

• 综 述 •

儿童过敏性疾病并发抽动障碍机制的研究进展

张盼盼, 曹凡, 肖绪武

大连市妇女儿童医疗中心(集团)儿童保健科, 大连医科大学, 辽宁 大连 116011

摘 要: 在过去的几十年中, 儿童过敏性疾病在全球范围内的发病率逐年升高, 其对患儿的影响已经超出了过敏本身。有证据表明儿童过敏性疾病与抽动障碍的发生发展具有相关性。并且过敏性疾病可能是抽动障碍的重要危险因素。其发生机制可能与肠道微生态紊乱、免疫学特征改变以及 DNA 甲基化相关。深入探讨儿童过敏性疾病和抽动障碍之间的关系, 将对预防和治疗抽动障碍具有重要意义。

关键词: 过敏性疾病; 抽动障碍; 肠道微生态; 免疫学特征; DNA 甲基化; 儿童

中图分类号: R725.9; R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2024)12-1333-06 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2023-1327

Advances in the possible mechanisms of tic disorders comorbid with allergic diseases in children

ZHANG Panpan, CAO Fan, XIAO Xuwu

Department of Child Healthcare, Dalian Municipal Women and Children's Medical Center (Group),
Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China

Corresponding author: XIAO Xuwu, E-mail: dlxiaoxxw@163.com

Abstract: In the past few decades, the incidence rate of children's allergic diseases in the world has been gradually increasing worldwide, and its impact on children has exceeded the condition of allergy itself. There is evidence suggesting a correlation between allergic diseases and the different of tic disorder (TD) in children, and allergies may be an important risk factor of TD. The underlying mechanism may be related to intestinal microbiota disorders, changes in immunological characteristics, and DNA methylation. Further exploration of the relationship between allergic diseases and TD will be of great significance for the prevention and treatment of TD.

Keywords: allergic diseases; tic disorder; intestinal microbiota; immunological characteristics; DNA methylation; children

过敏性疾病包括特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)、过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)和过敏性哮喘(allergic asthma, AA)等。在过去几十年中, 儿童过敏性疾病在全球范围内的发病率逐年升高, 对大约 25% 的儿童产生负面影响^[1]。其中, 儿童 AD 患病率为 4.0%^[2], 部分国家学龄儿童 AR 患病率达 29.3%^[3], 英国、新西兰等国家 13~14 岁儿童 AA 患病率超过 20%^[4]。过敏性疾病不仅使得儿童缺课时间增加、户外活动减少, 更有研究表明其与儿童神经系统疾病的发生存在潜在关联。

抽动障碍(tic disorder, TD)是一类起病于儿童青少年时期的慢性神经系统疾病, 通常在 5~6 岁首次发生, 主要临床特征为不随意的突发、快速、重复、刻板、非节律的单一或多部位肌肉抽动和/或发声抽动。近年来, TD 发病率有所增加^[5], 中国 6~16 岁

儿童 TD 患病率为 2.5%^[6]。TD 常常合并有其它神经发育障碍或情绪行为障碍。然而, TD 的病因及发病机制目前尚不明确。

越来越多的研究显示, 过敏性疾病可能在 TD 的发生发展中扮演重要角色。TD 患儿可出现血清 IgE 水平升高, 皮肤点刺试验阳性, 提示 TD 患儿症状可能与过敏相似或伴有过敏性疾病^[7]。此外, TD 患儿临床症状主要有眨眼睛、耸鼻子、清嗓子、咳嗽, 稍大儿童会自诉有眼部和鼻部不适。临床上可能将 TD 误诊为 AR 或 AA 等。部分 TD 患儿经抗过敏治疗后症状好转, 这表明过敏性疾病与 TD 在病理生理、免疫方面关系密切。本综述对国内外过敏性疾病与 TD 的相关性研究进行整理, 讨论过敏性疾病与 TD 的潜在关系, 并进一步探讨过敏性疾病影响 TD 的可能机制。

作者简介: 张盼盼(1991-), 女, 博士在读, 主要研究方向为儿童保健、儿童过敏性疾病

通信作者: 肖绪武, E-mail: dlxiaoxxw@163.com

1 过敏性疾病与抽动障碍的相关性研究

1985 年, Finegold^[8]首次报道了 4 例在过敏专科医生处就诊的 TD 患者血清 IgE 升高, 皮肤点刺试验阳性。1997 年, Kim 等^[9]报道的 4 名 TD 患儿中有 2 名合并过敏性疾病, 认为部分食物可能与 TD 的发生有关。1999 年, Ho 等^[10]发现 72 名 TD 患者中有 41 名 (56.9%) 存在过敏症状且过敏原检测阳性, 高于当地 44.3% 的过敏率。上述研究均提示过敏性疾病与 TD 的发生可能具有相关性。一项荟萃分析显示 TD 与 AA、AR 和 AC 呈正相关^[11]。2011 年, Chang 等^[12]发现过敏性疾病和 TD 之间存在显著相关, 其中 AR 受试者患 TD 的风险增加了一倍 (校正 $OR=2.18$), 并且 TD 风险随过敏性疾病的增多而增加。2014 年, 土耳其的一项研究显示 TD 患者 AR 诊断率显著高于对照组 (40.6% vs. 17.1%)^[13]。2019 年, Chen 等^[14]发现 TD 患儿 AC 发生率显著高于对照组 (74.3% vs. 17.1%), 且 AR 病史与 TD 显著相关。随着研究的进一步深入, 越来越多的研究认为 TD 患儿过敏性疾病的诊断率高于健康儿童。2021 年, Liu 等^[15]的研究显示过敏性疾病增加了 TD 患儿的严重程度。2022 年, 张情梅等^[16]发现过敏性疾病与 TD 患儿在 IgE、sIgE 水平分级、分布情况方面具有一致性。同年, 常莹等^[17]发现过敏性疾病与儿童 TD 的发生相关, 其中 AC 与 TD 的相关性最高 ($OR=4.95$), 其次分别为 AD 和 AR, 且 80% 以上的患儿过敏性疾病先于 TD 发生。

上述研究表明, 过敏性疾病与 TD 之间不仅存在相关性, 而且过敏性疾病可能是导致 TD 发生并影响其严重程度的重要危险因素。因此, 探讨过敏性疾病影响 TD 的相关机制对预防和治疗 TD 具有重要作用。

2 过敏性疾病影响抽动障碍的可能机制

2.1 肠道微生态紊乱

2.1.1 过敏性疾病与肠道微生态 近十年来, 国内外开展了多项研究来确定过敏性疾病与肠道微生态的关系。一项对 1 440 名儿童进行的横断面研究显示, 肠道微生态多样性改变与 AD 风险降低相关^[18]。Zhang 等^[19]发现 AR 患儿肠道菌群多样性降低、拟杆菌丰度显著升高, 且菌群变化与临床症状具有相关性。婴儿时期拟杆菌丰度较高的儿童, 在 2 岁后更容易罹患过敏性疾病^[20]。3 个月婴儿粪便中链球菌属和拟杆菌属丰度升高、双歧杆菌属和瘤

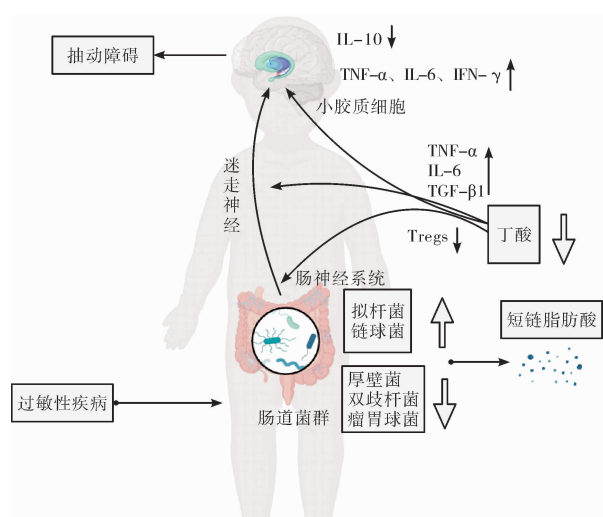
胃球菌属丰度下降与 5 岁时发生过敏与喘息相关^[21]。上述研究均表明过敏性疾病与肠道微生态紊乱密切相关。

2.1.2 过敏性疾病与短链脂肪酸 过敏性疾病对 TD 的影响可能是由菌群代谢产物所介导, 其中最著名的代谢产物为短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs), 主要包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs 可影响体内远端部位的免疫反应, 减少卵清蛋白和室内尘螨所致的气道炎症^[22]。在妊娠和断奶期间口服 SCFAs 可降低后代过敏性气道炎症的严重程度^[23]。拟杆菌与厚壁菌是肠道中最常见的微生物, 拟杆菌通常与产生更多的乙酸和丙酸相关, 而厚壁菌与产生更多的丁酸相关。丁酸是维持结肠健康最重要的存在, 其可直接作为结肠上皮细胞的能量来源, 通过调节紧密连接表达维持肠道屏障完整性, 具有全身抗炎特性^[24]。1 岁时粪便中丙酸与丁酸水平较高的儿童, 在 3~6 岁时发生 AA 的可能性较低^[23]。SCFAs 不仅与肠道屏障的完整性有关, 而且还会影响肠神经系统 (enteric nervous system, ENS), 促进小胶质细胞的正常发育, 影响中枢神经系统的免疫功能和信号传递。

2.1.3 短链脂肪酸与肠-脑轴 ENS 也被称做“第二大脑”, 通过迷走神经连接到中枢神经系统, 形成肠-脑信号轴。有研究显示, 抗生素诱导小鼠 ENS 神经网络减少^[25]。给予无菌小鼠 SCFAs 后肠道功能和肠神经元恢复^[26]。这就说明, SCFAs 缺乏可导致肠道神经元的丧失, 从而使得 ENS 功能减弱。ENS 受损可产生促炎因子破坏紧密连接蛋白, 改变血脑屏障完整性, 从而影响小胶质细胞成熟^[27]。小胶质细胞是大脑先天免疫系统中的常驻巨噬细胞, 其对清除病原体、衰老细胞以及发育过程中的突触重塑至关重要。小胶质细胞功能的过度活化可以触发神经炎症的级联反应, 包括白细胞介素 (IL)-6、 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及活性氧和活性氮水平升高, 导致血脑屏障受损、神经元细胞死亡和脑损伤^[28]。在无菌小鼠饲料中添加 SCFAs 可改善小胶质细胞的形态和成熟缺陷^[29]。丁酸通过下调促炎介质 TNF- α 以及上调小胶质细胞中 IL-10 的表达来介导神经保护^[30]。丁酸还可以通过限制转化因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和 IL-6 的形成、增强调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 细胞活性和宿主免疫发挥抗炎作用^[31]。与此同时, SCFAs 可调控编码 cAMP 反应原件结合蛋白的基因, 调节儿茶酚胺神经递质的合成, 对肠-脑轴信号传递产生影响。

2.1.4 短链脂肪酸影响抽动障碍的可能机制 TD 患者纹状体中小胶质细胞数量增加,同时伴有炎症基因的富集表达。使用 PET 成像发现 TD 儿童双侧尾状核中小胶质细胞活化,提示活化的小胶质细胞介导神经炎症^[32]。动物模型中也发现 TD 小鼠纹状体中小胶质细胞活化增强,伴 IL-1 β 和 TNF- α 水平升高^[33]。上述研究均指向在 TD 中小胶质细胞存在活化现象。相较于健康儿童,TD 患儿 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-12 等促炎介质的水平明显升高^[34]。另有研究显示 TD 患儿免疫反应的过度激活可能是外周调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)水平下降所致^[35]。TD 患儿尿液中四氢异喹啉浓度显著升高,四氢异喹啉可调节中枢神经系统多巴胺能神经传递和代谢,说明 TD 患儿存在多巴胺能过度活跃。

过敏性疾病患者出现的 SCFAs 改变,尤其是丁酸水平下降可能通过损伤 ENS、活化小胶质细胞并引发神经炎症的级联反应,使得 Tregs 水平下降、多巴胺能过度活跃进而诱导 TD 的发生,具体机制见图 1。



注:IL 为白介素,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,IFN- γ 为 γ 干扰素,TGF- β 1 为转化因子 β 1,Tregs 为调节性 T 细胞。

图 1 过敏性疾病患者肠道微生态紊乱影响 TD 的可能机制
Fig. 1 Possible mechanism by which intestinal microecological disturbance affects TD in patients with allergic diseases

2.2 免疫学特征改变

2.2.1 过敏性疾病与免疫 过敏性疾病的发生与 T 淋巴细胞的免疫失衡相关。当患儿首次暴露于过敏原时,树突状细胞(dendritic cell, DC)将其处理并呈递给 CD4+ T 细胞,产生 IL-4、IL-5 和 IL-13,诱导 B 细胞的激活和抗体类别转换,产生过敏原特异性 IgE(specific IgE, sIgE),sIgE 通过循环系统到达

全身各个部位,与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE 高亲和力受体(Fc ϵ R I)结合,使机体处于致敏状态。当患儿再次暴露于同一过敏原时,sIgE 与 Fc ϵ R I 交联,肥大细胞与嗜碱性粒细胞脱颗粒,组胺等介质大量释放^[36]。

最近的研究还发现上皮细胞也参与过敏的发生发展。上皮细胞在暴露于过敏原后可产生 IL-25、IL-33 和胸腺基质淋巴细胞(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等。这些细胞因子通过树突状细胞(dendritic cell, DC)和 2 型固有淋巴细胞促进 Th2 分化。此外过敏性疾病患者外周血中也观察到 Tregs 降低^[37]。将正常小鼠 Tregs 输注到过敏小鼠后可显著抑制其气道高反应,同时减少嗜酸性粒细胞浸润并降低支气管肺泡灌洗液中 IL-5 和 IL-13 水平^[38]。Tregs 分化不足和功能缺陷是 Th2 反应增强和过敏发生的关键因素,主要表现在 Tregs 分泌的 TGF- β 和 IL-10 可显著抑制气道炎症和高反应性,而阻断 TGF- β 或 IL-10 会加重气道炎症和高反应性^[39]。研究显示过敏性疾病中 TNF- α 、IL-6 等细胞因子水平升高^[40]。尽管 TNF- α 被认为与 IL-17 协同促进中性粒细胞聚集,但 TNF- α 也可促进 Th2 细胞因子的产生,增强气道平滑肌收缩,有助于气道高反应的发生^[36]。上述研究均表明,过敏性疾病患者出现了明显的免疫失衡。

2.2.2 免疫与抽动障碍 免疫系统失衡在神经系统疾病的发生发展中也起着重要作用。促炎细胞因子是宿主在应对病原体入侵、组织损伤和社会心理应激等情况下,由免疫细胞激活所释放。在免疫攻击过程中,促炎细胞因子释放时间一般较短并接受抗炎机制的调控。因此,中枢神经系统对炎症反应所释放的免疫信号是一种适应性、暂时性和可控的反应。但是当免疫攻击转为慢性或不受调节时,细胞因子的行为效应以及由此引发的炎症反应可能促进 TD 的发生。有研究显示,TD 患者抽动症状的发生或加重与感染导致免疫异常激活有关,部分 TD 患者血清抗链球菌溶血素水平增高^[41]。支原体和肠道病毒感染亦与 TD 严重程度相关^[42]。因此,当过敏性疾病儿童反复暴露于过敏原时,其引发的免疫失衡以及促炎细胞因子的持续攻击可能是诱发 TD 的重要机制。

2.2.3 过敏性疾病与抽动障碍的免疫关系 过敏性疾病会加重 TD 儿童 T 淋巴细胞亚群的失衡和细胞免疫功能的障碍,主要表现为 CD3+T 细胞、CD4+T 细胞以及 CD4+/CD8+表达水平的下降^[15]。Leckman 等^[43]发现 TD 患儿外周血中 TNF- α 、IL-12 等

促炎细胞因子水平升高,且在症状恶化期间,这两种细胞因子的水平进一步增加,提示 TD 的发生与先天性免疫和 T 细胞免疫失衡相关。另有研究显示 TD 儿童 IL-17A、IL-6、IL-12 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平升高^[42,44]。IL-6 可增加小鼠海马和额叶皮层中 5-HT 和多巴胺的活性,表现出更频繁的挖掘、饲养和梳理^[45]。孕中期小鼠注射 IL-6 可导致后代缺乏前脉冲抑制,而 TD 患者在这一感觉运动过程中通常也存在异常表现^[46]。除此之外,Tregs 水平在中重度 TD 患者中下降,并且在症状加重期进一步减少^[35],这一现象可能与过敏所致的炎症反应使得 Tregs 细胞下降以及 Tregs 偏向反应性致病表型相关。组胺作为过敏性疾病发生的重要介质,其受体介导的信号通路在 TD 患者中显著富集,进一步说明过敏性疾病的发生可能是 TD 的重要危险因素。部分 TD 患者对抗精神类药物的治疗效果不佳,但对促肾上腺皮质激素或血浆置换疗效确切^[47]。上述结果均提示,过敏性疾病的免疫失衡以及相关细胞因子水平发生变化可能是诱发 TD 的重要因素。

2.3 DNA 甲基化 儿童过敏性疾病患病率的增加表明环境暴露对其具有重要影响。环境因素可以通过调节 DNA 甲基化对基因表达产生持续影响。DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将甲基转移至胞嘧啶-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸的胞嘧啶第 5 位碳原子上。目前,已有多项研究显示,过敏性疾病患者 DNA 甲基化检测可能有助于疾病的鉴别诊断。

2.3.1 过敏性疾病与 DNA 甲基化 一项研究收集了 392 名 4~8 岁哮喘儿童全血进行全表观基因组关联研究。该研究发现了 14 个差异甲基化 CpG 位点,并随后进行荟萃分析加以验证显示所有 14 个差异甲基化 CpG 位点均与哮喘显著相关。这些 CpG 位点与全血转录谱相关,全血转录谱与嗜酸性粒细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞活化增加以及幼稚 T 细胞数量减少有关^[48]。又有研究显示过敏性疾病儿童血液单核细胞及气道上皮细胞 CpG 位点的 DNA 甲基化发生了变化^[49]。呼吸道过敏患者舌下免疫治疗后,Tregs 细胞 FOXP3 位点 CpG 甲基化水平降低^[50]。DNA 高度甲基化会引起 AR 患者 IFN- γ 水平下降,这一变化可能有助于将过敏患者和健康人群区分开来^[51]。与此同时,过敏性疾病出现的 DNA 甲基化也可能影响神经发育。

2.3.2 抽动障碍与 DNA 甲基化 德国的一项研究显示,TD 患者的多巴胺 D2 受体基因甲基化水平

显著升高并且与抽动严重程度呈正相关。多巴胺转运蛋白甲基化水平与抽动严重程度呈负相关^[52]。另一项 TD 全表观基因组关联研究调查荷兰双胞胎 TD 患者 DNA 甲基化差异发现,在排名靠前的探针中检测到之前与神经系统疾病有关的差异甲基化神经基因的富集^[53]。

2.3.3 DNA 甲基化在过敏性疾病与抽动障碍之间的关联 过敏性疾病患者钙粘蛋白 26(cadherin-26, CDH26)具有差异甲基化 CpG 位点^[54]。CDH26 作为重要的细胞粘附分子,介导细胞与细胞,细胞与细胞外基质的相互作用,可调节白细胞迁移、黏附和活化,尤其是在过敏性炎症的情况下。Tsetsos 等^[55]在全基因组关联研究中也发现,CDH26 与 TD 有关,包含 4 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)。SNP 代表个体 DNA 序列中单个碱基对的变化。已知许多 SNP 与人类多种疾病相关,其中与 TD 相关的基因变异主要集中在多巴胺受体^[56]。多巴胺受体在儿童过敏性疾病的发生中也占据重要地位,其与多巴胺结合促进 Th2 细胞分化,增强了小鼠 Th2 炎症^[57]。目前关于 TD 的表观遗传学相关研究较少,从现有的研究资料分析,过敏性疾病出现的 DNA 甲基化,尤其是 CDH26 中出现的差异甲基化 CpG 位点可能与 TD 的发生相关,但仍需进一步探讨 DNA 甲基化在二者中的关联。

综上所述,本研究认为过敏性疾病与 TD 之间存在明显关联,且过敏性疾病可能是导致 TD 发生的重要危险因素。因此,对过敏性疾病进行早期积极治疗可能有效避免 TD 发生。目前针对过敏性疾病与 TD 的相关研究较少,尤其是缺乏大规模的前瞻性队列研究进一步验证二者的因果关系。与此同时,深入研究过敏性疾病影响 TD 的相关机制具有重要意义,旨在为 TD 的预防和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Shin YH, Hwang J, Kwon R, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Allergy*, 2023, 78(8): 2232-2254.
- [2] Tian J, Zhang D, Yang Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: A comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 190(1): 55-61.
- [3] Sultész M, Horváth A, Molnár D, et al. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in school children[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(1): 98.
- [4] Mazur M, Czarnobilska M, Dyga W, et al. Trends in the epidemiology of allergic diseases of the airways in children growing up in an urban agglomeration[J]. *Clin Med*, 2022, 11

- (8):2188.
- [5] Jafari F, Abbasi P, Rahmati M, et al. Systematic review and meta-analysis of tourette syndrome prevalence; 1986 to 2022 [J]. *Pediatr Neurol*, 2022(137):6-16.
- [6] Li F, Cui Y, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: Diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals[J]. *Child Psychol Psychiatry*, 2022, 63(1):34-46.
- [7] Liu Y, Li Y, Ma X, et al. Comparative analysis of serum total IgE levels and specific IgE levels in children aged 6 to 9 years with tic disorder and normal children [J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1):399.
- [8] Finegold I. Allergy and Tourette's syndrome[J]. *Annals of Allergy*, 1985, 55(2):119-121.
- [9] Kim H, Moote W, Mazza J. Tourette's syndrome in patients referred for allergy evaluation[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 79(4):347-349.
- [10] Ho CS, Shen EY, Shyur SD, et al. Association of allergy with Tourette's syndrome[J]. *Formos Med Assoc*, 1999, 98(7):492-495.
- [11] Huang J, Li R, Li L, et al. The relationship between allergic diseases and tic disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022(132):362-377.
- [12] Chang YT, Li YF, Muo CH, et al. Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: Nationwide population-based case-control study [J]. *Dev Behav Pediatr*, 2011, 32(2):98-102.
- [13] Yuce M, Guner SN, Karabekiroglu K, et al. Association of Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder with allergic diseases in children and adolescents: A preliminary study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(3):303-310.
- [14] Chen L, Chen X, Ke N, et al. Association between allergic conjunctivitis and provisional tic disorder in children[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(1):247-253.
- [15] Liu X, Wang X, Zhang X, et al. Allergic diseases influence symptom severity and T lymphocyte subgroups of children with tic disorders [J]. *Investig Med*, 2021, 69(8):1453-1457.
- [16] 张情梅, 许白叶, 王清海, 等. 儿童抽动障碍与变态反应性疾病相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(7):72-75.
Zhang QM, Xu BY, Wang QM, et al. Research on the relationship between tic disorder and allergic diseases in children[J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51(7):72-75. (in Chinese)
- [17] 常莹, 李敏, 李发军, 等. 儿童抽动障碍与过敏性疾病的相关性研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(5):610-613.
Chang Y, Li M, Li FJ, et al. Research on the correlation between childhood tic disorders and allergic diseases[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2022, 50(5):610-613. (in Chinese)
- [18] Hu C, van Meel ER, Medina-Gomez C, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in school-age children[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2):612-620.
- [19] Zhang P, Zhou X, Tan H, et al. Microbial signature of intestine in children with allergic rhinitis[J]. *Front Microbiol*, 2023(14):1208816.
- [20] Songjinda P, Nakayama J, Tateyama A, et al. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: A pilot study in Japan[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(9):2338-2342.
- [21] Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2):424-434. e10.
- [22] Cait A, Hughes MR, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3):785-795.
- [23] Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy[J]. *Allergy*, 2019, 74(4):799-809.
- [24] Rauf A, Khalil AA, Rahman UU, et al. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(22):6034-6054.
- [25] Dicks LMT. Gut bacteria and neurotransmitters[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9):1838.
- [26] Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1):210.
- [27] Claudino Dos Santos JC, Lima MPP, Brito GAC, et al. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84:101812.
- [28] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1):57-69.
- [29] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
- [30] Patnala R, Arumugam TV, Gupta N, et al. HDAC inhibitor sodium butyrate-mediated epigenetic regulation enhances neuroprotective function of microglia during ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8):6391-6411.
- [31] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450(7169):566-569.
- [32] Kumar A, Williams MT, Chugani HT. Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and tourette syndrome: A positron emission tomographic (PET) study using ^{11}C -[R]-PK11195[J]. *Child Neurol*, 2015, 30(6):749-756.
- [33] Frick L, Pittenger C. Microglial dysregulation in OCD, Tourette syndrome, and PANDAS [J]. *Immunol Res*, 2016, 2016:8606057.
- [34] Cheng YH, Zheng Y, He F, et al. Detection of autoantibod-

- ies and increased concentrations of interleukins in plasma from patients with Tourette's syndrome[J]. *Mol Neurosci*, 2012, 48 (1): 219-224.
- [35] Kawikova I, Leckman JF, Kronig H, et al. Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: A preliminary study[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(3): 273-278.
- [36] Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers[J]. *Cells*, 2022, 11 (17): 2764.
- [37] 王星, 李瑞婷, 马小苗. 过敏性哮喘患儿血清 lncRNA MEG3 表达与 Th17/Treg 平衡的关系[J]. *中国医药导报*, 2023, 20 (20): 113-116.
- Wang X, Li RT, Ma XM. Relationship between serum lncRNA MEG3 expression and Th17/Treg balance in children with allergic asthma[J]. *China Medical Herald*, 2023, 20 (20): 113-116. (in Chinese)
- [38] Joetham A, Schedel M, O'Connor BP, et al. Inducible and naturally occurring regulatory T cells enhance lung allergic responses through divergent transcriptional pathways[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1331-1342.
- [39] Zhao ST, Wang CZ. Regulatory T cells and asthma[J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(9): 663-673.
- [40] Lechner A, Henkel FDR, Hartung F, et al. Macrophages acquire a TNF-dependent inflammatory memory in allergic asthma [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2022, 149 (6): 2078-2090.
- [41] Lamothe H, Tamouza R, Hartmann A, et al. Immunity and Gilles de la Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis of evidence for immune implications in Tourette syndrome [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (9): 3187-3200.
- [42] Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological dysfunction in Tourette syndrome and related disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 853.
- [43] Leckman JF, Katsoyich L, Kawikova I, et al. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57 (6): 667-673.
- [44] Yeon SM, Lee JH, Kang D, et al. A cytokine study of pediatric Tourette's disorder without obsessive compulsive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2017(247): 90-96.
- [45] Zalcman S, Murray L, Dyck DG, et al. Interleukin-2 and-6 induce behavioral-activating effects in mice[J]. *Brain Res*, 1998, 811(1-2): 111-121.
- [46] Smith SE, Li J, Garbett K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 [J]. *Neurosci*, 2007, 27(40): 10695-10702.
- [47] Robertson NP. Advances in Tourette's syndrome[J]. *Neurol*, 2023, 270(3): 1808-1810.
- [48] Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, et al. DNA methylation in childhood asthma: An epigenome-wide meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 379-388.
- [49] Stefanowicz D, Hackett TL, Garmaroudi FS, et al. DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44213.
- [50] Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 215-224. e7.
- [51] Bayrak Degirmenci P, Aksun S, Altin Z, et al. Allergic Rhinitis and its relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL 22, and IL-35[J]. *Dis Markers*, 2018(2018): 9131432.
- [52] Müller-Vahl KR, Loeber G, Kotsiari A, et al. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene[J]. *Psychiatr Res*, 2017 (86): 1-8.
- [53] Zilhão NR, Padmanabhuni SS, Pagliaroli L, et al. Epigenome-wide association study of tic disorders[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2015, 18(6): 699-709.
- [54] Forno E, Wang T, Qi C, et al. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: A genome-wide study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(4): 336-346.
- [55] Tsetos F, Yu D, Sul JH, et al. Synaptic processes and immune-related pathways implicated in Tourette syndrome [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 56.
- [56] Pagliaroli L, Vetö B, Arányi T, et al. From genetics to epigenetics: New perspectives in Tourette syndrome research [J]. *Front Neurosci*, 2016(10): 277.
- [57] Wang W, Cohen JA, Wallrapp A, et al. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the postnatal lung [J]. *Immunity*, 2019, 51 (6): 1102-1118. e7.

收稿日期: 2023-12-16 修回日期: 2024-04-22 本文编辑: 李少闻