 刘国珍,廖金花,邹淑芹,等. 芍麻止痉颗粒治疗儿童抽动症的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6):121-124.
- LIU G Z, LIAO J H, ZOU S Q, et al. Clinical study on the treatment of childhood tic disorder with Shaoma Zhijing granules [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(6): 121-124.
- [71] ZHAO Q, HU Y, YAN Y, et al. The effects of Shaoma Zhijing granules and its main components on Tourette syndrome [J]. Phytomedicine, 2024: 155686.
- [72] 黄家伟,郝宏文,杨宗贤,等. 健脾止动汤对抽动障碍小鼠各脑区Cx43、Cx30的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(1):81-91.
- HUANG J W, HAO H W, YANG Z X, et al. Effects of Jianspi Zhudong decoction on Cx43 and Cx30 expression in different brain regions of mice with Tic disorders [J]. J Beijing Univ Chin Med, 2024, 47(1): 81-91.
- [73] 于文静,王素梅,史晓伟,等. 健脾止动汤对多发性抽动症模型大鼠组胺及组胺脱羧酶的影响[J]. 世界中医药, 2024, 19(15):2265-2270.
- YU W J, WANG S M, SHI X W, et al. Effect of Jianpi Zhidong decoction on the expression of histamine and histamine decarboxylase in tourette syndrome model rats [J]. World Chin Med, 2024, 19(15): 2265-2270.
- [74] 于文静,白雪,张雯,等. 健脾止动汤对多发性抽动症患儿神经递质的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1757-1761.
- YU W J, BAI X, ZHANG W, et al. Effects of Jianspi Zhidong decoction on neurotransmitters in children with tourette syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(5): 1757-1761.
- [75] 张蕾,刘拓,王俊宏,等. 菖菊止动方对抽动障碍患儿肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 104-110.
- ZHANG Q, LIU T, WANG J H, et al. Effects of Changju Zhidong formula on gut microbiota in children with tic disorders [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(23): 104-110.
- [76] 赵梦洁,赵琼,杨翠玲,等. 加味泻黄散对抽动障碍大鼠小胶质细胞极化及TLR4/MyD88/NF- κ B通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4):10-18.
- ZHAO M J, ZHAO Q, YANG C L, et al. Effects of modified Xiehuang powder on microglial polarization and the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway in rats with tic disorders [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(4): 10-18.
- [77] 金松鹤,应新德. 天麻钩藤饮加减治疗肝亢风动型儿童抽动障碍临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(7):52-55.
- JIN S H, YING X D. Clinical study on Tianma Gouteng decoction with modifications for treating tics in children with liver-excess wind-movement pattern [J]. New J Tradit Chin Med, 2024, 56(7): 52-55.
- [78] 王鑫,卢旭,劳家珩,等. 天麻钩藤饮辅以针刺治疗肝阳上亢型成人抽动障碍的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22):137-142.
- WANG X, LU X, LAO J H, et al. Clinical observation on the treatment of adult tic disorder with liver Yang rising pattern using Tianma Gouteng decoction combined with acupuncture [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(22): 137-142.
- [79] LIAO X, WU X, WANG Z, et al. Shaoma Zhijing granule for children with tic disorders: A rapid health technology assessment [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2023, 10(2): 133-140.
- [80] 陈自佳. 应用健脾止动汤治疗儿童多发性抽动症的安全性评价及脾虚证TS小鼠模型的建立[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- CHEN Z J. Safety evaluation of Jianpi Zhidong decoction in treating childhood tic disorder and establishment of a TS mouse model with spleen deficiency syndrome [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2015.
- [81] 丁一芸. 健脾止动汤对脾虚肝旺型TS共患ADHD的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- DING Y Y. Clinical study on Jianpi Zhidong decoction for TS with Co-occurring ADHD of spleen deficiency and liver hyperactivity pattern [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2015.
- [82] 张蕾. 探讨菖菊止动方对肝亢风动夹痰证TD的临床疗效和肠道微生物的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- ZHANG Q. Clinical efficacy and effects on gut microbiota of the Changju Zhidong formula for liver-excess wind-movement with phlegm-complication syndrome in TD patients [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2022.
- [83] 杨翠玲,张肖瑾,赵琼,等. 加味泻黄散治疗儿童多发性抽动症脾胃积热证60例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(5):71-75.
- YANG C L, ZHANG X J, ZHAO Q, et al. Clinical observation of 60 cases of pediatric tic disorder with spleen-stomach heat accumulation treated with modified Xiehuang powder [J]. J Pediatrics Tradit Chin Med, 2020, 16(5): 71-75.
- [84] 陈厚杨. 加味泻黄散联合盐酸硫必利片治疗儿童多发性抽动症(脾胃积热证)的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(19):30-33.
- CHEN H Y. Clinical efficacy observation of modified Xiehuang powder combined with sulphiride hydrochloride tablets in treating childhood tic disorder (spleen-stomach heat accumulation pattern) [J]. Chin J Mod Drug Application, 2022, 16(19): 30-33.

[责任编辑 周冰冰]