

乔嘉祺,何秋雯,张文羿. 不同剂量 IDPN 对多发性抽动症小鼠的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(7): 980-989.
QIAO J Q, HE Q W, ZHANG W Y. Effect of different doses of 3,3'-iminodipropionitrile in Tourette syndrome mice [J]. Acta
Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(7): 980-989.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.07.005

不同剂量 IDPN 对多发性抽动症小鼠的影响

乔嘉祺,何秋雯,张文羿*

(内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室,呼和浩特 010018)

【摘要】 目的 探究不同剂量 3,3'-亚氨基二丙腈 (3,3'-iminodipropionitrile, IDPN) 对多发性抽动症 (Tourette syndrome, TS) 小鼠的影响,旨在优化造模剂量建立稳定 TS 模型。**方法** 32 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为正常组和造模组,造模组给予 IDPN 并分为低剂量组 (300 mg/kg)、中剂量组 (350 mg/kg) 和高剂量组 (400 mg/kg),正常组给予等体积生理盐水,腹腔注射 7 d。造模结束后第 0 天和第 7 天利用刻板印象评分、头体抽搐次数和旷场实验分析小鼠造模效果;ELISA 检测小鼠血清及脑组织中多巴胺和 TNF- α 含量;苏木素-伊红 (HE) 染色观察小鼠的纹状体和海马组织形态。**结果** 刻板印象评分表明中、高剂量组小鼠造模成功;旷场实验中,与正常组小鼠相比仅高剂量组小鼠行为有显著变化 ($P < 0.05$);ELISA 结果表明,与正常组小鼠相比,造模组小鼠血清多巴胺含量均显著升高 ($P < 0.05$),中、高剂量组小鼠血清 TNF- α 含量显著升高 ($P < 0.05$),各组间脑匀浆中多巴胺及 TNF- α 含量均无显著性差异 ($P > 0.05$);HE 染色结果显示,正常组小鼠纹状体和海马组织的神经元及胶质细胞形态正常,造模组小鼠纹状体和海马组织均出现少量神经退行性病变和少量的神经元胞体肿胀,其中高剂量组小鼠纹状体和海马体有明显的淋巴细胞浸润。**结论** 本研究通过系统比较不同剂量 IDPN 对 TS 小鼠模型构建的影响,明确 400 mg/kg 为更优的造模剂量。本研究为 TS 小鼠造模剂量研究提供了数据支持,对保证实验前期顺利进行具有一定参考价值,有助于评估后续药物干预的治疗效果。

【关键词】 抽动症;3,3'-亚氨基二丙腈;多巴胺;肿瘤坏死因子- α ;益生菌

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 07-0980-10

Effect of different doses of 3,3'-iminodipropionitrile in Tourette syndrome mice

QIAO Jiaqi, HE Qiuwen, ZHANG Wenyi*

(Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia
Agricultural University, Hohhot 010018, China)

Corresponding author: ZHANG Wenyi. E-mail: zhangwenyizi@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different doses of 3,3'-iminodipropionitrile (IDPN) in mice with Tourette syndrome (TS) to optimize the dosage and establish a stable TS model. **Methods** Thirty-two male C57BL/6J mice were divided randomly into a control group and a model group. The model group was further subdivided and administered low-dose (300 mg/kg), medium-dose (350 mg/kg), and high-dose (400 mg/kg)

【基金项目】 内蒙古自治区高等学校创新团队发展计划 (NMGIRT2411), 中央引导地方科技发展资金 (2024ZY0168)。

Funded by Inner Mongolia Autonomous Region University Innovation Team Development Program (NMGIRT2411), Central Guidance for Local Scientific and Technological Development Funds (2024ZY0168).

【作者简介】 乔嘉祺,男,在读硕士研究生,研究方向:乳酸菌资源的开发与利用。Email:13137043945@163.com

【通信作者】 张文羿,男,博士,教授,研究方向:乳酸菌资源的开发与利用。Email:zhangwenyizi@163.com

IDPN, respectively, while the control group received an equal volume of saline by intraperitoneal injection for 7 days. Modeling effectiveness was assessed on days 0 and 7 using stereotypy scoring, the number of head and body twitches, and open-field testing. Dopamine and tumor necrosis factor (TNF- α) levels in serum and brain tissue were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The morphology of striatum and hippocampus tissues were observed by hematoxylin/eosin (HE) staining. **Results** The stereotypy scores indicated successful modeling of TS in the medium- and high-dose groups. Significant behavioral changes in the open-field test were only detected in the high-dose IDPN group ($P < 0.05$). Serum dopamine levels were significantly increased ($P < 0.05$) in the model group, and TNF- α levels were significantly elevated in the medium- and high-dose groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference in brain-tissue levels ($P > 0.05$). HE staining showed that the neurons and glial cells in the striatum and hippocampus were morphologically normal in the control group, but there were some neurodegenerative changes and a few swollen neuronal cell bodies in the striatum and hippocampus in the model group, and obvious lymphocyte infiltration in the striatum and hippocampus in the high-dose group. **Conclusions** Through systematic comparison of varying IDPN dosages in establishing a TS model, this study identified 400 mg/kg as the optimal dosage for effective model induction. These findings provide data to support dose optimization in the TS model and offer valuable references for ensuring the smooth progress of early-stage experiments, which could aid the evaluation of the therapeutic effects of subsequent drug interventions.

[Keywords] Tourette syndrome; 3,3'-iminodipropionitrile; dopamine; tumor necrosis factor- α ; probiotic
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

多发性抽动症(Tourette syndrome, TS)是以动作和声音抽搐为特征的神经发育障碍疾病,其潜在病因可能与遗传和神经发育障碍有关,但确切的病因目前还尚不清楚^[1]。解开疾病机制的过程主要依靠动物研究,动物实验是体外实验和临床前人体实验之间的桥梁^[2],而小鼠作为遗传方面神经疾病模型具有一定的优势,许多遗传类神经系统疾病的重要发现都来自于对小鼠的研究^[3]。3,3'-亚氨基二丙腈(3,3'-iminodipropionitrile, IDPN)是一种合成有机腈,是TS动物模型中最常用的诱导剂,其诱导的抽动症状与TS患者症状类似^[4-5];例如垂直摇头、转圈和多动等行为,能较为全面的再现TS行为学特征^[6]。许多研究对其剂量未有统一标准,因此不同造模剂量下的TS小鼠在抽动幅度、症状判断以及造模成功后小鼠生化指标等方面存在一定差异。其次,相关研究发现,TS的发病可能涉及皮质-纹状体-丘脑-皮质环路中单胺类神经递质分泌的紊乱^[7-8];TS患者有炎症活动增加表现,并伴随血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高^[9-10],表明免疫功能障碍可能参与TS的发病机制;在TS患者中经常观察到抽搐、焦虑和抑郁等症状,与细胞因子调节紊乱有关^[11];动物研究进一步显示,细胞因子对

大脑有很多影响,尤其是对神经系统和行为的影响^[12]。因此,探讨神经递质和炎症因子变化水平,是了解TS发病机制和发病部位的关键因素,也是证明模型可靠性的重要指标^[13]。良好的TS动物模型除了行为症状上具有明显的区分度,在生化和理化指标上也应有显著的病理改变。本实验旨在探究300、350、400 mg/kg 3种不同剂量IDPN对小鼠抽动症状的影响,并结合小鼠体内神经递质多巴胺(dopamine, DA)和TNF- α 含量的变化,为后续的TS病理研究提供实验基础和数据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雄性SPF级C57BL/6J小鼠32只,5周龄,体重(15 $\pm$ 0.5)g,购自北京斯贝福生物技术有限公司【SCXK(京)2024-0001】,饲养于内蒙古农业大学“乳品生物技术与工程”教育部重点实验室【SYXK(蒙)2020-0002】,12 h循环照明的SPF级环境下饲养,自由摄食饮水,温度(22 $\pm$ 2)℃,湿度40% ~ 60%,通风;本实验由内蒙古农业大学实验动物福利伦理委员会审核批准(NND2023093)。

1.1.2 主要试剂与仪器

IDPN(美国Sigma有限公司,货号317306);

多巴胺试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号ZY9223-A);TNF- α 试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号ZY2132-A);苏木素(北京雷根生物技术有限公司,货号DH0006);伊红(北京雷根生物技术有限公司,货号DH0006)。

SpectraMax M2 型酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司);Bead Ruptor 12 型匀浆机(美国OMNI);JRA-804FZ 型微孔板恒温振荡器(无锡杰瑞安仪器设备有限公司);CUT5062 型石蜡切片机(德国SLEE);BM450A 型多功能包埋机(常州派斯杰医疗设备有限公司);CX33 型显微镜(日

本奥林巴斯医疗器械有限公司);5810R 型离心机(德国艾本德)。

1.2 方法

1.2.1 分组

32 只小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为正常组、低剂量组、中剂量组和高剂量组,每组 8 只。其中低、中和高剂量组作为造模组,分别以剂量 300、350 和 400 mg/kg 腹腔注射 IDPN 进行造模,正常组腹腔注射同等体积生理盐水,持续 7 d。造模结束后进行 7 d 观察,分析造模效果。实验流程如图 1 所示。

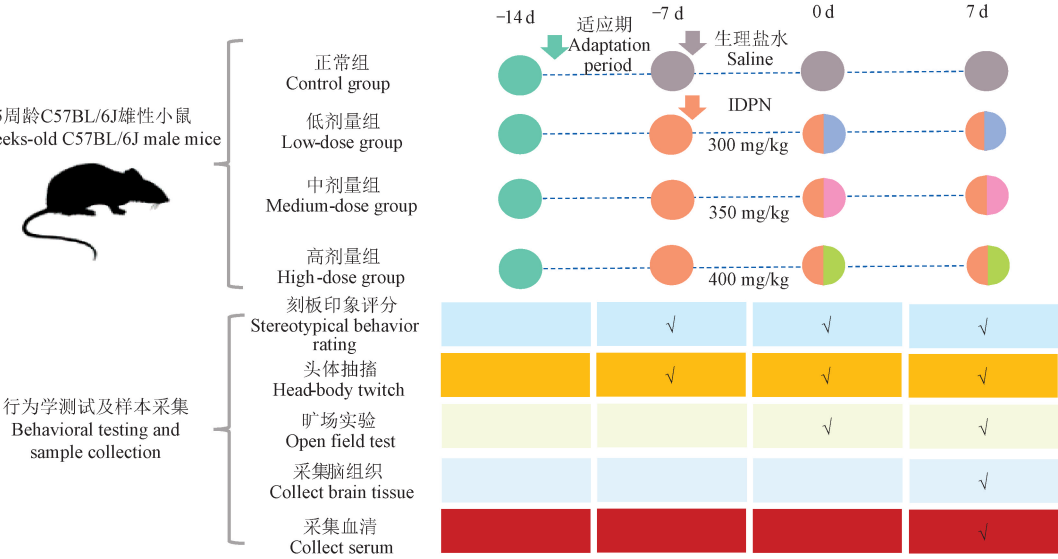


图 1 实验流程

Figure 1 Experimental procedure

1.2.2 样本采集

处死小鼠前,禁食不禁水 24 h。所有小鼠均通过腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉取血,血液室温下静置 2 h,在 4 ℃,3000 r/min 下离心 15 min,取上清液分装后,置于-80 ℃保存。处死小鼠后,在冰盘上快速分离脑组织并用 PBS 冲洗,每组随机挑选部分脑组织置于装有 4%的多聚甲醛溶液中,准备制作石蜡切片。剩余脑组织精确称量质量,依照 1:5 的稀释比加入到提前准备好含有蛋白酶抑制剂的 PBS 中进行匀浆。匀浆后按 4000 r/min 离心 10 min,取上清液置于-80 ℃保存。

1.2.3 行为学

(1)刻板印象评分和头体抽搐:以刻板印象评分(表 1)^[14]和头体抽搐(head-body twitch, HBT)^[15-16]为标准评估小鼠抽动程度。将小鼠放

入长 30 cm、宽 15 cm、高 15 cm 的矩形透明盒中,自由移动 30 min,并以视频形式录制。在测试每只小鼠之前,观察者用 75%乙醇擦拭盒子的内表面。由两名熟悉刻板印象评分和 HBT 的观察者进行独立观察,在结果分析过程中,每位观察者均不清楚实验设计以及实验动物的分组情况。在观察过程中,每只动物每 5 min 观察 1 次,持续 1 min,共 6 次重复。评分以两个观察者的得分作为平均值进行分析。

(2)旷场实验:实验用 40 cm × 40 cm × 40 cm 的黑壁旷场测试箱,正上方安装了摄像头记录小鼠轨迹。每只小鼠测试完毕后,使用 75%乙醇喷洒在测试区域并擦干,然后放置下一只小鼠。测试过程中,让小鼠在测试区域自由活动。每只小鼠的测试持续时间为 10 min。本研究记录

表 1 刻板印象评分标准

评分/分 Score/point	行为 Behaviors
0	无刻板行为 No stereotypical behaviors
1	不连续的盘旋行为、偶尔头部抽搐 Discontinuous hovering behaviors, occasional head twitching
2	偶尔出现头部和颈部垂直运动 Occasional vertical head and neck movements
3	持续盘旋行为、头部和颈部过多垂直运动 Persistent hovering behaviors, excessive vertical head and neck movements
4	过度的头部、颈部横向和垂直运动 Excessive lateral and vertical head and neck movements

了每只小鼠的运动轨迹、总距离 (mm)、静止时间休息时间 (s) 和平均速度 (mm/s)。使用 SuperMaze 3.3.0.0 软件对数据进行处理和分析。

(3) ELISA 法检测 DA 及 TNF-α 含量:按照各试剂盒说明书测定小鼠血清及脑匀浆中 DA 和 TNF-α 的含量,在 450 nm 波长处测定各样品孔的吸光度值。将测得的 OD 值带入标准曲线换算样品孔中浓度,再乘以稀释倍数,计算出 DA 和 TNF-α 浓度。

(4) 纹状体、海马组织苏木素-伊红 (HE) 染

色;将分离的脑组织放入含有 4% 多聚甲醛缓冲液中固定,对组织脱水处理后进行包埋切片,厚度 4 μm。切片由二甲苯脱蜡处理后进行乙醇梯度洗片,HE 染色后再次洗片,封片镜检,在 300 倍下观察脑纹状体和海马区域形态结构。

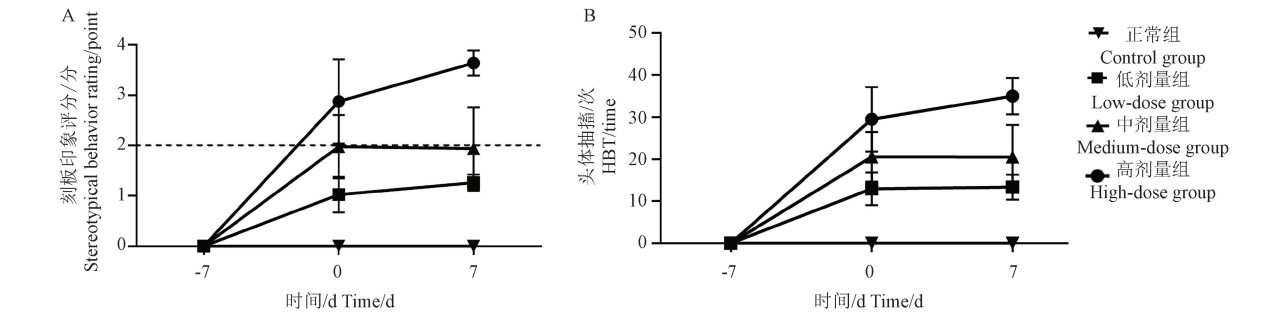
1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.5.0 软件对数据进行处理和分析,结果以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。通过 Shapiro-Wilk 检验数据正态性,数据分析采用单因素方差分析,多重比较采用 Dunnett 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组刻板印象评分、HBT 结果

参考 LIN 等^[17] 实验,以刻板印象评分 ≥ 2 分为判断造模是否成功(图 2A)。造模结束第 0 天与第 7 天刻板印象结果表明,低剂量组小鼠造模未成功;中、高剂量组小鼠造模成功。造模组小鼠 HBT 频率随着剂量增大而加剧(图 2B),观察难易度方面,低剂量组小鼠 HBT 幅度小,与嗅的动作难以区分,较难判断抽动症状;中剂量组小鼠与低剂量组小鼠相比,HBT 幅度变大,但部分小鼠的频率较小;高剂量组小鼠抽动次数高,可明显观察到 HBT 现象,幅度大易直接观察。



注:A:各组小鼠不同时间点刻板印象评分;B:各组小鼠不同时间点 HBT 次数。

图 2 刻板印象评分和 HBT

Note. A. Stereotypic behavior scores of the mice in each group at different time points. B. Number of HBT in each group of mice at different times points.

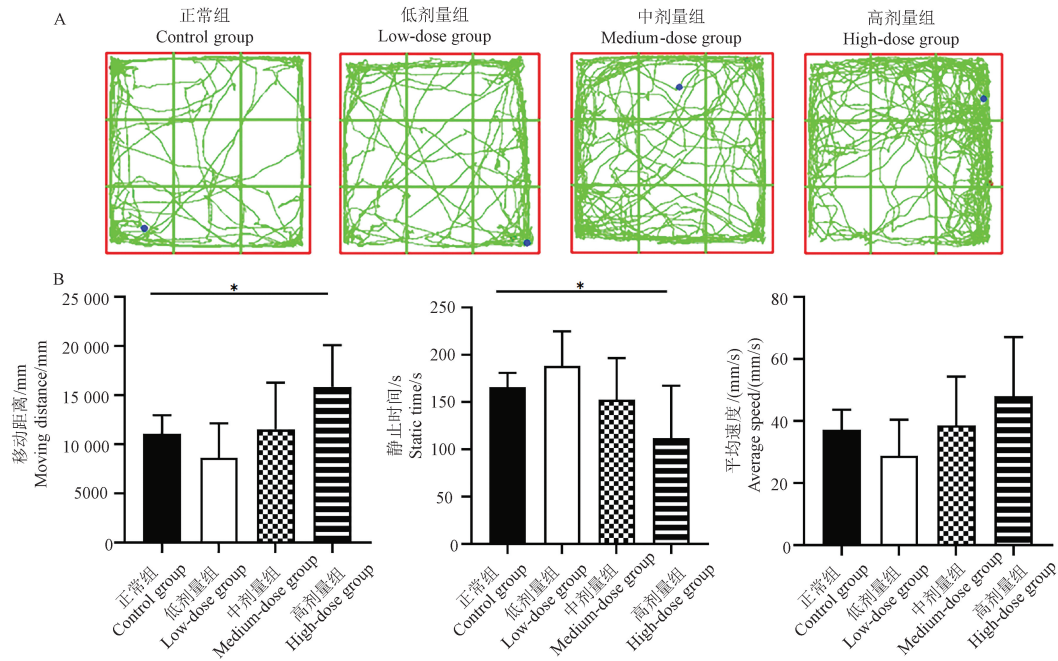
Figure 2 Evaluation of stereotypical behaviors and HBT

2.2 旷场结果

第 0 天旷场轨迹图见图 3A;低、中剂量组小鼠移动距离和静止时间与正常组相比,无显著变化 ($P > 0.05$);与正常组相比,高剂量组小鼠移动距离显著上升 ($P < 0.05$),静止时间显著下降 (P

< 0.05);3 组造模小鼠平均速度与正常组相比均无显著性差异 ($P > 0.05$) (图 3B)。

第 7 天旷场轨迹图见图 4A,低、中剂量组小鼠移动距离、静止时间和平均速度与正常组相比无显著变化 ($P > 0.05$);高剂量组小鼠移动距离、

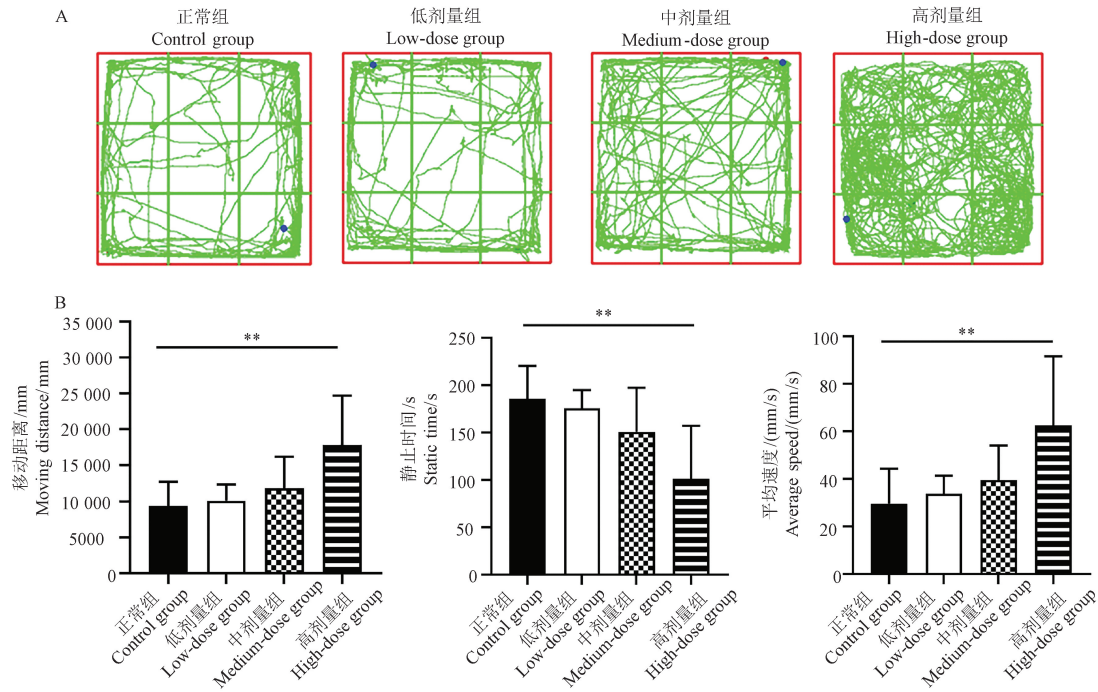


注:A:第0天旷场实验轨迹图;B:第0天旷场实验结果;与正常组相比,**P* < 0.05。(下同)

图3 第0天旷场移动距离、静止时间和平均速度

Note. A. Trajectory chart of the open field experiment on day 0. B. Results of the open field test on day 0. Compared with control group, **P* < 0.05. (The same in the following figures)

Figure 3 Distance, stationary time and average speed in the open field on day 0



注:A:第7天旷场实验轨迹图;B:第7天旷场实验结果;与正常组相比,***P* < 0.01。(下同)

图4 第7天旷场移动距离、静止时间和平均速度

Note. A. Trajectory chart of the open field experiment on day 7. B. Results of the open field test on day 7. Compared with control group, ***P* < 0.01. (The same in the following figures)

Figure 4 Distance, stationary time and average speed in the open field on day 7

平均速度与正常组相比显著上升($P < 0.01$), 静止时间显著下降($P < 0.01$)(图 4B)。

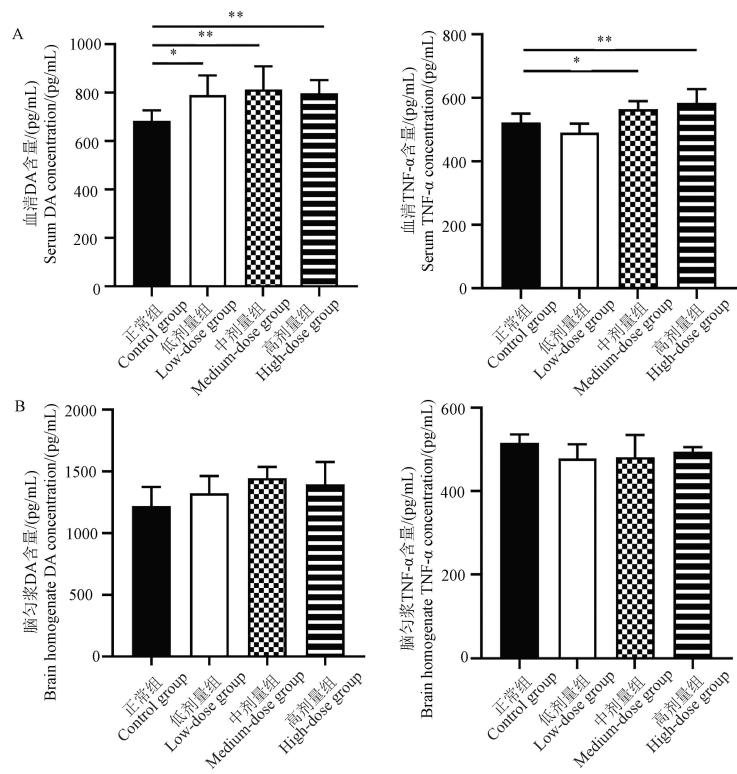
2.3 血清及脑匀浆 DA 和 TNF-α

3 组造模小鼠血清中 DA 含量显著高于正常组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 中、高剂量组小鼠血清 TNF-α 含量显著高于正常组($P < 0.05$ 或 $P <$

0.01), 低剂量组小鼠血清 TNF-α 含量与正常组相比, 无显著性差异($P > 0.05$)(图 5A)。3 组造模小鼠脑匀浆中 DA、TNF-α 含量与正常组相比, 均无显著性差异($P > 0.05$)(图 5B)。

2.4 纹状体、海马病理 HE 染色结果

纹状体 HE 染色结果表明(图 6A), 正常组小

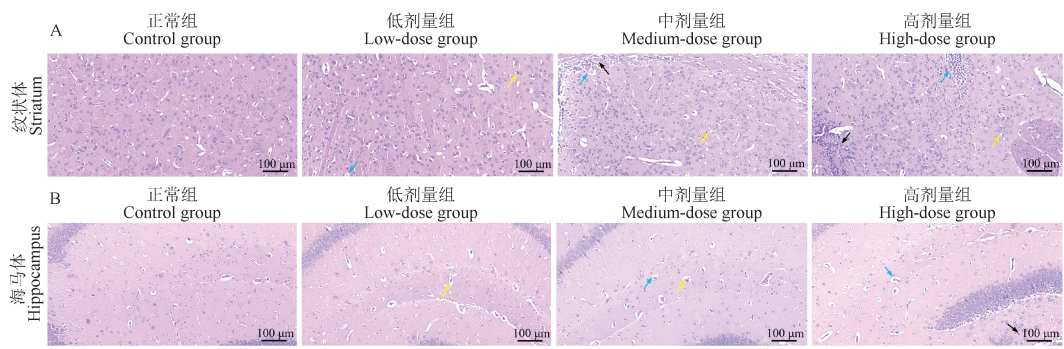


注:A:血清中 DA 与 TNF-α 含量; B:脑匀浆中 DA 与 TNF-α 含量。

图 5 血清与脑匀浆 DA 和 TNF-α 含量

Note. A. Content of DA and TNF-α in the serum. B. Content of DA and TNF-α in brain homogenate.

Figure 5 Serum and brain homogenate content of DA and TNF-α



注:A:纹状体;B:海马体;➡:神经元排列紊乱、胞体肿胀;➡:神经轻度退行性病变;➡:淋巴细胞浸润。

图 6 纹状体及海马体 HE 染色

Note. A. Striatum. B. Hippocampus. ➡. Disordered arrangement of neurons and swelling of cell bodies. ➡. Mild neurodegenerative disease. ➡. Lymphocytic infiltrate.

Figure 6 HE staining of striatum and hippocampus

鼠纹状体组织的神经元和胶质细胞各形态正常,无明显病理表现。3 组造模小鼠纹状体均可见少量神经元水肿、排列轻微紊乱;少量神经轻度退行性病变。其中,中剂量组和高剂量组可见少量淋巴细胞浸润。

海马体 HE 染色结果表明(图 6B),正常组小鼠海马体组织的神经元和胶质细胞各形态正常,无明显病理表现。3 组造模小鼠海马体可见神经元水肿、排列轻微紊乱;少量神经轻度退行性病变;高剂量组小鼠可见极少量淋巴细胞浸润。

3 讨论

动物实验是探究人类疾病机制的基石,而标准化的动物实验对于药物的研究和开发具有重大意义^[18]。针对 TS 动物模型的研究,例如, TARIQ 等^[19]、黄家伟等^[20]以及朱先康等^[21]分别以 250、350 以及 330 mg/kg 剂量的 IDPN 成功构建 TS 模型。这些研究以刻板印象等主观观察作为判断 TS 小鼠造模成功依据,但缺乏客观指标。另外,少数前沿研究开始从基因编辑的角度探索 TS 模型的构建,能够更直接地与人类相关基因变异相联系^[16,22-24]。然而,无论是基于症状表型还是基因编辑的 TS 动物模型,其行为表现的稳定以及行为数据的准确性和客观性对 TS 模型后续的研究至关重要^[25-26]。

本研究主观评估方面,刻板印象与 HBT 可以观察到 350、400 mg/kg 剂量组小鼠具有明显的抽动症状。从评分结果分析,300 mg/kg 剂量组小鼠未成功造模;350、400 mg/kg 剂量组小鼠成功构建模型。400 mg/kg 剂量组小鼠 HBT 在频率和幅度方面相较于 300、350 mg/kg 剂量组小鼠更易于观察和判断,具有明显的头部抽动症状。客观评估方面,旷场实验作为评价实验动物在新环境中自主行为、探究行为的方法^[27],可以通过旷场内的客观表现对比出 4 组小鼠自主活动的差异。由此,本研究引入旷场实验总移动距离、静止时间及平均速度等参数,提供量化的客观指标。旷场结果表明,利用 IDPN 造模后,与正常组小鼠相比,仅 400 mg/kg 剂量组小鼠自主活动显著增加;并且在 7 d 观察期后,400 mg/kg 剂量组小鼠的活动表现保持稳定。

TS 的发病与神经递质失衡密切相关,基底节

纹状体 DA 活动过度或 DA 受体超敏感被认为是其发生的重要机制^[28]。越来越多的研究证明 TS 的病理机制与多巴胺能系统紊乱有关^[29-31],并且通过服用 DA 拮抗剂、合成阻断剂后可以减轻抽搐症状^[32]。造模组小鼠血清中 DA 的浓度相较于正常组均显著上升,这与 WANG 等^[15]的研究结果相似。IDPN 的介入影响了小鼠血清 DA 含量,但脑匀浆中 DA 浓度未见显著性差异。随着造模剂量升高小鼠不仅抽动症状加重,而且伴随 TNF- α 含量显著升高。研究表明 TS 患儿在症状急性发作期间血清中 TNF- α 浓度增加,其症状加重可能与中枢神经系统的炎症有关^[33]。ZHAO 等^[34]在探究 TS 和小胶质细胞的关联中也有类似变化,IDPN 的干预激活了大鼠纹状体内的小胶质细胞,血清和纹状体中 TNF- α 的含量相对于正常组显著升高。HE 切片结果表明,造模组小鼠纹状体和海马均出现不同程度的炎症,包含淋巴细胞浸润和神经元水肿,其中 400 mg/kg 剂量组小鼠最为严重,其纹状体和海马体出现淋巴细胞浸润。此外,造模组小鼠纹状体和海马均出现少量神经退行性病变,潜在因素可能由于 IDPN 注射后,小鼠中枢神经系统持续存在炎症刺激,免疫系统被激活,而长期免疫反应会使中枢神经神经化学过程失衡,加剧神经元死亡,导致神经退行性变化^[35-36]。

TS 作为一类精神疾病,与基底神经节多巴胺释放异常相关,其发病机制复杂,以硫必利、氟哌啶醇等药物治疗为主,但不可避免会引起腹泻、恶心、嗜睡、焦虑和情感淡漠等不良反应^[37]。肠道微生物群可以通过内分泌和免疫等途径与中枢神经系统交流^[38-41],益生菌作为对宿主有益的微生物可以参与这种交流并提高精神稳定性^[42-43]。LIAO 等^[44]通过 *Lactobacillus plantarum* PS128 调节小鼠微生物群-肠脑轴稳定大脑多巴胺能系统,从而改善 TS 小鼠的运动障碍;WU 等^[45]在基于儿童的人群实验中发现,益生菌降低了注意力缺陷和多动障碍儿童药物治疗期间的副作用,证实了益生菌干预改善 TS 的可行性。因此,未来的研究可以探究结合益生菌个性化治疗策略^[46]与药物联用对 TS 的治疗效果。

本研究设置 3 个造模剂量中,350、400 mg/kg 剂量组小鼠成功建立 TS 模型;但血清、脑匀浆中

DA、TNF-α 含量在两剂量组间无显著性差异,无法通过理化指标判断最优剂量,因此需重点分析造模后的行为学评估。另外,既往研究显示,如梁雪等^[47]和尤士军等^[48]普遍采用 350 mg/kg 作为 TS 小鼠造模剂量,并通过刻板印象评分评估造模成功,本研究的刻板印象评分结果与上述研究一致。但在旷场实验结果中,与正常组小鼠相比,350 mg/kg 剂量组小鼠无显著性差异,然而 400 mg/kg 剂量组小鼠具有显著性差异。张宁等^[49]基于行为学探究 TS 大鼠表现,通过旷场中总路程、平均速度等指标有效反映大鼠自主活动变化。因此在 TS 小鼠模型评估中加入旷场的客观指标,有助于提升模型评价的准确性。基于此,通过对比 350、400 mg/kg 剂量组中小鼠旷场表现差异,可以得出 400 mg/kg 剂量造模效果优于 350 mg/kg。

综上,本研究通过系统比较不同剂量 IDPN 对 TS 小鼠模型构建的影响,明确 400 mg/kg 为更优的造模剂量。本研究内容为 TS 小鼠造模剂量研究提供了数据支持,有利于后续药物治疗等干预实验的对比,对保证实验前期顺利进行具有一定参考价值。

参 考 文 献(References)

[1] JOHNSON K A, WORBE Y, FOOTE K D, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 147-158.

[2] MOON C. New insights into and emerging roles of animal models for neurological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4957.

[3] HAFEZPARAST M, AHMAD-ANNUAR A, WOOD N W, et al. Mouse models for neurological disease [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(4): 215-224.

[4] WANG Y, ZHAO L, LI A Y. Gastrodin-A potential drug used for the treatment of Tourette syndrome [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(3): 289-295.

[5] 金枝, 阎兆君, 李亚群, 等. 强志组方对多发性抽动症复合恐惧行为大鼠的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(2): 71-76, 82.

JIN Z, YAN Z J, LI Y Q, et al. Effect of “Qiangzhizufang” on the rat model of Tourette syndrome combined with fear [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(2): 71-76, 82.

[6] 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.

KE Z L, CHEN Y H. Research advances in animal models of tic disorder [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(3):

416-422.

[7] 高国财, 郑宏, 卢婷婷, 等. 升降浊制动颗粒对多发性抽动症模型大鼠脑组织内 GABA、Glu、ASP 含量影响 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 105-108.

GAO G C, ZHENG H, LU T T, et al. Effect of granules via ascending Clear Qi and descendreg Turbid. on the contents of DA, Glu and Asp in brain tissues of Tourette syndrome [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2018, 34(5): 105-108.

[8] 高汉媛, 王维红, 李小芹, 等. 菖蒲郁金汤对多发性抽动症模型大鼠单胺类神经递质的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(3): 135-138.

GAO H Y, WANG W H, LI X Q, et al. Effect of Changpu Yujin Decoction on monoamine neurotransmitters in Tourette syndrome model rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(3): 135-138.

[9] HSU C J, WONG L C, LEE W T. Immunological dysfunction in Tourette syndrome and related disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 853.

[10] LI Y, WANG X, YANG H, et al. Profiles of proinflammatory cytokines and T cells in patients with Tourette syndrome: a meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 843247.

[11] LIN W D, TSAI F J, CHOU I C. Current understanding of the genetics of Tourette syndrome [J]. *Biomed J*, 2022, 45(2): 271-279.

[12] 张玉荣, 谭思琪, 王瑞忠, 等. 干酪乳杆菌对母婴分离诱导子代抑郁大鼠外周及中枢神经炎症的影响 [J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(16): 1867-1873.

ZHANG Y R, TAN S Q, WANG R Z, et al. The effect of *Lactobacillus casei* on peripheral and central nervous system inflammation induced by maternal infant isolation in offspring depressed rats [J]. *J Army Med Univ*, 2024, 46(16): 1867-1873.

[13] 杜淑娟, 彭贝如, 程树军, 等. 抽动-秽语综合征动物模型的建立和评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(3): 23-25, 84.

DU S J, PENG B R, CHENG S J, et al. Establish and evaluation of animal model with Tourette syndrome [J]. *Chin J Comp Med*, 2010, 20(3): 23-25, 84.

[14] LI H, WANG Y, ZHAO C Y, et al. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(6): 707-713.

[15] WANG N, WU X, YANG Q, et al. Qinglong Zhidong decoction alleviated Tourette syndrome in mice via modulating the level of neurotransmitters and the composition of gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 819872.

- [16] LAMOTHE H, SCHREIWEIS C, MONDRAGÓN-GONZÁLEZ L S, et al. The Sapap3^{-/-} mouse reconsidered as a comorbid model expressing a spectrum of pathological repetitive behaviours [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 26.
- [17] LIN L, LAN Y, ZHU H, et al. Effects of chemogenetic inhibition of D1 or D2 receptor-containing neurons of the substantia nigra and striatum in mice with Tourette syndrome [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 779436.
- [18] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6): 165–169.
- TIAN S, CAO L H, MIAO M S, et al. A new method for the evaluation of animal models used in traditional Chinese medicine based on the clinical characteristics of Chinese and western medicine [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2017, 33(6): 165–169.
- [19] TARIQ M, KHAN H A, AL MOUTAERY K, et al. Protection by 2-deoxy-D-glucose against beta, beta'-iminodipropionitrile-induced neurobehavioral toxicity in mice [J]. *Exp Neurol*, 1999, 158(1): 229–233.
- [20] 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 Jianpidizidong Decoction on Cx43 and Cx30 in brain regions of mice with tic disorder [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 47(1): 81–91.
- [21] 朱先康, 解莹晶, 赵艳. 定抽颗粒对抽动障碍模型小鼠行为学及氨基酸类神经递质的影响 [J]. *江苏中医药*, 2015, 47(7): 80–82.
- ZHU X K, XIE Y J, ZHAO Y. Effects of Dingchuan granule on behavior and amino acid neurotransmitters in mice with tic disorders [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2015, 47(7): 80–82.
- [22] LIU S, TIAN M, HE F, et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 476–490.
- [23] DU J C, CHANG M H, YEH C J, et al. Pivotal role of Slitrk1 in adult striatal cholinergic neurons in mice: implication in Tourette syndrome [J]. *Ann Neurol*, 2023, 30: 10.
- [24] PITTENGER C. The histidine decarboxylase model of tic pathophysiology: a new focus on the histamine H₃ receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(3): 570–579.
- [25] 张如意, 艾厚喜, 张丽, 等. 拟抽动秽语综合征大鼠模型的复制及再评价 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(9): 552–554.
- ZHANG R Y, AI H X, ZHANG L, et al. Replication and reevaluation of rat model of Tourette's syndrome [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2010, 36(9): 552–554.
- [26] 李亚群, 阎兆君, 金枝, 等. 关于不同剂量 IDPN 诱导 TS 大鼠模型的探讨 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(10): 2442–2444.
- LI Y Q, YAN Z J, JIN Z, et al. Different doses of IDPN on Tourette syndrome rats [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2016, 34(10): 2442–2444.
- [27] 肖照林, 杨志林, 刘欢, 等. 面向旷场实验视频分类的特征拼接矩阵学习方法 [J]. *中国图象图形学报*, 2022, 27(3): 988–1000.
- XIAO Z L, YANG Z L, LIU H, et al. A spliced feature matrices learning method for open field test video classification [J]. *J Image Graph*, 2022, 27(3): 988–1000.
- [28] 刘艳艳, 陈燕惠. 亚氨基二丙腈构建的抽动障碍大鼠脑组织 IL-6 及 TNF- α 变化及意义 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21(5): 340–343.
- LIU Y Y, CHEN Y H. The changes and significance of IL-6 and TNF- α in brain tissue of tic disorder rats induced by iminodipropionitrile [J]. *Chin J Neuroimmunol & Neurol*, 2014, 21(5): 340–343.
- [29] 孙治前, 冯鹏, 罗文珍, 等. 基于抽动秽语综合征大鼠纹状体铁代谢关键蛋白研究菖蒲郁金汤抗抽动作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1548–1553.
- SUN Z Q, FENG P, LUO W Z, et al. Anti-twitch effect of Changpu Yujin Decoction based on key proteins of striatum iron metabolism in Tourette's syndrome rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(4): 1548–1553.
- [30] 邱佳琪, 钟霞, 邹时朴. 多巴胺及其受体在儿童抽动障碍中的作用 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2024, 32(10): 1097–1100, 1121.
- QIU J Q, ZHONG X, ZOU S P. Role of dopamine and its receptors in tic disorder in children [J]. *Chin J Child Health Care*, 2024, 32(10): 1097–1100, 1121.
- [31] MAIA T V, CONCEIÇÃO V A. Dopaminergic disturbances in Tourette syndrome: an integrative account [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(5): 332–344.
- [32] KANAAN A S, GERASCH S, GARCÍA-GARCÍA I, et al. Pathological glutamatergic neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome [J]. *Brain*, 2017, 140(1): 218–234.
- [33] LECKMAN J F, KATSOVICH L, KAWIKOVA I, et al. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor- α in Tourette's syndrome [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(6): 667–673.
- [34] 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 [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(4): 271–278.

[35] 刘艳, 董新刚. 星形胶质细胞在神经退行性疾病中的炎症机制探析 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(5): 764-776.

LIU Y, DONG X G. Exploration of the inflammatory mechanisms of astrocytes in neurodegenerative diseases [J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2024, 45(5): 764-776.

[36] ZHANG W, XIAO D, MAO Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 267.

[37] ROESSNER V, EICHELE H, STERN J S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022, 31(3): 425-441.

[38] COLLINS S M, SURETTE M, BERCIK P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [J]. Nat Rev Microbiol, 2012, 10(11): 735-742.

[39] VAN DE WOUW M, SCHELLEKENS H, DINAN T G, et al. Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite [J]. J Nutr, 2017, 147(5): 727-745.

[40] CRYAN J F, DINAN T G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10): 701-712.

[41] ZHANG M, QIAO H, YANG S W, et al. Human breast milk; the role of its microbiota and metabolites in infant health [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(19): 10665-10678.

[42] KIM N, YUN M, OH Y J, et al. Mind-altering with the gut: modulation of the gut-brain axis with probiotics [J]. J Microbiol, 2018, 56(3): 172-182.

[43] YANG S W, QIAO J Q, ZHANG M, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: a review [J]. J Adv Res, 2025, 71: 209-226.

[44] LIAO J F, CHENG Y F, LI S W, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 ameliorates 2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine-induced tic-like behaviors via its influences on the microbiota-gut-brain-axis [J]. Brain Res Bull, 2019, 153: 59-73.

[45] WU C C, WONG L C, HSU C J, et al. Randomized controlled trial of probiotic PS128 in children with Tourette syndrome [J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3698.

[46] HAN X, LIU Q Q, LI Y, et al. Synergizing artificial intelligence and probiotics: A comprehensive review of emerging applications in health promotion and industrial innovation [J]. Trends Food Sci Technol, 2025, 15: 104938.

[47] 梁雪, 李会影, 高佳, 等. 健脾宁神颗粒对抽动障碍小鼠脑组织单胺类神经递质的影响 [J]. 中国中医药科技, 2024, 31(3): 389-391.

LIANG X, LI H Y, GAO J, et al. The effect of Jianpi Ningshen granules on monoamine neurotransmitters in brain tissue of mice with tic disorders [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 31(3): 389-391.

[48] 尤士军, 梁雪, 李会影, 等. 健脾宁神颗粒对抽动障碍小鼠脑内氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中国中医药科技, 2023, 30(3): 428-430.

YOU S J, LIANG X, LI H Y, et al. The effect of Jianpi Ningshen granules on amino acid neurotransmitters in the brain of mice with tic disorders [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm. 2023, 30(3): 428-430.

[49] 张宁, 张宏贤, 马雅鑫, 等. 基于行为学研究健脾止动汤对慢性束缚应激多发性抽动症大鼠的抗抑郁焦虑作用 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2335-2339.

ZHANG N, ZHANG H X, MA Y L, et al. Effects of Jianpi Zhidong Decoction on depression and anxiety in Tourette syndrome rats induced by chronic restraint stress based on behavior [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 2335-2339.

[收稿日期] 2024-12-11