

“静心止动方”对抽动障碍模型大鼠纹状体氨基酸类神经递质含量的影响研究

范菲¹ 张思¹ 张美玉² 吴宏伟³ 张方博³ 韩斐¹

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

2. 中国中医科学院医学实验中心北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室, 北京 100700;

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要 目的: 基于颅内双位点微透析技术观察静心止动方对抽动障碍(TD)模型大鼠纹状体(CPu)氨基酸类神经递质的影响从而探索其可能的作用机制。方法: 选取雄性SD大鼠若干, 随机分为正常组、模型组、硫必利组(每日给药量31.25 mg/kg)和静心止动方低剂量组(每日给药量3.5 g/kg)、高剂量组(每日给药量14.0 g/kg), 每组6只。各组分别灌胃给予相应药物或生理盐水(正常组、模型组), 每日1次, 连续2周。除正常组外, 其余各组大鼠腹腔注射亚氨基二丙腈(IDPN, 250 mg/kg)建立TD模型, 正常组大鼠腹腔注射等量生理盐水, 均每日1次, 连续7 d。造模完成后各组继续给药1周, 共计给药3周。分别在造模后及给药结束后对大鼠进行行为学观察并评分; 各组大鼠完成行为学评分后进行CPu套管植入术, 次日在大鼠清醒自由活动状态下进行CPu微透析取样, 每30 min收集透析液1次, 0~180 min共收集7次, 于开始收集后60 min时各组再灌胃给予相应药物或生理盐水1次以观察药物瞬时刺激作用, 采用高效液相-荧光法检测各组大鼠各时点CPu细胞外液中氨基酸类神经递质谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)含量; 取每组3只大鼠CPu组织, 采用免疫组织化学法检测谷氨酸转运体-1(GLT-1)、谷氨酸/天冬氨酸转运体(GLAST)蛋白水平。结果: 造模完成后模型组及各给药组大鼠刻板行为评分均大于1分, 说明造模成功; 给药结束后静心止动方高剂量组及硫必利组大鼠刻板行为评分均明显低于本组造模后($P<0.05$), 静心止动方高剂量组大鼠评分明显低于同时期模型组($P<0.05$)。模型组大鼠各时点CPu细胞外液Glu含量均明显高于正常组($P<0.05$), GABA含量均明显低于正常组($P<0.05$); 各给药组大鼠各时点CPu细胞外液Glu含量均明显低于模型组($P<0.05$), 以静心止动方高剂量改善更为明显; 150 min、180 min时, 静心止动方高剂量组大鼠CPu细胞外液GABA含量明显高于模型组($P<0.05$)。模型组大鼠CPu组织GLAST、GLT-1蛋白相对表达量均明显低于正常组($P<0.05$), 各给药组大鼠上述指标相对表达量均明显高于模型组($P<0.05$), 以盐酸硫必利片改善最为显著($P<0.05$), 静心止动方高剂量改善优于低剂量($P<0.05$)。结论: 静心止动方可能通过调节TD模型大鼠CPu中氨基酸类神经递质Glu、GABA、GLT-1、GLAST的表达, 从而改善抽动障碍大鼠的刻板行为。

关键词 抽动障碍; 静心止动方; 谷氨酸; γ -氨基丁酸; 神经递质; 纹状体; 实验研究

基金项目 北京市中医药科技发展资金项目(BJZYD-2023-09); 中国中医科学院基本科研业务费新入职青年科研人员培养专项(ZZ17-XRZ-043)

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种常见于儿童和青少年时期的慢性神经精神性疾病, 分为运动性抽动和/或发声性抽动, 发病特点为一个或多个部位的突然、快速、反复、无节律性的抽动。我国儿童TD患病率约为1.22%, 其中男孩患病率高达1.67%, 约有20%的成人在其一生中曾出现过短暂性TD^[1-2]。TD发病机制目前尚不明确, 可能与遗传因素、免疫因素、神经生化因素、精神心理因素等多种因素相关。有研究认为, 中枢神经系统(CNS)内兴奋性和抑制性神经递质失衡是TD重要的病理机制^[3]。谷氨

酸(Glu)是CNS中主要的兴奋性神经递质, TD患者的皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)回路中Glu含量过高, 而抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)含量过低, 导致以谷氨酰胺(Gln)为中间代谢产物的代谢环路Glu/GABA-Gln发生通量异常, 产生兴奋性氨基酸神经毒性, 导致纹状体(CPu)内多巴胺能神经元变性死亡, 引发TD。因此, 降低细胞外Glu含量, 提高GABA含量, 可有效降低兴奋性信号, 发挥神经元保护作用。静心止动方是韩斐主任医师依据30年临床经验总结的验方, 既往临床试验表明, 该方与单

纯西药治疗相比具有非劣效性,且副反应发生率较低^[4]。在基础实验中,该方也被证实可减少TD模型大鼠的刻板行为和抽动症状,对多巴胺能神经元具有保护作用^[5],然其作用机制仍需进一步探索。因此,本研究拟采用亚氨基二丙腈(IDPN)腹腔注射制作TD大鼠模型,观察静心止动方对TD模型大鼠行为学的影响,应用颅内双位点微透析技术检测静心止动方对TD模型大鼠CPu细胞外液中Glu和GABA含量的影响,免疫组织化学法检测CPu组织谷氨酸转运体-1(GLT-1)、谷氨酸/天冬氨酸转运体(GLAST)蛋白表达的变化,进一步探讨静心止动方治疗TD的机制,以期为临床应用提供依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 SPF级雄性SD大鼠,体质量180~200 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号:SCXK(京)2022-0002。大鼠饲养于中国中医科学院基础理论研究所动物房,室温20~24℃,相对湿度40%~50%,光照/黑暗12 h交替,定时喂养,自由饮水。本研究由中国中医科学院医学实验中心实验动物福利与伦理委员会批准(批号:ERCCACMS21-2111-16)。

1.2 药物与主要试剂 盐酸硫必利片(国药准字H32026011,规格100 mg/片),江苏天士力帝益药业有限公司生产,用生理盐水配制成浓度为3.125 mg/mL的混悬灌胃液,密闭储存于4℃冰箱备用;静心止动方的颗粒剂由课题组自行制备,处方为煅龙骨30 g、煅牡蛎30 g、珍珠母30 g、炒酸枣仁15 g、柏子仁15 g、北柴胡9 g、白芍12 g、炒僵蚕12 g、蝉蜕6 g、地龙6 g、白芷6 g、炒牛蒡子9 g、枳壳6 g,中药饮片经水提浓缩后,干燥得浸膏粉,用生理盐水配制成浓度分别为0.35、1.40 g/mL的混悬灌胃液,使用0.22 μm滤膜过滤,密闭储存于4℃冰箱备用。

Glu(批号95436-100MG)、GABA(批号A2129-100MG)、乙酸钠(批号71188-250G)、IDPN(批号5147-80-8)、邻苯二甲醛(OPA,批号BCBT6314),美国Sigma-Aldrich公司;异氟烷(批号1902801),深圳市瑞沃德生命科技有限公司;β-巯基乙醇(批号0482-100ML),美国Amresco公司;硼酸(批号CN-882320-04),美国Acros Organics公司;四氢呋喃(批号50113),美国Mallinckrodt Baker公司;甲醇(批号F23N4P204),北京迪马科技公司;氯化钠注射液(国药准字H20184083),河北天成药业股份有限公司;GLT-1抗体(批号ab120066)、GLAST抗体(批号ab181036),英国abcam公司。

1.3 主要仪器 68025脑立体定位仪、90-102手持式颅钻,深圳市瑞沃德生命科技有限公司;微透析系统,包括CMA120清醒动物活动装置、Harvard PUMP11 ELITE微量注射泵、CMA/470低温样品自动收集器、CMA/12探针(膜长4 mm,膜直径0.5 mm,截留量6 kD)及套管,瑞典CMA公司;S-501高效液相色谱系统,德国SYKAM公司;RF-20AXL荧光检测器,日本岛津公司;Eclipse AAA荧光检测色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm),美国Agilent公司;arium61316反渗透纯水系统、BP211D十万分之一电子天平、PB-21 pH计,德国Sartorius公司;Milli-Q超纯水机,美国Millipore公司;水相及有机相0.22 μm微孔滤膜,天津市津腾实验设备有限公司。

2 实验方法

2.1 造模、分组及给药 雄性SD大鼠适应性喂养2 d后,随机分为正常组、模型组、硫必利组和静心止动方低、高剂量组,每组6只。各组先灌胃给予相应药物或生理盐水(正常组、模型组)2周,再进行造模用药1周(正常组使用生理盐水腹腔注射),后继续给药或生理盐水1周,共计4周,其中各治疗组给药3周。

给药:灌胃给药体积为10 mL/kg,静心止动方低、高剂量组每日分别灌胃给予静心止动方混悬灌胃液3.5、14.0 g/kg,硫必利组每日灌胃给予硫必利混悬灌胃液31.25 mg/kg,正常组、模型组每日灌胃给予生理盐水,各组均每日给药1次,造模前给药2周,造模后给药1周。

造模:按照文献[6-7]中描述的方法对模型组及各给药组大鼠进行TD造模。大鼠腹腔注射IDPN(30 mg/mL, 250 mg/kg),每日1次,连续7 d,正常组大鼠同期腹腔注射等量生理盐水。

2.2 取材 给药结束并完成行为学观察后各组大鼠予2.0%异氟烷吸入麻醉,在立体定位仪的引导下,于脑右侧CPu(前囟前0.0 mm,中缝旁开3.5 mm,进针深度3.4 mm)植入套管,探针为CMA12,探针的透析膜长度为4 mm,见图1。同时将大鼠放在可自由活动的装置(33 cm×36 cm×40 cm)内,连接好透析取样的管路。次日,于大鼠清醒自由状态下插入探针,采用复方氯化钠注射液灌流,流速调为2.5 μL/min,平衡2 h后开始收集透析液,每30 min收集1管,灌流至60 min时,先灌胃给药1次以观察给药后大鼠脑CPu神经递质水平的动态变化,灌胃后收集透析液,然后继续灌流至180 min,共收集7管(总体积为450 μL),备用于高效液相-荧光法检测氨基酸类神经递质。

3.2 各组大鼠CPu细胞外液氨基酸类神经递质含量比较 在各观察时点,模型组大鼠CPu细胞外液Glu含量均明显高于正常组 ($P<0.05$), GABA含量均明显低于正常组 ($P<0.05$);各给药组Glu含量均明显低于模型组 ($P<0.05$),其中以静心止动方高剂量对Glu含量的改善作用最为显著;150、180 min时点,静心止动方高剂量组大鼠CPu细胞外液GABA含量明显高于模型组 ($P<0.05$)。见表2、表3。

3.3 各组大鼠CPu组织GLAST、GLT-1蛋白表达比较 模型组大鼠CPu组织GLAST、GLT-1蛋白表达均明显低于正常组 ($P<0.05$);各给药组大鼠上述蛋白表达均明显高于模型组 ($P<0.05$),其中静心止动方高剂量组大鼠上述蛋白表达明显高于静心止动方低剂量组 ($P<0.05$),硫必利组大鼠上述蛋白表达明显高于静心止动方各剂量组 ($P<0.05$)。见图2、表4。

4 讨论

多数学者认为,TD与CNS内神经递质的合成、释放、摄取和降解过程异常导致神经网络功能紊乱有关^[8]。神经递质的平衡受遗传因素、环境因素、疾病等多种因素影响^[9]。目前,硫必利作为一种选择性多巴胺D2受体拮抗剂,是治疗TD最常用的药物之一^[10],能够有效调节多巴胺水平^[11],但其仍存在对部分患者疗效不佳、副作用较大、远期疗效不理想等问题。因此,寻找更加安全有效的干预措施仍是当前主要研究方向。

TD可归属于中医学“肝风”“癔疯”等范畴,其病机主要在于心神失养,肝风内动,外风引动内风^[12-13]。心藏神,与人的精神、意识、思维活动密切相关;“诸风掉眩,皆属于肝”,肝风内动会导致肢体抽动症状的发生。静心止动方具有养心安神、平肝息风的功效。方中煅龙骨、煅牡蛎、珍珠母镇心安神为君药;

表2 各组大鼠各时点CPu细胞外液Glu含量比较 ($\bar{x}\pm s$) 单位: $\mu\text{g/mL}$

时间	正常组 (n=6)	模型组 (n=6)	静心止动方低剂量组 (n=6)	静心止动方高剂量组 (n=6)	硫必利组 (n=6)
0 min	6.729 $\pm$ 0.073	18.070 $\pm$ 0.037 [*]	8.940 $\pm$ 0.466 [#]	4.605 $\pm$ 0.095 [#]	7.656 $\pm$ 0.407 [#]
30 min	6.654 $\pm$ 0.101	18.180 $\pm$ 0.223 [*]	9.049 $\pm$ 0.301 ^{#$\Delta$$\Delta$}	4.450 $\pm$ 0.127 ^{#$\Delta$$\Delta$}	7.107 $\pm$ 0.330 [#]
60 min	6.229 $\pm$ 0.402	19.950 $\pm$ 0.245 [*]	8.478 $\pm$ 0.240 [#]	3.930 $\pm$ 0.053 ^{#Δ}	6.038 $\pm$ 0.051 [#]
90 min	6.628 $\pm$ 0.161	21.290 $\pm$ 0.274 [*]	7.851 $\pm$ 0.145 ^{#Δ}	3.045 $\pm$ 0.086 ^{#$\Delta$$\Delta$}	5.443 $\pm$ 0.089 [#]
120 min	6.568 $\pm$ 0.097	24.170 $\pm$ 0.239 [*]	7.195 $\pm$ 0.116 ^{#Δ}	2.345 $\pm$ 0.076 ^{#$\Delta$$\Delta$}	4.372 $\pm$ 0.054 [#]
150 min	6.534 $\pm$ 0.132	26.800 $\pm$ 0.299 [*]	6.129 $\pm$ 0.165 ^{#Δ}	1.734 $\pm$ 0.048 ^{#$\Delta$$\Delta$}	3.589 $\pm$ 0.087 [#]
180 min	6.738 $\pm$ 0.059	28.380 $\pm$ 0.289 [*]	5.493 $\pm$ 0.120 ^{#Δ}	1.610 $\pm$ 0.019 ^{#$\Delta$$\Delta$}	2.607 $\pm$ 0.087 [#]

注:与同时期正常组比较, * $P<0.05$;与同时期模型组比较, # $P<0.05$;与同时期静心止动方低剂量组比较, $\Delta P<0.05$;与同时期硫必利组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表3 各组大鼠各时点CPu细胞外液GABA含量比较 [$M(P_{25}, P_{75})$] 单位: $\mu\text{g/mL}$

时间	正常组 (n=6)	模型组 (n=6)	静心止动方低剂量组 (n=6)	静心止动方高剂量组 (n=6)	硫必利组 (n=6)
0 min	5.884 (4.857, 6.822)	3.172 (3.049, 3.985) [*]	3.138 (3.033, 3.919)	3.216 (3.010, 3.769)	3.536 (3.470, 4.559)
30 min	5.638 (4.525, 7.451)	2.987 (2.937, 4.528) [*]	3.085 (3.017, 3.902)	3.170 (2.986, 3.891)	3.500 (3.449, 4.286)
60 min	5.790 (4.743, 6.898)	2.675 (2.461, 3.0293) [*]	3.265 (3.170, 4.570)	3.040 (2.953, 5.998)	3.790 (3.728, 5.138)
90 min	5.763 (4.794, 6.721)	2.577 (2.518, 3.136) [*]	3.292 (3.170, 4.061)	3.534 (3.398, 5.930)	4.145 (4.040, 4.430)
120 min	5.813 (4.875, 6.866)	2.448 (2.366, 2.944) [*]	3.620 (3.365, 5.175)	4.395 (4.230, 4.493)	4.285 (4.223, 4.545)
150 min	5.673 (4.525, 6.487)	2.651 (2.157, 3.141) [*]	3.692 (3.570, 4.695)	4.970 (4.956, 5.048) [#]	4.423 (4.383, 4.776)
180 min	5.640 (4.773, 6.639)	1.963 (1.925, 2.491) [*]	3.780 (3.658, 4.710)	5.100 (4.985, 5.148) [#]	4.826 (4.628, 5.024)

注:与同时期正常组比较, * $P<0.05$;与同时期模型组比较, # $P<0.05$ 。

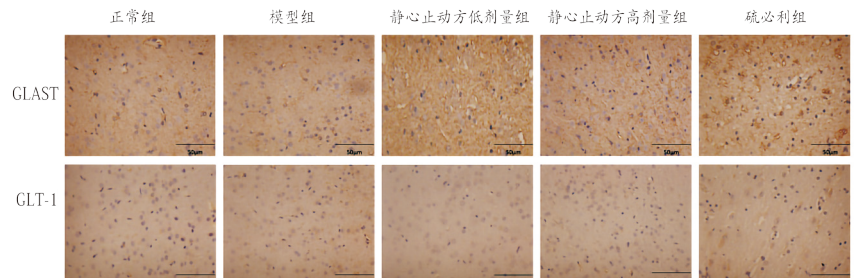


图2 各组大鼠CPu组织GLAST、GLT-1蛋白表达 (免疫组织化学法, $\times 200$)

表4 各组大鼠CPu组织GLAST、GLT-1蛋白相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	GLAST	GLT-1
正常组	3	0.431 $\pm$ 0.006	0.314 $\pm$ 0.005
模型组	3	0.326 $\pm$ 0.006 [*]	0.289 $\pm$ 0.004 [*]
静心止动方低剂量组	3	0.381 $\pm$ 0.006 ^{#Δ}	0.316 $\pm$ 0.003 ^{#Δ}
静心止动方高剂量组	3	0.397 $\pm$ 0.005 ^{#$\Delta$$\Delta$}	0.331 $\pm$ 0.011 ^{#$\Delta$$\Delta$}
硫必利组	3	0.440 $\pm$ 0.003 [#]	0.370 $\pm$ 0.006 [#]

注:与正常组比较, * $P<0.05$;与模型组比较, # $P<0.05$;与静心止动方低剂量组比较, $\Delta P<0.05$;与硫必利组比较, $\Delta P<0.05$ 。

炒酸枣仁、柏子仁养心安神为臣药;北柴胡、白芍疏肝柔肝,炒僵蚕、蝉蜕、地龙息风止痉,白芷、炒牛蒡子、枳壳疏风通窍,共为佐药。诸药合用,共奏宁心疏肝之功。

研究显示,CPu内多巴胺能神经元变性死亡会引发TD,该过程受CNS中神经递质Glu与GABA调控影响^[14]。Glu是一种由Gln脱氨产生的兴奋性神经递

质,通过与突触后神经元受体结合发挥兴奋作用,但在突触间隙蓄积会产生神经毒性^[14]。报道指出TD患者大脑中Glu的水平失衡导致神经元过度兴奋,动物实验证实降低脑内Glu水平可以显著改善动物抽动行为^[15],表明Glu失衡是引发抽动行为的重要原因。GABA是一种抑制性神经递质,广泛存在于CNS中,通过与突触后神经元GABA受体结合,调节离子通道,促进细胞膜超极化,从而降低神经元兴奋性,有助于调节人体情绪和兴奋行为^[14]。据报道,大脑初级感觉运动皮层(SM1)、辅助运动区(SMA)和岛叶皮质(insula)内低水平的GABA含量与更严重和更频繁的先兆冲动相关^[16]。此外,Glu和GABA还与其他神经递质如多巴胺、血清素等相互影响,共同参与TD的发病。本研究结果表明,模型组大鼠CPu细胞外液Glu含量明显升高,GABA含量明显降低,且大鼠刻板行为评分明显增加,说明Glu和GABA含量的变化可能与大鼠刻板行为有关。硫必利组及静心止动方各剂量组大鼠CPu细胞外液中Glu含量明显低于模型组,且静心止动方高剂量组GABA含量明显高于模型组,大鼠刻板行为评分明显低于模型组,说明静心止动方可能通过促进CPu细胞外液中Glu转运,减少Glu堆积,提高GABA含量,改善IDPN诱导的神经毒性,从而发挥对TD大鼠刻板行为的改善作用,静心止动方的上述作用具有一定的剂量依赖性。在本研究中,为观察给药后大鼠脑CPu中Glu和GABA含量水平的动态变化,微透析60 min后灌胃给药或生理盐水(正常组、模型组)1次,发现灌胃生理盐水后模型组大鼠Glu含量呈升高趋势、GABA含量呈降低趋势,正常组大鼠上述指标保持平稳,各给药组Glu含量呈降低趋势,GABA含量呈升高趋势,提示灌胃行为可能会刺激TD模型大鼠CPu细胞外液中Glu和GABA含量发生变化,模型组大鼠对该变化的调节能力较差,各给药组对该变化均具有一定的调节能力,但还需更多实验收集更长时间的透析液进行验证。

突触谷氨酸水平过高会导致突触后谷氨酸受体的过度刺激,从而导致兴奋毒性神经元死亡。兴奋毒性与神经系统疾病有关,其中兴奋性氨基酸转运蛋白(EAAT)失调是影响谷氨酸兴奋毒性的的重要因素。CNS中的主要谷氨酸转运蛋白为EAAT1和EAAT2。GLAST和GLT-1分别是啮齿动物EAAT1和EAAT2的同源物^[17]。研究表明,抑制GLAST可增加细胞外谷氨酸水平,引发小鼠兴奋性毒性神经元死亡^[18]。同时,GLT-1敲除小鼠会出现自发性癫痫发作和神经元损失,而功能性GLT-1在创伤性脑损伤

大鼠模型中可预防创伤后癫痫发作^[19]。本研究结果表明,模型组大鼠CPu组织GLT-1、GLAST蛋白表达明显降低,各给药组大鼠CPu组织GLT-1、GLAST蛋白表达水平明显增加,说明硫必利和静心止动方可能通过促进TD模型大鼠CPu组织GLT-1、GLAST表达进而改善大鼠症状,且静心止动方高剂量对GLT-1、GLAST表达的促进作用优于低剂量。

综上,本研究初步验证了静心止动方可能通过促进TD模型大鼠CPu细胞外液Glu转运,减少Glu累积,上调CPu细胞外液GABA水平和CPu组织GLT-1、GLAST蛋白表达,抑制神经毒性,从而发挥改善TD模型大鼠刻板行为的作用,其上述作用表现出一定的剂量依赖性,为临床治疗TD提供实验依据。下一步本课题组将深入研究GLT-1、GLAST蛋白在神经系统疾病中的更多功能,寻找调节GLT-1、GLAST蛋白表达的潜在靶点或通路,进一步探索静心止动方治疗TD的可能作用机制。

参考文献

- [1] 姜妍琳,张菁,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.
- [2] 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.
- [3] GODAR S C, BORTOLATO M. What makes you tic? Translational approaches to study the role of stress and contextual triggers in Tourette syndrome[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 76 (Pt A): 123.
- [4] FAN F, HAO L, ZHANG S, et al. Efficacy of the jingxin Zhidong formula for tic disorders: a randomized, double blind, double dummy, parallel controlled trial[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 57.
- [5] 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.
- [6] DIAMOND B I, REYES M G, BORISON R. A new animal model for Tourette syndrome[J]. Adv Neurol, 1982, 35: 221.
- [7] ZHAO L, QI F H, ZHANG F, et al. Dual regulating effect of Ningdong granule on extracellular dopamine content of two kinds of Tourette's syndrome rat models[J]. Biosci Trends, 2015, 9(4): 245.
- [8] 路晨,郝宏文,廖欣婷,等.儿童抽动障碍致病危险因素的系统评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(12):1407.
- [9] 罗真,王晓燕.浅谈七情内伤与小儿抽动障碍的关系[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(8):69.
- [10] ZANGANI C, GIORDANO B, STEIN H C, et al. Efficacy of tiapride in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review[J]. Hum Psychopharmacol, 2022, 37(5): e2842. DOI: 10.1002/hup.2842.

中医外治法治疗功能性便秘的研究进展

周 肸 孙 娴

南京中医药大学中西医结合学院, 江苏南京 210023

摘 要 功能性便秘 (FC) 是一种临床常见疾病, 其特点包括高发病率、高复发率、高疾病负担, 严重影响患者的生活质量。中医药在治疗FC中发挥着越来越重要的作用, 其中中医外治法提供了多样化的治疗选择, 包括穴位贴敷、中药灌肠、艾灸、针刺、耳穴贴压、推拿、穴位埋线、穴位注射等, 这些方法可以单独使用, 也可以联合应用, 以提高治疗效果。中医外治法治疗FC疗效确切, 可有效改善患者大便性状和便秘症状, 缓解抑郁焦虑情绪, 优化肠道菌群, 调节胃肠激素, 促进胃肠动力。但是, 现有研究多为临床研究, 对中医外治法治疗FC作用机制的实验研究较少, 并且缺乏对治疗效果的科学量化评估。未来应设计出科学严谨的实验方案探索中医外治法治疗FC的机制, 同时制订一套既符合中医药独特理论体系, 又能准确反映诊疗效果的诊断与疗效判定标准, 使临床研究更为规范, 从而进一步推动中医外治法在FC治疗中的运用。

关键词 功能性便秘; 中医外治法; 中医药疗法; 综述

基金项目 国家自然科学基金项目 (82405394)

功能性便秘 (functional constipation, FC) 临床主要表现为排便困难、排便频率下降或感觉排便不完全, 其特点是没有显著的器质性病变, 同时不满足肠易激综合征的诊断要求, 是临床常见的功能性肠病, 包括正常传输型便秘、慢传输型便秘、排便障碍型便秘^[1]。研究发现, FC的发病率与人口老龄化、精细化饮食、快节奏生活及社会心理压力密切相关^[2]。

FC不仅与肛肠疾病关系密切, 还会增加结直肠癌、抑郁症、帕金森病、阿尔茨海默病等多种疾病的发生风险^[3]。因此, 重视并积极治疗FC对提升患者生活质量、减轻社会经济负担至关重要。西医治疗FC主要依赖传统泻剂、微生态制剂、促动力剂及促分泌剂等, 但这些方法可能引发腹痛、腹胀、电解质不平衡等副作用, 且常有复发风险, 远期效果不佳^[4]。

- [11] MOGWITZ S, BUSE J, WOLFF N, et al. Update on the pharmacological treatment of tics with dopamine-modulating agents[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9 (4): 651.
- [12] 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.
- [13] 张思, 韩斐. 基于“鼻属肺其用属心”论治小儿抽动症[J]. 四川中医, 2021, 39 (11): 31.
- [14] HÉJA L, SIMON Á, SZABÓ Z, et al. Feedback adaptation of synaptic excitability via glu : Na⁺ symport driven astrocytic GABA and gln release[J]. Neuropharmacology, 2019, 161 : 107629. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2019.05.006.
- [15] ZHANG W, YU W J, LIU X F, et al. Effect of Jian-Pi-Zhi-Dong decoction on the amino acid neurotransmitters in a rat model of Tourette syndrome and comorbid anxiety disorder[J]. Front Psychiatry, 2020, 11 : 515.
- [16] HE J L, MIKKELSEN M, HUDDLESTON D A, et al. Frequency and intensity of premonitory urges-to-tic in Tourette syndrome is associated with supplementary motor area GABA⁺ levels[J]. Mov Disord, 2022, 37 (3): 563.

- [17] JIMÉNEZ E, NÚÑEZ E, IBÁÑEZ I, et al. Differential regulation of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST by GSK3 β [J]. Neurochem Int, 2014, 79 : 33.
- [18] MARAGAKIS N J, ROTHSTEIN J D. Glutamate transporters : animal models to neurologic disease[J]. Neurobiol Dis, 2004, 15 (3): 461.
- [19] PAJARILLO E, RIZOR A, LEE J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders : Potential targets for neurotherapeutics[J]. Neuropharmacology, 2019, 161 : 107559. DOI : 10.1016/j.neuropharm.2019.03.002.

第一作者 : 范菲, 女, 博士研究生, 住院医师, 从事儿童神经精神性疾病的中医药治疗研究。

通讯作者 : 韩斐, 硕士, 主任医师, 博士研究生导师。hf4383@126.com

收稿日期: 2024-12-20

编辑: 吴 宁