

# 组胺在抽动障碍发病机制中的作用

林端, 刘秀梅

福建医科大学妇儿临床医学院, 福建省儿童医院(上海儿童医学中心福建医院)发育行为儿科, 福建 福州 350011

**摘要:** 组胺作为一种神经调节剂, 与抽动障碍(TD)的关系正逐渐成为人们关注的焦点。自从在 TD 家系中发现组胺合成关键酶组氨酸脱羧酶(HDC)特定基因的突变, 组胺参与 TD 发生的假说在人群及动物模型研究中得到了验证。组胺及其受体参与调节皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)环路、神经递质及小胶质细胞介导的神经炎症, 影响 TD 的发生。组胺受体 3(H3R)是 TD 很有前景的药物治疗靶点。本文综述了组胺及其受体在 TD 发病机制中的作用。

**关键词:** 组胺; 抽动障碍; 小胶质细胞

中图分类号: R749.94 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)11-1236-05 doi: 10.11852/zgetbjzz2023-0646

## Research progress on the role of histamine in the pathogenesis of tic disorder

LIN Duan, LIU Xiumei

Developmental Behavioral Pediatrics, Fujian Children's Hospital (Fujian Branch of Shanghai Children's Medical Center), College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350011, China

Corresponding author: LIU Xiumei, E-mail: xmlu0615@fjmu.edu.cn

**Abstract:** The relationship between histamine and tic disorder (TD) as a neuromodulator is gradually gaining attention. Specific gene mutations of histidine decarboxylase (HDC), a key enzyme in histamine synthesis, have been discovered in TD families, verifying the hypothesis that histamine is involved in TD generation in human and animal models. Histamine and its receptors play a role in regulating cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuits, neurotransmitters, and microglia-mediated neuroinflammation, which subsequently affect the development of TD. The H3 receptor shows promise as a pharmacotherapeutic target for treating TD. This article reviews the role of histamine and its receptors in the pathogenesis of TD.

**Keywords:** histamine; tic disorder; microglia

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种神经发育障碍性疾病, 是儿童最常见的运动障碍, 以快速、突然、反复发作、无节奏的运动或发声为特征, 是多种慢性运动和发声抽动波动的过程, 分为三类: 持续性运动或发声抽动、暂时性抽动障碍、Tourette 综合征(Tourette syndrome, TS)。其发病机制可能是遗传、免疫、心理和环境因素共同作用的结果<sup>[1]</sup>。TD 的整体预后良好, 近一半的 TD 患者在青春期或成年期会完全缓解, 30% 会在成年期缓解, 高达 20% 的 TD 患者抽动会持续到成年期或终身, 只有一小部分(5%~10%)的 TD 患者不仅在成年期加重, 甚至发展为严重的 TD<sup>[2]</sup>。TD 的病理生理学可能与皮质-纹状体-丘脑-皮质(cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC)环路、神经递质、小胶质细胞介导的

神经炎症等有关<sup>[3-5]</sup>。近年来, 越来越多的研究表明组胺参与 TD 的发病。组胺是一种重要的单胺类信号分子, 存在于中枢神经系统和外周组织, 参与免疫、消化和神经信号调控, 在控制行为和神经回路功能方面具有广泛的功能。

### 1 组胺在抽动障碍发病机制中的研究历程

2010 年, Ercan-Sencicek 等<sup>[6]</sup>描述了一个家族谱系中父亲和 8 个子代均患有 TS, 母亲及其家族中无 TD 病史, 经基因测序发现该家系中两代 TS 患者 15 号染色体上均有组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)基因突变, 而母亲无此突变。HDC 为组氨酸合成组胺的关键酶, 该突变为 G-A 碱基突变导致从色氨酸到氨基酸 317(W317X)上的终止密

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81871076); 福建省自然科学基金面上项目(2021J01424); 福建省儿童医院科技创新启动基金(YCXZ202203)

**作者简介:** 林端(1988-), 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要研究方向为发育行为儿科。

**通信作者:** 刘秀梅, E-mail: xmlu0615@fjmu.edu.cn

码子的变化,导致 HDC 蛋白截断。这种截断蛋白质错过了活性结构域的关键片段,并具有显性负效应。这一重大发现是明确组胺参与 TD 病理生理学机制的里程碑,开启了 TD 发病机制的组胺能假说系列研究。随后的一项遗传研究发现 TS 患者中 HDC 基因存在两个单核苷酸多态性和相关单倍型的过传递,表明组胺功能障碍增加 TS 的患病风险<sup>[7]</sup>。HDC 在家系中的特定突变较为罕见,2012 年一项研究分析了 420 名 TS 患者的拷贝数变异,提示 TS 患者存在除了 HDC 突变之外的其他组胺能信号异常<sup>[8]</sup>。这些遗传学研究支持组胺能系统失衡是部分 TS 患者的重要发病机制。

HDC 基因突变导致大脑发育过程中组胺慢性合成不足,但组胺水平的急性下降是否也会导致抽动发生呢? 2018 年, Rapanelli 等<sup>[9]</sup>通过消融正常发育小鼠的组胺能神经元,使 HDC 表达量减少 50%,发现小鼠的抽动样刻板行为为理毛动作增加,将组胺注入小鼠纹状体可逆转该刻板行为,证实了组胺急性减少也可导致动物模型刻板行为的出现,进一步支持组胺参与 TD 的发生。众多研究表明组胺能通路异常与 TD 发生有关,但在全生命周期中,组胺在何处调控、何时调控、如何调控抽动的发生发展,详细机制仍不清楚,需要进一步研究。

## 2 组胺与抽动障碍的动物模型

基于 TS 患者 HDC 基因的无义突变的发现,2014 年耶鲁大学医学院开展了一项 HDC 敲除小鼠和 HDC 突变的 TS 患者人群的平行研究,发现 HDC 敲除的小鼠出现刻板行为、脉冲前抑制缺陷、多巴胺受体 2/3 (D2R/D3R) 失调,给予 D2 受体拮抗剂氟哌啶醇后, HDC 敲除小鼠的刻板行为减少,同时进行的人群研究结果显示 TS 患者存在脉冲前抑制缺陷、D2R/D3R 失调。这一研究从表型效度、结构效度、预测效度 3 个方面充分评估了 HDC 敲除小鼠作为 TD 动物模型的有效性<sup>[10]</sup>。HDC 基因突变增加 TS 的患病风险, HDC 敲除小鼠纹状体中多巴胺(dopamine, DA)基线水平升高,神经元活性标记物基础水平和神经兴奋剂安非他命诱导后的水平均升高,与 TS 患者 DA 失调、皮质纹状体回路异常一致<sup>[11]</sup>。HDC 敲除小鼠表现出 TD 的刻板行为和神经化学改变,可以作为研究 TD 病理生理学的可靠模型<sup>[12-13]</sup>。

## 3 组胺参与抽动障碍的发病机制

### 3.1 组胺调控 CSTC 环路 多项病理生理学和体

内成像研究表明 TD 患者存在 CSTC 回路异常<sup>[4,14]</sup>,如与 CSTC 相关的脑区体积变化<sup>[15]</sup>、神经元分布异常<sup>[16]</sup>、脑区结构连接异常<sup>[17]</sup>等。纹状体是 TD 的主要病理生理部位,纹状体接受组胺能的投射,纹状体 HDC 的表达量是皮层、小脑、海马的 6~7 倍,揭示了纹状体的组胺能神经支配比其他部位更丰富<sup>[18]</sup>。组胺通过调节皮质纹状体和丘脑纹状体突触活性和减少中棘神经元的侧抑制在纹状体回路中发挥作用<sup>[19]</sup>。Zhuang 等<sup>[20]</sup>提出纹状体的组胺能传入输入可能通过激活突触后组胺 H1 受体(H1R)和 H2 受体(H2R),同时调控 D1R 和 D2R,参与基底神经节疾病的发病机制。H3 受体(H3R)调节信号传导通路,对基底神经节的功能产生一系列的影响<sup>[21]</sup>。大脑中组胺唯一来源的下丘脑结节乳头核(tuberomammillary nucleus, TMN)被抑制后纹状体和皮层活性增强,背侧纹状体组胺能细胞活化后动物理毛行为增加<sup>[9]</sup>。这些研究表明组胺能神经元在 CSTC 环路中具有重要作用,组胺可调节该环路影响 TD 的发生发展。

研究表明组胺在大脑整个发育过程中均发挥着重要作用。组胺在胚胎日(E)14~16 前后出现产前峰值,其峰值与神经形成的时期相吻合,提示组胺可能调节突触可塑性<sup>[22]</sup>。从出生后第二周开始,纹状体内就有组胺能神经支配,而生后第一周就可以在纹状体中检测到 H1R、H2R、H3R 表达,随着年龄的增长 H3R 表达显著增加<sup>[23]</sup>。在生命早期纹状体的发育过程中,组胺的改变就可以显著影响皮质纹状体回路的发育,并在很长一段时间内影响皮质纹状体回路发育<sup>[23]</sup>。

3.2 组胺调节神经递质 TD 患者存在多种神经递质异常,如 DA、谷氨酸(Glu)、血清素(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)<sup>[5,24]</sup>。目前,最多的证据表明 TD 的 DA 系统功能亢进:DA 神经支配增强、突触前 DA 神经元功能异常,DA 释放增加,突触后 DA 受体数量增加或 DA 受体发生超敏,亲和力增加<sup>[25-26]</sup>。对 TD 有效的药物能减少 DA 的信号传导<sup>[26]</sup>,并且影像学研究表明 TD 患者 DA 转运体结合较正常人群高<sup>[27]</sup>。此外,TD 患者血浆中 NE、GABA 及尿中 NE 高于健康人群<sup>[5]</sup>。TS 患者尸检发现大脑 Glu 水平降低<sup>[28]</sup>。HDC 敲除动物体内组胺缺乏,而 DA 水平和 D2R/D3R 结合增加,表明组胺能和 DA 能系统共同参与 TD 发生<sup>[10]</sup>。组胺合成减少导致基底节区 DA 能失衡可能是 TD 的病理生理机制之一。为了验证组胺和 DA 的关系,Castellan 等<sup>[10]</sup>向野生型小鼠脑室内注

射组胺,降低了纹状体 DA 的水平,提示组胺负调控 DA。至于组胺是如何降低纹状体 DA 水平的,目前尚不明确,两者相互作用的关键可能在于 H3R。H3R 是广泛分布的抑制性 G 蛋白偶联受体,其激活可降低神经元活性并抑制多种神经递质的释放。通过体内微透析,H3R 激动剂 R- $\alpha$ -甲基组胺(RAMH)对野生型小鼠纹状体 DA 水平没有影响,但导致 HDC-KO 小鼠纹状体 DA 升高<sup>[29]</sup>。H3R 激活降低胆碱能中间神经元的活性,导致腹侧纹状体多巴胺能神经元 DA 释放的减少<sup>[30]</sup>。在黑质网状部,H3R 的激活通过减少 GABA 的释放来抑制多巴胺能细胞<sup>[31]</sup>。HDC 敲除小鼠多巴胺能神经元末端 H3R 张力的缺失可能导致 DA 释放增多,组胺对 H3R 的作用可能解释了组胺对 DA 的负调节作用<sup>[10]</sup>。

组胺不仅负向调控 DA,还调控参与 TD 的其他神经递质。组胺负向调节 Glu、GABA、NE;H3R 抑制皮层谷氨酸的释放<sup>[23]</sup>,电生理学实验证实,H2R 缺乏会减少谷氨酸能神经元的放电<sup>[32]</sup>;H3R 激活可减少 GABA 传入纹状体<sup>[18]</sup>;HDC 敲除小鼠 5-HT 转化率显著提高<sup>[33]</sup>,内源性组胺通过 H1R 抑制 GABA 受体释放 5-HT<sup>[34]</sup>;H3R 作为突触前受体负向调节 NE 的释放<sup>[35]</sup>。综上所述,组胺可能通过调节各神经递质参与 TD 发生。

**3.3 组胺调节小胶质细胞** 小胶质细胞是大脑的主要免疫细胞,通过免疫监测和免疫应答来保护大脑。在 TS 患者尸检中发现小胶质细胞形态激活<sup>[36]</sup>,另一项正电子发射断层扫描研究也表明 TD 患者的小胶质细胞活化增加<sup>[37]</sup>。在动物模型上,药物诱导的 TD 大鼠存在纹状体小胶质细胞的激活<sup>[3,38]</sup>,这些证据表明小胶质细胞的激活可能参与 TD 的发病。

小胶质细胞表达组胺受体的 4 个亚群<sup>[39]</sup>。H1R 和 H4 受体(H4R)的表达可以通过组胺以剂量依赖性方式在原代培养的小胶质细胞中选择性上调<sup>[40]</sup>。在 HDC 敲除小鼠中组胺缺乏导致纹状体和下丘脑小胶质细胞分支减少,表达神经保护因子 IGF-1 的小胶质细胞明显减少,通过侧脑室注射组胺,小胶质细胞表达增多,强调了组胺具有调节小胶质细胞的作用,支持 TD 的神经免疫机制<sup>[41]</sup>。

组胺作为一种调节免疫的关键递质,参与调节小胶质细胞介导的神经炎症,但产生促炎还是抗炎作用,但目前的研究结果不一致。体外研究中,组胺可以诱导小胶质细胞激活和促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的产生,H1R 和 H4R 激动剂可以刺激这些细胞因子,H2R 和 H3R 激动剂则显著增加抗炎细胞因子

IL-10 的释放<sup>[42]</sup>。新生大鼠脑原代小胶质细胞培养研究表明组胺通过激活 H1R 和 H4R 激活小胶质细胞分泌促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6<sup>[43]</sup>。但来自永生化的 N9 细胞的研究表明组胺通过激活 H4R 抑制 LPS 诱导的促炎因子 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[44]</sup>。大脑中的小胶质细胞具有细胞表型异质性,不同的小胶质细胞分离、培养和研究方法可能产生不同的细胞表型<sup>[45]</sup>,另外,随着单细胞测序手法的出现,小胶质细胞可能有不同的活化状态,不仅仅包括抗原型的 M1 型和 M2 型,及更多种的亚型<sup>[46]</sup>,还受体外环境的影响<sup>[45]</sup>,都可能是造成体外组胺调节小胶质细胞介导的神经炎症不同表现的原因。体内研究表明 HDC 敲除小鼠纹状体中炎症因子 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 iNOS 与野生型小鼠无差异<sup>[41]</sup>,该项体内研究主要针对成年小鼠,考虑发育也可能是影响组胺调节小胶质细胞介导的炎症因子释放不同的原因<sup>[41]</sup>。

组胺可通过调节小胶质细胞介导的神经炎症,进而影响 TD 发生,有关组胺在其中如何发挥作用是未来研究的重点。

#### 4 组胺受体是治疗抽动障碍的潜在靶点

临床现象提示组胺与 TD 的疾病发展关系密切:早在 1986 年,新英格兰医学杂志就报道过 3 例 TD 患者在使用抗组胺药后抽动加重,但此后未引起关注并产生相关的临床研究<sup>[47]</sup>;直至 2021 年,加拿大科学家报道在学龄前儿童中使用第一代抗组胺药物羟嗪会增加 10 岁前抽动发生的风险( $OR = 1.55, 95\% CI: 1.23 \sim 1.96$ )<sup>[48]</sup>。在 TD 发病机制中,H3R 发挥重要的作用。在 HDC 敲除的小鼠中,纹状体中 H3R 表达上调,背侧纹状体 H3R 激活导致刻板行为增加,H3R 激动剂 RAMH、immepip 均导致了 HDC 敲除小鼠产生刻板行为,且可被 H3R 抑制剂 JNJ5207852 阻断<sup>[49]</sup>,H3R 受体可以作为拮抗剂的靶点,消除自身受体的作用,导致组胺的合成和释放增强<sup>[50]</sup>。据报道,一名发作性睡症伴有抽动的男性患者使用哌甲酯或莫达非尼均导致抽动加重,改用新型 H3R 拮抗剂 pitolisant 治疗后,日间嗜睡显著减少,而抽动评分保持不变,这提示 H3R 拮抗剂可能对抽动有用,有必要对 TD 患者进行 H3R 拮抗剂的对照临床试验<sup>[51]</sup>。另外,H3R 拮抗剂 AZD5213 在青少年 TS 中的随机多中心盲法研究,与安慰剂组相比,受试者在低剂量药物治疗时无统计学差异,在高剂量药物治疗时抽动症状更严重<sup>[52]</sup>。临床研究中的 H3R 拮抗剂(NCT01904773)和敲除模型中研究的 H3R 激动剂都可能导致重复

刻板行为加重。这两者的矛盾性结果可能源于 H3R 的复杂分布和多重作用<sup>[53]</sup>, 还需要进一步的研究来寻找 H3R 拮抗剂治疗 TS 的效能依据。

组胺在体内通过 H4R 调节小胶质细胞, H4R 在体内小胶质细胞的激活中起关键作用<sup>[42]</sup>。在野生型小鼠脑室内注射 H4R 激动剂可增加小胶质细胞的数量和分支密度, 同时 H4R 拮抗剂可阻断组胺对小胶质细胞的作用<sup>[41]</sup>。最新研究表明 H4R 拮抗剂 JNJ7777120 通过减少小胶质细胞的释放来抑制炎症的传播<sup>[54]</sup>。H4R 在 TD 的作用还需要进一步研究。

综上, 组胺能系统失衡参与 TD 发病机制的研究日益引发关注, 未来的研究中应充分考虑组胺对于基底神经节环路、神经递质及神经炎症调控的复杂性并深入探索。组胺受体作为治疗 TD 的新靶点正处于初步研究阶段, 应深入研究组胺各型受体尤其是 H3R 在 TD 中的作用, 为了解 TD 的发病机制及防治提供新的思路。

#### 参考文献

- [1] Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders[M]//Handb Clin Neurol: 165. Elsevier, 2019: 123-153.
- [2] Liu ZS, Cui YH, Sun D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 774.
- [3] Wang X, Liu X, Chen L, et al. The inflammatory injury in the striatal microglia-dopaminergic-neuron crosstalk involved in Tourette syndrome development[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1178113.
- [4] Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de la Tourette syndrome [J]. Progress in Neurobiology, 2020, 194: 101884.
- [5] Qian QQ, Tan QQ, Sun D, et al. A pilot study on plasma and urine neurotransmitter levels in children with tic disorders[J]. Brain Sci, 2022, 12(7): 880.
- [6] Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, et al. L-Histidine decarboxylase and Tourette's syndrome[J]. N Engl J Med, 2010, 362(20): 1901-1908.
- [7] Lintas C, Sacco R, Azzarà A, et al. Genetic disruption of the histaminergic pathways: A novel deletion at the 15q21.2 locus associated with variable expressivity of neuropsychiatric disorders[J]. Genes, 2022, 13(10): 1685.
- [8] Fernandez TV, Sanders SJ, Yurkiewicz IR, et al. Rare copy number variants in tourette syndrome disrupt genes in histaminergic pathways and overlap with autism[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71(5): 392-402.
- [9] Rapanelli M, Frick L, Bito H, et al. Histamine modulation of the basal ganglia circuitry in the development of pathological grooming[J]. PNAS, 2017, 114(25): 6599-6604.
- [10] Castellan Baldan L, Williams KA, Gallezot JD, et al. Histidine decarboxylase deficiency causes Tourette syndrome: Parallel findings in humans and mice[J]. Neuron, 2014, 81(1): 77-90.
- [11] Rapanelli M, Frick LR, Pogorelov V, et al. Dysregulated intracellular signaling in the striatum in a pathophysiologically grounded model of Tourette syndrome[J]. Eur Neuropsychopharmacology, 2014, 24(12): 1896-1906.
- [12] Pittenger C. Histidine decarboxylase knockout mice as a model of the pathophysiology of Tourette syndrome and related conditions [M]//Handb Exp Pharmacol, 2017: 189-215.
- [13] Jindachomthong K, Yang C, Huang Y, et al. White matter abnormalities in the Hdc knockout mouse, a model of tic and OCD pathophysiology[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15:1037481.
- [14] 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.
- [15] Jackson SR, Sigurdsson HP, Dyke K, et al. The role of the cingulate cortex in the generation of motor tics and the experience of the premonitory urge-to-tic in Tourette syndrome[J]. J Neuropsychol, 2021, 15(3):340-362.
- [16] Kalanithi PSA, Zheng W, Kataoka Y, et al. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome[J]. PNAS, 2005, 102(37): 13307-13312.
- [17] Liu H, Hua H, Kang T. White matter alterations predict outcomes of comprehensive behavioral intervention for tics in children with Tourette syndrome: A diffusion MRI study [J]. J Psychiatr Res, 2024, 175:418-424.
- [18] Rapanelli M. The magnificent two: Histamine and the H3 receptor as key modulators of striatal circuitry[J]. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 73: 36-40.
- [19] Ellender TJ, Huerta-Ocampo I, Deisseroth K, et al. Differential modulation of excitatory and inhibitory striatal synaptic transmission by histamine[J]. J Neurosci, 2011, 31(43): 15340-15351.
- [20] Zhuang QX, Xu HT, Lu XJ, et al. Histamine excites striatal dopamine D1 and D2 receptor-expressing neurons via postsynaptic H1 and H2 receptors[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8059-8070.
- [21] Xu J, Pittenger C. The histamine H3 receptor modulates dopamine D2 receptor-dependent signaling pathways and mouse behaviors[J]. J Biol Chem, 2023, 299(4):104583.
- [22] Carthy E, Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A review[J]. Front Neurosci, 2021, 15:680214.
- [23] Han S, Márquez-Gómez R, Woodman M, et al. Histaminergic control of corticostriatal synaptic plasticity during early postnatal development[J]. J Neurosci, 2020, 40(34): 6557-6571.
- [24] Yu J, Yao X, Zhang X, et al. New insights of metabolite abnormalities in the thalamus of rats with iminodipropionitrile-induced tic disorders [J]. Front Neurosci, 2023, 17:1201294.

- [25] Augustine F, Singer HS. Merging the pathophysiology and pharmacotherapy of Tics[J]. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2019, 8(0): 595.
- [26] Maia TV, Conceição VA. Dopaminergic disturbances in Tourette syndrome: An integrative account [J]. Biol Psychiatry, 2018, 84(5): 332-344.
- [27] Müller-Vahl KR, Berding G, Brücke T, et al. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome[J]. J Neurol, 2000, 247(7): 514-520.
- [28] Anderson GM. Brain monoamines and amino acids in gilles de la Tourette's syndrome: A preliminary study of subcortical regions[J]. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49(7): 584.
- [29] Rapanelli M, Frick L, Pogorelov V, et al. Histamine H3R receptor activation in the dorsal striatum triggers stereotypies in a mouse model of tic disorders[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(1): e1013-e1013.
- [30] Varaschin RK, Osterstock G, Ducrot C, et al. Histamine H3 receptors decrease dopamine release in the ventral striatum by reducing the activity of striatal cholinergic interneurons[J]. Neuroscience, 2018, 376: 188-203.
- [31] Venkatachalam K, Eissa N, Awad MA, et al. The histamine H3R and dopamine D2R/D3R antagonist ST-713 ameliorates autism-like behavioral features in BTBR T+tf/J mice by multiple actions[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138:111517.
- [32] Ma Q, Jiang L, Chen H, et al. Histamine H<sub>2</sub> receptor deficit in glutamatergic neurons contributes to the pathogenesis of schizophrenia[J]. PNAS, 2023, 120(9): e2207003120.
- [33] Dere E, De Souza-Silva MA, Spieler RE, et al. Changes in motoric, exploratory and emotional behaviours and neuronal acetylcholine content and 5-HT turnover in histidine decarboxylase-KO mice[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(4): 1051-1058.
- [34] Pfanzagl B, Pfragner R, Jensen-Jarolim E. Histamine via histamine H1 receptor enhances the muscarinic receptor-induced calcium response to acetylcholine in an enterochromaffin cell model[J]. Clin Exp Pharmacol P, 2022, 49(10): 1059-1071.
- [35] Nirogi R, Benade V, Daripelli S, et al. Samelisan (SU-VN-G3031), a potent, selective and orally active histamine H3 receptor inverse agonist for the potential treatment of narcolepsy: Pharmacological and neurochemical characterisation [J]. Psychopharmacology, 2021, 238 (6): 1495-1511.
- [36] Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, et al. Tourette syndrome: Clinical features, pathophysiology, and treatment [J]. Lancet Neurol, 2022, 22 (2): 147-158.
- [37] 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<sup>11</sup>C-[R]-PK11195 [J]. J Child Neurol, 2015, 30(6): 749-756.
- [38] Yanhui C. Neuroinflammation in a rat model of Tourette Syndrome[J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16.
- [39] Dong H, Wang Y, Zhang X, et al. Stabilization of brain mast cells alleviates LPS-induced neuroinflammation by inhibiting microglia activation [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:191.
- [40] Barata-Antunes S, Cristóvão AC, Pires J, et al. Dual role of histamine on microglia-induced neurodegeneration [J]. Bba-mol Basis Dis, 2017, 1863 (3): 764-769.
- [41] Frick L, Rapanelli M, Abbasi E, et al. Histamine regulation of microglia: Gene-environment interaction in the regulation of central nervous system inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2016, 57: 326-337.
- [42] Zhang W, Zhang X, Zhang Y, et al. Histamine induces microglia activation and the release of proinflammatory mediators in rat brain via H1R or H4R [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2020, 15(2): 280-291.
- [43] Zhu J, Qu C, Lu X, et al. Activation of microglia by histamine and substance P[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34 (3): 768-780.
- [44] Ferreira R, Santos T, Gonçalves J, et al. Histamine modulates microglia function[J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 90.
- [45] Olah M, Biber K, Vinet J, et al. Microglia phenotype diversity[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011, 10(1): 108-118.
- [46] Wolf SA, Boddeke HWGM, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease[J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79 (1): 619-643.
- [47] Godar SC, Mosher LJ, Di Giovanni G, et al. Animal models of tic disorders: A translational perspective[J]. J Neurosci Meth, 2014, 238: 54-69.
- [48] Gober HJ, Li KH, Yan K, et al. Hydroxyzine use in pre-school children and its effect on neurodevelopment: A population-based longitudinal study [J]. Front Psychiatry, 2022, 12: 721875.
- [49] Rapanelli M, Frick L, Jindachomthong K, et al. Striatal signaling regulated by the H3R histamine receptor in a mouse model of tic pathophysiology [J]. Neuroscience, 2018, 392: 172-179.
- [50] Wang J, Liu B, Sun F, et al. Histamine H3R antagonist counteracts the impaired hippocampal neurogenesis in Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110:109045.
- [51] Hartmann A, Worbe Y, Arnulf I. Increasing histamine neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome[J]. J Neurol, 2012, 259(2): 375-376.
- [52] Ricketts EJ, Swisher V, Greene DJ, et al. Sleep disturbance in Tourette's disorder: Potential underlying mechanisms[J]. Curr Sleep Med Rep, 2023, 9(1):10-22.
- [53] Pittenger C. The histidine decarboxylase model of tic pathophysiology: A new focus on the histamine H<sub>3</sub> receptor[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(3): 570-579.
- [54] Zhou P, Homberg JR, Fang Q, et al. Histamine-4 receptor antagonist JNJ7777120 inhibits pro-inflammatory microglia and prevents the progression of parkinson-like pathology and behaviour in a rat model [J]. Brain Behav Immun, 2019, 76: 61-73.

收稿日期:2023-07-03 修回日期:2023-11-03 本文编辑:王悦