

抽动障碍病因与维生素A、D水平研究现状

路宏宇¹, 杨英伟^{2*}, 沈 彤¹

¹河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

²石家庄市人民医院儿科, 河北 石家庄

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种主要影响儿童和青少年的心理和行为的疾病, 其主要症状为运动和(或)发声的抽动, 但其具体的病因和发病过程至今仍不完全清楚。近几年, 我国患有TD的儿童的平均发病年龄逐渐下降, 同时患病人数也在逐步增加, 这已经演变成对儿童健康构成威胁的一种常见慢性疾病。除此之外, 随着人们对维生素作用的认知上升, 越来越多的家庭意识到维生素在儿童生长发育过程中的重要地位, 如: 维生素A在调节大脑中神经递质和自身免疫反应中具有重要性; 维生素D在大脑内的神经细胞分化和基因表达调控中都扮演了关键角色。那么, 抽动障碍的出现是否与各种维生素的失衡有关联? 这篇学术论文综合梳理了抽动障碍的病因和维生素A、D含量之间关系的最新研究进展, 旨在为抽动障碍的医学诊断和治疗策略提供科学支撑, 并提高广大读者对维生素功能的认识。

关键词

抽动障碍, 维生素A, 维生素D, 发病机制

Research Status on the Etiology of Tic Disorders and Vitamin A and D Levels

Hongyu Lu¹, Yingwei Yang^{2*}, Tong Shen¹

¹Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

²Department of Paedology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Tic disorders (TD) are psychological and behavioral disorders that mainly affect children and adolescents, and their main symptoms are motor and/or vocal tics, but their specific causes and

*通讯作者。

文章引用: 路宏宇, 杨英伟, 沈彤. 抽动障碍病因与维生素 A、D 水平研究现状[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2384-2392. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34341

pathogenesis are still not fully understood. In recent years, the average age of onset of children with TD in China has gradually decreased, and the number of patients has gradually increased, which has evolved into a common chronic disease that poses a threat to children's health. In addition, with the rise of people's awareness of the role of vitamins, more and more families are aware of the important role of vitamins in the growth and development of children, such as vitamin A is important in regulating neurotransmitters and autoimmune responses in the brain; Vitamin D plays a key role in both nerve cell differentiation and gene expression regulation in the brain. So, is the appearance of tic disorders related to an imbalance of various vitamins? This academic paper comprehensively reviews the latest research progress on the relationship between the etiology of tic disorders and the content of vitamins A and D, aiming to provide scientific support for the medical diagnosis and treatment strategies of tic disorders, and improve readers' understanding of vitamin function.

Keywords

Tic Disorders, Vitamin A, Vitamin D, Pathogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抽动障碍(tic disorders, TD)是一种在整个生命周期中都容易发病的神经发育障碍性疾病(neuro developmental disorders, NDDs), 其主要的临床表现是身体某一部位的肌肉或肌肉群会突然、不受控制地、迅速且不规律地进行收缩活动[1], 如眨眼、挤鼻、耸肩、甩手、清嗓子、异常发声等, 主要表现为运动性抽动和/或发声型抽动, 其种类繁多, 常常因为压力、焦虑、被提醒、愤怒、惊慌等不良情绪而变得更加严重。TD 在学前及学龄期更为常见, 尤其是在 4~8 岁之间, 他们的平均期大约是 6 岁。部分患者可能会一直患病, 直至他们长大成人。男性的患病风险相对于女性要高, 其患病比例大致落在 3~4.1 的范围内[2]。

《美国精神障碍诊断统计手册第 5 版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)将 TD 分为暂时性抽动障碍(provisional tic disorder, PTD)、慢性运动和/或发声抽动障碍(chronic tic disorder, CTD)、Tourette 综合征(Tourette syndrome, TS)这 3 种临床类型。据国内外最新的流行病学统计, 目前在中国, 暂时性 TD、慢性 TD 和 Tourette 综合征的患病率分别大约是 1.2%、0.9%和 0.4% [3], 呈现逐年增高的趋势。TD 患儿常并发多种其他精神神经类疾病, 例如, 存在注意缺陷多动障碍(ADHD)、强迫性障碍(ODC)、睡眠障碍、学习困难、暴怒发作等[3] [4], 根据统计数据, 超过半数的 TD 患者会出现 1 种精神或行为障碍, 大约 80%的 TS 患儿会患有 1 种或 2 种精神或行为障碍, 而大约 30%的患者会有 3 种行为障碍, 其中 ADHD 是最常见的一种[2], 严重影响了儿童生长发育、学习、社会适应、个性和心理素质的健康发展。

TD 近些年在中国的发病率呈现增长态势, 它已逐渐成为严重威胁儿童健康成长的长期疾病之一, 但是对于 TD 的确切病因和其病理生理机制, 现在我们尚未有确切的认识。随着科学技术的发展, 人们逐渐认识到维生素 A、D 在儿童神经发育过程中的重要地位, 如: VA 与胚胎时期神经系统发育、脑内神经递质的产生以及自身免疫系统调节之间的联系; VD 与神经营养因子及脑内基因表达调控之间的关系等。那么, 维生素 A、D 与抽动障碍之间是否存在联系, 胚胎时期缺乏脂溶性维生素是否会导致自身易患抽动障碍? 这篇文章的目的是对 TD 的发病机制的最新研究成果进行概述, 并对维生素 A、D 与 TD 的相关

性研究进展进行回顾,旨在加深大家对于 VA、VD 对 TD 产生的关键作用的理解,并为 TD 患者的临床诊断和治疗提供坚实的理论支撑。

2. 抽动障碍的病因研究

2.1. 抽动障碍的遗传基础

TD 是一种遗传度高达 0.77 的遗传类疾病[1],目前大多学者观点是 TD 为常染色体不完全显性遗传的多基因遗传相关类疾病[5]。随着现代遗传学检测技术从最初的家族研究和连锁分析演变到如今的全外显子测序和全基因组测序,与 TD 发病有关的基因位点的发现数量也在不断增加。最新的科学探究显示,多巴胺 D2 受体编码基因的过量甲基化[6]和多巴胺转运体 mRNA 的低水平表达[7]都有可能导致 TS 患病的风险增加。Hildonen 等[8]研究者实验性研究,他们发现与健康人体相比,TD 患者中编码 5 羟色胺转运体基因 SLC6A4 mRNA 的表达显著增强。另外,一项在对 13 个 TD 家族进行全外显子测序的研究结果也显示,SLC6A4 基因极有可能是触发 TD 发病的高风险基因[9]。在对小鼠进行 HDC 基因敲除后会诱导小鼠产生类似抽动的神经精神行为异常的研究中证实组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)基因突变在 TS 的遗传性中起重要作用[10]。学者 Alden Y. Huang 等人[11]明确了 NRXN1 和 CNTN6 为 2 个 TS 的风险基因。单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA)在 5-HT、NE 和 DA 的形成和分解过程中扮演了关键角色,当小鼠的 MAOA 基因被敲除时,它们会自发地展现出明显的重复刻板反应[12]。Zhao 等[13]观察到可以编码钙黏蛋白的 CELSR3 基因是一个新的突变位点。

2.2. 神经解剖与生化

2.2.1. 神经解剖异常

现今,许多国际和国内的研究者都持有这样的观点:皮质-纹状体-丘脑-皮质(cortical-striatal-thalamic-cortical, CSTC)回路的解剖结构及功能失衡可能是 TD 发病的原因。2021 年一项 meta 分析结果显示,TD 患儿的两侧额下回容积有所减少,而小脑、右侧纹状体以及两侧丘脑的容积则有所增加[14]。Jackson 等[15]提出 TS 与两侧眼眶内额叶皮质内灰质体积显著减小相关。有研究对 TS 患者的脑局部血流进行了成像检测,结果发现轻至中度 TS 患者在额叶皮质区域存在血液供应不充分的情况[16]。运用功能核磁共振成像进行大量脑网络分析研究报道了 TS 患者在基底神经节、感觉运动区和额顶叶网络功能连接间的 FC 改变,并且发现 TS 患者脑岛时间变异性与抽动的严重程度之间呈正相关[17]。国内的研究也揭示,患儿的左侧丘脑和右侧尾状核的 ADC 值与抽动的程度有着正相关关系;右丘脑中的 FA 指数与抽动的严重性之间存在负向关联[18]。这些研究数据都表明 TD 的出现可能与 CSTC 有关,但为了确认 TD 患者大脑中灰质体积的变化,还需要进行更广泛的样本研究。

2.2.2. 神经生化异常

1) 多巴胺(dopamine, DA)

DA 为中枢神经系统的一个重要兴奋性神经递质,它是由黑质神经元细胞释放出来的,主要通过黑质纹-状体信号通路和结节漏斗通路发挥功能,与躯体运动有着紧密的联系。关于 DA 与 TD 的病因,学者们提出了三种不同的假设:(1) DA 受体处于超敏感的激活状态;(2) 突触前出现了异常情况;(3) DA 能的神经元受到了过度的控制[17]。柯钟灵等[12]通过对表现出刻板行为的 TD 大鼠模型的研究,发现有特定的药物能够有效地减少大鼠的刻板表现,这些药物的潜在作用可能与 DAT 的表达以及脑中 DA 的代谢失常有关。2018 年 Zhang 等[19]研究提出天麻素可诱导大鼠纹状体 DA 含量下降进而使其体内的 DA 水平趋于正常。佟朋员等[20]国内研究员观察到,抽动障碍的小鼠模型在服用中药文静汤后,其大脑中的 DA 含量有所下降,这导致多巴胺转运体(DAT)的转运效率上升,进而抑制了过度活跃的 DA 能神经元的功

能, 最终有助于缓解抽动的症状。

2) 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)

NE 在人体中参与调控学习、情绪、注意力等功能, 帮助稳定中枢神经递质的动态平衡, 但目前去甲肾上腺素对于抽动障碍的产生缺乏强有力的证据。有些学者持有观点认为 TD 与中枢 NE 能系统的过度活跃是相关的。有研究资料表明, TD 患者的前额皮质区 NE α 2 受体的数量显著上升, 使用可乐定可以抑制 NE 系统的活动, 减少 NE 的释放, 从而缓解抽动症状[21]。也有部分研究与此持对立态度。梁雪等[22]人的研究揭示, 抽动障碍模型的小鼠大脑组织中 NE 含量显著下降, 但在接受健脾宁神颗粒治疗后, 其脑组织的 NE 含量显著上升。去甲肾上腺素与 TD 的关系仍需进一步试验研究明确。

3) 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)

5-HT 在从缝核发出之后, 会广泛地投射到大脑内部, 例如皮质、纹状体和黑质等部位, 其在大脑中的代谢过程可能会对人体的精神和行为活动产生影响。现阶段, 一些学者如 He JL [23]持有观点, 即 TD 的患病与 5-HT 大脑内的数量下降有关。一些学者采用了 5-HT 受体激动剂: 2,5 二甲氧基 4 碘苯 2 氨基丙烷(2,5 dimethoxy 4 iodophenyl 2 aminopropane, DOI)来构建小鼠实验模型, 这些小鼠展示为持续的头部抽动和舔食前爪的行为模式[12]。而于京虎等[24]发现抽动障碍患者外周 5-HT 含量明显增高, 经阿立哌唑与硫必利治疗后患儿的外周 5-HT 含量明显降低, 且阿立哌唑不良反应总发生率更低。有一小部分人持有观点, 他们不能确证外周血中的 5-HT 与中枢神经系统的精神效应之间有直接的关联, 因此其与 TD 的发病并没有直接的联系[25]。从总体上看, 5-HT 的含量与 TD 的发病之间的联系还存在许多不同的观点, 这需要进行进一步的大规模研究来加以证实。

2.3. 感染与免疫

在 1998 年, 有国外学者首次提出“PANDAS”概念[26], 即 A 组链球菌(Group A Streptococcus, 简称 GAS)的感染导致了与之相关的儿童自身免疫性神经精神疾病。关于 PANDAS 的致病原理: 部分儿童在遭受 GAS 感染时, 会通过他们的免疫系统产生专门针对 GAS 的抗体。受自身交叉免疫反应作用, 这些抗体会产生一种被称为抗基底神经节抗体(anti-basal ganglion antibody, ABGA)的物质, 这一过程对大脑基底神经节产生伤害, 并进一步诱发 TD 的形成[27]。陈会等[28]发现抽动障碍患者较对照组可表现出高 GAS 感染频率、高的抗链球菌抗体滴度(ASO)和高抗基底神经节抗体滴度(ABGA)。此外, 随着研究发现, TD 的产生与免疫紊乱的联系逐渐被发现。T 淋巴细胞及其亚群的免疫平衡失调可能与儿童抽动障碍的产生有关系[29]。于京虎等[24]学者应用阿立哌唑与硫必利治疗抽动障碍的研究中发现, 治疗后两组患儿 CD3+、CD3+/CD4+、CD4+/CD8+值均上升, 且阿立哌唑组上升更明显($P < 0.05$)。Leckman 等[30]研究人员观察到, 白细胞介素-12 (IL-12)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在 TD 儿童体内的水平远超对照组, 两者对比在统计上具有显著意义。进一步的研究还发现, 患儿处于疾病急性加重期时体内 IL-12 和 TNF- α 的水平都高于缓解期, 这意味着 TD 的发生可能与 T 细胞活性相关的细胞因子水平和固有免疫反应存在某种联系。Kawikova 等[31]研究显示 CD4+等调节性 T 淋巴细胞数量在 TD 患儿与健康儿童之间比较有统计学意义, 并且调节性 T 淋巴细胞数量在病情严重程度不同的 TD 患儿之间对比也存在差异。刘守娟等[29]发现 TD 患儿的自身抗体(抗核抗体)水平呈上升趋势, 同时血清中 TIgE 和 sIgE 的阳性检出率也明显增加, 这些都暗示着 TD 患儿体内可能存在细胞免疫功能失调的问题。

2.4. 社会心理因素

抽动障碍是一类复杂的精神心理行为疾病, 社会心理因素是其发病原因的重要因素之一。已有研究证实, TD 患儿在处于消极状态如紧张、焦虑、压力、疲劳、被过度关注等、某些躯体疾病或其他应激情

况下症状发作出现频率较高,处于放松、睡眠时等积极状态时症状减轻或完全消失[17][32]。Quast 等[33]发现 TS 患儿运动抽动严重程度与患儿情绪调节和一般社会功能调节呈负性相关。家庭因素同样不可忽视,Chutko 等[34][35]发现高学历的父母对于孩子的期望要求会更高,导致孩子更易产生消极情绪和异常行为进而产生或加重抽动行为。对于已确诊的患儿进行正确向上的行为引导、建立儿童自信心等辅助治疗后可以较好地改善患儿抽动症状[36]。由此可见 TD 患儿患病的严重程度与精神心理因素具有密切关联。

2.5. 其他

相关研究表明,抽动障碍的出现与其母亲在怀孕期间和围产期的各种风险元素存在一定的关联性[32]。有研究资料表明,母亲在围产期间经历的各种不良情况,如剧烈的孕吐、新生儿出生低体重、多种分娩相关并发症,以及低阿氏评分的出生等,都被认为会增加抽动障碍的发病率[37]。在怀孕期间吸烟的孕妇可能会使胎儿暴露于体内的尼古丁中,进而影响胎儿的大脑神经递质功能以及突触发育,从而提高患 TD 的可能性[38]。还有学者认为母体自身免疫性疾病可能与 TS 发病相关[39],即母体自身免疫可激活胎儿小胶质细胞或改变子宫内神经发育脆弱性和/或免疫基因的转录,增加神经发育问题的可能性。锌、铁、铜、铅等众多微量元素与多巴胺、 γ -氨基丁酸、去甲肾上腺素和乙酰胆碱在生物合成和功能上有着密切的关联,这些微量元素的失衡可能会导致多种神经递质的不正常反应,进而触发 TD 的形成[40]。

3. 维生素 A、D 与抽动障碍

VA 是对人体至关重要的营养成分之一,它是一种脂溶性维生素,是一种具有全反式视黄醇活性的衍生物。体内存在视黄醇、视黄醛、视黄酸(RA)这三种形态,而 RA 的生物活性最高,RA 在人体主要通过其异构体:全反式视黄酸(ATRA)发挥生物学作用[41]。经过体外处理的 ATRA 可以被应用于小鼠胚胎干细胞,使其转化为 GABA 能神经元。在生命的早期成长阶段,前脑、后脑以及脊髓神经祖细胞均由多能胚胎干细胞系列(即 NT2)细胞分化而来,而 ATRA 可以参与调节诱导过程,而且这些 NT2 细胞可以展示出 GABA 功能和谷氨酸的表型特点[42]。说明 VA 在生命最早期就开始参与调控神经发育。作为 VA 的生物活性的代谢物,RA 通过维甲酸受体(RAR)所介导的信号传递路径,来调节其下游目标基因的转录活性。RA 受体家族有两种类型:维甲酸受体(RAR)和维甲酸 X 受体(RXR)。在每一个系列中,均有 α 、 β 和 γ 三个同工型都会展现其生物活性。维甲酸类核受体二聚体的 DNA 连接区域与多种目标基因的 DNA 进行结合,导致 RAR/RXR 二聚体的多种类型表达,并涉及多个生物学调节机制。色氨酸羟化酶(TpH)亚型 1 包含 RAR γ 的假定结合位点,而 TpH 是 5-HT 已知形成过程中的重要的速率限制酶之一,进而影响 5-HT 的生成[43]。VA 与 DA 也存在一定的关联。陈丽娜等[44]发现在 VA 缺乏的新生大鼠中脑内的 RA 受体 mRNA 表达水平越低,D2R 的 mRNA 表达也就越低。这些发现验证了 RA 对 D2R 的表达具有一定调节功能,同时多巴胺的失衡也是导致抽动障碍生成的关键因素之一。

VA 又被称为“抗炎维生素”,其可以参与调节机体的免疫调控,目前针对 VA 与抽动障碍病因之间联系的研究主要集中在 T 淋巴细胞亚群、细胞因子等方面。张轩、乔慧娟等[45][46]提出 ATRA 可促进效应 CD8⁺ T 细胞分化,也可影响肠道黏膜 CD4⁺ T 细胞表达和迁移,同时 ATRA 依据体内微环境调节促进 CD4⁺、CD25⁺初始 T 细胞向 Foxp3⁺ 诱导调节性 T 细胞分化,ATRA 被认为是转化生长因子- β (TGF- β)的核心调控器,它能够抑制 IL-6 继续引导促炎细胞 Th17 的生成,进而调控 T 细胞子群和促炎及抗炎的免疫平衡,确保内部环境的稳定。潘筱等[47]对 71 名反复呼吸道感染的学龄前儿童和 71 名健康儿童进行了比较研究。结果显示,VA 缺乏的儿童中 IFN- γ 和 IL-2 因子的分泌量较健康儿童明显减少,而 IL-10 和 IL-4 因子的分泌则显著增加,从而引发体内 T 淋巴细胞和细胞因子的失衡问题。肖春盈[48]他的

团队通过研究揭示, TD 和儿童的血清 VA 浓度大幅下降, 而 VA 缺失的儿童抽动障碍的发病率则明显攀升。然而, 血清 VA 水平与 TD 儿童的症状严重性之间并无显著的相互关联, 结果与侯成等[39]结果大致相似。这些都证实了 VA 可以通过调节脑内神经递质、细胞及体液免疫等途径可能与抽动障碍有关联。

维生素 D 作为一种脂质的神经类固醇化合物, 它是几种受体广泛分布在全身的必需营养素之一。在人体中, 维生素 D 主要以两种形式存在: 麦角钙化醇(维生素 D₂)和胆钙化醇(维生素 D₃), 这两种物质统称为 VTD。胆固醇可以从我们的日常饮食中获取。在皮肤上, 它会经过脱氢过程生成 7-脱氢胆固醇, 并在紫外线的照射下转变为维生素 D₃。维生素 D₃ 在血浆中与结合蛋白结合, 然后被运输到肝脏。在肝脏微粒中, 25-羟化酶的作用下, 它会生成 25 羟基 D₃, 并通过肾脏的 1 α -羟化酶进行代谢, 最终转化为活性最强的 1 α 25-二羟基维生素 D₃ [49] [50]。

VTD 与维生素 D 受体(VDR)结合发挥其生物学作用, 研究显示: VDR 在前额皮层、扣带回、海马、丘脑、黑质和下丘脑等多个人脑部位, 以及大鼠的脑部其他不同区域都有广泛的表达[51]。VDR 与维甲酸 X 受体(RXR)结合后生成 VDR-RXR 异源二聚体复合物, 此复合物与某些指定的 DNA 序列中的 VDRE(即维生素 D 反应单元)结合起来, 从而调控免疫相关基因的转录以及钙的代谢过程[52]。Cui 等[53]还发现 VDR 也广泛表达存在于人和大鼠黑质酪氨酸羟化酶阳性神经元的细胞核中, 在大鼠大脑发育早期就可检测出。Kesby 等[54]研究证实: 发育性维生素 D (DVD)缺乏导致儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)酶表达减低进而导致前脑多巴胺能表达降低, 表现为成年大鼠行为的长期变化。Sikoglu 等[55]给予双相情感障碍患者补充维生素 D₃ 后经磁共振波谱(MRS)检测发现大脑前扣带回皮质 GABA 水平较前明显增高。说明 VD 参与调节脑内神经递质的水平。

因此即使目前的研究还不能确定 VD 水平与 TD 发病的生理机制, 但仍提示了 VD 与 TD 具有一定程度的相关性。VD 具有作为免疫活性调节剂的可能性, 绝大多数固有免疫性和适应性免疫性系统的免疫细胞都有 VDR 表达。活性 VD 的功能可以抑制编码 Th1 细胞因子以及 Th17 细胞因子的基因的转录活动, 进而促成 C4 + T 细胞向调节性 T 细胞(Treg)或者 Th2 细胞的转变[56]。卞秋翔等[57]对 50 例抽动障碍的患者和 50 例健康儿童进行了深入研究, 研究结果显示, 观察组的 VA 和 VD 水平相较于对照组均有了显著的下降, 并且这种变化在统计上是显著的。此外, 对观察组使用维生素 AD 滴剂联合五维赖氨酸颗粒进行治疗 4 周后有效率达 78%, 这说明 VA 和 VD 的补充能够有效地缓解轻至中度的抽动症状。

4. 总结

维生素 A、D 在早期神经系统的成长、大脑中的神经递质调节以及人体的免疫反应中, 都可能对 TD 的产生和未来预后产生影响。现有的一些学者研究资料已经证明 TD 儿童与正常儿童在这类维生素的水平上存在显著的不同, 但要更深入地理解其作用机制以及 TD 的成因, 还需要进一步的研究来探索。临床医师需要更加关注脂溶性维生素的重要性, 主动预防和对相关疾病进行及时治疗, 从而为儿童的健康和成长提供坚实的支持。

参考文献

- [1] Gunduz, A. and Okun, M.S. (2016) A Review and Update on Tourette Syndrome: Where Is the Field Headed? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **16**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0633-x>
- [2] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识(2017 实用版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [3] Choi, S., Lee, H., Song, D. and Cheon, K. (2019) Population-Based Epidemiology of Pediatric Patients with Treated Tic Disorders from Real-World Evidence in Korea. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **29**, 764-772. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0050>
- [4] Oluwabusi, O.O. (2016) Tourette Syndrome Associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Impact of

- Tics and Psychopharmacological Treatment Options. *World Journal of Clinical Pediatrics*, **5**, Article 128. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.128>
- [5] 陈惠敏, 孙丹, 刘智胜. 儿童抽动障碍的遗传易感基因研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(4): 314-317.
- [6] Müller-Vahl, K.R., Loeber, G., Kotsiari, A., Müller-Engling, L. and Frieling, H. (2017) Gilles De La Tourette Syndrome Is Associated with Hypermethylation of the Dopamine D2 Receptor Gene. *Journal of Psychiatric Research*, **86**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.11.004>
- [7] Anyuan, L., Jijun, L., Zaiwang, L., Shuzhen, W., Fanghua, Q., Lin, Z., *et al.* (2010) Abnormal Expression of Dopamine and Serotonin Transporters Associated with the Pathophysiologic Mechanism of Tourette Syndrome. *Neurology India*, **58**, 523-529. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.68663>
- [8] Hildonen, M., Levy, A.M., Dahl, C., Bjerregaard, V.A., Birk Møller, L., Guldberg, P., *et al.* (2021) Elevated Expression of SLC6A4 Encoding the Serotonin Transporter (SERT) in Gilles De La Tourette Syndrome. *Genes*, **12**, Article 86. <https://doi.org/10.3390/genes12010086>
- [9] Cao, X., Zhang, Y., Abdulkadir, M., Deng, L., Fernandez, T.V., Garcia-Delgar, B., *et al.* (2021) Whole-Exome Sequencing Identifies Genes Associated with Tourette's Disorder in Multiplex Families. *Molecular Psychiatry*, **26**, 6937-6951. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01094-1>
- [10] Xu, L., Zhang, C., Zhong, M., Che, F., Guan, C., Zheng, X., *et al.* (2022) Role of Histidine Decarboxylase Gene in the Pathogenesis of Tourette Syndrome. *Brain and Behavior*, **12**, e2511. <https://doi.org/10.1002/brb3.2511>
- [11] Huang, A.Y., Yu, D., Davis, L.K., Sul, J.H., Tsetsos, F., Ramensky, V., *et al.* (2017) Rare Copy Number Variants in NRXN1 and CNTN6 Increase Risk for Tourette Syndrome. *Neuron*, **94**, 1101-1111.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.010>
- [12] 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.
- [13] Zhao, X., Wang, S., Hao, J., Zhu, P., Zhang, X. and Wu, M. (2020) A Whole-Exome Sequencing Study of Tourette Disorder in a Chinese Population. *DNA and Cell Biology*, **39**, 63-68. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.4746>
- [14] Hestmark, L., Heiervang, K.S., Pedersen, R., Hansson, K.M., Ruud, T. and Romøren, M. (2021) Family Involvement Practices for Persons with Psychotic Disorders in Community Mental Health Centres—A Cross-Sectional Fidelity-Based Study. *BMC Psychiatry*, **21**, Article No. 285. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03300-4>
- [15] Jackson, S.R., Sigurdsson, H.P., Dyke, K., Condon, M. and Jackson, G.M. (2021) The Role of the Cingulate Cortex in the Generation of Motor Tics and the Experience of the Premonitory Urge-to-Tic in Tourette Syndrome. *Journal of Neuropsychology*, **15**, 340-362. <https://doi.org/10.1111/jnp.12242>
- [16] Kataoka, Y., Kalanithi, P.S.A., Grantz, H., Schwartz, M.L., Saper, C., Leckman, J.F., *et al.* (2009) Decreased Number of Parvalbumin and Cholinergic Interneurons in the Striatum of Individuals with Tourette Syndrome. *Journal of Comparative Neurology*, **518**, 277-291. <https://doi.org/10.1002/cne.22206>
- [17] 孙丹, 辛莹莹, 钱乔乔. 儿童抽动障碍病因与发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(4): 262-265.
- [18] 贾倩芳, 李习婉, 李沙沙, 等. 儿童抽动障碍弥散张量成像技术成像特点与耶鲁抽动严重程度量表评估的相关性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(8): 586-590.
- [19] Zhang, F. and Li, A. (2015) Dual Restoring Effects of Gastrodin on Dopamine in Rat Models of Tourette's Syndrome. *Neuroscience Letters*, **588**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.051>
- [20] 白晓红, 佟朋员, 刘芳, 刘焯. 文静汤对抽动障碍模型小鼠脑内多巴胺系统的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(6): 898-903.
- [21] Egolf, A., and Coffey, B.J., (2014) Current Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Tourette Syndrome. *Drugs of Today*, **50**, 159-179. <https://doi.org/10.1358/dot.2014.50.2.2097801>
- [22] 梁雪, 李会影, 高佳, 于映霞. 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.
- [23] He, J.L., Mikkelsen, M., Huddleston, D.A., Crocetti, D., Cecil, K.M., Singer, H.S., *et al.* (2021) Frequency and Intensity of Premonitory Urges-to-Tic in Tourette Syndrome Is Associated with Supplementary Motor Area GABA⁺ Levels. *Movement Disorders*, **37**, 563-573. <https://doi.org/10.1002/mds.28868>
- [24] 于京虎, 王可, 王震. 阿立哌唑与硫必利对抽动障碍患儿疗效及 T 淋巴细胞亚群、神经递质的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(2): 442-445.
- [25] 赵春玲, 李蕾华. 中药熄风祛痰汤治疗小儿多发性抽动症 60 例[J]. 中医儿科杂志, 2006, 2(1): 33-34.
- [26] Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A.J., Perlmutter, S., *et al.* (1998) Pediatric Autoimmune

- Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases. *American Journal of Psychiatry*, **155**, 264-271. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264>
- [27] 侯成, 杨召川, 刘秀梅, 等. 血清维生素 A、维生素 D 与抽动障碍症状严重程度、临床类型的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(4): 308-314.
- [28] 陈会, 钟佑泉, 何志旭, 等. 链球菌感染相关的自身免疫反应与儿童抽动障碍的临床血清学研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2009, 5(2): 146-150.
- [29] 刘守娟. 儿童抽动障碍与细胞免疫功能关系的分析[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.
- [30] Leckman, J.F., Katsoyich, L., Kawikova, I., Lin, H., Zhang, H., Krönig, H., *et al.* (2005) Increased Serum Levels of Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Tourette's Syndrome. *Biological Psychiatry*, **57**, 667-673. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.004>
- [31] Kawikova, I., Leckman, J.F., Kronig, H., Katsoyich, L., Bessen, D.E., Ghebremichael, M., *et al.* (2007) Decreased Numbers of Regulatory T Cells Suggest Impaired Immune Tolerance in Children with Tourette Syndrome: A Preliminary Study. *Biological Psychiatry*, **61**, 273-278. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.012>
- [32] 潘雪芸. 维生素 A、D 水平与抽动障碍及其共患注意缺陷多动障碍的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2023.
- [33] Quast, L.F., Rosenthal, L.D., Cushman, G.K., Gutiérrez-Colina, A.M., Braley, E.I., Kardon, P., *et al.* (2019) Relations between Tic Severity, Emotion Regulation, and Social Outcomes in Youth with Tourette Syndrome. *Child Psychiatry & Human Development*, **51**, 366-376. <https://doi.org/10.1007/s10578-019-00948-8>
- [34] Chutko, L.S., Surushkina, S.Y. and Anisimova, T.I. (2018) Emotional Disorders in Adolescents with Tourette's Syndrome and in Their Mothers. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **118**, 56-59. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811156>
- [35] 刘秀勤, 李韵, 杨丽容, 朱惠娟. 抽动障碍患儿一级亲属焦虑特点及对患儿焦虑情绪的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(10): 892-895.
- [36] Doja, A., Bookwala, A., Pohl, D., *et al.* (2018) Relationship between Physical Activity, Tic Severity and Quality of Life in Children with Tourette Syndrome. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent*, **27**, 222-227.
- [37] Scharf, J.M., Yu, D., Mathews, C.A., Neale, B.M., Stewart, S.E., Fagerness, J.A., *et al.* (2012) Genome-Wide Association Study of Tourette's Syndrome. *Molecular Psychiatry*, **18**, 721-728. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.69>
- [38] Ayubi, E., Mansori, K. and Doosti-Irani, A. (2021) Effect of Maternal Smoking during Pregnancy on Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders among Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology Science*, **64**, 1-12. <https://doi.org/10.5468/ogs.20252>
- [39] 侯成. 抽动障碍患儿血液中脂溶性维生素水平与临床意义分析[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [40] 杨艺, 陈全景, 张斌强. 微量元素与儿童抽动障碍关系的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(2): 226-228+236.
- [41] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [42] Kin Ting Kam, R., Deng, Y., Chen, Y. and Zhao, H. (2012) Retinoic Acid Synthesis and Functions in Early Embryonic Development. *Cell & Bioscience*, **2**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-2-11>
- [43] Guo, M., Zhu, J., Yang, T., Lai, X., Liu, X., Liu, J., *et al.* (2018) Vitamin a Improves the Symptoms of Autism Spectrum Disorders and Decreases 5-Hydroxytryptamine (5-HT): A Pilot Study. *Brain Research Bulletin*, **137**, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.001>
- [44] 陈丽娜, 李廷玉, 瞿平, 刘友学. 维生素 A 缺乏对初生大鼠脑发育的影响[J]. 营养学报, 2002, 24(4): 363-367.
- [45] 张轩, 侯静, 曹海霞, 李志琴, 马艳艳. 维生素 A 与儿童呼吸道感染关系的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1980-1985.
- [46] 乔丽娟, 高惠英. 维甲酸和维甲酸受体信号传导在自身免疫病的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(11): 782-786.
- [47] 潘筱. 学龄前反复呼吸道感染儿童维生素 A 水平与免疫功能变化研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35): 6241-6243.
- [48] 肖春盈. 慢性抽动障碍和妥瑞综合征儿童维生素 A 和维生素 D 营养状况的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [49] 张寒. 维生素 D 受体基因多样性对抽动秽语综合征发展的影响[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [50] Kamen, D.L. and Tangpricha, V. (2010) Vitamin D and Molecular Actions on the Immune System: Modulation of Innate and Autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine*, **88**, 441-450. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0590-9>
- [51] Bos-Veneman, N.G.P., Olieman, R., Tobiasova, Z., *et al.* (2010) Altered Immunoglobulin Profiles in Children with

- Tourette Syndrome. *Brain Behavior and Immunity*, **25**, 532-538.
- [52] Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C. and Mathieu, C. (2010) Vitamin D: Modulator of the Immune System. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**, 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- [53] Cui, X., Pelekanos, M., Liu, P.-., Burne, T.H.J., McGrath, J.J. and Eyles, D.W. (2013) The Vitamin D Receptor in Dopamine Neurons; Its Presence in Human Substantia Nigra and Its Ontogenesis in Rat Midbrain. *Neuroscience*, **236**, 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.035>
- [54] Kesby, J.P., Turner, K.M., Alexander, S., Eyles, D.W., McGrath, J.J. and Burne, T.H.J. (2017) Developmental Vitamin D Deficiency Alters Multiple Neurotransmitter Systems in the Neonatal Rat Brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **62**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.07.002>
- [55] Sikoglu, E.M., Navarro, A.A.L., Starr, D., Dvir, Y., Nwosu, B.U., Czerniak, S.M., *et al.* (2015) Vitamin D3 Supplemental Treatment for Mania in Youth with Bipolar Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **25**, 415-424. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0110>
- [56] Szymczak, I. and Pawliczak, R. (2016) The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scandinavian Journal of Immunology*, **83**, 83-91. <https://doi.org/10.1111/sji.12403>
- [57] 卞秋翔, 蒋本斌, 田万通, 陈德勇. 维生素 A、D 及五维赖氨酸颗粒在抽动障碍儿童中的应用价值[J]. 河北医药, 2020, 42(23): 3601-3604.