·论著·一次研究·

基于网络药理学和分子对接探讨菖郁温胆汤对抽动障碍的作用机制

韩嘉禾[1]，张 迪[2]，刘 英[2]

1. 江西中医药大学临床医学院（南昌 330004）
2. 江西中医药大学附属医院儿科（南昌 330006）

【摘要】目的 通过网络药理和分子对接技术，系统阐释中药复方菖郁温胆汤治疗抽动障碍的潜在作用机制。**方法** 运用网络药理学筛选菖郁温胆汤活性成分与抽动障碍疾病的交集靶点，进行蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络、基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析，确定菖郁温胆汤治疗抽动障碍的核心分子靶点和核心成分，并通过分子对接评估其结合稳定性。**结果** 网络药理学共获得45个交集靶点、13个核心靶点，经过筛选，得到溶质载体家族6成员4（SLC6A4）、溶质载体家族6成员3（SLC6A3）、多巴胺D_2受体（DRD2）、5-羟色胺2A受体（HTR2A）、5-羟色胺2C受体（HTR2C）、5-羟色胺3A受体（HTR3A）6个关键靶点。这些靶点主要调控多巴胺能突触、血清素能突触，其异常直接与皮质-纹状体-丘脑-皮质（CSTC）环路中多巴胺和5-羟色胺系统的递质失衡。GO与KEGG富集提示其主要关联于神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺能突触、多巴胺能突触、环磷酸腺苷（cAMP）及环磷酸鸟苷-蛋白激酶G（cGMP-PKG）信号通路。分子对接显示核心成分与靶点结合良好。**结论** 菖郁温胆汤可能通过多靶点协同作用于5-羟色胺、多巴胺等转运体与受体，调控CSTC环路，为治疗抽动障碍提供分子假说。本研究仅为数据库与计算预测，尚需细胞和动物实验验证活性成分、核心靶点及通路相互作用，并筛选潜在有效成分，从而为临床机制研究提供依据。

【关键词】菖郁温胆汤；抽动障碍；网络药理学；分子对接
【中图分类号】R285 **【文献标识码】**A

Exploring the mechanism of Changyu Wendan decoction in treating tic disorder based on network pharmacology and molecular docking

HAN Jiahe[1], ZHANG Di[2], LIU Ying[2]

1. Clinical Medical College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China
Corresponding author: ZHANG Di, Email: zhangdi@jxutcm.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically elucidate the potential mechanisms of the Chinese herbal compound Changyu Wendan decoction in treating tic disorders through network pharmacology and molecular docking approaches. **Methods** Network pharmacology was

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202608003
基金项目：江西省自然科学基金项目（20262BAC240097）；江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ2200983）；江西中医药大学大学生创新创业训练项目（202510412229）
通信作者：张迪，博士，副教授，硕士研究生导师，Email：zhangdi@jxutcm.edu.cn

employed to screen for intersecting targets between the active components of Changyu Wendan decoction and tic disorder-related genes. Protein-protein interaction (PPI) networks, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed to identify core molecular targets and key components. Molecular docking was further applied to evaluate the binding stability between core components and targets. **Results** A total of 45 intersecting targets and 13 core targets were identified. Through screening, 6 key targets were identified, including solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), solute carrier family 6 member 3 (SLC6A3), dopamine D_2 receptor (DRD2), serotonin 2A receptor (HTR2A), serotonin 2C receptor (HTR2C), and serotonin 3A receptor (HTR3A). These targets primarily regulate dopaminergic and serotonergic synapses. Their abnormalities are directly associated with the neurotransmitter imbalance of dopamine and 5-hydroxytryptamine systems within the cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuit. GO and KEGG enrichment indicated predominant associations with neuroactive ligand-receptor interaction, serotonergic synapse, dopaminergic synapse, and the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G (cGMP-PKG) signaling pathways. Molecular docking demonstrated favorable binding affinities between core components and targets. **Conclusion** may synergistically act on transporters and receptors such as 5-hydroxytryptamine and dopamine through multiple targets, regulate the CSTC circuit, and provide a molecular hypothesis for the treatment of tic disorders. This study is only a database-based and computational prediction analysis. Cell and animal experiments are still needed to verify the interactions among the active components, core targets, and pathways, and to screen the potential effective components, thereby providing a basis for clinical mechanism research.

【Keywords】 Changyu Wendan decoction; Tic disorders; Network pharmacology; Molecular docking

抽动障碍是儿童及青少年中常见的神经精神疾病之一，主要临床表现为突发、快速、重复的不自主运动或发声[1]。我国儿童总患病率约为2.68%[2]，并呈逐年上升的趋势，常伴有厌食、注意力缺陷等现象，严重影响了患儿生活质量[3]。抽动障碍的确切病因目前尚未完全阐明，学界普遍认为，抽动障碍的发病机制与皮质-纹状体-丘脑-皮质（cortico-striato-thalamo-cortical circuit，CSTC）环路功能异常及多系统神经递质失衡密切相关[4]，基底节纹状体中多巴胺的过度释放或受体敏感性提高是主要驱动力，伴随着谷氨酸（glutamate，Glu）兴奋性增强、γ-氨基丁酸（gama-aminobutyric acid，GABA）抑制作用减弱、去甲肾上腺素能调节失常以及日益受到关注的神经免疫/炎症反应等复杂的生化改变[5]。

从分子病理学角度看，基底节纹状体中多巴胺D_2受体（dopamine D_2 receptor，DRD2）的功能紊乱是抽动障碍发生的关键枢纽[6]，5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）转运体即溶质载体家族6成员4（solute carrier family 6 member 4，SCL6A4），其调节突触间隙的5-HT浓度，从而参与到CSTC环路的抑制性调控当中[7]。因此，DRD2和SCL6A4这两个分子节点在抽动障碍的病理机制中有着不可替代的作用，是多巴胺和5-HT系统的重要靶点。

根据上述病理机制，目前西医临床治疗主要依靠多巴胺受体拮抗剂（如硫必利等）和α_2受体激动剂（如可乐定等）为主，虽然此类药物在短期内可有效控制抽动症状，但由于其作用机制为单靶点，因此常伴随出现嗜睡、食欲不振、体重减轻、认知障碍等一系列不良反应[8]，导致患儿长期依从性差[9]。

中医药基于“肝脾失调、风痰内扰”病机，通过多靶点整体调节展现出独特优势。然而，现有方剂如镇肝熄风汤、祛风止动方等虽有一定疗效，但此类方剂中常含有虫类药（如全蝎），存在安全性顾虑[10]。菖郁温胆汤（由石菖蒲、郁金、陈皮、半夏、茯苓、枳壳、竹茹、柴胡、白芍、天麻、钩藤、龙骨、牡蛎、甘草组成）是全国名老中医王有鹏教授基于治疗抽动障碍的经验方，由《温病全书》菖蒲郁金汤和温胆汤化裁而来，不含虫类药，紧扣抽动障碍“痰热扰神、肝郁脾虚”核心病机，在寒地地区治疗多发性抽动

障碍患儿效果显著[11]。菖郁温胆汤的预测靶点（如SLC6A4、DRD2等）显著富集于多巴胺能突触、血清素能突触及神经活性配体-受体相互作用等通路。上述富集结果共同指向抽动障碍核心病理框架——CSTC环路多递质失衡[12]：多巴胺能信号异常是CSTC环路功能障碍公认的神经化学发现，血清素能调节则参与抽动表达及共病行为的调制[13]；神经活性配体-受体相互作用通路（hsa04080）涵盖多种递质受体的编码产物，包括多巴胺受体（DRD1-DRD5）与血清素受体（HTR1A、HTR2A），是多巴胺能突触与血清素能突触通路共同的上游受体环节[14]。这提示该方可能通过多靶点协同调控多巴胺与5-HT系统的信号传递，从而改善CSTC环路功能异常，而非依赖单一受体的过度抑制。

鉴于菖郁温胆汤治疗抽动障碍的具体作用机制尚不明确，本研究拟采用网络药理学与分子对接技术预测其潜在靶点与关键通路，以期阐明菖郁温胆汤治疗抽动障碍的分子机制，为中医药干预抽动障碍提供理论依据。

1 网络药理学和分子对接

1.1 菖郁温胆汤化学成分的收集及相关靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，https://www.tcmsp-e.com/load_intro.php）、高通量中药实验参考数据库（HERB，https://herb.ac.cn）及中国知网（搜索期刊论文进行动物药成分补充[15]）获取菖郁温胆汤的活性成分，以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%和类药性（drug like，DL）≥0.18[16]筛选核心成分；使用PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取菖郁温胆汤所有活性成分的SMILE号，导入SwissADME数据库（http://www.swissadme.ch/），以胃肠道吸收（GI absorption）为“High”且DL为“Yes”的对应靶点数量≥3个作为筛选条件，进一步筛选温胆汤的核心活性成分。再借助SwissTargetPrediction（https://swisstargetprediction.ch/）与SuperPred（https://prediction.charite.de/）进行靶点预测，整合数据并去重后选取预测概率值>0的靶点，并利用UniProt数据库（https://www.uniprot.org）统一靶点名称，最终获得其潜在作用靶点基因。

1.2 抽动障碍相关疾病靶点的收集

以“Tic disorders”在GeneCards（https://www.genecards.org/）、比较毒物基因组学（CTD，https://ctdbase.org/）、DisGeNET（https://disgenet.com/）、在线人类孟德尔遗传（OMIM，https://www.omim.org/）、DrugBank（https://go.drugbank.com/）、治疗靶点（TTD，https://ttd.idrblab.cn/）等数据库中检索抽动障碍的相关疾病靶点。合并6个数据库的过滤结果，删除重复项，根据相关度评分（relevance socre）排序后保留中位数以上的靶点，最后得到与抽动障碍相关的靶基因。

1.3 菖郁温胆汤药物与抽动障碍疾病的交集靶点基因

利用微生信平台[17]绘制菖郁温胆汤的药物靶点与抽动障碍疾病靶点的交集靶点韦恩图，并提取交集靶点数据。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与关键靶点筛选

将韦恩图中得到的交集靶点导入STRING数据库（https://cn.string-db.org），设定物种为人（homo sapiens），其余采用默认参数，获得蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络数据，将其导入Cytoscape 3.9.1软件，构建PPI网络。以介数中心性、度值中心性、接近中心性的中位数为阈值进行筛选，获得菖郁温胆汤治疗抽动障碍的关键靶点。

1.5 基因本体功能富集分析与京都基因与基因组百科全书通路富集分析

利用微生信平台（https://www.bioinformatics.com.cn）[17]对STRING所得交集靶点进行基因本体（Gene Ontology，GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析。其中，GO富集分析包括生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）3个部分，选取*P*值排名前20条的条目绘制气泡图与条形图，以揭示菖郁温胆汤通过相关基因功能及信号通路改善抽动障碍的机制。

1.6 构建中药-活性成分-疾病-通路-靶点网络

将活性成分与药物疾病的交集靶点、通路获得的涉及的靶点导入Cytoscape 3.9.1软件构建中药-活性成分-疾病-通路-靶点网络。

1.7 分子对接验证

通过PubChem数据库获得筛选所得的前5个活性成分的2D结构，使用Chem3D软件优化，获得小分子配体。通过蛋白质数据库（PDB，https://www.rcsb.org）检索核心靶点蛋白的3D结构，使用AutoDockTools软件进行分子对接。对接采用AutoDock4.2，受体和配体经过加氢、加电荷后转换为PDBQT格式，各体系对接盒子中心根据靶点活性口袋设定，网格尺寸（grid size）为52 × 49 × 95至126 × 94 × 190个格点，网格间距（grid space）为0.375 ~ 0.558 333 333 333 Å。将5个活性成分分别与6个核心靶点蛋白进行两两对接，使用微生信平台[17]生成5 × 6的活性成分–靶点蛋白最小结合能热图。根据对接评分，从活性成分中筛选出与其结合活性最强的核心靶点，组成5组活性成分–靶点蛋白组合，并用PyMOL 3.2.0软件对其进行可视化。

2 结果

2.1 菖郁温胆汤活性成分与相关靶点筛选结果

整合TCMSP、HERB及SwissTargetPrediction等数据库对活性成分进行筛选，其中石菖蒲11个、郁金13个、陈皮4个、半夏5个、茯苓1个、枳壳4个、竹茹7个、柴胡11个、白芍7个、天麻24个、钩藤29个、龙骨3个、牡蛎7个、甘草85个。经SwissTargetPrediction数据库预测靶点后，按Probability > 0进行筛选[15]，最终共获得1 267个潜在作用靶点。

2.2 菖郁温胆汤–抽动障碍靶点筛选结果

利用MeSH主题词“Tic disorder”作为关键词进行搜索，分别在CTD数据库获得靶点1 952个，DrugBank数据库63个，GeneCards数据库408个，OMIM数据库4 306个，DisGeNET数据库15个，TTD数据库5个，共计6 749个靶点；经去重与校正后，最终获得6 357个抽动障碍相关靶点。利用微生信平台[17]得到菖郁温胆汤与抽动障碍共同靶点45个，即为菖郁温胆汤治疗抽动障碍的潜在靶点，具体见图1。

2.3 PPI网络构建与关键靶点分析结果

将菖郁温胆汤与抽动障碍的交集靶点导入STRING数据库，获得PPI网络；再导入Cytoscape 3.9.1软件，删除分散靶点，得到44个节点、232条边。通过CytoNCA以介数中心性 ≥ 10.545、度值中心性 ≥ 0.012 2、接近中心性 ≥ 41.409为阈值逐级筛选，得到13个核心靶点，按度值排序前6位为SLC6A4、溶质载体家族6成员3（solute carrier family 6 member 3，SLC6A3）、5–HT 2C受体（5–HT receptor 2C，HTR2C）、DRD2、5–HT 3A受体（5–HT receptor 3A，HTR3A）和5–HT 2A受体（5–HT receptor 2A，HTR2A），具体见图2。

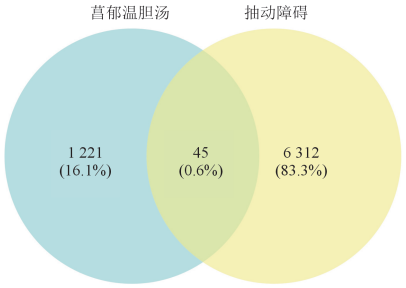


图1 菖郁温胆汤–抽动障碍靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of targets for Changyu Wendan decoction in the treatment of tic disorders

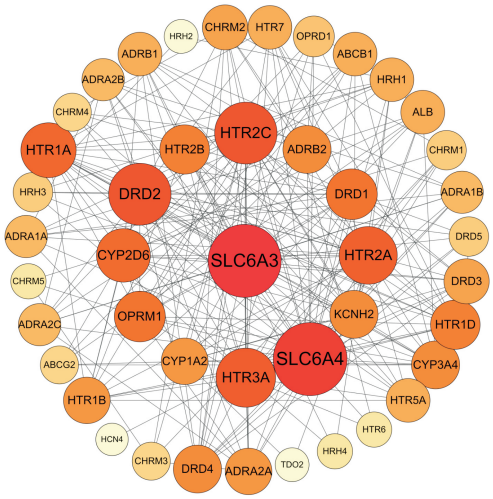


图2 菖郁温胆汤治疗抽动障碍的潜在PPI网络图

Figure 2. PPI network of Changyu Wendan decoction for the treatment of tic disorders

注：线条粗细表示相互作用强度；节点大小颜色表示度值。

2.4 菖郁温胆汤治疗抽动障碍的GO功能与KEGG通路富集分析结果

将核心靶点导入微生信平台[17]进行富集分析，获得221个GO条目（$P < 0.05$），其中BP 142个（如神经递质传递）、CC 28个（如神经元及突触结构）、MF 51个（如神经递质结合），以及KEGG通路20条。分别选取BP、CC、MF及KEGG中lg$P$排名前20位的条目进行可视化，具体见图3和图4。

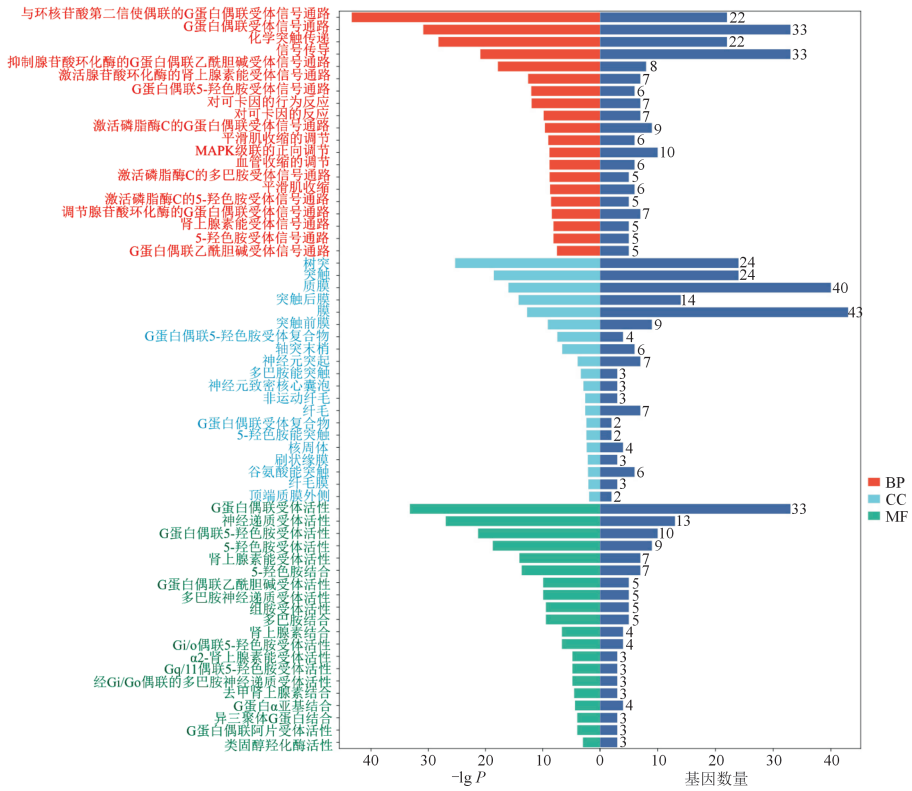


图3 菖郁温胆汤治疗抽动障碍的GO分析三合一条形图

Figure 3. Combined bar chart of GO analysis for Changyu Wendan decoction in tic disorders

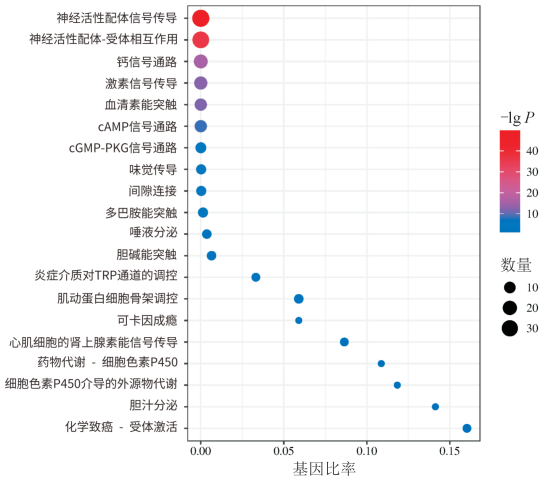


图4 菖郁温胆汤治疗抽动障碍的KEGG图

Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis of Changyu Wendan decoction for tic disorders

2.5 中药-活性成分-疾病-通路-靶点网络的构建结果

将菖郁温胆汤活性成分、共同靶点及疾病导入 Cytoscape 3.9.1 软件，按度值排序构建网络（图5）。网络含12味中药、145个活性成分、1种疾病、20条通路、45个共同靶点，共233个节点、955条边。依据度值筛选前10种关键化合物，并确定其中5个为核心活性成分（表1）。

2.6 分子对接和分子可视化

分子对接验证显示，HTR3A 可与菖郁温胆汤核心化合物形成稳定结合。其中，HTR2C 与异去氢钩藤碱的结合最强（−9.13 kcal/mol），SLC6A4 与卡维丁的结合次之（−8.60 kcal/mol），见图6。对每对结合最强的成分-靶点进行分子可视化，结果见图7。

3 讨论

本研究将网络药理学与分子对接技术相结合，预测了菖郁温胆汤治疗抽动障碍的潜在活性成分、作用靶点及信号通路。目前普遍认为，CSTC 环路中多巴胺能信号病理性亢进是引起抽动的主要驱动力，而DRD2和SLC6A4均为多巴胺与5-HT系统的重要调节节点。本研究结果证实：菖郁温胆汤的预测靶点主要集中在多巴胺能突触和血清素能突触上，较好地覆盖了DRD2和SLC6A4这两个抽动障碍发病机制中的关键分子节点。

抽动障碍属于中医的肝风、抽搐、慢惊风范畴。病因以风为主；脾胃运化失常则生痰，痰浊内蕴、气机受阻，最终导致肢体肌肉不自主抽

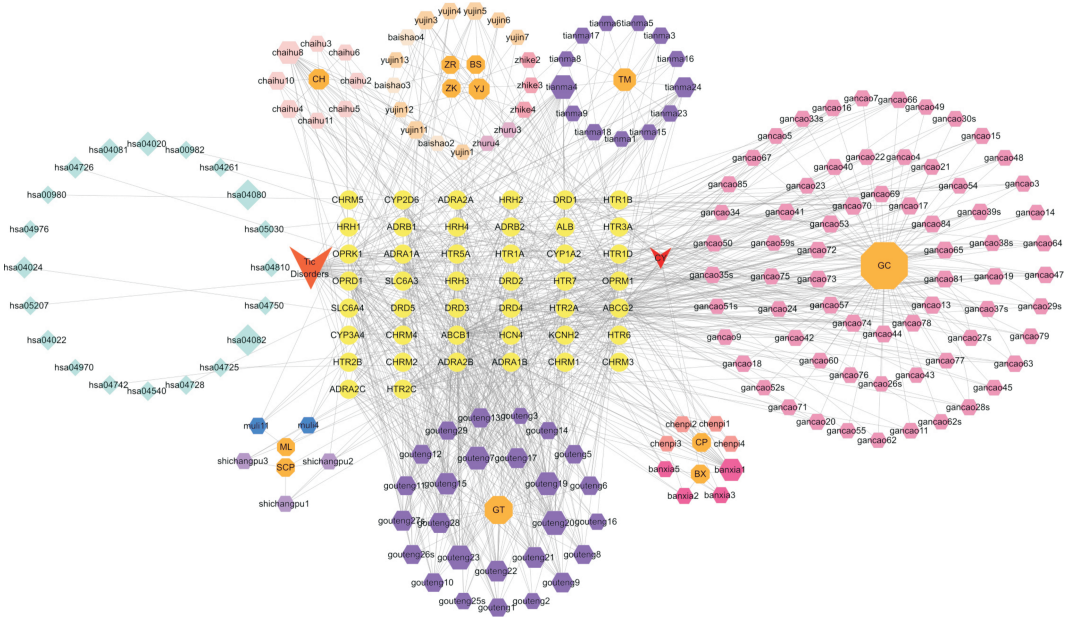


图5 菖郁温胆汤治疗抽动障碍的中药-活性成分-疾病-通路-靶点网络

Figure 5. Network of traditional Chinese medicine -active components-disease-pathways-targets for Changyu Wendan decoction in the treatment of tic disorders

表1 菖郁温胆汤的关键核心有效成分预测

Table 1. Prediction of key core active components of Changyu Wendan decoction

MOLID	所属中药	化合物名称	OB（%）	DL
MOL008635	钩藤	异去氢钩藤碱（coryincine）	38.27	0.81
MOL000073	钩藤	表儿茶素（ent-epicatechin）	48.96	0.24
MOL008465	钩藤	(*E*)-16,17-二脱氢-17-甲氧基-17,18-断-3β-育亨宾-16-甲酸甲酯[(*E*)-16,17-didehydro-17-methoxy-17,18-seco-3-beta-yohimban-16- carboxylic acid methyl ester]	32.75	0.64
MOL004628	柴胡	八香宁碱（octalupine）	47.82	0.28
MOL002670	半夏	卡维丁（cavidine）	35.64	0.81

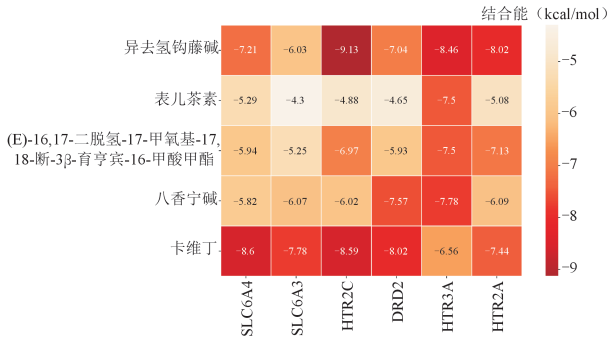


图6 菖郁温胆汤核心成分与核心靶点的分子对接结合能

Figure 6. Binding energies of molecular docking between the core components and core targets of Changyu Wendan decoction

动[18]。从分子层面而言，“肝风内动”所致的抽动可理解为多巴胺能直接通路过度激活，“痰浊蒙窍”对应的神志异常与5-HT系统功能紊乱有关。菖郁温胆汤组方以“痰热扰神、肝郁脾虚”为核心病机，现代药理学研究显示，方中的钩藤所含的吲哚类生物碱具有明显的DRD2拮抗作用[19]，“钩藤-石菖蒲”药对能降低Tourette综合征（抽动障碍中的一个亚型）模型大鼠脑内D_2受体水平，与临床常用药硫必利疗效相当[20]。网络药理学研究进一步提示，“石菖蒲-郁金”和“白芍-柴胡”药对于抽动障碍的核心病机密切相关，其潜在机制可能涉及调节神经递质受体功能[21-22]，可为菖郁温胆汤的配伍提供现代药理学依据。

通过网络药理学分析，菖郁温胆汤中的5种活性成分被确定为治疗抽动障碍的关键物质，其中异去氢钩藤碱、表儿茶素、(*E*)-16,17-二脱氢-17-甲氧基-17,18-断-3β-育亨宾-16-甲酸甲酯均来自钩藤，八香宁碱来自柴胡，卡维丁来自半夏；分子对接结果证明了这些成分与靶点的亲和力。

从成分功能来看，表儿茶素属于黄烷-3-醇类化合物，与儿茶素互为立体异构体，二者空间

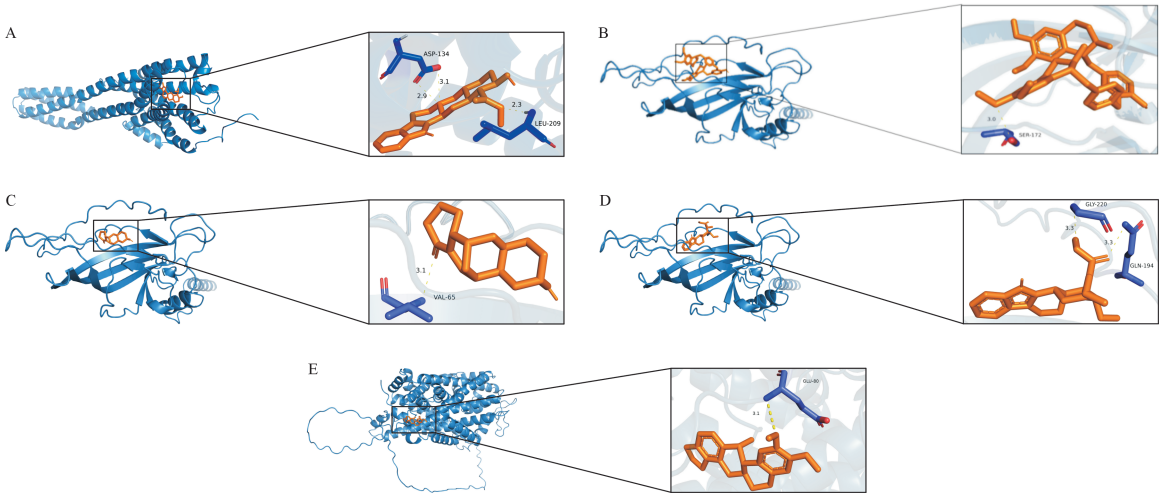


图 7 菖郁温胆汤核心成分与核心靶点的分子对接可视化图

Figure 7. Visualization of molecular docking between the core components and core targets of Changyu Wendan decoction

注：A. HTR2C 与异去氢钩藤碱；B. HTR3A 与表儿茶素；C. HTR3A 与(*E*)−16,17−二脱氢−17−甲氧基−17,18−断−3β−育亨宾−16−甲酸甲酯；D. HTR3A 与八香宁碱；E. SLC6A4 与卡维丁。

结构差异使其中枢药理活性不尽相同；表儿茶素兼具抗氧化与抑制神经炎症双重活性[23]：一方面可激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2−related factor 2，Nrf2）抗氧化通路、清除中枢活性氧，减轻氧化应激介导的神经元损伤[24]；另一方面抑制因子 κB（nuclear factor kappa−B，NF−κB）信号通路，下调炎症因子释放，缓解基底节炎性微环境紊乱[25]。此外，表儿茶素可上调皮层神经元中 Glu 受体 2（GluR2）亚基α−氨基−3−羟基−5−甲基−4−异恶唑丙酸受体（α−amino−3−hydroxy−5−methyl−4−isoxazole−propionic acid receptor，AMPA）的表达[26]，GluR2 亚基整合入 AMPA 后可降低该受体对 Ca^{2+} 的通透性，减少 Glu 能过度传递导致的兴奋性毒性。CSTC 环路中兴奋性/抑制性递质平衡破坏是抽动障碍的核心神经机制之一[27]。据此推测表儿茶素调节含 GluR2 系统的 AMPA 受体，可能构成其干预抽动障碍的潜在分子基础，但对 CSTC 环路功能的具体影响需进一步验证。其余成分中，异去氢钩藤碱通过保护多巴胺能神经元、调控神经递质通路发挥抗抽动作用[28]，其核心通路富集于“神经活性配体−受体相互作用通路”[29]；(*E*)−16,17−二脱氢−17−甲氧基−17,18−断−3β−育亨宾−16−甲酸甲酯作为育亨宾类生物碱，可能经 α_2−肾上腺素受体及单胺类神经递质系统干预中枢多巴胺释放[30]；卡维丁抑制 NF−κB 通路以降低促炎因子表达[31]；八香宁碱为潜在活性成分，具体作用机制尚不明确。

经 PPI 网络构建和拓扑学分析，菖郁温胆汤治疗抽动障碍的核心靶点为 SLC6A4、SLC6A3、HTR2C、DRD2、HTR3A 和 HTR2A，均与抽动障碍发病环节密切相关。抽动障碍的发生发展与 CSTC 环路神经递质及下游信号网络失衡密切相关[32−34]。SLC6A4 编码 5−HT 转运体，是抽动障碍的重要遗传易感基因之一。研究证实，在图雷特综合征（Gilles de la Tourette syndrome，GTS，抽动障碍的一种亚型）患者外周及中枢 SLC6A4 表达呈上调趋势[35]。CSTC 环路正常信号传导依赖 Glu、多巴胺、GABA、5−HT 等多重递质协同调控；据此推测，SLC6A4 表达异常可扰乱 5−HT 能神经传递，参与介导 CSTC 环路功能紊乱。多巴胺系统过度活化是环路失衡的关键驱动因素[21]。临床分子影像学发现，抽动障碍患者纹状体存在多巴胺转运体（dopamine transporter，DAT）及受体结合异常[36]。DAT 由 SLC6A3 基因编码，负责回收细胞外多巴胺以维持其时空稳态[37]；DRD2 的过度激活可抑制 Glu 能传入，间接影响 GABA 能中间神经元活性，进而导致 CSTC 环路发生兴奋−抑制（excitatory−inhibitory，E/I）失衡并诱发不自主运动[32]。

除编码 5−HT 转运体的 SLC6A4 外，5−HT 系统调控还涉及多种受体亚型。HTR2A 编码的 5−HT2A 受体高度表达于基底节区及前额叶皮层；动物模型研究显示，5−HT2A 受体激活可诱导抽

动样甩头反应，提示该受体信号参与抽动相关行为的表达[38]。一线药物阿立哌唑即通过部分激动D_2受体、拮抗5-HT2A受体来减轻抽动症状[39]。HTR2C编码的5-HT2C受体基因变异虽被提示与GTS相关（尤以男性为著）[40]，但该结果在我国研究中未能得到重复，尚需更大样本验证。HTR3A编码的5-HT3受体亚基属配体门控离子通道，目前虽尚无可靠证据支持其与GTS存在遗传关联，但其拮抗剂昂丹司琼的疗效提示，该受体可能通过药理学层面参与抽动障碍的病理生理过程[41-42]，具体机制待进一步验证。

上述靶点并非孤立发挥作用，而是贯穿抽动障碍从“遗传易感变异-递质转运调控、受体信号激活”到“环路E/I失衡”的完整病理链条，并通过跨系统交互来形成协同调节网络。SLC6A3（DAT）与DRD2之间存在直接的蛋白互作，D_2受体借此耦合促进DAT向质膜招募，增强多巴胺再摄取[43]；DRD2过度激活会直接干扰Glu-GABA平衡，引起神经环路功能异常。同时，SLC6A4和HTR2A、HTR2C、HTR3A一起构成了5-HT信号的调控轴，前者调节突触间隙5-HT水平，后三者介导5-HT的下游效应。并与多巴胺系统形成复杂的递质交互网络[44]。上述多级信号串扰表明，单个靶点干预难以完全纠正多重递质紊乱，从而为本方同时作用于转运体、多种受体的多靶点协同干预策略提供理论依据，契合中药复方整体调节的特点。

KEGG通路富集结果表明，富集通路主要集中在神经信号传导相关过程，排前列的包括神经活性配体-受体相互作用、5-HT能突触、多巴胺能突触、cAMP及cGMP-PKG信号通路。其中，神经活性配体-受体相互作用通路涵盖本研究全部核心靶点SLC6A4、SLC6A3、DRD2、HTR2A、HTR2C和HTR3A，主要参与神经递质和受体的识别及突触信号的启动；多巴胺能突触、5-HT能突触通路分别调节多巴胺和5-HT的突触转运及信号传递，该结果与CSTC环路递质失衡的病理机制高度吻合。钙信号通路可以调节神经元的放电与神经递质的释放，cAMP、cGMP-PKG通路属于受体下游胞内信号，接受上游递质/受体信号后调节突触可塑性。上述通路互相联系，构成完整的调控网络，从通路角度解释了菖郁温胆汤通过多种靶点共同干预改善CSTC环路E/I失衡、治疗抽动障碍的潜在分子机制。

本文以网络药理学和分子对接技术为基础，对菖郁温胆汤治疗抽动障碍的潜在活性成分、主要靶点及信号通路进行预测。结果表明，该方可能通过影响多巴胺、5-HT系统的重要转运体和受体来调节CSTC环路E/I平衡，给名老中医经验方治疗抽动障碍提供分子机制假说。但本研究仍存在一定局限性：在结论属性上，本研究依托公开数据资源，结合计算分析放大开展预测性探索，所得结论本质上仍属推断，有待实验进一步验证；在数据基础方面，中药化学成分数据库收录尚不够完整，中药复方在煎煮和配伍过程中发生的新成分等难以纳入；在方法学方面，活性成分的筛选易受经验阈值的影响，靶点预测依赖相似性算法，核心靶点的判定则易受参数设置与网络规模的制约，采用不同分析策略所得结果可能不一致。未来需通过细胞和动物实验进一步验证复方活性成分、核心靶点和通路之间的相互作用，并进一步筛选复方的潜在有效成分。

参考文献

1 Dale RC. Tics and Tourette: a clinical, pathophysiological and etiological review[J]. Curr Opin Pediat, 2017, 29(6): 665-673. DOI: 10.1097/mop.0000000000000546.

2 姜妍琳, 张蔷, 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): 661-667. [Jiang YL, Zhang Q, Zhai R, et al. Systematic review of the prevalence and risk factors of tic disorders in Chinese children[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2023, 31(6): 661-667.] DOI: 10.11852/zgetbjzz2022-1258.

3 高国鹏, 高树彬. 高树彬教授以闽南儿科放筋疗法治疗儿童抽动障碍经验[J]. 中医儿科杂志, 2026, 22(1): 21-23. [Gao GP, Gao SB. Professor GAO Shubin's experience in treating pediatric tic disorders with Southern Fujian's ediatric "Releasing Tendon" therapy[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2026, 22(1): 21-23.] DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2026.01.06.

4 Shitova AD, Zharikova TS, Kovaleva ON, et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: a comprehensive review of structural alterations and neurological mechanisms[J]. Behav Brain Res, 2023, 453: 114606. DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114606.

5 Kanaan AS, Gerasch S, García-García I, et al. Pathological glutamatergic neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome[J]. Brain, 2017 140(1): 218-234. DOI: 10.1093/brain/aww285.

6 陈惠敏, 孙丹, 刘智胜. 儿童抽动障碍的遗传易感基因研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(4): 314-317. [Chen HM, Sun D, Liu ZS. Research progress on susceptibility genes in children

with tic disorder[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2024, 39(4): 314-317.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20230714-00584.

7 Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette's disorder[J]. Mov Disord, 2013, 28(9): 1263-1270. DOI: 10.1002/mds.25460.

8 向雨欣, 孙丹, 刘智胜. 《关于慢性抽动障碍治疗失败定义的专家共识》解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(9): 650-654. [Xiang YX, Sun D, Liu ZS. Interpretation of expert clinicians' consensus-based definition for treatment failure in chronic tic disorders[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2024, 39(9): 650-654.] DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20240409-00219.

9 程晓, 杨春松, 张川, 等. 抽动障碍患儿药物治疗依从性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(5): 586-592. [Cheng X, Yang CS, Zhang C, et al. Systematic review of medication adherence in children with tic disorder[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(5): 586-592.] DOI: 10.7507/1672-2531.202012024.

10 马海龙, 秦玉, 杨丽霞, 等. 李志山应用镇肝熄风汤治疗小儿抽动障碍经验[J]. 实用中医药杂志, 2025, 41(11): 2306-2308. [Ma HL, Qin Y, Yang LX, et al. Experience of Li Zhishan in treating pediatric tic disorders with Zhengan Xifeng decoction [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2025, 41(11): 2306-2308.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2025.11.078.

11 张哲媛, 王佳琦, 刘璐佳, 等. 王有鹏教授治疗小儿多发性抽动症的经验总结[J]. 中国医药导报, 2025, 22(2): 140-143. [Zhang ZY, Wang JQ, Liu LJ, et al. Summary of professor Wang Youpeng's experience in the treatment of tourette syndrome in children[J]. China Medical Herald, 2025, 22(2): 140-143.] DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.02.27.

12 Worbe Y, Pasquereau B. Neurotransmitter abnormalities in primary tic disorders and Tourette syndrome[J]. Handb Clin Neurol, 2026, 215: 225-237. DOI: 10.1016/B978-0-443-13554-5.00023-7.

13 Nikolaus S, Mamlins E, Antke C, et al. Boosted dopamine and blunted serotonin in Tourette syndrome-evidence from *in vivo* imaging studies[J]. Rev Neurosci, 2022, 33(8): 859-876. DOI: 10.1515/revneuro-2022-0035.

14 Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, et al. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D587-D592. DOI: 10.1093/nar/gkac963.

15 陈玉枝, 林舒. 牡蛎壳与龙骨成分的分析[J]. 福建医科大学学报, 1999, 33(4): 432-434. [Chen YZ, Lin S. Analysis of components in Os Draconis and Oyster shells[J]. Journal of Fujian Medical University, 1999, 33(4): 432-434.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.1999.04.021.

16 华智超, 刘力维, 陈玉燕, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨天麻钩藤饮治疗抽动障碍作用机制[J]. 新中医, 2024, 56(18): 199-208. [Hua ZC, Liu LW, Chen YY, et al. Exploration of mechanism of Tianma Gouteng decoction in treating tic disorders based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2024, 56(18): 199-208.] DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.18.041.

17 Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. PLoS One, 2023 18(11): e0294236. DOI: 10.1371/journal.pone.0294236.

18 李善昌, 江美容, 高烁烁, 等. 李宜瑞基于“肝脾失调-五脏相关”论治儿童抽动障碍及其共患病经验[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(10): 2564-2571. [Li SC, Jiang MR, Gao SS, et al. Li Yirui's experience in treating tic disorders and comorbidities in children based on the pathogenesis of liver-spleen disharmony and five-zang-organ correlation theory[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2025, 42(10): 2564-2571.] DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.10.029.

19 Xu Y, Wang R, Hou T, et al. Uncariphyllin A-J, indole alkaloids from Uncaria rhynchophylla as antagonists of dopamine D_2 and Mu opioid receptors[J]. Bioorg Chem, 2023, 130: 106257. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106257.

20 张雪荣, 邓丽华, 陈格格, 等. “钩藤-石菖蒲”药对对TS模型大鼠神经递质及行为活动的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 2019-2022. [Zhang XR, Deng LH, Chen GG, et al. Effects of drug pair of "Ramulus Uncariae Cum Uncis and Rhizoma Acori Tatarinowii" on neurotransmitters and behavioral activities in TS rats[J]. World Chinese Medicine, 2019, 14(8): 2019-2022.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.020.

21 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. [Feng P, Wang Q, Luo WZ, et al. Action mechanism of couplet medicinals of Acori Tatarinowii Rhizoma and Curcumae Radix in the treatment of children with tic disorders based on network pharmacology[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2021, 17(5): 1-6.] DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2021.05.01.

22 谷笑彤, 白晓红, 修婵, 等. 基于网络药理学方法及分子对接技术探讨“白芍-柴胡”药对治疗儿童抽动障碍的作用机制[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(7): 781-788, 793. [Gu XT, Bai XH, Xiu C, et al. Discussion on the mechanism of "Baishao-Chaihu" herbal pair in treating childhood tic disorder based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Shanxi university of Chinese Medicine, 2024, 25(7): 781-788, 793.] DOI: 10.19763/j.cnki.2096-7403.2024.07.12.

23 Ling J, Wu Y, Zou X, et al. (-)-Epicatechin reduces neuroinflammation, protects mitochondria function, and prevents cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2657713. DOI: 10.1155/2022/2657713.

24 黄凡, 胡婉湘, 蒋嫦月, 等. 表儿茶素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及抗氧化能力的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(9): 933-937. [Huang F, Hu WX, Jiang CY, et al. The protective effect and antioxidant capacity of epicatechin on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Tianjin Medical Journal, 2021, 49(9): 933-937.] DOI: 10.11958/20210388.

25 Janpaijit S, Sukprasansap M, Tencomnao T, et al. Anti-neuroinflammatory potential of areca nut extract and its bioactive compounds in anthracene-induced BV-2 microglial cell activation[J]. Nutrients,

2024, 16, 2882. DOI:10.3390/nu16172882.

26 Schroeter H, Bahia P, Spencer JPE, et al. (−) Epicatechin stimulates ERK−dependent cyclic AMP response element activity and up−regulates GluR2 in cortical neurons[J]. J Neurochem, 2007, 101: 1596−1606. DOI: 10.1111/j.1471−4159.2006.04434.

27 Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de la Tourette syndrome[J]. Prog Neurobiol, 2020, 194: 101884. DOI: 10.1016/j. pneurobio. 2020.101884.

28 祁波, 陈玉燕, 王晓鸣, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨调和止动方治疗儿童抽动障碍的分子机制[J]. 中国中西医结合儿科学, 2025, 17(3): 270−276, 后插 1. [Qi B, Chen YY, Wang XM, et al. Exploration of molecular mechanism of Tiaohe Zhidong prescription in the treatment of childhood tic disorders based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Chinese Pediatrics Of Integrated Traditional And Western Medicine, 2025, 17(3): 270−276, Back Insert 1.] DOI: 10.20274/j.cnki.issn.1674−3865.2025.03.016.

29 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 XW, Wang XF, Zhang T. Discussion on mechanism of uncaria on tourette syndrome based on network pharmacology[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2021, 13(31): 18−25.] DOI: 10.3969/j.issn.1674−7860.2021.31.004.

30 Visocky V, Turner CJ, Lowrie MH, et al. Noradrenergic modulation of stress induced catecholamine release: opposing influence of FG7142 and yohimbine[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2025, 138: 1−11. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2025.111314.

31 Niu X, Liu F, Li W, et al. Cavidine ameliorates lipopolysaccharide−induced acute lung injury via NF−κB signaling pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1111−1122. DOI: 10.1007/s10753−017−0553−1.

32 Singer HS, Pellicciotti J. The role of CBGTC synaptic neurotransmission in the pathophysiology of tics[J]. Psychiatr Clin North Am, 2025, 48(1): 203−216. DOI: 10.1016/j.psc.2024.09.004.

33 Maia TV, Conceição VA. Dopaminergic disturbances in tourette syndrome: an integrative account[J]. Biol Psychiatry, 2018, 84(5): 332−344. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.02.1172.

34 Rapanelli M, Frick LR, Pittenger C. The role of interneurons in autism and tourette syndrome[J]. Trends Neurosci, 2017, 40(7): 397. DOI: 10.1016/j.tins.2017.05.004.

35 Hildonen M, Levy AM, Dahl C, et al. Elevated expression of SLC6A4 encoding the serotonin transporter (SERT) in gilles de la Tourette syndrome[J]. Genes, 2021, 12(1): 86. DOI: 10.3390/genes12010086.

36 Hienert M, Gryglewski G, Stamenkovic M, et al. Striatal dopaminergic alterations in Tourette′s syndrome: a Meta−analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 143. DOI: 10.1038/s41398−018−0202−y.

37 Bu M, Farrer MJ, Khoshbouei H. Dynamic control of the dopamine transporter in neurotransmission and homeostasis[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2021, 7(1): 22. DOI: 10.1038/s41531−021−00161−2.

38 van Luik E, Cadeddu R, Braccagni G, et al. Prefrontal 5−HT_{2A} receptors directly contribute to tic ontogeny: translational evidence[J/OL]. (2025−12−29). https://www. biorxiv. org/content/10.64898/2025.12.29.693270v1.

39 Janik P, Szejko N. Aripiprazole in treatment of Gilles de la Tourette syndrome−new therapeutic option[J]. Neurol Neurochir Po, 2018, 52(1): 84−87. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.10.015.

40 Dehning S, Müller N, Matz J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome[J]. Psychiatr Genet, 2010, 20(1): 35−38. DOI: 10.1097/ypg.0b013e32833511ce.

41 Stern ER, Collins KA, Bragdon LB, et al. Randomized controlled trial of the effects of high−dose ondansetron on clinical symptoms and brain connectivity in obsessive−compulsive and tic disorders[J]. Am J Psychiatry, 2025, 182(3): 285−296. DOI: 10.1176/appi.ajp.20240294.

42 Ye JH, Ponnudurai R, Schaefer R. Ondansetron: a selective 5−HT_3 receptor antagonist and its applications in CNS−related disorders[J]. CNS Drug Rev, 2001, 7: 199−213. DOI: 10.1111/j.1527−3458.2001.tb00195.x.

43 Lee FJ, Pei L, Moszczynska A, et al. Dopamine transporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D_2 receptor[J]. EMBO J, 2007, 26(8): 2127−2136. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601656.

44 Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, et al. Consequences of the monoaminergic systems cross−talk in the antidepressant activity[J]. Encephale, 2018, 44(3): 264−273. DOI: 10.1016/j. encep. 2018.05.001.

收稿日期：2026 年 08 月 02 日 修回日期：2026 年 09 月 23 日
本文编辑：钟巧妮 冼静怡