·荟萃分析·

孟德尔随机化法探究新生儿高胆红素血症与抽动障碍的因果关联

崔鹏源[1]，李贵平[2]

1. 西南医科大学中西医结合学院，四川 泸州 646000；2. 西南医科大学附属中医医院新生儿科

摘 要：目的 采用两样本孟德尔随机化（TSMR）分析法，探讨新生儿高胆红素血症与抽动障碍（TD）的因果关联，以期为 TD 的机制研究提供线索。**方法** 利用全基因组关联研究（GWAS）的数据，暴露因素为新生儿高胆红素血症，结局变量分别为 TD、短暂性 TD 和发声性 TD，通过 MR 分析，将逆方差加权（IVW）作为主要分析方法，MR-Egger 回归和加权中位数（WM）补充方法分析二者之间的潜在关系，利用 Cochran Q 检验、MR-Egger 回归截距进行敏感性分析。**结果** 逆方差加权法分析显示，新生儿高胆红素血症与 TD 发病风险之间存在潜在因果关系（$OR=1.053$，95%CI：1.006～1.102，$P=0.024$），但与其他类型抽动无潜在因果关联。敏感性分析显示不存在多效性和异质性（$P>0.05$），结果可靠。**结论** 新生儿高胆红素血症与 TD 之间存在潜在因果关系，但二者关联需要更大样本量进一步验证。

关键词： 新生儿高胆红素血症；抽动障碍；孟德尔随机化

中图分类号：R722.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1008-6579(2024)10-1116-06 doi:10.11852/zgetbjzz2023-1163

Causal relationship between neonatalhy perbilirubinemia and tic disorder by Mendelian randomization

CUI Pengyuan[1], LI Guiping[2]

1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Neonatology, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University

Corresponding author: LI Guiping, E-mail: 15328343317@126.com

Abstract: Objective To explore the causal relationship between neonatal hyperbilirubinemia and tic disorder (TD) by two-sample Mendelian randomized analysis (TSMR), in order to provide insights for the mechanism research of TD. **Methods** Data of genome-wide association study (GWAS) was used in this study. The exposure factor was neonatal hyperbilirubinemia, and the outcome variables were TD, multiple TD and vocal TD, respectively. Through MR analysis, inverse variance weighted (inverse-variance weighted, IVW) was used as the main analysis method, MR-Egger regression and weighted median (weighted median, WM) supplementary methods were used to analyze the potential relationship between them. Cochran Q test and MR-Egger regression intercept were used to analyze the sensitivity. **Results** The inverse variance weighting method, showed that there was a potential causal relationship between neonatal hyperbilirubinemia and the risk of TD ($OR=1.053$, 95%CI: 1.006 - 1.102, $P=0.024$), but there was no potential causal correlation with other types of TD. Sensitivity analysis showed that there was no pleiotropy and heterogeneity ($P>0.05$), and the result was reliable. **Conclusions** There is a potential causal relationship between neonatal hyperbilirubinemia and TD, but the relationship needs to be further verified by a larger sample size.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia; tic disorder; Mendelian randomization

抽动障碍（tic disorder，TD）是儿童时期常见的一种神经发育障碍性疾病，以突发、快速、无节律的肌肉抽动为主要表现，包括发声性抽动（speech tic disorder）和运动性抽动（motor tic disorder）两种形式；根据其临床特点及抽动形式又分为 3 个亚型：短暂性 TD（transient tic disorder，TTD）、慢性抽动（chronic tic disorder，CTD）、多发性抽动（Tourette syndrome，TS）[1]。据最新数据统计我国儿童 TD 的总患病率约为 2.68%[2]，男童多于女童，男女比例 3∶1～5∶1[1]，常伴 1 种或多种共患病[3]。目前 TD 发病机制及原因暂不明确，多数学者认为与遗传、环境、神经生化等相关。既往一些荟萃分析将新

基金项目：四川省中医药管理局中医药科研专项面上项目（2021MS162）

作者简介：崔鹏源（1999-），女，硕士研究生在读，主要研究方向为中西医结合治疗儿科神经精神类疾病。

通信作者：李贵平，E-mail：15328343317@126.com

生儿黄疸列入其危险因素，但缺乏一定的证据支持[2-4]。2016 年，李志飞等[5]研究发现新生儿高胆红素血症可能增加 TD 发病风险，原因可能与胆红素的神经毒性有关。但由于观察性研究存在未控制的混杂因素、样本量有限以及统计效能相对不足等缺陷，从而无法确定观察到的关联是否存在因果关系。

两样本孟德尔随机化（two-sample Mendelian randomization，TSMR）利用单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNPs）作为工具变量（instrumental variables，IVs）来推断暴露与结局之间的因果关联。由于遗传变异在配子形成过程中是随机分配的，并且大多不受环境或生活方式因素的影响，因此 TSMR 可以克服混杂因素和反向因果关联对因果推断的影响[6]。故本文基于公开的大样本全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）数据库探索新生儿高胆红素血症与 TD 发病风险的因果关系，以期为研究 TD 的机制以及寻找可能的防治方法提供线索。

1　资料和方法

1.1　研究设计　本研究采用 TSMR 研究方法，在公开发表的 GWAS 数据为参考依据，筛选出与新生儿高胆红素血症相关的有统计学意义的 SNP 作为工具变量，借助筛选出的 SNPs，通过不同的 MR 方法来评估新生儿高胆红素血症与 TD 发病风险的因果关联。

当 SNP 被用作工具变量（instrumental variables，IVs）来探索暴露（新生儿黄疸）和结局（TD、短暂性 TD、发声性 TD）之间的因果关系时，本研究需要满足 3 个假设：1）关联性假设　IVs 与暴露强相关；2）独立性假设　IVs 不应与暴露及结局关联中的混杂因素相关；3）排他性假设　IVs 应仅通过暴露而非其他途径影响结局[7]。见图 1。

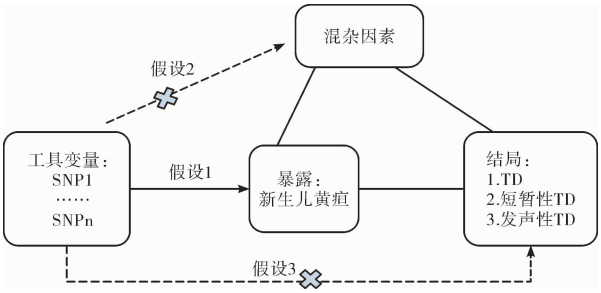


图 1　TSMR 研究假设示意图

Fig. 1　Schematic diagram of TSMR study hypothesis

1.2　方　法

1.2.1　数据来源　新生儿黄疸和 TD 的 GWAS 数据均来自于 https：//gwas.mrcieu.ac.uk/网站。1）暴露数据（新生儿黄疸）获取：通过搜索 GWAS 目录（https://gwas.mrcieu.ac.uk/），权衡样本量、发表年限、SNP 数量后，选取了 GWAS 数据库中的新生儿黄疸数据，最终纳入暴露（新生儿黄疸）公共可用数据集（样本量 218 741，欧洲人群，2021 年）。见表 1。2）结局数据（抽动障碍）获取：通过搜索 GWAS 目录（https://gwas.mrcieu.ac.uk/），查找欧洲人群中已发表的有关抽动障碍的全基因组关联研究。同时根据美国精神病学会《精神神经疾病诊断统计手册-抽动障碍》第 5 版（diagnostic and statistical manual of mental disorders-5th ed，DSM-5）[3]中相关诊断标准，由于 TS 合并其他并发症故排除在外。最后将结局（TD）公共可用数据集分为 TD（样本量 218 792，欧洲人群，2021 年）、短暂性 TD（样本量 211 955，欧洲人群，2021 年）和发声性 TD（样本量 218 792，欧洲人群，2021 年）。见表 1。

表 1　本研究中的 GWAS 数据汇总信息

Tab. 1　Summary of GWAS data in this study

暴露/结局	种族来源	单核苷酸多态性的个数	样本量	数据公布年份
新生儿黄疸	欧洲人群	16 380 466	218 741	2021
TD	欧洲人群	16 380 466	218 792	2021
短暂性 TD	欧洲人群	16 380 441	211 955	2021
发声性 TD	欧洲人群	16 380 466	218 792	2021

1.2.2　工具变量筛选　工具变量 SNPs 最初使用以下标准：$P<5\times10^{-8}$，连锁不平衡（LD，$r^2\leqslant0.001$），满足 Hardy-Weinberg 平衡（H-W），遗传距离<10 000kb。但根据该标准，未发现符合新生儿黄疸标准的 SNPs。为了更好地研究，将与新生儿黄疸相关的 SNP 的 P 值放宽到 5×10^{-5}。收集每个 SNP 的主要 β 值、P 值和标准误差（S_x 值），计算 IVs 的 F 值，检验弱工具变量偏倚，确保 $F>10$ 的 IVs 被纳入研究，以避免弱 IVs 所引起的偏差，即 $F=(\beta/SE)^2$。$F>10$ 定义为强工具变量，而 $F<10$ 的 SNP 将被定义为弱工具变量，在 MR 分析中将被排除[8-9]。其中因 rs17792436 具有回文结构，予以排除。经数据协调后，最终本研究纳入 62 个 SNPs。

1.2.3　TSMR 分析方法　采用逆方差加权（inverse variance weighted，IVW）对 IVs 的效应估计值进行加权平均来估计因果效应，将其结果作为最终结果的参考，并结合森林图分析新生儿高胆红素

血症与 TD 之间的潜在关系，当 $P<0.05$ 时证明暴露（新生儿高胆红素血症）与结果（TD）之间存在因果关系；加权中位数（weighted median，WM）、MR-Egger 回归补充分析以保证结果的可靠性，当 $P<0.05$ 时表明存在水平多效性，则该分析结果可能存在偏倚[10-12]。

1.2.4 敏感性分析 采用 Cochran Q 检验[13-15]的 P 值判断分析结果是否存在异质性，当 $P\geq0.05$ 时，认为因果分析不存在异质性。漏斗图也用于检测异质性，当 SNPs 分布对称时表示结果不存在异质性。多效性通过 MR-Egger 回归截距进行分析，截距越接近“0”，表示基因多效性的可能性越小[16]。此外，为了评估每个 SNP 的影响，使用 leave-one-out 法逐步剔除每个 SNP，分析计算每个 SNP 的综合影响[17]。还通过观察漏斗图中的不对称性来检查结果是否稳定。整个研究过程，本研究通过 R（版本 4.3.1）中的 two-sample MR 软件包进行分析。

2 结 果

2.1 TSMR 分析 IVW 结果显示基因预测的新生儿黄疸与 TD 存在潜在的因果关联，且增加了发病风险。IVW 法（$OR=1.053$，95% CI：1.006～1.102，$P=0.024$）、MR-Egger 回归分析（$OR=1.072$，95% CI：0.989～1.163，$P=0.967$）、WM 方法（$OR=1.025$，95% CI：0.962～1.092，$P=0.429$），将上述结果进行可视化。见图 2。但是 IVW 法显示基因预测的新生儿黄疸与短暂性 TD（$OR=0.990$，95% CI：0.978～1.004，$P=0.174$）、新生儿黄疸与发声性 TD（$OR=1.013$，95% CI：0.996～1.030，$P=0.109$）之间无统计学意义（$P>0.05$），所以不存在因果关系。见表 2。

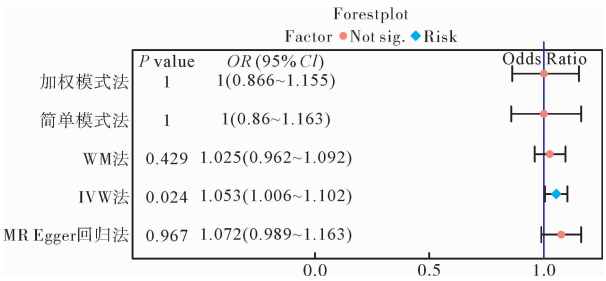


图 2 新生儿黄疸与 TD 的 MR 分析结果森林图

Fig. 2 Forest plot of MR analysis of neonatal jaundice and TD

2.2 敏感性分析 MR-Egger 回归分析用于测试水平多效性，结果显示截距为 0.043（$P=0.603$），因此，在新生儿黄疸对 TD 的因果估计中无显著水平多效性。异质性检验采用 Cochran Q 检验。MR-Egger 检验（$Q=65.731$，$P=0.285$）和 IVW 检验（$Q=66.030$，$P=0.307$），漏斗图也显示所有 SNPs 分布对称。见图 3。说明上述因果研究不存在异质性。Leave-one-out 法分析结果表明所有黑点均在一侧，无单个 SNP 影响到总体 MR 估计，结果具有稳健性。见图 4。

表 2 新生儿黄疸与不同类型 TD 的孟德尔随机化分析结果

Tab. 2 Results of Mendelian randomized analysis of neonatal jaundice and different types of TD

结局	分析方法	P 值	OR 值（95%CI）
TD	MR Egger	0.967	1.072（0.989～1.163）
	WM	0.429	1.025（0.962～1.092）
	IVW	0.024	1.053（1.006～1.102）
短暂性 TD	MR Egger	0.647	0.994（0.972～1.017）
	WM	0.354	0.991（0.972～1.009）
	IVW	0.174	0.990（0.978～1.004）
发声性 TD	MR Egger	0.484	1.010（0.981～1.040）
	WM	0.353	1.011（0.988～1.034）
	IVW	0.109	1.013（0.996～1.030）

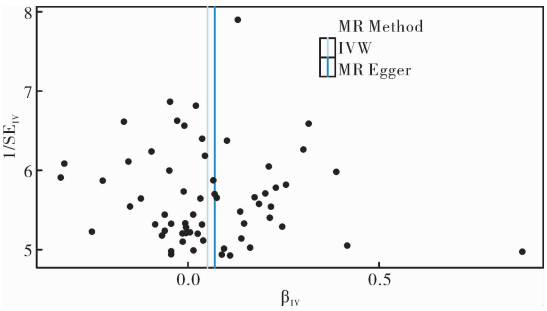


图 3 孟德尔随机化分析结果漏斗图

Fig. 3 Funnel diagram of Mendelian randomized analysis results

3 讨 论

3.1 新生儿高胆红素血症与抽动障碍存在潜在的因果关系 本研究利用两样本 MR 分析探讨新生儿黄疸与 TD 发病风险之间的因果关联。结果表明，新生儿黄疸与 TD 存在潜在的因果关系，但与短暂性 TD、发声性 TD 无因果关系。这一发现可为早期干预、防治 TD 及降低患病风险提供重要线索。

3.2 新生儿黄疸与抽动障碍的相关性 近年来 TD 的发病率呈显著上升趋势，据估计，中国有超过 1 000 万儿童和青少年患有不同程度的 TD，已成为危害儿童健康的常见严重慢性疾病之一，但目前该病的发病机制和原因尚未明确。一些学者通过临床观察发现新生儿黄疸可能是 TD 发病的危险因素之一。如李志飞等[5]研究发现新生儿黄疸与 TD 发病

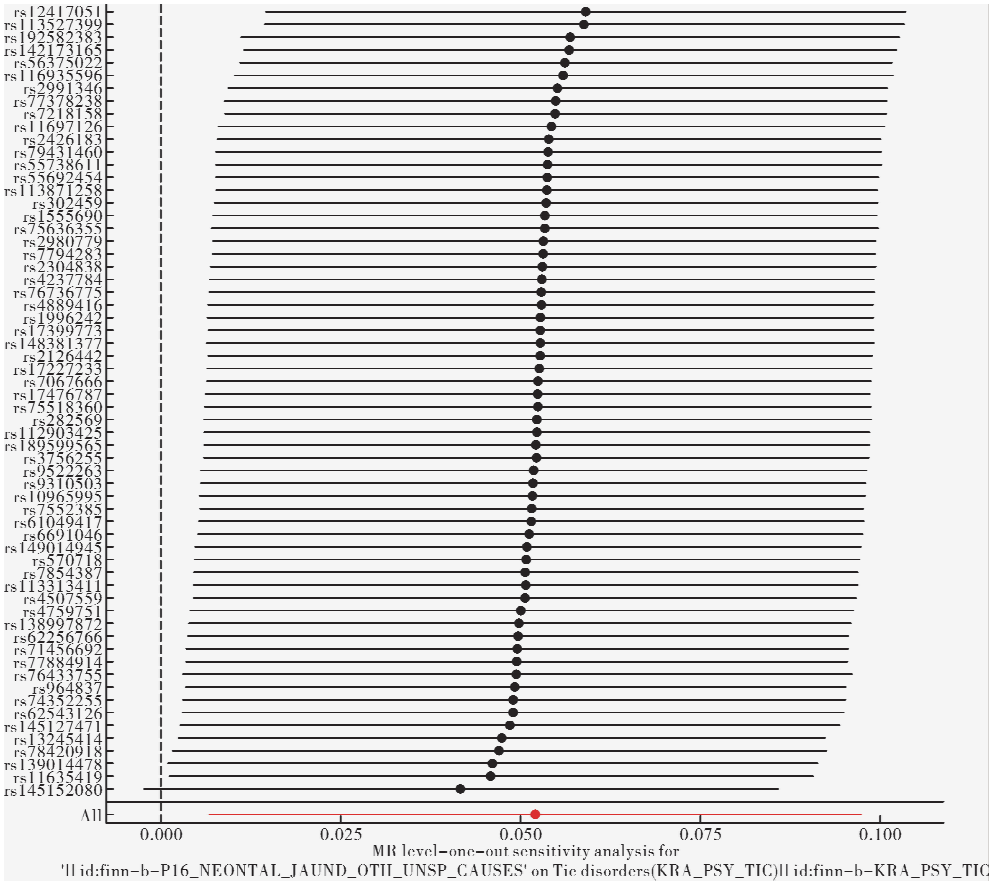


图 4　Leave-one-out 法敏感性分析结果

Fig. 4　Results of sensitivity analysis by leave-one-out method

风险之间可能存在联系，原因或许与胆红素的神经毒性有关。姚永新等[18]也发现新生儿黄疸病史为影响 TD 的独立危险因素，观察组指标高于对照组（$P<0.05$）。

新生儿黄疸作为新生儿时期常见疾病之一，可发生于 80%以上早产儿及 50%以上足月儿[19]。当胆红素水平在一定范围内，新生儿黄疸通常是一种轻度疾病，且由于胆红素可清除自由基的作用，在一定程度上具有神经保护作用[20-21]。当胆红素水平高于与年龄相符的阈值时，由于未结合胆红素是脂溶性的，容易透过血脑屏障，在基底神经节、海马体和脑干核浓缩、沉积，所发生的神经毒性效应可能会引起一系列神经损伤，导致在临床上可能表现为肌张力变化、听力异常、言语和语言异常[22-23]。而国外一些学者通过影像学检查发现，部分 TD 患儿存在中枢神经系统发育缺陷和解剖异常，其主要病变部位集中于基底节，额叶皮质和边缘系统[24-25]。

另外，有学者认为纹状体、大脑皮质、海马部位的多巴胺功能亢进可能与 TD 发病有关，尤其与兴奋性氨基酸类神经递质[26-27]如谷氨酸的持久过度作用有关。而胆红素可明显抑制胶质细胞对谷氨酸的摄取，从常伴注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）、强迫障碍（obsessive compulsive disorder，OCD）、学习困难、睡眠障碍、焦虑及抑郁障碍等一种或多种共患病而引起异常的兴奋传递，导致眼部、颈肩、四肢等抽动[28-30]。尽管目前已有一些荟萃分析认为新生儿黄疸是 TD 发病危险因素之一，但缺乏足够证据支持，且由于观察性研究无法排除混杂因素、样本量有限及难以确定因果关系等难免会对统计结果造成影响。

3.3　*研究的优势与局限性*　本研究采用 TSMR 法，可克服混杂因素和反向因果关系对结局的影响，解决观察性研究的局限性。基于公开发表的 GWAS 数据库，筛选出 62 个 SNP 作为工具变量，采用多种不同的方法（IVW、WM 法、MR Egger 法等）进行 MR 分析，结果显示新生儿黄疸与 TD 发病风险之间存在因果关系。并通过敏感性分析结果确保本研究结果的稳定和可靠性。使用 MR-Egger 回归分析结果显示截距数值接近 0（$P>0.05$），表明研究结果不受基因多效性带来偏倚的影响。通过 Cochran Q 检验对筛选的 SNP 进行异质性检验，基于 IVW 法和 MR-Egger 法的 Cochran Q 的 P 值均＞

0.05，未观察到异质性；最后使用 leave-one-out 法分析，发现所有 SNP 的黑点均在一侧，单个 SNP 不能对结果的稳健性产生影响。

但是本研究也有局限性：第一，本研究统计数据均来源欧洲人群，不同人群、民族、国家地区之间可能存在基因差异，影响效应估计，故仍需进一步验证。第二，虽然通过 MR-Egger 截距和 leave-one-out 法分析的评估未显示出显著的多效性，但不能排除这种可能性。第三，使用的新生儿黄疸 GWAS 数据样本量相对有限，仍需要更大规模、更全面的研究来验证这一关联。

参考文献

[1] 戎萍，马融，韩新民，等. 中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)[J]. 中医儿科杂志，2019，15(6)：1-6.
Rong P, Ma R, Han XM, et al. Guideline for TCM pediatrics clinic diagnosis and treatment · tic disorder(amendment)[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2019, 15(6): 1-6. (in Chinese)

[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]. Chin J Child Health Care, 2023, 31(6): 661-667. (in Chinese)

[3] Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance[J]. Indian J Psychiatry, 2013, 55(3): 220-223.

[4] 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)：1407-1415.
Lu C, Hao HW, Liao XT, et al. Risk factors for children with tic disorder: A systematic review[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(12): 1407-1415. (in Chinese)

[5] 李志飞，汤晶晶，邹英杰，等. 儿童抽动症相关因素的研究[J]. 中国妇幼健康研究，2016，27(1)：20-22.
Li ZF, Tang JJ, Zou YJ, et al. Study on related factors of touratte syndrome[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2016, 27(1): 20-22. (in Chinese)

[6] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.

[7] 谭文岳，韦柏安，王树声，等. 甲状腺功能障碍与前列腺癌的因果关联：两样本孟德尔随机化研究[J]. 重庆医科大学学报，2023，48(8)：935-939.
Tan WY, Wei BA, Wang SS, et al. Casual relationship between thyroid dysfunction and prostate cancer: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2023, 48(8): 935-939. (in Chinese)

[8] Chen X, Yao T, Cai J, et al. Systemic inflammatory regulators and 7 major psychiatric disorders: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 116: 110534.

[9] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37: 658-665.

[10] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. European Journal of Epidemiology, 2017, 32(5): 377-389.

[11] Staley JR, Blackshaw J, Kamat MA, et al. Phenoscanner: A database of human genotype-phenotype associations[J]. Bioinformatics, 2016, 32(20): 3207-3209.

[12] Diemer EW, Labrecque J, Tiemeier H, et al. Application of the instrumental inequalities to a mendelian randomization study with multiple proposed instruments[J]. Epidemiology, 2020, 31(1): 65-74.

[13] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: Moving beyond the NOME assumption[J]. International Journal of Epidemiology, 2018, 48(3): 728-742.

[14] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. Statistics in Medicine, 2017, 36(11): 1783-1802.

[15] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.

[16] Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: Subsample and 2-sample instrumental variable estimators[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(7): 1177-1184.

[17] 刘钊，王秋元，谢仟，等. 2 型糖尿病与年龄相关性黄斑变性之间的因果关系：一项孟德尔随机化研究[J]. 国际眼科杂志，2023，23(9)：1573-1577.
Liu Z, Wang QY, Xie Q, et al. Causality between type 2 diabetes mellitus and age-related macular degeneration: A two-sample Mendelian randomization study[J]. International Eye Science, 2023, 23(9): 1573-1577. (in Chinese)

[18] 姚永新，王年美，邢晓华. 小儿多发性抽动症临床特征及发病因素调查[J]. 中国妇幼保健，2019，34(23)：5511-5513.
Yao YX, Wang NM, Xing XH, et al. Investigation on clinical characteristics and pathogenic factors of Tourette syndrome in children[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2019, 34(23): 5511-5513. (in Chinese)

[19] 马霞霞，李红梅. 产程中静滴缩宫素对新生儿黄疸的影响[J]. 延安大学学报(医学科学版)，2015，13(1)：40-42.
Ma XX, Li HM. Effects of oxytocin administrated by intravenous drip in labor on neonatal jaundice[J]. Journal of Yan'an University(Socid Sciences Edition), 2015, 13(1): 40-42. (in Chinese)

[20] 杜立中，马晓路. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志，2014，52(10)：745-748.

Du LZ, Ma XL. Expert consensus on diagnosis and treatment of neonatal hyperbilirubinemia[J]. Chin J Pediatrics, 2014, 552 (10): 745-748. (in Chinese)

[21] Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of maternal risk factors in neonatalhyperbilirubinemia [J]. Arch Iran Med, 2020, 23(2): 128-140.

[22] Mitra S, Rennie JM. Neonatal jaundice: Aetiology, diagnosis and treatment[J]. British Journal of Hospital Medicine, 2017, 78 (12): 699-704.

[23] Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: A neurotoxin with major effects on the developing brain[J]. Pediatr Res, 2019, 85 (2): 183-190.

[24] Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2015, 20 (1): 6-13.

[25] Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological dysfunction in Tourette syndrome and related disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (2): 853-853.

[26] 刘娣，张瑛. 儿童抽动障碍研究进展[J]. 长治医学院学报，2022, 36(3): 237-240.
Liu D, Zhang Y. Research progress of tic disorder in children[J]. Journal of Changzhi Medical College, 2022, 36(3): 237-240. (in Chinese)

[27] Singer HS, Morris C, Grados M. Glutamatergic modulatory therapy for Tourette syndrome[J]. Med Hypotheses, 2010, 74(5): 862-867.

[28] 贾润梅，图雅，王育民. 抽动障碍中枢神经递质失衡发病机制的研究进展[J]. 中国医药科学，2020, 10(21): 45-48.
Jia RM, Tu Y, Wang YM, et al. Research progress in the pathogenesis of central neurotransmitter imbalance in tic disorders[J]. China Medicine and Pharmacy, 2020, 10(21): 45-48. (in Chinese)

[29] Tomomi A, Junichi Y, Masatoshi N, et al. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(7): 1569-1579.

[30] 冯鹏，史正刚，孙治前，等. 中医药调控神经递质治疗多发性抽动症的研究进展[J]. 中药药理与临床，2020, 36(2): 267-271.
Feng P, Shi ZG, Sun ZQ, et al. Research progress of Chinese medicine treating on touratte syndrome by regulating neurotransmitter[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2020, 10(21): 45-48. (in Chinese)

收稿日期：2023-11-07　**修回日期**：2024-03-14　**本文编辑**：李少闻

（上接第 1100 页）

[28] Kumar A, Trescher W, Byler D. Tourette syndrome and comorbid neuropsychiatric conditions[J]. Curr Dev Disord Rep, 2016, 3(4): 217-221.

[29] Cox JH, Cavanna AE. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21 (4): 381-391.

[30] 辛莹莹，石亮，梅艳，等. 阿立哌唑治疗抽动障碍的药动学研究进展[J]. 药物流行病学杂志，2023, 32(2): 221-226.
Xin YY, Shi L, Mei Y, et al. Progress of the pharmacokinetics for aripiprazole in the treatment of tic disorder[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2023, 32(2): 221-226. (in Chinese)

[31] 李丽嫱，陈娜，高宝勤，等. 硫必利联合羚羊角胶囊治疗儿童抽动秽语综合征[J]. 长春中医药大学学报，2019, 35 (3): 476-479.
Li LQ, Chen N, Gao BQ, et al. Effect and mechanism of tiapride combined with lingyangjiao capsule in the treatment of Tourette syndrome in children[J]. J Changchun Univ Tradit Chin Med, 2019, 35(3): 476-479. (in Chinese)

[32] 卢青，孙丹，刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读[J]. 中华实用儿科临床杂志，2021, 36(9): 647-653.
Lu Q, Sun D, Liu ZS. Interpretation expert consensus for diagnosis and treatment of tic disorder in China[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36 (9): 647-653. (in Chinese)

[33] 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): 651-672.

[34] Quezada J, Coffman KA. Current approaches and new developments in the pharmacological management of Tourette syndrome[J]. CNS Drugs, 2018, 32(1): 33-45.

[35] Gilbert DL, Murphy TK, Jankovic J, et al. Ecopipam, a D_1 receptor antagonist, for treatment of Tourette syndrome in children: A randomized, placebo-controlled crossover study[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1272-1280.

[36] Gilbert DL, Dubow JS, Cunniff TM, et al. Ecopipam for Tourette syndrome: A randomized trial[J]. Pediatrics, 2023, 151(2): e2022059574.

收稿日期：2024-02-07　**修回日期**：2024-06-20　**本文编辑**：杨媛媛