

# 儿童抽动障碍与过敏性疾病相关性的研究进展

林浩吉

成都中医药大学, 临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

## 摘要

儿童抽动障碍(Tic Disorder)和过敏性疾病是两种在儿童群体中较为常见的神经和免疫系统相关的疾病。尽管尚未发现过敏性疾病与抽动障碍之间的直接因果关系,但一些研究表明,过敏性鼻炎、过敏性皮肤症状和过敏性结膜炎等过敏反应与抽动障碍有关,然而,这些结果仅表明两者之间存在相关性,而不是因果关系。因此,需要更多的研究来确定两者之间的确切关系。通过对最新的临床研究和神经免疫学领域的进展进行全面回顾,本论文系统地总结了儿童抽动障碍和过敏性疾病的相互影响。

## 关键词

抽动障碍, 过敏性鼻炎, 儿童, 共患病

# Research Progress on Investigating the Correlation between Childhood Tic Disorders and Allergic Diseases

Haoji Lin

School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Nov. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Tic disorders and allergic diseases are prevalent neurologic and immune system-related conditions in children. While a direct cause-and-effect link between allergic diseases and tic disorders remains elusive, research indicates a correlation between tic disorders and allergic reactions like allergic rhinitis, allergic skin symptoms, and allergic conjunctivitis. It's important to note that these findings suggest an association, not causation. Consequently, further research is required to establish the exact nature of the relationship between the two. This paper provides a comprehensive

review of the reciprocal impact between children's tic disorders and allergic diseases, drawing from the latest clinical research and advancements in neuroimmunology.

## Keywords

Tic Disorders, Allergic Rhinitis, Children, Comorbidity

Copyright © 2023 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

儿童抽动障碍(Tic Disorders, TD)是起病于儿童或青少年时期的一种神经精神障碍性疾病,以不自主、反复、突发、快速、重复、无节律性的一个或多个部位运动抽动和(或)发声抽动为主要特征[1]。临床表现以运动性抽动和发声性抽动为临床核心症状,运动性抽动表现为不自主的肌肉抽动,具体表现为挤眉、眨眼、咧嘴、耸鼻等;发声性抽动表现为异常的发音,如喉中吭吭、咯咯声等。过敏性疾病源于机体与致敏物质(即过敏原)接触而引发的过敏或变态反应,涵盖了如哮喘、过敏性鼻炎、荨麻疹、特应性皮炎以及过敏性肠炎等疾病。有研究表明,TD患儿可能同时共患有一种或多种不同亚型的过敏性疾病——过敏性鼻炎[2]、哮喘[3]、结膜炎[4]等,另外还常合并强迫症[5]、注意缺陷多动障碍[6]、睡眠障碍[7]等。近年来,随着抽动障碍发病率的逐年增加,且较多患儿常常合并过敏性疾病,越来越受到学者的关注,然而,儿童抽动障碍合并过敏性疾病的发病机制尚未完全阐明,临床治疗方案有待进一步完善。本文通过对近年来国内外抽动障碍与过敏性疾病相关性研究进展进行综述,以期临床抽动障碍合并过敏性疾病治疗提供新的思路。

## 2. 儿童抽动障碍概述

儿童抽动障碍(TD)是一种神经发育性疾病,其主要特征是患儿在不自主的情况下表现出突然而短暂的运动(抽动)或声音(发声)症状。这些症状通常开始于儿童时期,多在5至10岁之间首次显现。根据抽动障碍和心理疾病的诊断统计手册(第五版(DSM-5))中将抽动症分为3大类:短暂性抽动障碍(Provisional Tic Disorder, PTD)、慢性抽动障碍(Chronic Motor or Vocal Tic Disorder, CTD)和抽动秽语综合征(Tourette's Syndrome, TS) [8]。由于不自主的抽动动作和声音,患有抽动障碍的儿童可能在社交互动中感到困扰。目前流行病学研究表明,在中国的儿童中,抽动障碍(TD)也是一种相当普遍的神经精神疾病[9]。目前我国有20%以上的人群处于0~18岁年龄段,估算近1000万儿童和青少年患TD [10]。现代医学普遍认为,抽动障碍(如Tourette综合症)的发病机制与以下几个因素有关:遗传[11]、神经生化[12]、免疫[13]、社会环境[14]。一些研究表明,抽动障碍可能与免疫系统的异常活动有关。免疫系统的过度激活或炎症可能会影响神经系统的功能[15]。

## 3. 过敏性疾病概述

过敏性疾病又称变态反应性疾病,是机体对致敏物质(过敏原)的过敏反应或变态反应所致的疾病,包括哮喘、过敏性鼻炎、荨麻疹、特应性皮炎和过敏性肠炎等。过敏性疾病种类繁多,病情复杂,其治疗也比较困难,是医学研究领域的一项难题。当前公认的过敏性疾病的主要的发病机制是过敏反映的炎症

是由 2 型辅助性 T 细胞(Type2 Helper T cell, Th2)所引发的。即由 II 型免疫反应引起的, 导致产生 II 型细胞因子, 包括如 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等。当机体暴露于过敏原时, 激活树突状细胞(DCs)引导 T 细胞朝向 Th2 细胞分化方向发展, 从而引发 II 型细胞因子的释放, 这一过程会刺激 IgE 生成, 引起嗜酸性粒细胞等细胞的聚集, 最终诱发过敏性炎症的发生[16] [17]。过敏性疾病属于常见的多基因病, 其病理发展受到基因、环境以及免疫等多个因素的综合影响。在这一疾病的发病机制中, 免疫调节的紊乱被认为是主要因素[18]。

#### 4. 儿童抽动障碍和过敏性疾病的相关性

一项临床研究表明, 儿童抽动障碍的发生与过敏性疾病存在关联, 过敏性疾病可能是导致抽动障碍发生的重要危险因素之一[19]。抽动障碍患儿血清结果常常显示为 CD8<sup>+</sup>水平较高, CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较低的免疫耐受降低或免疫抑制增强[20]。张玉子等人[21]的研究显示在同时考虑所有 4 种过敏性疾病的模型中, 患有过敏性鼻炎的受试者表现出 TS 风险的两倍(校正 OR = 2.18, 95% CI 1.83~2.59), 数据显示过敏性疾病与 TS 之间存在显著相关性。一项系统评价和荟萃分析为过敏与 TD 之间的联系提供了强有力的证据: 过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、湿疹或食物过敏和抽搐障碍之间的关联具有较大的效应量(OR > 2) [22]。

#### 5. 过敏性疾病与抽动障碍发生的可能因素

##### 5.1. 感染因素

一项临床研究表明肺炎支原体感染可能会影响 TD 的抽搐严重程度, 或者抽搐更严重会增加感染风险[23]。研究发现, 与对照组相比, TD 患者肺炎支原体抗体滴度显著升高[24]。据报道, 感染可能促进免疫激活, 通过对中枢神经系统的直接影响来增强行为改变, 例如通过细胞因子[25]。或抗体等方式。Daniela 等人认为 TD 感染和免疫异常的发生机制在于感染因子和免疫参数可能通过色氨酸分解代谢影响神经递质平衡[26]。以上研究均认为, 儿童 TD 的发生及严重程度可能与病原体感染相关。

##### 5.2. 免疫因素

研究表明, 免疫调节紊乱可能与儿童 TD 的发病机制有关。TD 和过敏性疾病均表现为白细胞介素和肿瘤坏死因子(TNF)等炎症指标异常[19]。免疫系统失调被认为在 TD 中起作用, 其机制可能涉及功能失调的神经免疫串扰, 最终导致控制不同 TD 临床表现以及行为和情绪损伤的大脑通路的成熟度改变[27]。血清中免疫球蛋白 E (IgE) I 型超敏反应中具有关键性作用, 一项研究表明 6~9 岁抽动障碍儿童的总 IgE 水平明显高于正常儿童, IgE 升高会刺激机体产生大量细胞因子, 导致免疫病理损伤, 从而引起抽动障碍[28]。

##### 5.3. 遗传与神经生化因素

目前的研究指出, TD 的发病可能与多种神经系统相关的基因异常有所关联, 其中涉及到多巴胺受体、谷氨酸能以及血清素能等因素等。这一发现强调了神经系统基因的多样性在 TD 发病机制中的作用。多巴胺受体、谷氨酸能、血清素能等基因的异常可能导致神经系统功能紊乱, 为 TD 的发展提供了潜在的分子基础[29]。生命早期的环境暴露与过敏和神经发育疾病的发展有关, 并且表观遗传机制传达了对环境因素的基因组适应[30] [31]。当前公认的 TD 病理生理机制中, 多巴胺、谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(Gama-Aminobutyric Acid, GABA)、乙酰胆碱等神经递质异常是重要机制。GABA 是主要的抑制性神经递质, 在 TD 的一项动物实验神经病理学研究中患有 TD 的大鼠中, 丘脑中 Glu 水平的增加和 GABA 水平

的降低导致 E/I 比值增加[32]。GABA 基因的参与也涉及到过敏反应，作为肺神经内分泌细胞产生的神经递质，GABA 在过敏性哮喘的免疫反应和杯状细胞生成中发挥作用[33]。在过敏反应中，白介素在炎症和免疫变态反应中的参与已经广为人知，然而，对于 TD 与白介素之间的研究却相对较少。研究结果表明，受试者的血清或基底神经节中农 IL 浓度发生了变化，同时与 TD 相关的 I-1 受体拮抗剂基因的比值也增加了[34]。研究表明，过敏性鼻炎的外周炎症信号或细胞因子(例如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF 和 IL-5、IL-13 和 IL-4)可以通过可能的“神经通路(嗅觉和三叉神经)”、“细胞通路”和“体液通路”进入中枢系统，引起大脑中的神经炎症、氧化应激和神经递质紊乱[35]。因此，可以推断出神经生化和炎症调节的一部分基因组与 TD 和过敏性疾病的发病之间存在关联，在致病基因和病理过程中，这些基因存在重叠。

## 6. 小结

近年来，对过敏性疾病与抽动障碍之间关系的研究逐渐引起了学术界的关注。本文通过综合分析现有的文献和研究进展，深入探讨了过敏性疾病与抽动障碍之间的潜在关联。在这篇论文中，我们回顾了过敏性疾病和抽动障碍的相关文献，并讨论了可能的机制。在研究过敏性疾病与抽动障碍之间的关系时，我们注意到一系列研究发现了两者之间的相关性。过敏性疾病患者似乎更容易出现抽动障碍的症状，这为我们提供了一个启示，即过敏性反应可能在抽动障碍的发展中扮演着一定的角色。尽管目前对于这种关系的理解还很有限，但是这种关系的发现为未来的研究提供了新的方向和思路。

## 参考文献

- [1] 张永明, 龚树辉. 中医药治疗儿童抽动障碍的研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(4): 133-137.
- [2] Yu, R.L., Wang, J., Wang, X.S., *et al.* (2023) Management of Allergic Rhinitis Improves Clinical Outcomes of Difficult-to-Treat Tic Disorders or Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Allergologie Select*, **7**, 191-197. <https://doi.org/10.5414/ALX400588E>
- [3] 王雅娟, 薛征. 抽动障碍合并过敏性疾病中西医病因病机研究进展[J]. 陕西中医, 2022, 43(11): 1654-1657.
- [4] Chen, L., Chen, X., Ke, N., Pi, L. and Liu, Q. (2020) Association between Allergic Conjunctivitis and Provisional Tic Disorder in Children. *International Ophthalmology*, **40**, 247-253. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01174-w>
- [5] La Bella, S., Scorrano, G., Rinaldi, M., *et al.* (2023) Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS): Myth or Reality? The State of the Art on a Controversial Disease. *Microorganisms*, **11**, Article No. 2549. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102549>
- [6] 王诗妍, 马丙祥, 李瑞星, 等. 儿童抽动障碍研究进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(4): 297-301.
- [7] Mi, Y., Zhao, R., Sun, X., *et al.* (2022) Sleep Disturbances and Sleep Patterns in Children with Tic Disorder: A Case-Control Study. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article ID: 911343. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.911343>
- [8] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 张道龙, 等, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [9] Fernandez, T.V., State, M.W. and Pittenger, C. (2018) Tourette Disorder and Other Tic Disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 147, Elsevier, Amsterdam, 343-354. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00023-3>
- [10] Zheng, Y. and Zheng, X. (2015) Current State and Recent Developments of Child Psychiatry in China. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, **9**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s13034-015-0040-0>
- [11] Robertson, M.M., Eapen, V., Singer, H.S., *et al.* (2017) Gilles de la Tourette Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 16097. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.97>
- [12] Tikoo, S., Cardona, F., Tommasin, S., *et al.* (2020) Resting-State Functional Connectivity in Drug-Naive Pediatric Patients with Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **129**, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.021>
- [13] 罗杰, 郑毅. Tourette 综合征免疫病因学研究进展[J]. 中国医刊, 2022, 57(9): 961-965.
- [14] Abdulkadir, M., Yu, D., Osiecki, L., *et al.* (2021) Investigation of Gene-Environment Interactions in Relation to Tic Severity. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **128**, 1757-1765. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02396-y>
- [15] Jiang, J., Chen, M., Huang, H., *et al.* (2022) The Aetiology of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder in Child-

- ren and Adolescents: A Comprehensive Systematic Review of Case-Control Studies. *Brain Sciences*, **12**, Article No. 1202. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091202>
- [16] Yazu, H., Shimizu, E., Sato, S., *et al.* (2021) Clinical Observation of Allergic Conjunctival Diseases with Portable and Recordable Slit-Lamp Device. *Diagnostics (Basel)*, **11**, Article No. 535. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030535>
- [17] Hamilton, J.D., Harel, S., Swanson, B.N., *et al.* (2021) Dupilumab Suppresses Type 2 Inflammatory Biomarkers across Multiple Atopic, Allergic Diseases. *Clinical & Experimental Allergy*, **51**, 915-931. <https://doi.org/10.1111/cea.13954>
- [18] 赵娟, 李永红, 方俊. miRNAs 在过敏性疾病中的作用[J]. 普洱学院学报, 2023, 39(3): 16-19.
- [19] 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.
- [20] 汪琼. 静心止动方治疗 TD 及其对 T 淋巴细胞亚群影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [21] Chang, Y.T., Li, Y.F., Muo, C.H., *et al.* (2011) Correlation of Tourette Syndrome and Allergic Disease: Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, **32**, 98-102. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e318208f561>
- [22] Straughen, J.K., Kozyrskyj, A.L. and Cassidy-Bushrow, A.E. (2023) Editorial: Allergic Diseases and Neurodevelopment. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1199467. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1199467>
- [23] Schnell, J., Bond, M., Moll, N., *et al.* (2022) *Mycoplasma pneumoniae* IgG Positivity Is Associated with Tic Severity in Chronic Tic Disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, **99**, 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.012>
- [24] Müller, N., Riedel, M., Blendinger, C., *et al.* (2004) *Mycoplasma pneumoniae* Infection and Tourette's Syndrome. *Psychiatry Research*, **129**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.10.012>
- [25] Leckman, J.F., Katsovich, L., Kawikova, I., *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>
- [26] Krause, D.L. and Müller, N. (2012) The Relationship between Tourette's Syndrome and Infections. *The Open Neurology Journal*, **6**, 124-128. <https://doi.org/10.2174/1874205X01206010124>
- [27] Liu, X., Wang, X., Zhang, X., *et al.* (2012) Allergic Diseases Influence Symptom Severity and T Lymphocyte Subgroups of Children with Tic Disorders. *Journal of Investigative Medicine*, **69**, 1453-1457. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-001788>
- [28] Liu, Y., Li, Y., Ma, X., *et al.* (2023) Comparative Analysis of Serum Total IgE Levels and Specific IgE Levels in Children Aged 6 to 9 Years with Tic Disorder and Normal Children. *BMC Pediatrics*, **23**, Article No. 399. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04233-5>
- [29] 张馨心, 李亚平. Tourette 综合征的遗传学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2711-2715.
- [30] Murrison, L.B., Brandt, E.B., Myers, J.B., *et al.* (2019) Environmental Exposures and Mechanisms in Allergy and Asthma Development. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1504-1515. <https://doi.org/10.1172/JCI124612>
- [31] DeVries, A. and Vercelli, D. (2015) Epigenetics in Allergic Diseases. *Current Opinion in Pediatrics*, **27**, 719-723. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000285>
- [32] Yu, J., Yao, X., Zhang, X., *et al.* (2023) New Insights of Metabolite Abnormalities in the Thalamus of Rats with Imidipropionitrile-Induced tic Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article ID: 1201294. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1201294>
- [33] Sui, P., Wiesner, D.L., Xu, J., *et al.* (2018) Pulmonary Neuroendocrine Cells Amplify Allergic Asthma Responses. *Science*, **360**, eaan8546.
- [34] Chou, I.C., Lin, H.C., Wang, C.H., *et al.* (2010) Polymorphisms of Interleukin 1 Gene IL1RN Are Associated with Tourette Syndrome. *Pediatric Neurology*, **42**, 320-324. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.01.006>
- [35] Mou, Y.K., Wang, H.R., Zhang, W.B., *et al.* (2021) Allergic Rhinitis and Depression: Profile and Proposal. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article ID: 820497. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.820497>