

基于免疫机制从“脾虚生痰湿”论治多发性抽动症的研究^{*}

刘 俊¹, 宗晨旭², 葛湄菲³, 马月香^{1**}

(1. 山东中医药大学中医学院 济南 250000; 2. 山东中医药大学针灸推拿学院 济南 250000;
3. 青岛龙田金秋妇女儿童医院 青岛 266000)

摘 要:多发性抽动症的发病率逐年升高,严重影响儿童生长发育及心理健康。中医治疗多发性抽动症(脾虚痰湿型)取得显著效果,但作用机制仍不明确。近年来,诸多研究表明“脾虚生痰湿”和免疫系统之间存在密切关系,还揭示了免疫机制在抽动症发病中起重要作用。本文通过概述多发性抽动症(脾虚痰湿型)的病机与免疫之间的关系,发现多发性抽动症(脾虚痰湿型)患者免疫状态与大脑皮质-基底节-丘脑-皮层回路异常密切相关,细胞免疫损伤参与了多发性抽动症的发生和发展。并分析了健脾化痰祛湿中药治疗多发性抽动症的潜在机制,为从“脾虚生痰湿”论治多发性抽动症提供相关科学依据。

关键词:免疫 多发性抽动症 脾虚 痰湿 中医

doi: 10.11842/wst.20211106002 中图分类号: R241.6 文献标识码: A

多发性抽动症^[1](Tourette's syndrome, TS)是一种儿童时期发作的慢性精神障碍疾病,病程较长,易反复发作且难愈,部分患者的病情甚至可延续至成年,以短暂突发的、不自主、刻板快速的肌肉收缩为主要临床特征,严重者常易出现学习障碍、睡眠障碍、注意力缺陷多动障碍和强迫症等神经精神疾病。TS发病率逐年增高,约占儿童群体的0.3%-0.8%,对儿童的生长发育及家庭生活质量造成极大威胁^[2]。现代研究表明,TS的病因尚不明确,可能与遗传、神经递质失衡、免疫以及心理和环境等多因素有关^[3],西医常用 α -肾上腺素能激动剂、抗癫痫药和多巴胺受体阻断药等,但此类药物都有潜在的严重副作用,且复发率高,患儿及家长依从性均不高^[4]。行为治疗习惯逆转训练(Habit reversal training, HRT)、综合行为干预(Comprehensive behavioral intervention for tics, CBIT)及暴露和反应预防(Exposure and response prevention, ERP)被推荐为抽动的一线治疗措施^[5],行为治疗相对

于药物治疗的有效性与安全性较稳定,但专业设备及技术人员要求高,所以国内接受程度相对较低。

由于西药在治疗TS时不良反应较多,对儿童影响较大,中医药在TS的治疗及预防方面发挥了独特作用,其较好的疗效及安全性高,是多数患者家长在尝试现代医学治疗后的选择。中国古代文献无TS的病名,根据其临床特点,可归属“肝风”“躁动”“瘈瘲”“慢脾风”“百合病”“脏躁”等范畴,认为TS的发病与心、肝二脏关系最为密切,而治疗思路与方法也都是从此二脏进行分析^[6]。但是随着生活环境以及生活方式的变化,发现脾虚痰湿型是临床常见的TS证型^[7-9],而小儿素有“脾常不足”的生理特点,故从脾论治TS具有重要意义;并且,中医学理论认为,脾为“气血生化之源”,亦有“脾为生痰之源”、“四季脾旺不受邪”之说,这提示中医之脾与机体免疫功能亦相关。现代医学表明,祖国医学的“脾系”包含了现代医学中脾脏的免疫功能,认为脾是机体细胞免疫和体液免疫的中心,也是

收稿日期:2021-11-06

修回日期:2022-03-06

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(81273625):Gs-AC-cAMP-PKA信号通路介导的RyR2开放异常在冠心病心气虚证发病中的作用及机制研究,负责人:马月香。

^{**} 通讯作者:马月香,教授,博士生导师,主要研究方向:中医基础理论藏象理论研究;中医内科心血管及呼吸系统疾病。

机体“免疫-神经-内分泌”调节系统的重要组成部分,而且也与现代医学中肾上腺皮质及黏膜免疫功能等有密切的联系^[10-13]。近年来有关TS病因的研究增多,认为免疫机制在TS的发病过程中扮演着重要角色,而脾虚痰湿型患者存在免疫系统异常,健脾药在调节TS患者的免疫平衡和治疗TS过程中取得了显著效果。中医学“脾”的生理功能和生理特点与现代免疫学关系密切,因此将“脾”与免疫机制结合治疗TS,促进了TS治疗的发展。本文试从免疫机制入手,探讨TS(脾虚痰湿型)论治的科学依据,对预防TS的发生、明确TS的发病机制及提高TS的临床疗效产生重要的影响。

1 “脾虚生湿”与免疫的关系

现代中医研究表明“脾虚”“痰湿”均与免疫存在着密切的联系,中医“脾”防御功能与现代医学免疫机制十分相似。

1.1 脾虚与免疫

“正气存内,邪不可干”,说明正气强弱是人体发病的关键。中医所说的“正气”的物质基础^[14]相当于免疫系统中淋巴细胞、吞噬细胞、抗体等,正气逐渐充盛的过程就相当于免疫系统完善的过程,而人体正气的产生、充盛又与脾的关系非常密切,机体发育成熟是由脾功能健全来保证的,因此脾气的充裕与否,脾阳的盛衰直接影响到人体正气的盛衰。水谷精微是正气产生与维持的物质基础之一^[15],若脾胃虚弱,则运化无力,水谷精微摄入减少,即其中包含的免疫球蛋白等相关物质,也摄入减少,出现营养障碍,因而脾虚饮食较差的人抵抗力就相对较弱,这是免疫缺陷的常见原因,也说明了脾胃之气的强弱是正气盛衰的关键。中医言“脾者,主为卫”,李东垣也指出:“元气非胃气不能滋之。”肾为先天之本,元气之根,然而元气的滋养需要脾的运化功能来维持,若人的元气不充盈^[16],内外之邪则易侵袭机体,脾功能的损伤是元气失充的主要原因,说明机体的防御功能与脾存在密切的联系,由此可见,脾在抵御外邪中发挥重要作用。研究表明,中医的脾除了整个消化系统以外,还包含部分淋巴器官、造血系统及内分泌腺,其生理特点及生理功能与现代免疫学关系密切。研究表明,脾虚证儿童常表现出血清胃泌素含量降低、胃肠道菌群紊乱以及副交感神经功能相对亢进等病理生理学变化,因此认为

脾虚证是一种衰弱性疾病状态,影响胃肠道功能,神经体液和免疫调节紊乱^[17]。多个研究认为脾虚影响T淋巴细胞亚群及相关细胞因子表达,研究发现脾虚证大鼠CD3⁺T、CD4⁺T细胞下降,且脾虚证大鼠IL-1 β 明显降低^[18-19]。赵荣华等^[20]在观察脾虚证大鼠时发现大鼠的胸腺、脾指数和血清细胞因子数值降低,胸腺、脾分别为动物的中枢器官和最大的外周免疫器官,其发育状态和机能强弱直接关系着免疫水平,所以脾虚证大鼠存在一定程度的免疫器官损坏和细胞因子损伤。实验研究及理论研究说明,脾虚状态下,相关免疫细胞、因子指数的改变,使人体免疫平衡紊乱,影响疾病发生发展。脾乃后天之本,气血生化之源,居中州灌四傍,具有健运功效,是保证人体健康的重要因素,且小儿素有“脾常不足”的生理特性,其抵御邪气之力尚未发育完全,易受内外之邪滋扰,可见TS发病多见于儿童与脾虚不无关系。

1.2 内生痰湿与免疫

中医认为痰湿的产生与脾密不可分,有“脾为生痰之源”、“脾为湿土之脏”之说,脾脏失运,则生痰湿,痰湿生成与脾虚是相互的,痰湿的产生往往伴随着脾虚,脾虚必然会生成痰湿。痰湿困脾^[21],不仅使人体正气生化减少,正气无法抗邪,而且痰湿疾病缠绵难愈,病程较长易复发,从多个方面对人体正气进行伤害,究其根本原因是正气的损耗。汪晓娟等^[22]发现脾虚痰湿型2型糖尿病患者(T2DM)者Th1细胞比率明显增加,远高于非脾虚痰湿型患者,Th1/Th2比值失衡明显增加,但脾虚痰湿证患者体内的Th1/Th2比例向Th1方向偏移更加明显,认为脾虚痰湿可能是T2DM患者这种免疫失衡的加重因素之一。通过研究发现^[23],脾虚湿困大鼠血清中垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)显著升高,PACAP是一种具有广泛活性的神经肽,PACAP38可刺激大鼠垂体释放IL-6,增加IL-10基因表达,调节免疫细胞的凋亡,从而对机体免疫发挥重要作用。PACAP升高提示脾虚湿困大鼠机体免疫失衡,内环境紊乱。韩晓春等^[24]发现脾虚湿阻型大鼠出现明显的IgA、IgG、白蛋白水平的降低,提示脾虚湿阻证免疫功能低下。脾虚水湿不化模型大鼠^[25]IL-2、血清IFN- γ 水平降低,IL-4水平提高,提示Th1/Th2失衡,致使机体处于慢性低度炎症状态。外周血T细胞亚群CD4⁺T可介导免疫应答发生,CD8⁺T可抑制免疫应答,张声生等^[26]在研究中发现脾虚证和脾虚痰湿

证患者外周血中CD4⁺T降低,CD8⁺T增加,出现免疫功能下降的表现。若各种原因损伤脾胃,气血津液运行失常,最终形成痰饮水湿,日久成瘀,痰瘀即各种病理产物不断堆积,最终形成动脉粥样硬化斑块,斑块损伤血管内皮,使血管壁通透性增加,痰浊之邪进入内膜,从而引起一系列炎症反应。研究发现,TNF- α 、IL-6、ICAM-1明显上升,IL-10的含量显著下降,表明脾虚痰浊巴马猪体内存在着明显的炎症反应,炎症浸润及内皮损伤共同促进了动脉粥样硬化的发生与发展^[27]。由此可见,“脾虚生痰湿”与免疫学关系密切,也是影响疾病的关键因素。现今生活条件改善,儿童喜嗜油炸、冷饮等食物,饮食结构发生变化,以致脾胃虚弱,痰湿内生,痰湿体质对儿童疾病的发生产生很大影响。

2 TS与免疫学机制

TS的发病机制非常复杂,然而越来越多的研究强调,免疫机制在TS发病中占据着重要位置。研究指出,TS的发病过程涉及多条神经通路和不同神经递质,随着影像学以及解剖学的发展,发现TS患者的皮质-基底节-丘脑-皮层(CSTC)回路存在一定的异常,其CSTC回路中的某个或某些环节的障碍可导致神经递质失衡,从而出现相应的神经功能障碍^[28-32]。实验研究表明神经递质如5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸(GABA)或多巴胺(DA)不仅在神经传递中有重要作用,影响CSTC回路的功能,还对免疫反应具有调节作用^[33-34]。病理生理学研究显示,TS患者伴有皮质基底节回路的病理变化,尤其是基底神经节重要组成部分——纹状体,并且纹状体中的小胶质细胞激活增强。小胶质细胞相当于脑和脊髓中的巨噬细胞,是中枢神经系统常驻免疫细胞,是第一道也是最主要的免疫防线,但其激活过多或失控会引起神经毒性^[35-36]。在感染或疾病中,小胶质细胞被“激活”,并作为炎症细胞介质发挥作用。激活后,驻留的小胶质细胞从分支形式转变为变形形式,可吞噬和释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子、趋化因子和生长因子^[37]。TNF- α 作为免疫系统和炎症过程的有效调节因子,在对感染的免疫反应中起着不可或缺的作用,在感染期间招募巨噬细胞,激活T细胞,并诱导下游细胞因子和其他免疫介质;IL-6是神经炎症的重要介质,

在神经炎症条件下参与小胶质细胞启动^[38-39]。TNF- α 和IL-6的增加可能增加血脑屏障的通透性,这些变化可能导致基底节的自身免疫反应增强,甚至神经递质的异常释放,从而导致TS和相关疾病的临床症状^[40]。Lenington等^[41]在对9例TS患者死后大脑基底节的转录组分析中描述了免疫相关基因的上调以及CD45⁺小胶质细胞表达的增加,表明纹状体中的小胶质细胞激活。动物模型研究显示,细菌脂多糖(LPS)的炎症激发显著导致纹状体中的小胶质细胞激活,并增强促炎细胞因子(TNF- α 和IL-1 β)的诱导,此外,在小鼠模型中的这些发现表明,TS中可能存在小胶质细胞介导的神经保护缺陷,以及对环境挑战的过度反应^[33-42]。可见,TS的发病与神经递质免疫失衡以及脑内免疫细胞损伤有关。

研究指出TS患者与健康对照组相比:sCD14和激活的单核细胞、TNF- α 和IL-1 β 的产物水平较低。然而,循环单核细胞的数量增加了,且小胶质细胞来自单核/巨噬细胞谱系。这都表明免疫系统失调,可能意味着易受感染或自身免疫。最常见和敏感的炎症标志物是CRP。TS患者样本与对照组相比有显著的升高,表明潜在的炎症过程,类似于高敏感性CRP在动脉粥样硬化发病机制中的作用,这与上述提到脾虚痰浊内皮免疫炎症机制一致^[43-44]。研究表明,中度至重度TS症状患者的Treg(Regulatory调节性T)细胞数量显著减少,此外,成人T淋巴细胞中CD69⁺B淋巴细胞和CD95⁺T淋巴细胞的数量显著增加^[45-46]。细胞数量的增加可能反映了外周T细胞池中激活细胞的清除增强,从而表明免疫活性增强。一些研究^[47]也证明了TS患者的Ig(免疫球蛋白)失调,发现TS患者的IgG3血浆水平和IgM水平有降低的趋势,IgG3水平降低可能导致对病原体的免疫反应缺陷,导致持续性炎症。此外,Kawikova等^[48]观察到患有TS成人血浆IgA水平降低,说明TS患者的粘膜免疫功能受损。Leckman等^[49]报告了TS儿童的促炎细胞因子TNF- α 和IL-12的血浆水平升高,并且这两种细胞因子的水平在症状恶化期间进一步升高,细胞因子水平过高可能导致类似于TS的临床症状。通过注射亚氨基二丙腈(IDPN)建立TS大鼠模型发现,TS大鼠脾脏和胸腺重量降低、TS大鼠血浆IL-4、IL-10、IL-12、IFN- γ 和TNF- α 水平升高和TS大鼠Treg细胞比例降低,Th1和Th2细胞增加^[50]。TS患者^[51]的免疫发现范围

很广,包括对细菌感染的先天免疫受损、T细胞异常、细胞因子升高(TNF- α 、TL-12等)、免疫球蛋白失调、血液中T细胞和先天免疫相关基因的mRNA升高。因此,认为促炎性免疫反应与TS发病有关,免疫因子的持续异常可能导致TS反复发病。另外,脾脏和胸腺作为人体的免疫器官,TS患者的免疫器官有明显变化,与上述提到的脾虚时免疫器官研究相符合。

3 从免疫学角度论治TS(脾虚痰湿型)

诸多医家认为TS病位在肝,脾虚为本。脾虚贯穿TS发生发展的始终,痰湿为本病的重要病理因素,二者互为因果,交错更替。

3.1 免疫系统参与TS(脾虚痰湿型)的发病

DA属单胺类神经递质,不仅在中枢神经系统中发挥作用,还在免疫系统中对组织器官有辅助调节作用。有研究发现,脾虚大鼠不同脑区内DA的含量显著下降^[52],这与上述提到的TS患者病理变化相一致。儿童处于生长发育的关键阶段,若肝气升发太过抑制脾胃之功能,以致肝郁脾虚,在免疫学^[20]方面,肝郁脾虚证不仅涵盖了肝郁证和脾虚证的特质,还伴有体液免疫功能的抑制,与脾虚证具有类似的免疫失调内涵。脾胃虚弱则正气不足,易引邪内犯,使内部免疫功能失调,小胶质细胞激活异常,病情加重且反复,造成恶性循环,即所谓“邪之所凑,其气必虚”^[14]。脾胃功能未发育完善,元气不足,TS患者受到内邪侵袭时,脾胃虚弱引动内风,土虚木亢,则出现性情烦躁、强迫等情志方面的症状。生活条件的改善、家长溺爱儿童,造成饮食失宜,嗜食肥甘,再者小儿脾常不足,脾胃运化失调,聚湿成痰。可见,脾虚是TS发病的内在基础,痰湿是TS的重要病理因素,而TS患者表现出来的一系列眨眼、挤眉、肢体抽动等症状与风邪致病的特点相似,多因脾虚生痰湿,肝脾失调,以致肝风内动,出现类似风邪特点的症状。故TS的发病主与“脾虚生痰湿”有关,此病迁延难愈,病程长且易反复,这与痰湿致病后免疫功能下降不无关系^[53]。主肌肉是脾的防御功能的另一体现,若脾的功能失调,气血生化不足,清阳不达四末,则肌肉失养,易受病邪侵袭,而TS患者多因邪气侵袭肌肉,从而导致肌肉抽动等症^[54]。脾为气机升降之枢纽,若痰湿困顿中土,气机运行不畅,正气虚弱,血液不能灌注全身,以致筋脉肌肉失养,阴阳失衡,其他脏腑受损,出现相应致病症状。痰湿为病,易随气

上逆,常与它邪合而伤人,出现神志异常。徐秋萍^[55]将TS按中医分型研究其与免疫因子之间的关系,发现脾虚痰聚组IgA、IgG、CD4⁺明显低于其他组,认为TS患儿免疫调节能力较差,且病程与免疫调节能力呈负相关,表明免疫紊乱可诱导TS的发生发展,并提出血清IgG可作为参考量化指标之一对TS患儿进行中医辨证分型。刘晓芳等^[56]在建立TS肝郁脾虚证大鼠模型时发现,模型组和肝郁脾虚组大鼠均有免疫力下降的表现。现代中医研究以及中医经典理论均证实“脾虚生痰湿”与免疫机制之间关系密切,“脾虚”及“痰湿”影响TS免疫机制,参与发病过程。因此,从免疫机制论治TS(脾虚痰湿型)在预防和治疗TS中发挥了重要作用。

3.2 中药对免疫系统的调节

李东垣指出了“欲实元气,当调脾胃”。脾功能的强弱直接影响人体正气的盛衰和后天免疫功能的强弱,在治疗时健脾药应贯穿治疗TS的始终。大量的临床与实验也证实^[57],补气健脾、温中健脾等治法均可增强体质,提高机体免疫力,降低发病率。百病多由痰作祟,痰湿体质可以催化TS的发生,使病程缠绵难愈^[58]。“痰湿”和“脾虚”关系密切,所以在施以化痰祛湿中药的同时应兼加益气健脾的中药。诸多研究证明,化痰祛湿中药能调整机体内部的细胞免疫和体液免疫,间接发挥综合调节作用,以期达到免疫平衡^[59],并且中医对免疫的调节是双向的调节,即扶正和祛邪同时兼顾。通过多方面探析四君子汤对脾虚证的作用机制,发现其不仅能改善单胺类神经递质在神经系统方面发挥作用,还能提高脾脏指数与胸腺指数,增强T淋巴细胞活性,升高IgM水平,影响免疫调节^[12]。使用健脾丸对脾虚大鼠干预后,我们发现大鼠各脑区DA水平有明显改善,表明脾虚证与中枢神经系统的改变有密切关系,说明健脾药通过改善中枢单胺类神经递质含量的途径达到健脾治疗的目的^[52]。司教授对TS患者治疗用药,使用频次最高的前三味药分别是陈皮、茯苓、清半夏,治以健脾行气,化痰燥湿^[58]。研究表明健脾中药的治疗能明显纠正T淋巴细胞及相关细胞因子的异常表达^[60]。王彦芳^[25]发现,参苓白术散可升高水湿不化模型大鼠血清中IL-2、IFN- γ 水平,降低IL-4水平,平衡Th1/Th2,使脾虚水湿不化机体细胞免疫功能恢复。刘海涛^[61]、廖乐乐^[62]研究发现健脾药对脾虚证大鼠体重、脾脏及胸腺指数降低现象有所改善,其脾虚大鼠免疫器官功能也能得到提高。中药能

减轻小胶质细胞的过度激活,使促炎因子分泌减少,有利于减轻神经炎症,茯苓是TS(脾虚痰湿型)常用健脾药,研究发现^[63]茯苓水煎液能升高脾系数和胸腺系数,提高免疫低下小鼠血清中IgG、IL-2和TNF- α 的浓度。刘芬等^[64]对“脾虚证”大鼠应用中药研究,认为麸炒苍术对促进细胞因子的产生,改善脾虚时T、B淋巴细胞的功能以及机体整体的免疫功能,间接起到健脾益气之效。临床发现多数西药只是减轻患者的抽动症状,无法从根本上治疗TS,运用健脾化痰祛湿中药不仅能改善TS患者的免疫功能,从根本上治疗TS,且能顾护小儿脾胃之气,在祛邪的同时,扶助正气,有利于儿童生长发育,减缓西药对小儿造成的脾胃损伤。

4 讨论

综上所述,从“脾虚生痰湿”论治TS免疫机制,以此调节TS患者的免疫平衡,可作为中医药治疗TS主要切入点。研究证实,“脾虚生痰湿”及TS都与免疫机制存在密切关系,另有健脾益气及化痰祛湿中药作为调节免疫功能的药理学证据,故认为健脾益气及化痰祛湿中药治疗TS与改善TS患者免疫机制有关,是从脾虚痰湿型论治TS免疫机制可能的科学依据。然而,缺乏关于脾虚痰湿型及TS动物模型有机结合的实验研究,今后应深入TS(脾虚痰湿型)的免疫学特征及健脾化痰祛湿中药的免疫调节机制靶点的研究,以期研制治疗TS新药提供基础。

参考文献

- 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.中医杂志,2021,62(17):1496-1499.
- Scharf J M, Miller L L, Gauvin C A, et al. Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2015,30(2):221-228.
- 张燕,邱秀娟.儿童抽动症病因及治疗研究进展.山东医药,2015,55(42):103-105.
- Pringsheim T, Okun M S, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*, 2019,92(19):896-906.
- 张晓月,郭岚敏,张秋,等.抽动障碍非药物治疗的研究进展.中国康复医学杂志,2021,36(2):232-236.
- 杨丽旋,信凯凯,钱仁义.从心肝论治小儿多发性抽动症.中国中医药现代远程教育,2019,17(17):82-83.
- 封霞.小儿多发性抽动症中医证候研究.当代医学,2016,22(22):151-152.
- 刘歌.小儿多发性抽动症的中医证候研究.广州:广州中医药大学,2014:22.
- 薛小娜.小儿多发性抽动症的临床特征及中医证型研究与分析.北京:北京中医药大学,2007:43.
- 徐明,鲁建国,马庆久.脾神经与脾脏免疫功能研究进展.现代生物医学进展,2010,10(11):2177-2179.
- 郭净,王菊勇,刘忠达.中医药与免疫的思考.中华中医药学刊,2013,31(9):1982-1984.
- 张巍云,唐洪梅,柴玉娜,等.四君子汤调节脾虚证神经-内分泌-免疫网络的研究进展.中华中医药杂志,2015,30(9):3219-3221.
- 许剑,陈耀凯.从中医“脾系”与“免疫”的相关性探讨艾滋病论治.中国艾滋病性病,2020,26(10):1129-1131.
- 杜玉玲,王法祥.帕金森病的中西医发病与免疫机制探讨.中医杂志,2010,51(9):775-777.
- 李立平,赵亚刚.中医正气与免疫、微生态平衡的研究现状.现代中
- 西医结合杂志,2012,21(31):3524-3526.
- 陆建武,段永强,殷世鹏.从“正气”论脾胃与非特异性免疫之间功能的相关性.甘肃中医药大学学报,2016,33(6):31-33.
- Li H, Cui Q K, Li Z, et al. Clinical observation of the effect of modified Ginseng-Schisandra decoction (MGSD) on trace elements and immune function in children with spleen deficiency syndrome after recurrent respiratory tract infection (RRTI): A randomized controlled trial. *Transl Pediatr*, 2021,10(6):1692-1700.
- 王洪海,谢鸣.复合病因造模法致脾虚证大鼠模型在免疫系统方面的变化.中国实验方剂学杂志,2006,12(12):41-45.
- 万生芳.红芪多糖对脾虚大鼠T淋巴细胞亚群的影响.中医研究,2012,25(11):73-75.
- 赵荣华,谢鸣,李聪,等.肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠的免疫功能变化.北京中医药大学学报,2013,36(12):821-824.
- 吴先林,陈孝银.从中西医免疫观探讨“湿性黏滞”的本质.辽宁中医杂志,2010,37(5):832-833.
- 汪晓娟,曾慧妍,周钦云,等.脾虚痰湿型2型糖尿病患者Th1/Th2细胞亚群漂移与糖代谢指标的关系.世界华人消化杂志,2015,23(5):876-880.
- 赵文晓,季旭明,王媛,等.黄芪多糖对脾虚湿困大鼠内分泌、免疫相关因子的影响.世界中医药,2020,15(3):385-387.
- 韩晓春,季旭明,赵海军,等.脾虚湿阻证动物免疫水平改变及薏苡仁作用机制探讨.中华中医药学刊,2018,36(11):2582-2586.
- 王彦芳,韩晓春,王媛,等.参苓白术散对脾虚水湿不化模型大鼠健脾功效的研究.中华中医药学刊,2019,37(1):60-63.
- 张声生,陈明,王禾,等.慢性胃病脾虚痰湿证T细胞免疫调节及胃宁乐方干预治疗影响的研究.中国医药学报,2002,17(12):731-733.
- 王佳楠,英哲铭,徐宁阳,等.基于“心受气于脾”探讨脾虚痰浊巴马猪冠脉内皮免疫炎症研究.中华中医药学刊,2021,39(5):157-161.
- Müller-Vahl K R, Grosskreutz J, Prell T, et al. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in

- the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*, 2014, 15:6.
- 29 Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, *et al*. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2014, 138(2):472-482.
 - 30 Zapparoli L, Porta M, Paulesu E. The anarchic brain in action: The contribution of task-based fMRI studies to the understanding of Gilles de la Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(6):604-611.
 - 31 Ganos C, Martino D. Tics and tourette syndrome. *Neurol Clin*, 2015, 33(1):115-136.
 - 32 Hsu C J, Wong L C, Wang H P, *et al*. The multimodality neuroimage findings in individuals with Tourette syndrome. *Pediatr Neonatol*, 2020, 61(5):467-474.
 - 33 Hsu C J, Wong L C, Lee W T. Immunological dysfunction in touertte syndrome and related disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):853.
 - 34 Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, *et al*. Immunomodulatory effects mediated by dopamine. *J Immunol Res*, 2016, 2016:3160486.
 - 35 Frick L, Pittenger C. Microglial dysregulation in OCD, touertte syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res*, 2016:8606057.
 - 36 Robertson MM, Eapen V, Singer HS, *et al*. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 3:16097.
 - 37 DiSabato D J, Quan N, Godbout J P. Neuroinflammation: The devil is in the details. *J J Neurochem*, 2016, 139 (Suppl 2):136-153.
 - 38 Parker-Athill E C, Ehrhart J, Tan J, *et al*. Cytokine correlations in youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(1): 86-92.
 - 39 Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, *et al*. TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways. *Brain Res*, 2018, 1692:34-44.
 - 40 Zhao L, Cheng N, Sun B, *et al*. Regulatory effects of Ningdong Granule on microglia-mediated neuroinflammation in a rat model of Tourette's syndrome. *Biosci Trends*, 2020, 14(4):271-278.
 - 41 Lenington J B, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, *et al*. Transcriptome analysis of the human *Striatum* in tourette syndrome. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(5):372-382.
 - 42 Frick L, Rapanelli M, Abbasi E, *et al*. Histamine regulation of microglia: Gene-environment interaction in the regulation of central nervous system inflammation. *Brain Behav Immun*, 2016, 57:326-337.
 - 43 Matz J, Krause D L, Dehning S, *et al*. Altered monocyte activation markers in Tourette's syndrome: A case-control study. *BMC Psychiatry*, 2012, 12(1):1-8.
 - 44 Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, *et al*. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112(7):378-382.
 - 45 Kawikova I, Leckman J F, Kronig H, *et al*. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: A preliminary study. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(3): 273-278.
 - 46 Möller J C, Tackenberg B, Heinzel-Gutenbrunner M, *et al*. Immunophenotyping in tourette syndrome—a pilot study. *Eur J Neurol*, 2008, 15(7):749-753.
 - 47 Bos-Veneman N G P, Olieman R, Tobiasova Z, *et al*. Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(3):532-538.
 - 48 Kawikova I, Grady B P X, Tobiasova Z, *et al*. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: Preliminary report. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(7):679-683.
 - 49 Leckman J F, Katsoyich L, Kawikova I, *et al*. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor- α in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(6):667-673.
 - 50 Liu X M, Wang X M, Cao A H, *et al*. Immune function changes of the IDPN-induced Tourette syndrome rat model. *Int J Dev Neurosci*, 2021, 81(2):159-166.
 - 51 Dale R C. Tics and tourette: A clinical, pathophysiological and etiological review. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(6):665-673.
 - 52 郭德玉, 吴犀翎, 田欣, 等. 健脾丸对脾虚大鼠大脑5-羟色胺、多巴胺的影响. *山东中医杂志*, 2012, 31(12):893-895.
 - 53 狄冠麟, 朱振刚, 郑延龙. 基于中医“四季脾旺不受邪”理论探讨老年慢性阻塞性肺疾病的用药规律. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(5):782-785.
 - 54 熊斌, 钱会南. “四季脾旺不受邪”刍议. *中国中医基础医学杂志*, 2009, 15(5):343-344.
 - 55 徐秋萍. 多发性抽动症中医分型与免疫因子的关系. 福州: 福建中医学院, 2009:11.
 - 56 刘晓芳, 薛小娜, 王素梅, 等. 肝郁脾虚证多发性抽动症大鼠模型的建立及评价. *世界中医药*, 2018, 13(12):3091-3094.
 - 57 申定珠, 崔瑾. 浅探“四季脾旺不受邪”与免疫的关系. *国医论坛*, 2003, 18(6):18-19.
 - 58 刘茹雪, 史宏硕, 司国民. 司国民治疗小儿抽动障碍用药规律分析. *山东中医杂志*, 2021, 40(7):719-72.
 - 59 王丹妮, 郭会军. 从中医免疫观调节 HIV/AIDS 患者免疫平衡. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(10):1140-1141.
 - 60 舒晴, 喻松仁, 白洋, 等. 脾虚证的免疫学机制研究进展. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(6):116-120.
 - 61 刘海涛, 施家希, 黄张杰, 等. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠免疫器官及小肠黏膜转运体蛋白表达的影响. *中药材*, 2017, 40(2): 466-469.
 - 62 廖乐乐, 罗翔翔, 唐干益, 等. 四君子汤对大黄脾虚模型小鼠的影响. *广东药学院学报*, 2013, 29(2):202-205.
 - 63 徐旭, 窦德强. 茯苓对免疫低下小鼠免疫增强的物质基础研究. *时珍国医国药*, 2016, 27(3):592-593.
 - 64 刘芬, 刘艳菊, 田春漫. 苍术提取物对脾虚证大鼠胃粘膜及胃肠免疫功能的影响. *南方医科大学学报*, 2015, 35(3):343-347.

**Study on the Treatment of Tourette Syndrome Based on Immune Mechanism From
"Spleen Deficiency Produces Phlegm and Dampness"**

Liu jun¹, Zong Chenxu², Ge Meifei³, Ma Yuexiang¹

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. College of Acu-moxibustion and Tuina, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 3. Longtianjinqiu Women & Children Hospital, Qingdao 266000, China)

Abstract: The incidence of tourette syndrome is increasing year by year, which seriously affects the growth and mental health of children. Chinese medicine treatment of tourette syndrome (splenic asthenia and phlegm-damp type) has achieved remarkable results, but the mechanism of action is still unclear. In recent years, many studies have shown that there is a close relationship between spleen deficiency and phlegm-dampness and immune system, and also revealed that immune mechanism plays an important role in the onset of tic syndrome. This paper summarizes the relationship between the pathogenesis and immunity of tourette syndrome (splenic asthenia and phlegm-damp type), and finds that the immune state of tourette syndrome (splenic asthenia and phlegm-damp type) is closely related to the abnormal cortical-basal-thalamic-cortical circuit, and the cellular immune damage is involved in the occurrence and development of tourette syndrome. The potential mechanism of treating tourette syndrome with traditional Chinese medicine of invigorating spleen, resolving phlegm and removing dampness was analyzed, which provided relevant scientific basis for treating tourette syndrome with "spleen deficiency producing phlegm and dampness".

Keywords: Immune, Tourette's syndrome, Spleen deficiency, Phlegm dampness, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)