·综　述·

肠道菌群与儿童抽动障碍的相关性

张盼盼[1,2]，赵婷婷[1,2]，肖绪武[1,2]

1. 大连市妇女儿童医疗中心(集团)儿童保健科，辽宁 大连 116011；2. 大连医科大学

摘　要： 抽动障碍为儿童早期的慢性神经系统疾病，其发病率近年呈上升趋势，至今尚无特效的治疗手段。随着对脑-肠轴的深入研究，肠道菌群对抽动障碍的影响日益受到重视。本文在基础研究及临床试验的基础上，详述肠道菌群与抽动障碍的研究现况，并探讨肠道菌群变化在儿童抽动障碍发病中的可能作用机制及微生态制剂的潜在应用价值，旨在为抽动障碍的治疗提供一些新思路和新方法。

关键词： 抽动障碍；肠道菌群；儿童

中图分类号：R749.94　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)10-1091-06　doi:10.11852/zgetbjzz2023-1000

Correlation between intestinal flora and tic disorder

ZHANG Panpan[1,2], ZHAO Tingting[1,2], XIAO Xuwu[1,2]

1. Department of Child Healthcare, Dalian Municipal Women and Children's Medical Center (Group), Dalian, Liaoning 116011, China; 2. China Dalian Medical University

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

Abstract: Tic disorder (TD) is a chronic neurological disorder in early childhood. Its incidence has been on the rise in recent years, and there is no specific effective treatment. With the further study of brain-gut axis interaction, more and more attention has been paid to the influence of intestinal flora on TD. On the basis of basic research and clinical trials, this paper discusses the current situation of intestinal flora and tic disorder, discusses the possible mechanism of intestinal flora changes in the pathogenesis of TD and the potential therapeutic value of microecological agents, aiming to provide some new ideas and methods for the treatment of TD.

Keywords: tic disorder; intestinal flora; children

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[1]。根据抽动特征及病程，抽动障碍分为暂时性抽动障碍(provisional tic disorders，PTD)、慢性运动或发声抽动障碍(chronic motor or vocal tic disorders，CTD)和 Tourette 综合征(Tourette syndrome，TS)3 种类型[2]。近年来，TD 发病率有所增加[3]，中国儿童 TD 总患病率为 1.04%～2.98%[4-5]。TD 儿童会出现主观不适、社交问题、睡眠困难和情绪问题等[6]。然而，TD 的病因及发病机制目前尚未明确。大多数学者认为，TD 是遗传因素、环境因素和神经递质在儿童生长发育过程中相互作用的结果[7]。

研究发现，肠道菌群在肠道和大脑之间的双向交流中发挥关键作用[8]。利用微生态制剂对肠道菌群进行调控，在儿童神经系统疾病中的应用也逐渐受到重视[9]。现就肠道菌群、脑-肠轴、肠道菌群与 TD 的关系及微生态制剂的研究进展进行综述，以期为预防和治疗 TD 提供新思路。

1　肠道菌群

人类胃肠道的生态系统从口腔开始，经过食管、胃、小肠、结肠最后到达直肠，其 150～200 m^2 的巨大表面积为微生物提供了充足的定植空间，每毫升肠内容物含有的细菌数量在 10 万至 1 000 亿之间。肠道菌群赋予宿主多种功能，包括产生维生素、吸收钙离子、抵御病原体、增强免疫功能等。越来越多的研究表明，肠道菌群的多样性及构成改变与中枢神经系统疾病密切相关，如注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder，ADHD)、孤独谱系障碍(autism spectrum disorder，ASD)和强迫症等[10]。ADHD 儿童肠道菌群构成与健康儿童存在显著差异[11]，ADHD 是 TD 最常见的合并症，两者的病因和发病机制相似。大多数 TD 患者伴有

作者简介：张盼盼(1991-)，女，博士研究生在读，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：dlxiaoxw@163.com

睡眠障碍并且对心理压力敏感[12]。肠道菌群的稳态会在心理压力下受到破坏，导致革兰氏阴性菌的脂多糖异位，激活 Toll 样受体、产生促炎细胞因子[13]。促炎细胞因子的增加和环境应激激活了大脑边缘系统，而边缘系统涉及记忆、情绪和睡眠等行为[14]。肠道菌群与神经系统的关系可能与脑-肠轴相关。

2 脑-肠轴

研究表明，不仅大脑可以调节胃肠功能和稳态，肠道也可以通过多种方式影响个体的情绪、睡眠甚至神经系统的发育和修复，这种大脑和肠道之间的双向交流被称为脑-肠轴[15]。脑-肠轴交流是基于神经、免疫、内分泌及代谢等途径。肠道菌群可以直接或者通过宿主的生物合成途径间接产生神经递质，菌群失调可引起神经递质紊乱及神经发育障碍。乳酸杆菌、双歧杆菌和芽孢杆菌等有益菌能产生多种神经递质，包括多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）、乙酰胆碱和组胺等[16]。上述神经递质通过肠神经系统进入中枢神经系统，影响大脑的生理功能。现有研究显示，乳酸杆菌和双歧杆菌可影响乙酰胆碱和 GABA 的合成，而 5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素的合成受到链球菌、肠球菌和大肠杆菌的影响[17]。与此同时，肠道菌群对神经系统的影响部分是由细菌代谢产物所介导，其中最著名的代谢产物是短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFAs），SCFAs 可影响神经系统的发育、免疫信号的传递以及血脑屏障的完整性[18]。

脑-肠轴信号转导过程中的两大屏障是肠道屏障和血脑屏障，其中肠道屏障是人体与肠腔之间的第一道屏障，其功能正常与否影响机体与肠腔进行物质交换和病原体的入侵[19]。肠道菌群通过降解黏膜表面的生物膜增加肠道通透性，从而使含有脂多糖的革兰氏阴性菌发生易位，引起免疫系统过度激活，促炎细胞因子水平增加。此类促炎因子释放过多，对中枢神经细胞破坏性较大[20]。血脑屏障有效调节脑脊液和循环系统之间的交换，使中枢神经系统内环境保持相对稳定[21]。肠道菌群通过上调紧密连接蛋白的表达降低血脑屏障通透性[22]。同时，许多抗精神药物的使用，如氟西汀、阿立哌唑等亦可改变肠道屏障，从而导致大脑和肠道之间信号传递的改变[23]。

3 TD 与肠道菌群的相关性

Wang 等[24]使用 16S rRNA 高通量测序技术，分析了 28 例 TD 儿童与 16 例健康儿童粪便，发现两组 β 多样性具有显著差异。在门水平，TD 组厚壁菌门丰度升高、放线菌门丰度下降。在属水平，TD 组双歧杆菌和柯林斯菌丰度显著下降，瘤胃球菌、普雷沃氏菌、粪芽孢菌和粪杆菌丰度显著上升。常虹等[25]观察到相较于健康儿童，TD 儿童肠道菌群多样性下降。厚壁菌门、琼脂杆菌属、罕见小球菌属及毛螺菌属相对丰度降低，拟杆菌门、拟杆菌属和多枝梭菌属相对丰度升高。该团队中王紫玄等[26]在对 TS 儿童行针刺和按摩治疗 1 个月后，87.5%的 TS 儿童症状得到明显改善并且菌群构成也趋近于对照组儿童，主要表现为厚壁菌门相对丰度升高、变形菌门相对丰度下降。上述两项研究表明，TD 儿童的肠道菌群可能出现紊乱，而肠道菌群的改善与抽动症状的缓解相关。

Xi 等[27]使用宏基因组测序行进一步临床研究，比较了 49 名 TD 儿童（35 名未经药物治疗，14 名接受药物治疗）与 50 名健康儿童的粪便样本。该研究发现未经药物治疗的 TD 儿童肠道菌群中平常拟杆菌和乳状瘤胃球菌的丰度较高，而粪普雷沃氏菌和巴黎链球菌的丰度较低。进一步分析发现多巴胺受体拮抗剂治疗的 TD 儿童、未经药物治疗的 TD 儿童及健康儿童间肠道菌群 PCoA 存在显著差异。其中，乳状瘤胃球菌在未经药物治疗的 TD 儿童中丰度最高[27]。研究发现乳状瘤胃球菌与肠易激综合征[28]、克罗恩病[29]等自身免疫性疾病相关，提示乳状瘤胃球菌及其代谢产物可能参与了氧化应激，促进炎症因子的产生和聚集[28]。Xi 等[27]还发现，TD 儿童 GABA 降解水平显著升高，肠道菌群也发生了相应变化。有研究显示肺炎克雷伯杆菌能促进 GABA 降解，与 TD 症状的恶化显著相关；真杆菌、双歧杆菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌均可产生 GABA[30]并且与耶鲁综合抽动严重程度量表（Yale Global Tic Severity Scale，YGTSS）评分呈负相关。该研究表明，TD 儿童肠道菌群的变化与临床症状及神经递质水平密切相关。

为进一步探讨肠道菌群与 TD 的关系，Li 等[31]使用 3,3-亚氨基二丙腈构建 TS 小鼠模型。相较于对照组小鼠，TS 小鼠 β 多样性存在显著差异，瘤胃球菌与苏黎世杆菌相对丰度显著升高，但该研究未能评估抽动症状、神经递质与肠道菌群之间的关系。接下来，Wang 等[32]通过构建 TS 小鼠模型，观察青龙止动汤（中药汤剂，临床用于 TS 治疗）对 TS 小鼠肠道菌群的影响及治疗作用。结果显示：在门水平，TS 小鼠厚壁菌丰度增加，而拟杆菌、放线菌丰度显

著降低。在属水平，TS 小鼠拟普雷沃氏菌与嗜黏蛋白阿克曼菌丰度显著增加，而乳杆菌及毛螺菌丰度显著下降。青龙止动汤治疗后厚壁菌门丰度下降、而拟杆菌门、放线菌门丰度显著增加。拟普雷沃氏菌属与嗜黏蛋白阿克曼菌属丰度显著下降，而乳杆菌属及毛螺菌属丰度显著上升，提示治疗组肠道菌群分布更接近于对照组小鼠。进一步分析显示，多巴胺与嗜黏蛋白阿克曼菌呈负相关、谷氨酸与双歧杆菌呈负相关、GABA 与双歧杆菌和 *Lachnoclostridium* 呈正相关。可以看出，神经递质多巴胺、谷氨酸和 GABA 水平与 TS 小鼠肠道菌群密切相关[32]。肠道菌群在 TD 中的主要变化见表 1。

表 1　肠道菌群在抽动障碍中的变化

Tab. 1　Changes of intestinal flora in tic disorder

研究类型	研究团队	上升	下降
临床研究	Wang 等[24]	厚壁菌门 瘤胃球菌属 普雷沃氏菌属 粪芽孢菌属 粪杆菌属	放线菌门 双歧杆菌属 柯林斯菌属
	常红等[25]	拟杆菌门 拟杆菌属 多枝梭菌属	厚壁菌门 琼脂杆菌属 罕见小球菌属 毛螺菌属
	Xi 等[27]	平常拟杆菌 乳状瘤胃球菌	粪普雷沃氏菌 巴黎链球菌
动物研究	Li 等[31]	瘤胃球菌属 苏黎世杆菌属	
	Wang 等[32]	厚壁菌门 拟普雷沃氏菌属 嗜黏蛋白阿克曼菌属	拟杆菌门 放线菌门 乳杆菌属 毛螺菌属

4　肠道菌群在 TD 中的作用机制

TD 儿童肠道菌群中发现了较高水平的乳状瘤胃球菌，而同时也发现乳状瘤胃球菌在类风湿性关节炎和克罗恩病的肠道微生物群中富集，表明其具有促炎潜力[29]。此外，在伴有便秘的 ASD 儿童以及阿尔兹海默症患者中也发现了高水平的乳状瘤胃球菌[33]。瘤胃球菌在 TD 儿童中的增加进一步证明了其与神经性疾病之间的相互作用[27]。作为分解黏蛋白的革兰氏阳性菌，瘤胃球菌可诱导肠道调节性免疫反应，引起肠道通透性增加，促进肠道菌群及其代谢产物进入体循环[34]，因此瘤胃球菌可能通过上述机制影响 TD。

SCFAs 是肠道菌群发酵膳食纤维的终产物，如乙酸、丙酸和丁酸。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，具有全身抗炎特性，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[35]。共生微生物群的 SCFAs 通常对宿主有益，然而丙酸在较高浓度下可能具有神经毒性，并且在啮齿动物模型中被证明可导致行为异常。丙酸还可诱发类似 ASD 的神经行为，包括攻击性增加、活动减少以及孤立行为等[36]。TD 儿童普雷沃氏菌丰度较低，而该菌丰度与丁酸水平呈正相关[37]。丁酸钠已被证明在小鼠中具有抗抑郁作用。SCFAs 通过抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)影响基因表达。例如，产生丁酸盐的细菌促进外周调节性 T 细胞(Treg)扩增，通过抑制 HDAC 导致 Foxp3 启动子区域的乙酰化增加以及 Treg 细胞的扩增，促进肠道免疫耐受改变[38]。属于厚壁菌门的细菌已被确定为结肠中丁酸盐主要生产者，其中真杆菌和粪杆菌与丁酸盐的产生密切相关[39]。TD 儿童症状严重程度与真杆菌丰度呈负相关[27]，所以肠道菌群可能通过 SCFAs 影响 TD 的发生发展。

TD 的发生也可能与肠道菌群影响神经递质系统有关。GABA 是主要的抑制性神经递质，参与神经元对触觉刺激的神经生理学反应。初级感觉运动皮层 GABA 浓度的降低被认为是 TS 运动和感觉障碍的原因之一，而影响 GABA 能系统的药物已被证明可以缓解运动障碍[40]。Strandwitz 等[30]数据显示 TD 儿童中微生物 GABA 降解水平升高，表明肠道菌群的改变可能导致 TD 儿童 GABA 能系统受损。此外，发现一系列肠道细菌可产生或降解 GABA，这些细菌的构成改变可能会调节 GABA 水平，从而影响宿主的心理健康。

众所周知，多巴胺由中脑神经元的神经末梢释放，控制着神经功能的各个方面[41]，也被认为参与抽动的发生发展。丰富的临床证据显示 TS 患者存在多巴胺能异常，而多巴胺受体阻断剂则是治疗 TD 的有效药物[42]。研究显示多巴胺受体阻断剂可以改变肠道菌群。以阿立哌唑为例，其可增加大鼠回肠通透性，使肠道菌群 α 多样性增加，梭状芽孢杆菌、肠杆菌丰度增加[23]。多巴胺能药物的使用会影响 TD 儿童肠道菌群的多样性与构成，特别是与炎症性疾病相关的菌群构成发生变化[27]。这引起了人们对多巴胺受体阻断剂副作用——肠道病原体过度生长的担忧。经多巴胺受体阻断剂治疗的 TD 儿童，嗜黏蛋白阿克曼菌丰度较低[27]，这与所报道的阿克曼菌对阿立哌唑的高抗药敏感性相一致[43]。大量报道显示嗜黏蛋白阿克曼菌是一种有益的微生物物种，在代谢紊乱、炎症性肠病和 ASD 中具有潜

在保护作用。因此，应多关注 TD 儿童多巴胺水平对肠道菌群的影响。

5 微生态制剂在 TD 治疗中的探索

5.1 *益生菌* 益生菌是指对宿主健康有益的微生物，在发酵食品和保健品中有广泛应用。许多研究表明，益生菌可以改善胃肠道疾病、代谢紊乱、缺陷障碍以及调节免疫系统等[44]。王艳萍等[45]报道的一项随机对照试验，共纳入 130 例 TD 儿童，根据治疗随机分为硫必利＋双歧杆菌组、硫必利组、双歧杆菌组，3 组治疗和观察时间均为 12 周。结果显示，治疗 12 周后，硫必利＋双歧杆菌组耶鲁综合抽动严重程度量表评分（12.60±4.51）较硫必利组（4.92±5.98）和双歧杆菌组（21.13±6.88）明显降低（$P<0.05$）；硫必利＋双歧杆菌组血清谷氨酸和门冬氨酸水平也均低于其余两组（$P<0.05$）。硫必利＋双歧杆菌组临床有效率最高，达 94%；双歧杆菌组临床有效率最低，为 56.7%。上述结果表明，口服益生菌可作为 TD 的辅助治疗，而单独服用益生菌的效果尚不显著。

Liu 等[46]使用植物乳杆菌 PS128 治疗由 2,5-二甲氧基-4-碘苯丙胺（DOI）诱导的 TD 大鼠，PS128 是一种益生菌，已被证明可以改善幼鼠和无菌小鼠的焦虑行为。结果表明 PS128 增加了 TD 大鼠的拟杆菌科，尤其是普雷沃氏菌科，降低了厚壁菌门中毛螺菌科水平，显著改善了大鼠的抽动行为[47]。实验结果还显示，PS128 喂养的大鼠不仅表现出多巴胺代谢产物的升高，而且对 DOI 诱导的 DA 变化具有抵抗力，这说明 PS128 增加了 TD 大鼠多巴胺系统的稳定性，可能是抽动改善的基础。该实验中发现的菌群变化与其他实验略有不同，这可能是因为该实验中使用的 TD 诱导药物是 DOI，而不是 3,3-亚氨基二丙腈[47]。这也提示，不同类型 TD 可能具有不同的肠道菌群类型。需要注意的是，动物实验的结果只能作为可能的机制进行研究，而不能解释益生菌在 TD 患者中的作用机制。

鉴于益生菌在 TD 研究中的积极作用，进一步研究益生菌对 TD 的疗效和安全性至关重要。目前，单一的微生物靶向治疗具有极大挑战性，因此粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）成为针对肠道微生态的新型治疗方法。

5.2 *粪菌移植* FMT 是指将健康人（供体）粪便移植到患者（受体）体内，以重建肠道微生态平衡，修复肠粘膜屏障，控制炎症反应，调节机体免疫力[48]。已被应用于复发性艰难梭菌感染[49]，也被用于治疗炎症性肠病[50]和肝性脑病[51]等。最近的临床试验进一步表明，FMT 可以通过重建肠道稳态来持续缓解 ASD 和癫痫症状[52-53]。Li 等[31]进行了一项动物实验，以验证 FMT 对 TS 小鼠肠道菌群的影响。实验发现，将健康小鼠粪便移植到 TS 小鼠体内可有效缓解 TS 小鼠抽动症状。同时，TS 小鼠接受 FMT 后血清 5-HT 水平升高，说明 FMT 可能通过改善肠道菌群来调节神经递质进而治疗 TS。

2017 年，Zhao 等[54]报道了首例 FMT 治疗 TS 儿童的案例，一名罹患 TS 2.5 年的 9 岁男童，口服泰必乐和益生菌后症状有所改善，但 4 个月后抽动频次增加，征得监护人同意后给予 FMT 治疗。菌液取自一名 14 岁的健康男童，通过胃镜将 100mL 菌液置于患者小肠，通过结肠镜将 300mL 菌液置于结肠。FMT 后患儿继续使用泰必乐，整个治疗过程未见不良反应。8 周后患者抽动障碍严重程度明显改善，不自主发声消失，注意力也更集中，仅有偶尔耸肩。这说明 FMT 对 TS 儿童具有一定的治疗作用。接下来，该团队对 5 名 TS 儿童通过内镜给予 FMT 单次治疗，其中 4 名（4/5）在治疗 8 周后效果显著，FMT 耐受良好[55]。目前，一项 FMT 治疗 TS 的临床试验正在进行中（临床注册号：NCT03764748），该研究将进一步明确 FMT 对 TS 的治疗作用。

以上研究显示，微生态制剂尤其是 FMT，可能成为 TD 治疗的一种安全有效新方法。但需要开展大规模、随机、对照临床试验，延长随访时间，以确认疗效与安全性。

综上所述，TD 儿童存在一定程度的肠道菌群异常，菌群多样性及构成的异常可能会加重 TD 儿童临床症状。以肠道菌群为靶点，可能有效改善抽动症状。但目前关于 TD 儿童与肠道菌群的相关研究较少，尤其是微生态制剂对 TD 儿童的安全性和有效性需要更多的研究来进一步探讨。

参考文献

[1] Roessner V, Eichele H, Stern JS, 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.

[2] 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.

[3] Scahill L, Specht M, Page C. The prevalence of tic disorders and clinical characteristics in children[J]. J Obsessive Compuls Relat Disord, 2014, 3(4): 394-400.

[4] 刘永翼，郑毅，韩书文，等. 北京市大兴区 6～16 岁中小学生抽动障碍的现况调查[J]. 中华精神科杂志，2009，42(4)：

231-4.
Liu YY, Zheng Y, Han SF, et al. Tic disorders in children aged 6 - 16 years in Daxing district of Beijing: A cross-sectional study[J]. Chin J Psychiatry, 2009, 42(4): 231-234. (in Chinese)

[5] 郑荣远，金嵘，徐惠琴，等. 温州地区 7～16 岁中小学生抽动障碍的现况调查[J]. 中华流行病学杂志，2004，25(9)：745-747.
Zheng RY, Jin R, Xu HQ, et al. Study on the prevalence of tic disorders in school children aged 7-16 years old in Wenzhou[J]. Chin J Epidemiol, 2004, 25(9): 745-747. (in Chinese)

[6] Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, et al. The impact of Tourette Syndrome in adults: Results from the Tourette Syndrome impact survey[J]. Community Ment Health J, 2013, 49(1): 110-120.

[7] Ueda K, Black KJ. A comprehensive review of tic disorders in children[J]. Clin Med, 2021; 10(11): 2479.

[8] Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4): 241-255.

[9] Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, et al. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: A systematic review[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 299.

[10] Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, et al. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2020, 29(3): 287-297.

[11] Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL, et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Behav Brain Res, 2018, 347: 408-413.

[12] Tilling F, Cavanna AE. Relaxation therapy as a treatment for tics in patients with Tourette syndrome: A systematic literature review[J]. Neurol Sci, 2020, 41(5): 1011-1017.

[13] Socała K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. Pharmacol Res, 2021, 172: 105840.

[14] Qi X, Ye J, Wen Y, et al. Evaluating the effects of diet-gut microbiota interactions on sleep traits using the uk biobank cohort[J]. Nutrients, 2022, 14(6): 1134.

[15] Gershon MD, Margolis KG. The gut, its microbiome, and the brain: Connections and communications[J]. J Clin Invest, 2021, 131(18): e143768.

[16] Yang J, Fu X, Liao X, et al. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review[J]. Psychiatry Res, 2020, 293: 113471.

[17] Saurman V, Margolis KG, Luna RA. Autism spectrum disorder as a brain-gut-microbiome axis disorder[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(3): 818-828.

[18] Ahmed H, Leyrolle Q, Koistinen V, et al. Microbiota-derived metabolites as drivers of gut-brain communication[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2102878.

[19] Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life[J]. Tissue Barriers, 2017, 5(4): e1373208.

[20] Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders[J]. Int J Mol Sci. 2022; 23(19): 11245.

[21] 张海波，刘俊杰. 脑自动调节，血压，血脑屏障三者间关系[J]. 国外医学麻醉学与复苏分册，1990，3)：141-144.
Zhang HB, Liu JJ. Relationship between cerebral autoregulation, blood pressure, and the blood-brain barrier[J]. Int J Anesth Resus, 1990, 3): 141-144. (in Chinese)

[22] Alaish SM, Smith AD, Timmons J, et al. Gut microbiota, tight junction protein expression, intestinal resistance, bacterial translocation and mortality following cholestasis depend on the genetic background of the host[J]. Gut Microbes. 2013; 4(4): 292-305.

[23] Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function[J]. Psychopharmacology(Berl), 2019, 236(5): 1671-1685.

[24] Wang Y, Xu H, Jing M, et al. Gut microbiome composition abnormalities determined using high-throughput sequencing in children with tic disorder[J]. Front Pediatr. 2022, 10: 831944.

[25] 常虹，唐烨霞，王紫玄，等. 针刺联合小儿推拿对抽动障碍患儿肠道菌群的影响[J]. 中国针灸，2023，43(5)：509-516.
Chang H, Tang YX, Wang ZX, et al. Effect of acupuncture combined with infantiletuina on intestinal flora in children with tic disorders[J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2023, 43(5): 509-516. (in Chinese)

[26] 王紫玄. 小儿推拿结合针刺对儿童抽动症患者肠道菌群结构的影响[D]. 呼和浩特：内蒙古医科大学，2022.
Wang ZX. Effect of pediatric massage combined with acupuncture on intestinal flora structure of children with Tourette syndrome[D]. Hottot: Inner Mongolia Medical University, 2022. (in Chinese)

[27] Xi W, Gao X, Zhao H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in children with tic disorders: An exploratory study[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2021, 62(10): 1246-1254.

[28] Hynönen U, Rasinkangas P, Satokari R, et al. Isolation and whole genome sequencing of a Ruminococcus-like bacterium, associated with irritable bowel syndrome[J]. Anaerobe, 2016, 39: 60-67.

[29] Mondot S, Lepage P, Seksik P, et al. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery[J]. Gut, 2016, 65(6): 954-962.

[30] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(3): 396-403.

[31] Li H, Wang Y, Zhao C, et al. Fecal transplantation can al-

leviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion[J]. Chin Med J (Engl). 2022,135(6):707-713.

[32] 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.

[33] Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of autism spectrum disorder[J]. Gut microbes, 2020, 11(5): 1246-1267.

[34] Chen SJ, Chen CC, Liao HY, et al. Association of fecal and plasma levels of short-chain fatty acids with gut microbiota and clinical severity in patients with parkinson disease[J]. Neurology,2022,98(8):e848-e858.

[35] Romano S, Savva GM, Bedarf JR, et al. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2021;7(1):27.

[36] Choi H, Kim IS, Mun JY. Propionic acid induces dendritic spine loss by MAPK/ERK signaling and dysregulation of autophagic flux[J]. Mol Brain,2020,13(1):86.

[37] Liu P, Jiang Y, Gu S, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed potential microbial marker set for diagnosis of pediatric myasthenia gravis[J]. BMC Med. 2021;19(1):159.

[38] Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. Nature, 2013, 504(7480):451-455.

[39] Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine[J]. FEMS Microbiol Lett,2009,294(1):1-8.

[40] Kuo SH, Jimenez-Shahed J. Topiramate in treatment of tourette syndrome[J]. Clin Neuropharmacol,2010,33(1):32-34.

[41] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, et al. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. Cell Mol Neurobiol,2019,39(1):31-59.

[42] Jankovic J. Treatment of tics associated with Tourette syndrome[J]. Neural Transm (Vienna), 2020, 127(5): 843-850.

[43] Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes[J]. Sci Rep,2020,10(1):17878.

[44] Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases[J]. J Microbiol Biotechnol,2019,29(9):1335-1340.

[45] 王艳萍，井淼，华颖，等. 双歧杆菌三联活菌散添加治疗儿童抽动障碍疗效及对血清兴奋性氨基酸水平影响[J]. 实用医学杂志，2022，38(2):212-216.
Wang YP, Jing M, Hua Y, et al. Clinical efficacy of Bifidobacterium triple viable powder as add-on therapy in children with tic disorder and its effect on the level of excitatory amino acids in serum[J]. J Prac Medicine, 2022, 38(2):212-216. (in Chinese)

[46] Liu WH, Chuang HL, Huang YT, et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to Lactobacillus plantarum PS128 in germ-free mice[J]. Behav Brain Res, 2016,298(PtB):202-209.

[47] Liao JF, Cheng YF, Li SW, 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.

[48] 张远真，曾煜闺，聂晓晶. 粪菌移植在儿科应用的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志，2022，37(4):311-314.
Zhang YZ, Zeng YG, Nie XJ. Research progress of the application of fecal microbiota transplantation in pediatric diseases[J]. Chin JAppl clin pediatr, 2022, 37(4):311-314. (in Chinese)

[49] Boicean A, Neamtu B, Birsan S, et al. Fecal microbiota transplantation in patients co-infected with SARS-CoV2 and clostridioides difficile[J]. Biomedicines,2022,11(1):7.

[50] El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Gut,2020,69(5):859-867.

[51] Bloom PP, Donlan J, Torres Soto M, et al. Fecal microbiota transplant improves cognition in hepatic encephalopathy and its effect varies by donor and recipient[J]. Hepatol Commun,2022,6(8):2079-2089.

[52] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study[J]. Microbiome,2017,5(1):10.

[53] He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19): 3565-3568.

[54] Zhao H, Shi Y, Luo X, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on a child with tourette syndrome[J]. Case Rep Med,2017, 2017:6165239.

[55] Zhao HJ, Luo X, Shi YC, et al. The efficacy of fecal microbiota transplantation for children with tourette syndrome: A preliminary study[J]. Front Psychiatry,2020; 11:554441.

收稿日期:2023-09-26 **修回日期**:2023-12-07 **本文编辑**:杨媛媛