

微生物-肠-脑轴在抽动障碍中的作用研究进展

梁妍, 万林, 闫会敏, 刘欣婷, 朱刚, 张璟, 杨光
解放军总医院第七医学中心儿科医学部, 北京 100010

摘要: 抽动障碍在儿童中的发病率逐渐升高, 且常合并共患病, 影响儿童的心理和日常生活。抽动障碍的病因尚不明确, 当前主流学说认为神经生化因素参与抽动障碍的发生。近年来随着微生物-肠-脑轴概念的提出, 有学者认为微生物参与调控包括抽动障碍等多种神经系统疾病的发生。本文就微生物-肠-脑轴在抽动障碍中的调控作用以及微生物相关制剂治疗抽动障碍的相关进展进行总结, 以期促进抽动障碍发病机制和治疗方案的研究工作。

关键词: 抽动障碍; 肠道微生物组; 益生菌; 微生物-肠-脑轴; 粪便微生物群移植

中图分类号: R749.94

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2024)02-0205-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.164

引用本文: 梁妍, 万林, 闫会敏, 等. 微生物-肠-脑轴在抽动障碍中的作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (2): 205-209.

Research advances in role of microbiota-gut-brain axis in tic disorders

LIANG Yan, WAN Lin, YAN Huimin, LIU Xinting, ZHU Gang, ZHANG Jing, YANG Guang

Senior Department of Pediatrics, the Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100010, China

Corresponding author: YANG Guang. Email: yangg301@126.com

Abstract: The prevalence of tic disorders in children is gradually increasing, often accompanied by comorbidities, which has a significant impact on their psychological well-being and daily life. The etiology of tic disorders remains unclear, although current mainstream theories suggest the involvement of neurobiochemical factors in their development. In recent years, with the emergence of the concept of microbiota-gut-brain axis, it has been proposed that the microbiota plays a role in regulating the occurrence of various neurological disorders, including tic disorders. This article summarizes the regulatory role of microbiota-gut-brain axis in tic disorders and provides an overview of the progress in the use of microbiota-related preparations for tic disorders treatment, aiming to promote further research on the pathogenesis and treatment strategies for tic disorders.

Keywords: tic disorders; gastrointestinal microbiome; probiotics; microbial-gut-brain-axis; fecal microbiota transplant

Cited as: Liang Y, Wan L, Yan HM, et al. Research advances in role of microbiota-gut-brain axis in tic disorders [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (2): 205-209.

抽动障碍 (tic disorders, TD) 表现为突然、快速、反复、无节奏的运动或发声。根据发病的持续时间可分为短暂性抽动和慢性抽动; 根据临床特点又可分为运动性抽动、发声性抽动和 Tourette 综合征 (Tourette syndrome, TS)^[1]。TD 的起病年龄为 2~21 岁, 以 5~10 岁最多见, 10~12 岁最严重; 男性明显多于女性, 男女比例 (3~5): 1^[1]。86%~90% 的 TD 伴有共患病, 常见的有注意力缺陷多动障碍, 占全部共患病的 60%, 或强迫症 (占 30%~60%)^[2]。

TD 的病因尚不明确, 目前认为与遗传、神经生化、免疫病理损害、微量元素失衡、围生期异

常、精神心理问题、药物等因素相关。TD 被认为是一种多基因遗传病, 基因和环境因素共同参与了疾病的发生。目前提出的一些潜在致病基因包括位于 13q31.1 的 SLITRK1 基因、负责编码组氨酸脱羧酶的基因、NRXN1(缺失) 和 CNTN6 (重复) 等^[3]。部分学者认为免疫病理损害是 TD 的潜在病因。A 组 β 型溶血性链球菌感染后体内产生抗体, 通过分子模拟机制识别并破坏神经元细胞外表面或细胞内抗原, 与基底神经节抗原表位产生交叉免疫反应, 这一过程称为与链球菌感染相关的小儿自身免疫性神经精神疾病 (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, PANDAS), 但这一理论当前仍存在争议^[4]。

当前主流学说认为神经生化因素参与 TD 的发生, TD 与皮质-纹状体-丘脑皮质环路去抑制及其相关神经递质失衡有关。皮质-纹状体连接中,

收稿日期: 2023-07-28

基金项目: 军队课题 (22JSZ20)

作者简介: 梁妍, 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 小儿神经。

Email: liangyanek301@sina.com

通信作者: 杨光, 男, 博士, 主任医师。Email: yangg301@126.com

与 Tourette 综合征症状有关的 3 个主要回路是皮质纹状体-丘脑回路^[3]。边缘回路是有关情绪、动机、注意力和自主因素等信息的整合。纹状体-苍白球-丘脑连接分为直接途径和间接途径，直接途径通过抑制丘脑皮质神经元来促进运动活动，间接途径通过增加对丘脑皮质神经元的抑制来降低运动活动^[5]。功能连接研究显示皮质-基底神经节网络与广泛的未成熟功能连接之间的连接增加，动物模型显示皮质活动的破坏导致抽动样行为的产生，这些结果进一步证明了皮质-纹状体-丘脑皮质环路参与了 TD 的发生^[6]。目前研究发现可能参与 TD 发生的神经递质有多巴胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺，乙酰胆碱、去甲肾上腺素、内源性大麻素、阿片类药物、组胺和腺苷等^[7-8]。大部分研究证明了多巴胺能的异常导致了突触前和突触后功能障碍，从而引起了抽动障碍。

近年来在精神病学、神经发育、年龄相关和神经退行性疾病的生物学和生理学基础领域，微生物-肠-脑轴是研究热点，该轴在 TD 中的作用受到越来越多关注。本文总结了当前微生物-肠-脑轴在抽动障碍中作用的研究进展，并对益生菌和肠道菌群移植在治疗抽动障碍方面的研究进行总结。

1 微生物-肠-脑轴

人类肠道中存在着超过 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个细菌，重量超过 1 kg，这些细菌包含的基因数量是人类基因数量的 100 倍^[9]。微生物群和大脑通过各种途径相互交流，包括神经、神经内分泌、免疫途径等。

胃肠道表面遍布着丰富的神经，接受中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、自主神经系统和肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 的调节。胃肠道感觉信息可以通过 ENS 或迷走传入神经直接传递给大脑，同时肠道微生物也可通过激活 Toll 样受体，影响肠道神经的发育和功能^[10-11]。动物实验表明，在肠道菌群缺乏的小鼠中，连接脑干感觉核和肠交感神经元的肠外神经元被激活，提示肠道菌群对某些肠-脑的信号通路有抑制作用^[12]。另一项临床试验研究显示，在妊娠期间和生产之后补充鼠李糖乳杆菌可以缓解女性产后抑郁和焦虑症状^[13]。可见微生物可通过迷走神经双向调节 CNS。

迷走神经分为机械感受器和化学感受器，这些化学信号通过局部作用于 ENS 或迷走神经，向 CNS 传输信号，或通过体循环直接传递到大脑，

也可通过与肠内分泌细胞和簇细胞上的受体相互作用而间接传播到 CNS^[9,14]。肠道微生物可以通过影响去甲肾上腺素、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺等神经递质的释放，改变宿主的行为和认知^[9]。不仅如此，肠道菌群还能分泌 GABA、儿茶酚胺、组胺等多种神经递质，向 CNS 传递信号^[15]。5-HT 主要存在于上皮肠嗜铬细胞中，参与调节许多生理过程。研究发现，在无菌动物中，小鼠血液和结肠中的 5-HT 显著减少，当微生物重新在肠道内定植后，5-HT 又重新恢复到正常水平^[16]。临床试验也证实，肠道菌群可通过 5-HT 途径引起孤独症谱系障碍儿童的胃肠道不适^[9]。GABA 是 CNS 中主要的抑制性神经递质，与行为障碍、疼痛、睡眠等 CNS 疾病有关，双歧杆菌、乳杆菌等多种细菌都能产生 GABA^[13,17]。如一项大鼠动物试验中，通过口服补充短双歧杆菌 NCIMB8807 pESHgadb 产生 GABA，从而降低大鼠对内脏疼痛的敏感性^[16]。在有关肠道菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 研究中发现，接受 FMT 移植的抑郁症大鼠临床症状减轻，海马中 GABA 降低^[18]。综上所述，微生物与脑-肠轴的相互作用可能与神经内分泌通路有关，但具体机制尚不完全明确，有待进一步研究。

然而，微生物与脑-肠轴的相互作用并不能单纯用神经通路或神经内分泌通路解释，近年来许多研究发现炎症细胞因子的改变也参与了微生物-肠-脑轴。研究表明，胃肠道内的肠道菌群紊乱会导致肠上皮细胞损伤，细胞间缝隙增大，肠道通透性增加，这一机制也被称为肠漏综合征^[19]。一些炎症因子会从细胞间缝隙进入血液循环，引起全身炎症反应，如促炎因子可以通过调节 5-HT 浓度来影响 CNS^[20]。此外，由于肠道屏障受损，一些食物抗原 IgG 可以从肠道内渗透入血液，在与抗体接触后，形成的免疫复合物可以随着血液循环移动，到达 CNS 的脉络丛，随着抗原-抗体复合物的长期积累，导致炎症出现和慢性疾病进展^[21]。

以上对微生物-肠-脑轴的研究，表明肠道微生物组在许多精神神经系统疾病的发生发展中发挥重要作用，包括抽动障碍、孤独症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍、抑郁症、帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化症和癫痫等^[21-23]。

2 微生物-肠-脑轴与抽动障碍

经过临床观察和动物实验，抽动障碍患者的肠道菌群似乎有特殊的改变。一项抽动障碍的动

物实验结果提示, 3,3'-亚氨基二丙腈诱导的 TD 小鼠模型与健康小鼠具有不同的肠道微生物群, 尤其是苏黎世杆菌科 (Turicibacteraceae) 和瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 的相对丰度增加^[24]。瘤胃球菌属 (Ruminococcus) 作为一种黏蛋白降解细菌, 可导致肠通透性受损, 可能会增加肠道细菌产物向大脑的易位。在 Li 等^[24]的研究中, 来自健康小鼠供体的 FMT 通过改善 TD 小鼠肠道环境, 减轻了小鼠的临床症状, 且小鼠血清 5-HT 水平升高, 提示 FMT 可能通过促进 5-HT 分泌改善 TD, 该实验进一步证实微生物-肠-脑轴参与了 TD 的发展。

迄今为止有学者发表了两项关于抽动障碍患者肠道菌群的研究, 两项研究均未发现与健康人群相比 TD 患者样本肠道菌群的 α 多样性差异^[25-26]。Wang 等^[26]发现了 β 多样性的显著差异, TD 患者的双歧杆菌属 (Bifidobacterium) 和柯林斯氏菌属 (Collinsella) 的丰度降低, 而未分类的瘤胃球菌属 (Ruminococcaceae unclassified)、普雷沃菌属 (Prevotella)、粪杆菌属 (Faecalibacterium)、粪芽孢菌属 (Coprobacillus) 和臭杆菌属 (Odoribacter) 的丰度增加。由于 TD 患者的双歧杆菌显著减少, Wang 等^[26]推测双歧杆菌可能通过影响神经递质的释放在 TD 中发挥作用, 并推测可以使用双歧杆菌治疗轻度或中度的抽动症状。普雷沃菌属具有促炎作用, 在 TD 患者中发现炎症因子升高, 这些炎症因子可以透过血脑屏障影响神经系统的发育, 这可能与 TD 的发病机制有关^[26]。在神经精神疾病如小儿急性发作神经精神综合征和 PANDAS 中也发现了臭杆菌属的增加^[27], 臭杆菌属的相对丰度与抗链球菌溶血素 O 滴度呈正相关, 提示臭杆菌属可能通过影响多巴胺代谢途径, 导致 TD 发病。

Xi 等^[25]揭示了 TD 患者肠道菌群中某些细菌种类, 如拟杆菌属 (Bacteroides) 和乳酸瘤胃球菌 (Ruminococcus lactaris) 的丰度较高, 但粪普雷沃菌 (stercora Prevotella) 和巴黎链球菌 (Streptococcus lutetiensis) 的丰度较低。该研究还发现了抽动严重程度与多种细菌如肺炎克雷伯菌 (Klebsiella pneumoniae)、嗜黏蛋白阿克曼菌 (Akkermansia muciniphila)、拟杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属 (Eubacterium) 的丰度以及肠道菌群代谢功能之间存在显著相关性。此外, 数据表明肠道微生物群的变化可能会抑制 TD 患者 GABA 能系统, 通过调节 GABA 递质的水平, 从而影响宿主神经系统功能。如运动或发声抽动的严重程度与一些消耗

或降解 GABA 的肠道细菌, 如肺炎克雷伯菌的丰度呈正相关, 与一些生成 GABA 的细菌, 如嗜黏蛋白阿克曼菌、双歧杆菌属和真细菌属呈负相关。

3 益生菌干预抽动障碍的研究进展

基于 TD 患儿肠道微生物异常的存在, 学者们开始在动物实验和临床试验中探索口服益生菌是否能缓解抽搐症状。许多研究表明, 补充益生菌可以改善肠道菌群的生态失调, 并在治疗神经精神疾病中发挥重要作用。

动物研究发现, 植物乳杆菌 PS128 已被证实可以改善小鼠的焦虑样和抑郁样行为, 并调节小鼠大脑中的多巴胺和 5-羟色胺。一项大鼠动物实验发现, PS128 可能会通过调节宿主的微生物群-肠-脑轴增强脑多巴胺的稳定性, 使多巴胺代谢产物水平升高^[7]。既往研究发现, PS128 可以刺激迷走神经, 从而影响大脑边缘系统。PS128 还可以调节外周 5-HT 水平并减轻肠道菌群生态失调, 从而改善抽动行为。Wu 等^[28]应用植物乳杆菌 PS128 开展了一项双盲、随机对照试验, 这项研究共纳入了 57 例 5~18 岁 Tourette 综合征患儿, 随机分配至 PS128 干预组和安慰剂组, 进行为期 2 个月的研究, 结果显示对照组与 PS128 组之间 YGTSS 的改善无统计学差异, 但对多动合并症有益。王艳萍等^[29]选取了 130 例抽动障碍患儿, 探讨双歧杆菌三联活菌添加治疗儿童抽动障碍的临床疗效。该实验分为硫必利 + 双歧杆菌组、硫必利组和双歧杆菌组, 结果显示硫必利 + 双歧杆菌组 YGTSS 评分较其他两组显著降低, 提示口服益生菌可作为治疗抽动障碍的辅助治疗方法, 但单药治疗效果并不显著。

4 FMT 在抽动障碍治疗中的研究进展

口服益生菌能干预肠道菌群, 但所需时间较长, 且会受到饮食习惯、抗生素等因素的影响, FMT 能迅速重建患者肠道菌群与健康供体肠道微生物群的平衡, 近年来已被有效地用于治疗复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病和肝性脑病等^[30-32], 目前也被尝试应用于多种具有肠道微生物异常特征的难治性神经系统疾病, 如孤独症谱系障碍、帕金森病和癫痫等^[30,33-34]。

动物实验证实了 FMT 能够改善抽动症状。Li 等^[24]将健康小鼠的粪便移植到 TS 小鼠后, TS 小鼠的抽动症状减轻。同时, 完成 FMT 后, TS 小鼠血清 5-HT 水平升高, 说明 FMT 可以通过改

善肠道菌群来调节神经递质的产生,从而达到治疗 TS 的目的。

2017 年解放军总医院杨云生教授团队首次报道 1 例 TS 儿童,其症状已通过 FMT 成功治疗^[35]。随后,该团队又报道了 5 例接受 FMT 治疗的 TS 儿童,其中 4 例在第 8 周时 YGTSS-TTS 评分下降率 >25%,且有 2 例患儿症状完全消失,FMT 安全性较高,无明显不良反应^[36]。这表明 FMT 无论是单独应用还是与药物治疗相结合,均可用于 TS 的治疗。

5 结语

随着人们对肠道菌群的深入研究,微生物-肠-脑轴与 TD 的关系成为近年来的研究热点。本文总结了近年来微生物-肠-脑轴在抽动障碍领域的研究,发现 TD 患儿的肠道菌群与健康儿童确实存在差异,且口服益生菌或 FMT 治疗 TD 似乎可以改善 TD 症状。但肠道微生物与神经系统之间的关系非常复杂,目前仍缺乏大样本、多中心的研究证实益生菌或 FMT 的疗效和安全性,以及完全阐明微生物-肠-脑轴如何在 TD 中发挥作用。

作者贡献 梁妍:文章撰写;万林:论文构思;闫会敏:校稿排版;刘欣婷:资料收集;朱刚:资料收集;张璟:资料收集;杨光:指导、审核与编辑写作。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

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(9):647-653.
- 2 Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 123-153.
- 3 Singer HS. Tics and tourette syndrome [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(4): 936-958.
- 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 Youn J, Kim M, Park S, et al. Pallidal structural changes related to levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 781883.
- 6 Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders [J]. *Neurology*, 2019, 92(19): 896-906.
- 7 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.
- 8 Set KK, Warner JN. Tourette syndrome in children: an update [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2021, 51(7): 101032.
- 9 Zhang ZC, Zhang YT, Li JM, et al. The neuroprotective effect of tea polyphenols on the regulation of intestinal flora [J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3692.
- 10 Hibberd T, Spencer NJ, Brookes S, et al. Enteric control of the sympathetic nervous system [M] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2022: 89-103.
- 11 Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- 12 Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, et al. Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit [J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 441-446.
- 13 Tette FM, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic anti-depressant potential of microbial GABA produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains for GABAergic signaling restoration and inhibition of addiction-induced HPA axis hyperactivity [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(4): 1434-1451.
- 14 Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(4): 241-255.
- 15 Dicks LMT. Gut bacteria and neurotransmitters [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1838.
- 16 Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota [J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt B): 128-133.
- 17 Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14112.
- 18 Cai T, Zheng SP, Shi X, et al. Therapeutic effect of fecal microbiota transplantation on chronic unpredictable mild stress-induced depression [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 900652.
- 19 Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1516-1526.
- 20 Zádor F, Joca S, Nagy-Grócz G, et al. Pro-inflammatory cytokines: potential links between the endocannabinoid system and the kynurenine pathway in depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5903.
- 21 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.
- 22 Tan AH, Lim SY, Lang AE. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8): 476-495.
- 23 Wang Y, Li N, Yang JJ, et al. Probiotics and fructooligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104784.
- 24 Li H, Wang Y, Zhao CY, et al. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(6): 707-713.
- 25 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.
- 26 Wang YP, Xu HX, Jing M, et al. Gut microbiome composition abnormalities determined using high-throughput sequencing in children with tic disorder [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 831944.
- 27 Quagliariello A, Del Chierico F, Russo A, et al. Gut microbiota profiling and gut-brain crosstalk in children affected by pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 675.

- 28 Wu CC, Wong LC, Hsu CJ, et al. Randomized controlled trial of probiotic PS128 in children with tourette syndrome [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (11): 3698.
- 29 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.
- 30 Zhang JY, Rodríguez F, Navas MJ, et al. Fecal microbiota transplantation from warthog to pig confirms the influence of the gut microbiota on African swine fever susceptibility [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 17605.
- 31 He JQ, He XX, Ma YH, et al. A comprehensive approach to stool donor screening for faecal microbiota transplantation in China [J]. *Microb Cell Fact*, 2021, 20 (1): 216.
- 32 Liu YM, Fan LD, Cheng Z, et al. Fecal transplantation alleviates acute liver injury in mice through regulating Treg/Th17 cytokines balance [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 1611.
- 33 Xiao L, Yan JY, Yang T, et al. Fecal microbiome transplantation from children with autism spectrum disorder modulates tryptophan and serotonergic synapse metabolism and induces altered behaviors in germ-free mice [J]. *mSystems*, 2021, 6 (2): e01343-e01320.
- 34 Medel-Matus JS, Simpson CA, Ahdoot AI, et al. Modification of post-traumatic epilepsy by fecal microbiota transfer [J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 134: 108860.
- 35 Zhao HJ, Shi YC, Luo X, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on a child with tourette syndrome [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>.
- 36 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.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 204 页)

- 54 Wojtak K, Perales-Puchalt A, Weiner DB. Novel synthetic DNA immunogens targeting latent expressed antigens of Epstein-Barr virus elicit potent cellular responses and inhibit tumor growth [J]. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7 (2): 44.
- 55 Kumar R, Kumar P. Yeast-based vaccines: new perspective in vaccine development and application [J]. *FEMS Yeast Res*, 2019, 19 (2): foz007.
- 56 Ferreira R, Limeta A, Nielsen J. Tackling cancer with yeast-based technologies [J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37 (6): 592-603.
- 57 Vieira Gomes AM, Souza Carmo T, Silva Carvalho L, et al. Comparison of yeasts as hosts for recombinant protein production [J]. *Microorganisms*, 2018, 6 (2): 38.
- 58 Pakbin B, Pishkhan Dibazar S, Allahyari S, et al. Probiotic *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* supernatant inhibits survivin gene expression and induces apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9 (2): 692-700.
- 59 Xu F, Yuan Y, Wang Y, et al. Emerging peptide-based nanovaccines: from design synthesis to defense against cancer and infection [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 158: 114117.
- 60 Yu JF, Sun H, Cao WJ, et al. Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11 (1): 3.
- 61 Chudasama R, Phung Q, Hsu A, et al. Vaccines in gastrointestinal malignancies: from prevention to treatment [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9 (6): 647.

(责任编辑: 孟晓彤)