

# 儿童抽动障碍与变态反应性疾病相关性研究

张情梅 许白叶 王清海 王海岛 陈婷婷 陈 真

**摘要 目的** 探讨儿童抽动障碍(tic disorders, TD)与变态反应性疾病相关性分析。**方法** 纳入2018年6月~2020年6月于笔者医院儿科门诊就诊的3~14岁抽动障碍患儿共78例为研究对象;选择同期在笔者医院首次诊断变态反应性疾病患儿60例作为对照组,比较两组患儿血清特异性变应原及总IgE水平。同时针对抽动障碍患儿有无合并变态反应性疾病状态进行分组,所有抽动障碍患儿均选择一线药物进行干预治疗,合并变态反应性疾病状态患儿在一线药物治疗的基础上同时服用抗白三烯药物,比较两组患儿治疗前及治疗后3、6、12个月YGTSS量表评分和血清特异性变应原及总IgE水平测定结果。**结果** 抽动障碍组特异性变应原IgE抗体阳性率与对照组相似,两组血清特异性过敏原sIgE抗体水平分级、分布情况比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗前及治疗后3、6、12个月YGTSS(Yale Global Tic Severity Scale)评分均呈持续性降低趋势;干预组YGTSS评分均明显低于观察组,两组前后比较差异有统计学意义。治疗后,两组的血清IgE阳性率均低于治疗前,且干预组在治疗后12个月阳性率明显低于观察组( $\chi^2=5.711, P<0.05$ )。**结论** 抽动障碍患儿与变态反应性疾病患儿在特异性变应原IgE抗体阳性率、sIgE抗体水平分级、分布情况方面具有一致性,同期治疗抽动障碍患儿致敏状态可改善临床预后及治疗效果。

**关键词** 抽动障碍 儿童 变态反应性疾病 临床预后

**中图分类号** R729

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.016

**Research on the Relationship between Tic Disorder and Allergic Diseases in Children.** ZHANG Qingmei, XU Baiye, WANG Qinghai, et al. Department of Pediatrics, Quanzhou First Hospital, Fujian 362333, China

**Abstract Objective** To explore the correlation analysis between children's tic disorder and allergic diseases. **Methods** A total of seventy-eight children with tic disorders aged 3-14 years who visited our hospital's pediatric clinic from June 2018 to June 2020 were included as the research objects. The abnormalities who were diagnosed for the first time of our hospital during the same period were selected sixty children with reactive diseases served as a control group. The serum levels of atopic allergen and total IgE were compared between the two groups. At the same time, the children with tic disorder are grouped with or without allergic disease states. All children with tic disorder choose first-line drugs and follow the course of treatment for intervention. Leukotriene drugs were compared between the two groups of children before treatment, 3, 6 and 12 months after treatment to evaluate YGTSS scale scores, serum atopic allergens and total IgE levels. **Results** The positive rate of atopic allergen IgE antibody in the TD group was similar to that of the control group. There was no significant difference in the grading and distribution of serum atopic allergen sIgE antibody levels between the two groups ( $P>0.05$ ). The YGTSS scores were followed up for 3, 6 and 12 months after treatment in the standard treatment. The YGTSS scores of the two groups decreased continuously at before and 3, 6 and 12 months after treatment. The YGTSS scores of the intervention group were significantly lower than those of the observation group, and the difference between the two groups was statistically significant. After treatment, the positive rate of serum IgE in the two groups was lower than before treatment, and the positive rate in the intervention group was significantly lower than that in the observation group at 12 months after treatment ( $\chi^2=5.711, P<0.05$ ). **Conclusion** There is consistency in the positive rate of atopic allergen IgE antibody, sIgE antibody level, and distribution in children with tic disorder and children with allergic diseases. Simultaneous treatment of the sensitization state of children with tic disorder can improve clinical prognosis and therapeutic effect.

**Key words** Tic disorders; Children; Allergic diseases; Clinical prognosis

抽动障碍(tic disorders, TD)是指身体一个或多个部位肌肉无目的、不自主、快速的复杂运动性或发

声性抽动的神经精神疾病<sup>[1]</sup>。TD发生率呈逐年增高趋势,以5~10岁儿童多见,逐渐成为威胁儿童健康的慢性疾病之一<sup>[2]</sup>。目前该病发病机制尚未明确,研究发现可能与遗传基因、中枢神经递质、微量元素失衡、围生期异常、精神心理因素、免疫功能失调及损伤等有关<sup>[3,4]</sup>。近年来,变态反应性疾病呈上升趋

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(面上项目)(2019J01051599)

作者单位:362333 泉州市第一医院儿科

通信作者:许白叶,电子信箱:xbyfj@126.com

势<sup>[5]</sup>。临床中,抽动障碍儿童绝大部分以眨眼、挤眼等眼部表现和鼻咽部抽动症状起病,稍大儿童可自诉起病时有眼部、鼻咽部不适感,部分被误诊为变应性结膜炎或呼吸道过敏性疾病,予抗过敏治疗后症状可缓解<sup>[6,7]</sup>。这与 I 型过敏反应又称变态反应性疾病的病理特点一致,因此笔者认为变态反应性疾病与 TD 存在相关性。

为了改善抽动障碍患儿预后,提高患儿生活质量,本研究对 78 例 TD 患儿与变态反应性疾病患儿进行血清特异性变应原及总 IgE 测定,并且针对 TD 组患儿致敏状态进行干预治疗,旨在探讨儿童 TD 发病与变态反应性疾病关系,为更有效治疗提供参考依据。

### 对象与方法

1. 研究对象:选择 2018 年 6 月~2020 年 6 月于笔者医院儿科门诊就诊的 3~14 岁抽动障碍患儿为研究对象。本研究共纳入抽动障碍儿童 78 例作为抽动障碍组(TD 组),该组病例入组标准:①诊断标准:参考《美国精神疾病诊断与统计手册》第 5 版(DSM-5)<sup>[8]</sup>;②首次诊断并且未予干预治疗;③由两名小儿神经学专科医师完成诊断。排除标准:①具有舞蹈症、肝豆状核变性、癫痫性肌阵挛等器质性病变和脑占位、脑发育不良等脑器质性疾病;②神经系统检查和认知功能检查异常者;③自身免疫性疾病及此类疾病家族史。选择同期在笔者医院儿科或者耳鼻喉科首次诊断并且未行干预治疗的变态反应性疾病患儿 60 例作为对照组,该组患儿符合儿童哮喘、过敏性结膜炎、湿疹或特异性鼻炎等诊断标准。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会批准,伦理学批号:泉-伦[2019]156 号,并征得儿童监护人知情同意。

2. 基本资料收集:本研究自行订制一般情况调查表,详细登记两组患儿基本信息,发病特征、合并症及随访结果。对照组患儿并收集变态反应性疾病情况(家族史、合并变态反应性疾病情况)等。病例组病情严重程度进行 YGTSS 量表评分,其中<25 分为轻度抽动,25~50 分为中度抽动,>50 分为重度抽动。针对抽动障碍患儿有无合并变态反应性疾病状态进行分组,均按儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识选择一线药物并按疗程进行干预治疗;合并变态反应性疾病状态患儿在一线药物的基础上同时服用抗白三烯药物。所有患儿均按疗程服药,并且进行治疗后 3、6、12 个月评估 YGTSS 量表评分和血清特异性变应原及总 IgE 水平测定。

3. 特异性变应原及血清 IgE 水平的测定:TD 组和对照组儿童抽取静脉血 3ml,静置后离心提取血清,严格按照免疫印迹法测定,试剂购自中国杭州浙大迪迅生物基因工程有限公司。可检出变应原包括花生、艾蒿、树木组合(柳树、杨树、榆树)、豚草、屋尘螨/粉尘螨、屋尘、猫、狗、德国蟑螂、点青霉/分支孢菌/烟曲霉/交链孢霉、啤酒花、蛋清、牛奶、黄豆、牛肉、羊肉/羊羔肉、海洋鱼类组合(鳕鱼、龙虾、扇贝)、虾/对虾;血清总 IgE 水平参考值 $\leq 165.31\text{IU/ml}$ 。根据 sIgE 浓度用 0~6 级表示,0 级:sIgE<0.35kU/L,阴性;1 级:sIgE 0.35~0.70kU/L;2 级:sIgE>0.70kU/L 且 $\leq 3.50\text{kU/L}$ ;3 级:sIgE>3.50kU/L 且 $\leq 17.50\text{kU/L}$ ;4 级:sIgE>17.50kU/L 且 $\leq 50.00\text{kU/L}$ ;5 级:sIgE>50.00kU/L 且 $\leq 100.00\text{kU/L}$ ;6 级:sIgE>100.00kU/L。其中 0 级为阴性,1~6 级为阳性。

4. 治疗方法及疗程:TD 组患儿全部予规则服用阿立哌唑片(上海上药中西制药有限公司,批号:国药准字 H20041507,10 毫克/片)治疗,起始剂量 2.5mg 每天 1 次,每两周加量 2.5mg,最大剂量不超过 10mg 每天 1 次。TD 组中有 1 种或多种变应原检测阳性随机分为两组,分为干预组和观察组,干预组在原治疗方案基础上加用孟鲁司特(上海安必生制药技术有限公司,4 毫克/片、5 毫克/片)治疗 1 个月,对比研究两组治疗前及治疗后 3、6、12 个月 YGTSS 量表评分和血清特异性变应原及总 IgE 水平测定变化。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。数据符合正态分布时,两两比较采用  $t$  检验;多组比较采用单因素方差分析;不符合正态分布时,采用非参数检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料结果:本研究中,TD 组中患儿年龄 3~14 岁,平均年龄为  $7.82\pm 2.65$  岁;男患儿 62 例,女患儿 16 例。统计该组患儿有 14 例(17.94%)共患变态反应性疾病,其中 4 例(5.12%)为变应性鼻炎,3 例(3.84%)为支气管哮喘,3 例(3.84%)共患有过敏性结膜炎,4 例(5.12%)为湿疹。对照组患儿年龄为 3~14 岁,患儿平均年龄为  $8.68\pm 2.54$  岁,其中男患儿 46 例,女患儿 14 例。两组患儿基本情况比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. TD 组和对照组血清总 IgE 和等级水平分布比较:统计两组血清总 IgE 测定水平,其中 TD 组为

417.32 ± 50.78IU/ml;对照组为 465.92 ± 62.13IU/ml,两组患儿血清总 IgE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。将血清特异性变应原 sIgE 抗体水平统计分级:阴性(0 级)、轻度升高(1、2 级)、明显升高(3 级以上),两组患儿血清总 IgE 等级分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。

| 表 1 两组患儿血清总 IgE 和等级水平分布比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ] |                |                |            |       |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|------------|-------|
| 项目                                                  | 病例组            | 对照组            | $\chi^2/t$ | $P$   |
| 血清总 IgE 水平(IU/ml)                                   | 417.32 ± 50.78 | 465.92 ± 62.13 | -1.582     | 0.786 |
| 轻度升高                                                | 36(60.00)      | 27(57.45)      | 0.071      | 0.884 |
| 明显升高                                                | 24(40.00)      | 20(42.55)      | -          | -     |

3. 两组患儿血清特异性变应原 IgE 抗体分布比较:统计两组患儿血清特异性变应原 IgE 抗体结果,以检测范围内有 1 项或多项变应原阳性记为阳性。其中 TD 组特异性变应原 IgE 抗体阳性有 60 例,占 76.92%,对照组有 47 例阳性,占 78.33%,两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。TD 组和对照组

吸入性过敏原 IgE 抗体阳性率分别为 53.85%、63.66%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组患儿吸入性过敏原 IgE 抗体阳性率均高于食物性过敏原,其中食物过敏原阳性率分别为 26.92%、23.33%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表 2)。

| 表 2 两组患儿血清特异性变应原 IgE 抗体分布比较[ $n(\%)$ ] |           |           |          |       |
|----------------------------------------|-----------|-----------|----------|-------|
| 项目                                     | 病例组       | 对照组       | $\chi^2$ | $P$   |
| 阴性                                     | 18(23.08) | 13(21.67) | 0.039    | 1.00  |
| 阳性                                     | 60(76.92) | 47(78.33) |          |       |
| 食物变应原                                  | 21(26.92) | 14(23.33) | 0.458    | 0.545 |
| 吸入性过敏原                                 | 42(53.85) | 37(63.66) |          |       |

4. TD 组患儿治疗前后 YGTSS 量表评分:将 TD 组患儿特异性变应原 IgE 抗体阳性 60 例随机分为两组,干预组 30 例和观察组 30 例。治疗前,两组 YGTSS 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 YGTSS 评分均呈持续性降低趋势,同时对比治疗后 3、6、12 个月干预组 YGTSS 评分均明显低于观察组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 3)。

| 表 3 干预组和观察组治疗前后 YGTSS 量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分) |               |               |               |               |        |       |
|---------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|-------|
| 组别                                                | 治疗前           | 治疗后 3 个月      | 治疗后 6 个月      | 治疗后 12 个月     | $F$    | $P$   |
| 干预组( $n=30$ )                                     | 76.56 ± 15.36 | 63.21 ± 14.23 | 47.67 ± 11.21 | 30.81 ± 9.78  | 11.615 | 0.000 |
| 观察组( $n=30$ )                                     | 78.18 ± 16.34 | 65.78 ± 13.91 | 50.82 ± 12.76 | 46.12 ± 10.89 | 9.563  | 0.000 |
| $t$                                               | -0.785        | -4.536        | -4.658        | -4.789        | -      | -     |
| $P$                                               | 0.556         | 0.000         | 0.000         | 0.000         | -      | -     |

5. 两组治疗后血清特异性变应原 sIgE 抗体阳性率比较:比较干预组和观察组治疗前后血清特异性变应原 sIgE 抗体阳性率。治疗后,两组的血清 IgE 阳性率逐渐下降,且干预组在治疗后 12 个月阳性率明显低于观察组( $P<0.05$ ,表 4)。

| 表 4 治疗后血清特异性变应原 sIgE 抗体阳性率比较[ $n(\%)$ ] |          |          |           |
|-----------------------------------------|----------|----------|-----------|
| 组别                                      | 治疗后 3 个月 | 治疗后 6 个月 | 治疗后 12 个月 |
| 干预组( $n=30$ )                           | 18(60.0) | 10(33.3) | 7(23.3)   |
| 观察组( $n=30$ )                           | 22(73.3) | 18(60.0) | 16(53.3)  |
| $\chi^2$                                | 1.200    | 4.286    | 5.711     |
| $P$                                     | 0.412    | 0.069    | 0.033     |

讨 论  
儿童抽动障碍抽动症状时轻时重,呈波浪式进展,间或呈静止性进展,甚至可以出现在原有抽动症

状的基础上出现新的症状<sup>[9]</sup>。目前该病的发病机制及病因尚不明确,对于诊断和治疗仍存在许多争议之处,可能与遗传、神经生物学、神经免疫等因素相互影响有关,同时在自身因素的影响下,外界环境因素促成了抽动障碍的发病<sup>[10]</sup>。近年来,有关免疫因素与 TD 关系的研究越来越深入。Swedo 等<sup>[11]</sup>提出 A 族 B 溶血性链球菌感染后导致儿童自身免疫性神经精神障碍是 TD 患儿常见的一种亚组。Chang 等<sup>[12]</sup>研究发现,变态反应性疾病(如过敏性鼻炎、过敏性皮炎、哮喘、过敏性结膜炎)与 TD 发病相关。

变态反应性疾病是指吸入性或食入性变应原,由免疫球蛋白 IgE 介导,引起肥大细胞脱颗粒,释放细胞因子,继而产生攻击机体的免疫性疾病<sup>[14]</sup>。Ludlow 等<sup>[14]</sup>对抽动障碍发病高危因素回顾性分析,发现抽动障碍与摄入某些食物或药物相关,回避致敏食物抽动障碍症可随之逐渐好转,甚至可完全缓解。Yuce

等<sup>[15]</sup>研究结果显示,抽动障碍患儿过敏性鼻炎、湿疹及 IgE 的发生率较正常患儿高,提示过敏性疾病与变态反应疾病密切相关。本研究中 TD 组特异性变应原 IgE 抗体阳性率占 76.92%,与变态反应性疾病患儿阳性率 78.33% 一致,提示抽动障碍患儿存在致敏状态。

Kim 等<sup>[16]</sup>曾报道 TD 综合征被误诊为过敏性疾病,抽动障碍患儿常合并哮喘、过敏性鼻炎、湿疹、荨麻疹等 IgE 介导的过敏性疾病。本研究中,患儿有 14 例(17.94%)共患变态反应性疾病,其中 4 例(5.12%)为变应性鼻炎,3 例(3.84%)为支气管哮喘,3 例共患有过敏性结膜炎,4 例为湿疹。本研究中儿童 TD 共患变态反应性疾病率低于 Chang 等<sup>[12]</sup>研究结果,可能因本研究中样本量少及以轻、中度抽动障碍人群为主,有待于大样本进一步深入研究。

血清 IgE 的浓度与变态反应性疾病的严重程度相关,间接反映患儿的过敏状态<sup>[17]</sup>。本研究中 TD 组特异性变应原 IgE 抗体阳性率为 76.92%,与对照组相似,统计血清特异性过敏原 sIgE 抗体水平分级、分布情况比较,差异均无统计学意义。说明抽动障碍与变态反应性疾病一样,变应原及 IgE 抗体参与的免疫机制可能是其发病机制之一。目前针对变态反应性疾病的治疗取得了很大进展,针对患儿过敏状态的干预治疗能够降低炎症介质水平、减轻症状<sup>[18,19]</sup>。因此,本研究在规范治疗后随访 3、6、12 个月 YGTSS 评分,两组 YGTSS 评分均呈持续性降低趋势,同时对比治疗后 3、6、12 个月干预组 YGTSS 评分均明显低于观察组,两组比较,差异有统计学意义。治疗后,两组的血清 IgE 阳性率逐渐下降,且干预组在治疗后 12 个月阳性率明显低于观察组,临床疗效效果明显。

综上所述,免疫学的异常可能是部分易感儿童发生 TD 的潜在机制,尤其是神经免疫机制和细胞免疫功能障碍,抽动障碍患儿可能存在与变态反应性疾病相似的吸入性或食入性变应原 IgE 参与抗体产生后导致的致敏状态。基于上述理论,变应原阳性的儿童根据其致敏状态应用抗过敏药物联合抽动障碍药物治疗可以改善抽动障碍患儿预后,改善抽动障碍患儿生活质量,缩短治疗周期。

#### 参考文献

- 1 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(5):647-653
- 2 Brabson LA, Brown JL, Capriotti MR, et al. Patterned changes in urge ratings with tic suppression in youth with chronic tic disorders[J]. J Behav Ther Exp Psychiatry, 2016, 50(3): 162-170
- 3 Godar S C, Bortolato M. What makes you tic? Translational appro-

- ches to study the role of stress and contextual triggers in Tourette syndrome[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 76(PtA): 123-133
- 4 翟倩, 丰雷, 张国富. 儿童抽动障碍病因及治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 66-72
- 5 Black KJ. Tourette syndrome research highlights from 2016[J]. F1000Res, 2017, 6(2): 1430
- 6 何路, 冉敏, 崔琨明, 等. 儿童异常瞬目多因素分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2017, 25(3): 42-44
- 7 Kurlan R. Clinical practice. Tourette S syndrome[J]. N Engl J Med, 2010, 363(24): 2332-2338
- 8 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed (DSM-IV-TR) [S]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000: 111-114
- 9 Gunduz A, Okun MS, Okun MS. A review and update on Tourette syndrome: where is the field headed? [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(4): 37
- 10 Leivonen S, Voutilainen A, Hinkka-Yli-Salomaki S, et al. A nationwide register study of the characteristics, incidence and validity of diagnosed Tourette syndrome and other tic disorders[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(9): 984-990
- 11 Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; clinical description of the first 50 cases[J]. Am J Psychiatry, 1998, 155(2): 264-271
- 12 Chang YT, Li YF, Muo CH, et al. Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: nationwide population-based case-control study[J]. J Dev Behav Pediatr, 2011, 32(2): 98-102
- 13 丘创华, 钟丽红, 李卓成, 等. 血浆 IgE 和细胞结合 IgE 水平检测在过敏性疾病中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2313-2315
- 14 Ludlow AK, Rogers SL. Understanding the impact of diet and nutrition on symptoms of Tourette syndrome: a scoping review[J]. J Child Health Care, 2018, 22(1): 68-83
- 15 Yuce M, Guner SN, Karabekiroglu K, et al. Association of Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder with allergic diseases in children and adolescents: a preliminary study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(3): 303-310
- 16 Kim H, Moote W, Mazza J. Tourette's syndrome in patients referred for allergy evaluation[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997, 79(4): 347-349
- 17 Baumann LM, Romero KM, Robinson CL, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(1): 192-199
- 18 Fried AJ, Oettingen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics[J]. Curr Opin Pediatr, 2010, 22(6): 758-764
- 19 潘明鸣, 许小毛. 白三烯与变态反应性疾病的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(1): 27-30

(收稿日期: 2021-11-26)

(修回日期: 2021-12-16)