

本文引用:梁芸,朱沁泉,张涤. 健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠脑组织神经元中 DARPP-32、TH 含量的干预作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 235-239.

健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠脑组织神经元中 DARPP-32、TH 含量的干预作用

梁芸¹, 朱沁泉², 张涤^{2*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007)

【摘要】目的 研究健脾柔肝息风汤对抽动障碍(TD)模型大鼠皮质-纹状体-丘脑-皮质回路中多巴胺和环磷酸腺苷调节的磷酸蛋白(DARPP-32)、酪氨酸羟化酶(TH)含量的影响及其作用机制。**方法** 将40只SD大鼠随机分为空白组(10只),造模组(30只),造模成功后,将造模组随机分为模型组、氟哌啶醇组和健脾柔肝息风汤组,每组10只,腹腔注射给药7d,采用HE染色观察大鼠大脑皮质各区形态结构和神经元细胞形态变化,采用免疫组织化学染色检测DARPP-32及TH的表达。**结果** 与空白组比较,模型组运动行为评分、刻板行为评分均上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,健脾柔肝息风汤组、氟哌啶醇组运动行为评分、刻板行为评分均下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与空白组大鼠比较,模型组、氟哌啶醇组及健脾柔肝息风汤组大鼠的DARPP-32、TH水平降低($P<0.05$);与模型组比较,氟哌啶醇组及健脾柔肝息风汤组DARPP-32、TH水平升高,其平均光密度差异有统计学意义($P<0.05$);氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤组DARPP-32、TH平均光密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 健脾柔肝息风汤可升高TD模型大鼠脑组织中DARPP-32、TH的含量,从而调节多巴胺能神经系统功能平衡,减少大鼠抽动症状的产生。

【关键词】 儿童抽动障碍; DARPP-32; 酪氨酸羟化酶; 健脾柔肝息风汤; 大鼠

【中图分类号】 R272.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.02.011

Effect of Jianpi Rougan Xifeng Decoction on the content of DARPP-32 and TH in the brain neurons of model rats with tic disorder

LIANG Yun¹, ZHU Qinquan², ZHANG Di^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

【Abstract】Objective To study the effect of Jianpi Rougan Xifeng Decoction on the content of dopamine and adenosine 3'5'-monophosphate-regulated phospho-protein (DARPP-32) and tyrosine hydrogenase (TH) in the cortex striatum-thalamus-cortex loop of model rats with tic disorder, and to explore its mechanism. **Methods** 40 SD rats were randomly divided into blank group ($n=10$) and modeling group ($n=30$), after successful modeling, the modeling group was randomly divided into model group, haloperidol group and Jianpi Rougan Xifeng Decoction group, with 10 rats in each group. 7 days after intraperitoneal injection, HE staining was used to observe the morphological structure of each area of cerebral cortex and the morphological changes of neurons, and immunohistochemical staining was used to detect the expression of DARPP-32 and TH. **Results** Compared with blank group, motor behavior score and rigid behavior score of model group increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with model group, motor behavior score and rigid behavior score of Jianpi Rougan Xifeng Decoction group and haloperidol group were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with blank group, the levels of DARPP-32 and TH in model group, haloperidol group and Jianpi Rogan Xifeng Decoction group decreased ($P<0.05$). Compared with model group, the levels of DARPP-32 and TH in haloperidol group and Jianpi Rogan Xifeng Decoction group

【收稿日期】 2021-09-20

【基金项目】 湖南省教育厅项目(17A159)。

【第一作者】 梁芸,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治小儿神经精神发育障碍疾病。

【通信作者】 *张涤,男,教授,主任医师,博士研究生导师, E-mail: 2655357548@qq.com。

increased, and their average optical density was significantly different ($P < 0.05$). And there was no significant difference in the average optical density of DARPP-32 and TH between the haloperidol group and the Jianpi Rougan Xifeng Decoction group ($P > 0.05$). **Conclusion** Jianpi Rougan Xifeng Decoction can increase the content of DARPP-32 and TH in brain tissues of rats with tic disorder, thus regulating the functional balance of dopaminergic nervous system and reducing the occurrence of tic symptoms.

[**Keywords**] children with tic disorder; DARPP-32; tyrosine hydroxyls; Jianpi Rogan Xifeng Decoction; rat

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种慢性神经精神障碍性疾病,多于儿童时期起病,其特征表现是肌肉收缩,即突然、反复、快速、不自主的运动或发声^[1-2]。中医学认为本病病因为阴阳失衡、脏腑受累、五脏虚实不定,当平秘阴阳、调整脏腑^[3]。张涤教授在临床中以“抑木扶土”为治疗原则,以《仁斋直指小儿方论》之撮风散化裁,研发了健脾柔肝息风汤。

儿童 TD 的病因及发病机制尚未明确,可能与遗传因素、免疫病理损害、神经生化因素、精神心理因素、微量元素异常等有关。研究表明,多种中枢神经递质如多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等单氨类递质的异常表达在 TD 的发病过程中起着重要作用^[4]。多巴胺和环磷酸腺苷调节的磷酸蛋白(dopamine and adenosine 3'5'-monophosphate-regulated phospho-protein, DARPP-32)是 DA 能神经递质功能调节过程中的一个关键分子,主要分布于棘状神经元胞质如含有 DA 受体 D1R 和 D2R 的纹状体中,以及其他受 DA 能纤维投射的核团和脑区。DARPP-32 受 DA、腺苷和酪氨酸、5-HT、谷氨酸、阿片肽、苯丙胺等多种神经调制物的调节,在 DA 信号转导途径中处于中心位置,是多种神经网络动态信息调节与整合的关键节点,其自身不同位点的磷酸化和去磷酸化形成动态平衡,从而对各种神经递质及受体发挥双向调控作用,以调节神经元的电化学性质,参与多种生理和病理过程^[5]。酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxyls, TH)是 DA 合成过程中的第一个酶,同时起到限速和催化的作用^[6]。TH 主要分布在去甲肾上腺能神经轴突的胞质中,在辅酶 TH 和二甲基四氢喋呤的参与下,酪氨酸转化为多巴;在辅酶多巴脱羧酶和磷酸吡哆醛参与下,多巴转化为 DA。TH 作为重要辅酶,其活性和表达直接影响着 DA 的生物合成^[7]。本研究以 IDPN 腹腔注射诱导的 TD 模型大鼠为研究对象^[8],从 CSTC 回路中的神经递质入手,以不同药物处理 TD 模型大鼠,探究其行为学改变与皮质、纹状体区 DARPP-32 和 TH 含量变化间的关系,对比氟哌啶醇作用机制^[9-10],进一步探究中药组方健脾柔肝息风汤治疗 TD 的作用靶点。

1 材料

1.1 实验动物

4 周龄健康雄性 SD 大鼠 40 只,SPF 级,体重 80~100(89.55±5.547) g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证编号:SYXK(湘 2019-0004)。分笼喂养,自由采食,温度:(24±3) °C,湿度:40%~60%。实验全程完成于湖南中医药大学第一附属医院医学创新实验中心,对动物的各种处理均遵照中华人民共和国科技部 2006 年颁布的有关动物的使用及伦理学规定。

1.2 实验试剂

HE 染液(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G1003);Phospho-DARPP-32 抗体(江苏亲科,批号:AF3487);TH 抗体(武汉三鹰,批号:25859-1-AP);IDPN(上海麦克林,批号: I829733);DAB 试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G1211)。

1.3 实验药物

健脾柔肝息风汤组成:钩藤 10 g,全蝎 6 g,僵蚕 10 g,白芍 10 g,茯苓 10 g,甘草 2 g。总生药量 48 g,由湖南中医药大学第一附属医院制剂室提供,按《中华人民共和国药典》要求制备煎煮液,按含生药 0.8 g/mL 配制成健脾柔肝息风汤药液冷藏备用,所有药材均经鉴定符合《中华人民共和国药典》。氟哌啶醇(浙江宁波大红鹰规格:2 mg×100 s 批号:H33020585)。0.9%生理盐水(江西科伦规格:500 mL:4.5 g)等。

1.4 主要仪器

Donatello 型脱水机(意大利 DIAPATH);JB-P5 包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 病理切片机(上海徕卡);JB-L5 冻台(武汉俊杰电子有限公司);KD-P 组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);TSY-B 型脱色摇床、MX-F 型涡旋混合器、D1008E 型掌上离心机均由武汉赛维尔生物科技有限公司生产;E100 显微镜、Nikon DS-U3 成像系统均由日本 Nikon 生产。

2 方法

2.1 模型建立及分组

40 只 SD 大鼠随机分为空白组(10 只)、造模组

(30只)。造模组SD大鼠适应性喂养1周后开始造模:将IDPN溶于0.9%氯化钠溶液,终浓度为30 mg/mL,参照Diamond方法^[11],每只大鼠腹腔注射IDPN 150 mg/(kg·d),空白组则腹腔注射等体积生理盐水,每天1次,连续注射1周。大鼠出现仰头、鼻嗅、摆头、躯体旋转等兴奋性增高、活动增多的刻板行为,行为学评分 ≥ 1 分,标志模型诱导成功^[12-13]。造模成功后,将造模组30只SD大鼠随机分为模型组、氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤组,每组10只。

2.2 给药

造模1周后,氟哌啶醇组灌胃氟哌啶醇混悬液0.8 mg/(kg·d),质量浓度为1 mL含0.04 mg药物;健脾柔肝息风汤组按16 g/(kg·d)给药;空白组、模型组予等量蒸馏水,4组均按照2 mL/kg灌胃给药,每日1次,连续灌胃1周。

2.3 标本采集

末次灌胃24 h后断头处死各组大鼠(处死前24 h禁食不禁水),在冰盒上快速剥离大鼠全脑及纹状体并置于蔗糖浓度为250 g/L的0.1 mol/L磷酸低温缓冲液(pH 7.4)中,4℃过夜直至沉底。

2.4 指标测定

2.4.1 脑组织病理学观察 大鼠脑组织以常规方法制片,HE染色后显微镜镜检并拍照,图像采集分析大鼠脑组织病理改变。

步骤:石蜡切片脱蜡至水,自来水洗后进行苏木素染色。再进行伊红染色,最后脱水封片。结果判读:细胞核呈蓝色,细胞质呈红色。

2.4.2 DARPP-32、TH蛋白表达量测定 免疫组化实验严格按照试剂盒说明书操作,按以下步骤制片后显微镜镜检,使用Image J 1.8软件进行图像采集分析,随机选取4个高倍视野进行蛋白平均光密度值测定,作为蛋白表达量。

步骤:(1)石蜡切片脱蜡至水;(2)抗原修复;(3)阻断内源性过氧化物酶;(4)血清封闭;(5)加一抗、二抗;(6)DAB显色,阳性为棕黄色;(7)苏木素复染细胞核;(8)脱水封片。结果判读:苏木素染细胞核呈蓝色,DAB显出的阳性表达为棕黄色。

2.4.3 大鼠行为学评价 药物干预灌胃结束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、刻板行为进行评分。整个过程采取盲法观察记录,由2人同时分别观察并记录影像数据。

运动行为评估标准参照Kadasah^[14]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的方法^[11]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。

2.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量数据符合正态分布与方差齐性,以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠脑组织HE病理染色结果

显微镜下观察发现,空白组大鼠脑组织未见明显病理损伤,大脑皮层神经元细胞排列整齐、结构完整,细胞核呈卵圆形,极少数呈梭形,细胞核染色较淡,细胞无水肿。模型组大鼠大脑皮层神经元细胞见坏死性改变,胞体肿胀,周围见宽大透亮区,细胞核呈梭形,且细胞核与细胞质界限模糊。氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤组的损伤程度介于空白组和模型组之间,且两组损伤程度无明显差异。见图1。

HE染色结果显示,空白组大鼠纹状体神经元细胞形态正常,分布均匀、紧密有序,间质清晰;模型组细胞分布疏松、混乱,数量明显较少,形态不规则。氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤组细胞损伤程度明显减轻,介于空白组与模型组之间。见图2。

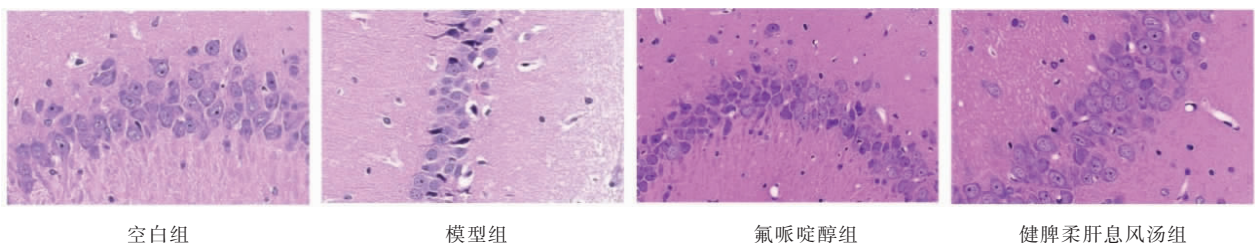


图1 药物干预后各组大鼠大脑皮层神经元细胞观察图(HE,×40)

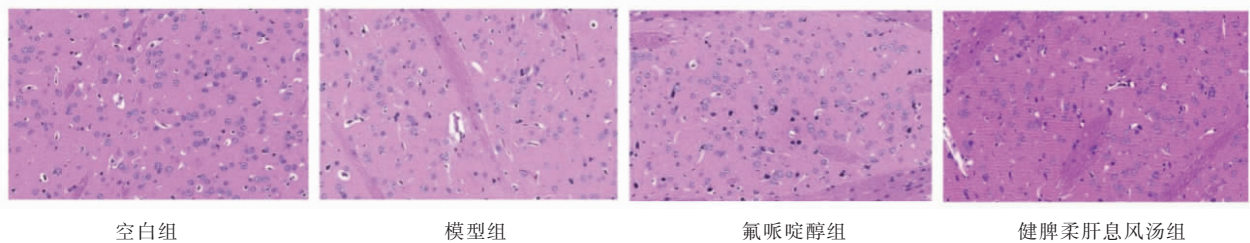


图2 药物干预后各组纹状体神经元细胞观察图(HE,×20)

3.2 大鼠行为学评分

与空白组比较,模型组运动行为评分、刻板行为评分均上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,健脾柔肝息风汤组、氟哌啶醇组运动行为评分、刻板行为评分均下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤组行为学评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组大鼠行为学评分比较($\bar{x}\pm s$,分, $n=10$)

组别	运动行为	刻板行为
空白组	0.4±0.5	0.2±0.4
模型组	3.1±0.7*	2.9±0.7*
氟哌啶醇组	2.2±0.8 [#]	1.9±0.8 [#]
健脾柔肝息风汤组	2.4±0.8 [#]	2.5±0.5 [#]

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$

3.3 各组大鼠脑组织 DARPP-32、TH 平均光密度比较

与空白组比较,模型组及治疗组的 DARPP-32、TH 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,氟哌啶醇组及健脾柔肝息风汤组 DARPP-32、TH 水平不同程度升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤组 DARPP-32、TH 平均光密度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 各组大鼠脑组织 DARPP-32、TH 平均光密度比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	DARPP-32	TH
空白组	2.489±0.114	2.348±0.198
模型组	1.710±0.300*	1.603±0.221*
氟哌啶醇组	2.145±0.130* [#]	1.932±0.172* [#]
健脾柔肝息风汤组	2.163±0.197* [#]	1.949±0.092* [#]

注:与空白组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$

4 讨论

大脑皮层是控制躯体运动最重要的区域,由大脑皮层发出的运动通路在调节躯干、四肢和头面部的运动中发挥着重要作用^[15]。纹状体是锥体外运动系的主要神经结构之一,纹状体的主要功能包括维持肌肉的正常张力和肌肉运动时保持肌群的协调与

相对稳定^[16-17]。纹状体病变时出现不自主肌肉运动,且不自主动作可在情绪激动时增多增强,在入睡后消失。大脑皮层区和纹状体的病变与抽动的发生有着密切联系。

大脑神经元上的多巴胺受体分为 D1R 和 D2R 两大类^[18-19]。D1R 与 DA 结合后被激活,可增强腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)的活性,在兴奋性 G 蛋白的介导下,增加环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成^[20],蛋白激酶(protein kinase, PKA)在 cAMP 的作用下主导 DARPP-32 第 34 位苏氨酸残基(Thr34)的磷酸化。D2R 可通过抑制 AC 的活性以减少 cAMP 的生成,从而降低 PKA 的活性,主导 DARPP-32(Thr34)去磷酸化^[21-22]。DARPP-32 也被 Thr75 上的细胞周期蛋白依赖性激酶 5 磷酸化^[23],而 DARPP-32 的磷酸化形式抑制了 PKA 活性^[24],即高水平的磷酸-DARPP-32 使 PKA 处于普遍的抑制状态^[5],PKA 的抑制状态使得神经兴奋信号不能抵达突出末梢,不能引发肌细胞收缩,外在表现为抽动行为的减少。

DARPP-32 作为脑内 DA 的“第三信使”,可通过其自身不同位点的磷酸化和去磷酸化整合神经信息的传递,发挥双向调控作用^[25]。DARPP-32 代谢紊乱通过双向作用影响 DA 的分泌与代谢,从而导致运动调节环路 CSTC 回路的功能异常^[26],形成对运动皮质的损伤,表现为临床抽动症状的发生。

本次研究中,IDPN 诱导的 TD 大鼠模型出现鼻嗅、仰头、摆头、躯体旋转等兴奋增高、活动增多的刻板行为,类似于 TD 患儿撅嘴、擤鼻、摆头等动作^[11],且模型组大鼠 DARPP-32、TH 水平较空白组明显降低,证实造模成功。氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤组 DARPP-32、TH 水平较模型组升高($P<0.05$),且氟哌啶醇与健脾柔肝息风汤的疗效,差异无统计学意义($P>0.05$)。大鼠行为学评分氟哌啶醇组、健脾柔肝息风汤组均较模型组下降,且差异有统计学意义($P<0.05$);氟哌啶醇组与健脾柔肝息风汤组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。TD 模型大鼠抽动症状减

少,提示健脾柔肝息风汤改善 TD 模型大鼠抽动症状的机制与氟哌啶醇类似^[19],可调节 DA 能神经信号传导从而拮抗 DA 受体,以减少 DA 的生成,从而减少抽动症状的发生。

根据中医学理论,TD 的病因有先天禀赋不足、饮食内伤、感受外邪、疾病影响、情志失调,以及学习紧张、劳累疲倦、长时间接触电子产品等多个方面。小儿“肝常有馀”,肝属木,主筋^[26],体阴而用阳,小儿为纯阳之体,疾病易从热化,肝亢化火则引动肝风,出现惊惕、抽动等风动证候^[27]。小儿“脾常不足”,脾属土,木旺则乘土。肝气过于亢盛、脾气偏于虚弱,均可致木与土之间的克化关系失衡,肝亢生风,脾弱生痰,风痰交结,而见脾虚肝旺之候^[28]。张涤教授从肝脾论治儿童 TD,以健脾化痰、柔肝息风为法,拟健脾柔肝息风汤^[29],选用撮风散中之钩藤、僵蚕、全蝎,取其息风镇痉之用,去麝香、朱砂,又防质重碍胃、耗气伤阴;加用白芍柔肝养肝、茯苓健脾化痰,二药合用调和肝脾;甘草既调和诸药,更增茯苓健脾化痰之效。本研究基于 DA 能信号传导通路,通过动物实验,验证了健脾柔肝息风汤可通过调节 DARPP-32、TH 水平以拮抗 DA 受体,减少 DA 的生成,从而调节多巴胺能神经系统功能平衡,减少大鼠抽动症状的产生,但其具体调节机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 卢青,孙丹,刘智胜.中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(9): 647-653.
- [2] CAVANNA A E. Gilles de la Tourette syndrome as a paradigmatic neuropsychiatric disorder[J]. CNS Spectrums, 2018, 23(3): 213-218.
- [3] 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.
- [4] 翟倩,丰雷,张国富.儿童抽动障碍病因及治疗进展[J].中国实用儿科杂志,2020,35(1): 66-72.
- [5] 林云娇,王露露,吴洁,等.电针“曲池”“足三里”穴对缺血再灌注损伤大鼠纹状体 DARPP-32 磷酸化的影响[J].中国中医急症,2016,25(9):1645-1648,1739.
- [6] 刘畅,王珺. TH 基因相关的多巴反应性肌张力障碍诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(7):555-557.
- [7] 贾艺舒,金文杰,宋巧娟,等.酪氨酸羟化酶与神经性疾病[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2016,25(1):84-90,95.
- [8] 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.
- [9] 郑子恢,赵紫楠,张亚同,等.托吡酯对比氟哌啶醇治疗儿童抽动秽语综合征的有效性和安全性 Meta 分析[J].中国药理学杂志,2021,56(4):324-328.
- [10] 吴元贞,郑毅,崔永华,等.Tourette 综合征的药物治疗进展[J].临床精神医学杂志,2018,28(4):282-284.
- [11] DIAMOND B I, REYES M G, BORISON R. A new animal model for Tourette syndrome[J]. Advances in Neurology, 1982, 35: 221-225.
- [12] 柯钟灵,陈燕惠.抽动障碍动物模型的研究进展[J].中国实验动物学报,2020,28(3):416-422.
- [13] 冯鹏,史正刚,杨欢,等.抽动障碍动物模型的研究进展及在中医药研究中的应用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(15):207-213.
- [14] AL KADASAH S, AL MUTAIRY A, SIDDIQUEI M, et al. Pentoxifylline attenuates iminodipropionitrile-induced behavioral abnormalities in rats[J]. Behavioural Pharmacology, 2009, 20(4): 356-360.
- [15] 刘艳芳,安军明,刘益华,黄琳娜教授运用方氏头针治疗抽动秽语综合征经验总结[J].中国针灸,2019,39(7):765-770.
- [16] 曾馨怡,赵旭东,马婧,等.纹状体 A2AR/D2DR 拮抗效应在运动功能调节中的研究进展[J].生命科学,2020,32(9):972-978.
- [17] 王道涵,王素梅,赵荣华,等.多发性抽动症大鼠皮质及纹状体强啡肽表达特点及健脾止动汤干预作用[J].北京中医药大学学报,2017,40(3):188-192.
- [18] 王学斌,蒋锦昌,李东风. DARPP-32、多巴胺系统与神经元信息整合[J].生物物理学报,2003,19(1):1-6.
- [19] 冯鹏,史正刚,孙治前,等.中医药调控神经递质治疗多发性抽动症的研究进展[J].中药药理与临床,2020,36(2):267-271.
- [20] 李璟怡,黄俊山,陈沁,等.松郁安神方对失眠大鼠海马 cAMP/PKA 信号通路的影响[J].北京中医药大学学报,2020,43(3):212-217.
- [21] 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.
- [22] 朱沁泉,陈盼,曾青松,等.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.
- [23] MA Yang, HAN Chen-chen, HUANG Qiong, 等. GRK2 overexpression inhibits IGF1-induced proliferation and migration of human hepatocellular carcinoma cells by down-regulating EGR1[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(10):1073.
- [24] MATSUYAMA S, FUKUI R, HIGASHI H, et al. Regulation of DARPP-32 Thr75 phosphorylation by neurotensin in neostriatal neurons: Involvement of glutamate signalling[J]. European Journal of Neuroscience, 2003, 18(5): 1247-1253.
- [25] L6PEZ-CRUZ L, SAN MIGUEL N, CARRATALÁ-ROS C, et al. Dopamine depletion shifts behavior from activity based reinforcers to more sedentary ones and adenosine receptor antagonism reverses that shift: Relation to ventral striatum DARPP32 phosphorylation patterns[J]. Neuropharmacology, 2018, 138: 349-359.
- [26] 祁玉杰,鲍超,李建兵,等.吴旭教授从“经筋”论针刺治疗儿童抽动障碍[J].中国针灸,2021,41(2):193-195.
- [27] 李亚平,马融.基于“筋为刚”“肝主筋膜”理论浅析儿童抽动障碍的中医病机[J].中医杂志,2021,62(17):1496-1499.
- [28] 张馨心,马融,李亚平.儿童抽动障碍的中医研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(12):6241-6244.
- [29] 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.