

小儿多发性抽动症中枢神经生化介质研究进展

★ 段玲玲¹ 指导:张骅² (1. 南京中医药大学 2006 级硕士研究生 南京 210029; 2. 南京中医药大学第三附属医院南京市中医院 南京 210001)

关键词:小儿多发性抽动症;中枢神经;生化介质;综述

中图分类号:R 748 文献标识码:A

1 对小儿多发性抽动症的认识

小儿多发抽动症(Multiple tics, 简称 MT), 又称抽动秽语综合症(Tourette syndrome, TS), 是一种儿童期起病的, 通常伴有运动和行为异常的慢性神经精神障碍性疾病。本病症状谱宽而且复杂多变, 病程久, 共存病较多。病因方面, 遗传及基因异常、神经自身免疫和感染、神经生化(如:神经递质异常)、围生期事件和社会心理因素(如严重的精神创伤、学业受挫、长期的紧张、压抑等负面精神因素的影响等)及微量元素等均被认为与之有关^[1]。MT 具体神经病理机制还不十分清楚, 绝大多数学者认为其主要是一种以基底神经节病变为基础的运动传导和调节障碍所导致的疾病, 病变部位有可能涉及皮质-纹状体-丘脑-皮质环路中的任一部分, 具体可表现为神经解剖学、神经电生理、神经生物化学等多方面的改变^[2~4]。其中神经解剖学的研究认为, 患者存在皮质-纹状体-丘脑-皮质环路这一运动调节环路的器质性病变;神经电生理学的研究认为是该环路功能异常, 表现为对运动皮质的去抑制或直接抑制性的损伤;神经生物化学研究揭示存在环路中多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)等单胺类中枢神经介质及氨基酸类介质的分泌与代谢紊乱, 且主要集中在以多巴胺为代表的单胺类中枢神经生化介质的含量与代谢的改变和兴奋性氨基酸[如:谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp)]及抑制性氨基酸[如:γ-氨基丁酸(GABA)]含量与比值的变化两个方面。有关中医药治疗 MT 的疗效和作用机制的研究文献中也大都是研究以多巴胺为主的某一单胺类神经递质含量变化与 MT 的关系, 认为中枢神经递质失衡在本病发病中起重要作用, 其中主要与 DA、5-HT 和 NE 等单胺类介质异常有关。

2 对小儿多发性抽动症中枢神经生化介质的影响

2.1 多巴胺(DA) DA 为中枢神经系统中重要的儿茶酚胺类神经递质, 占有脑内儿茶酚胺类神经递质含量的 80%。DA 与躯体运动、感觉、认知、情绪和行为密切相关。DA 神经元主要位于中脑和基底节, 其中 80% 分布于黑质和纹状体, 高香草酸(HVA)是多巴胺的代谢产物, 存在于血浆及脑脊液中, 是体现多巴胺活性的主要指标(氟哌啶醇治疗 MT 有效, 疗后 HVA 水平增高), 从而提示 MT 不但存在中枢多巴胺活动过度, 且有突触后受体超敏感, 而超敏感的受体又会引起效应细胞的反应活动过度。

刘初生等^[5]应用血浆儿茶酚胺高效液相色谱法对 48 例 TS 患儿及 24 例正常患儿血浆多巴胺(DA)进行测定, 结果显示:TS 患儿血浆 DA 水平明显高于正常患儿, 20 例 TS 患儿服用熄风静宁汤后血浆 DA 水平明显下降。张凤春等^[6]应用酶联免疫法, 对 60 例 TS 患儿及 10 例正常患儿血浆 DA 进行测定, 并对 30 例 TS 患儿服用抽动灵冲剂前后进行比较, 发现抽动灵冲剂可降低患儿血浆中 DA 的含量, 使其接近空白组(正常值)水平。张如意等^[7]进行了金童颗粒治疗抽动症模型小鼠(用苯丙胺腹腔注射及阿朴吗啡皮下注射方法建立拟抽动小鼠模型)的药效学研究, 发现金童颗粒能降低小鼠纹状体内多巴胺含量。倪世美等^[8]、朱晓燕等^[9]用荧光分光光度法测定拟 TS 模型(苯丙胺诱发小鼠中枢神经系统亢进法建立拟 TS 模型)小鼠脑内单胺类神经递质的含量, 均显示脑清灵汤能显著降低拟 TS 模型小鼠纹状体中 DA 的含量。静安口服液^[10]能显著降低小鼠脑内 DA 的含量。杨龙飞^[11]等发现熄风静宁冲剂能提高 TS 模型大鼠(用腹腔注射阿朴吗啡和局部注射 6 羟基多巴胺损毁黑质的方法制造 TS 模型)纹状体内 HVA 含量。熄风静宁颗粒^[12]

可提高小鼠脑内 HVA 含量。姚阳等^[13]应用高效液相-电化学法检测 TS 模型小鼠[腹腔注射 DOI (1-(2, 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane 选择性 5-HT(2A/2C)受体激动剂)建立 TS 小鼠模型]的脑纹状体内多巴胺及其代谢产物 HVA 的含量,结果显示 DA 和 HVA 含量降低。

2.2 5-羟色胺(5-HT) 5-HT 也称血清素,广泛分布于神经元、血清和内脏,对多个系统有重要的作用。在中枢神经系统,5-HT 是一种重要的神经递质,其神经元主要位于脑中缝核(其传出纤维广泛投射到大脑皮层),黑质及红核含量亦高,底丘脑及下丘脑次之,杏仁核、壳核、尾状核及海马含量较少。5-HT 在神经系统中的作用主要是抑制感觉中间神经元,兴奋运动神经元。它调节着许多脑区的功能,与 5-HT 相关的基因受累会影响其代谢,结果将引起一系列行为异常。

杨龙飞等^[12]研究发现熄风静宁颗粒降低小鼠脑内 5-HT 及 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的含量。倪世美等^[8]、朱晓燕^[9]等研究发现脑清灵汤能显著降低拟 TS 模型小鼠(苯丙胺诱发小鼠中枢神经系统亢进法建立拟 TS 模型)纹状体中 5-HT 及其代谢产物 5-HIAA 含量。而张凤春等^[7]等发现抽动灵冲剂提高 5-HT 的含量;静安口服液^[10]可显著提高小鼠脑内 5-HIAA 含量。

2.3 去甲肾上腺素(NE) NE 为儿茶酚胺类神经递质,在中枢,NE 与情绪、记忆、觉醒和行为有关。NE 能神经元过度兴奋可产生攻击行为。由于肾上腺素能受体抑制剂(可乐宁、肌法辛)治疗 TS 有效,因此肾上腺素在 TS 发病机制上起作用的假说得到很多学者的认可。在对 NE 研究中,Bornstein 等^[14]发现 MT 血浆中 NE 代谢水平升高,24 h 尿 NE 与血浆 HVA 有关,与血浆 3-甲氧基-4-羟基苯乙醇(MHPG)无关。由此表明,TS 患儿中 DA 影响了 NE 代谢。倪世美等^[8]朱晓燕等^[9]研究均发现脑清灵汤能显著降低拟 TS 模型小鼠(苯丙胺诱发小鼠中枢神经系统亢进法建立拟 TS 模型)纹状体中 NE 含量。

2.4 氨基酸 氨基酸作为一种重要的营养成分,不仅直接参与脑内蛋白质的合成代谢,而且某些氨基酸还作为神经介质或其前体,对脑功能和心理行为具有调节功能。临床研究也发现:多种神经精神疾病,如精神发育迟滞、精神分裂症、抽动综合症等都可能存在多种氨基酸代谢的失调,且许多中枢神经介质,其本身就是氨基酸,或者是以氨基酸为前体物质,或受氨基酸代谢的影响。有大量的研究提示:

MT 患儿体内可能存在多种氨基酸代谢的失衡,其中以兴奋性氨基酸(EAA)和抑制性氨基酸(IAA)的比率失衡最具代表性,这种比例的失衡直接或间接地影响整个中枢神经系统生化介质的代谢,从而在 MT 的发病机制中占有重要的地位。

刘智胜认为^[1],EAA 和 IAA 递质系统的功能状况及其相互间的平衡可能是 MT 的一个重要发病机制。张葆青等^[15]认为不合理的饮食结构,是否因打破体内各种氨基酸,尤其是必需氨基酸的平衡态,可能与 TS 发病有关。刘健等^[16]研究发现谷氨酸参与大鼠 TS 样刻板行为的发生。华于静等^[17]认为:基底神经节和边缘系统的特殊部位的发育异常可能与 TS 有关,而这些发育异常在性激素的控制之下,并间接地受 EAA 神经递质的影响。刘初生等^[5]认为:TS 患儿血浆 DA、Glu、Asp 水平明显高于正常患儿,试验中 48 例 TS 患儿血浆 Glu 和 Asp 的含量均有显著升高,说明 EAA 等神经递质与 TS 的发病有密切关系。唐洪丽等^[18]研究发现:MT 患儿 Glu 水平明显高于对照组($P < 0.01$),且与患儿的行为心理异常存在正相关性,由此认为 MT 患儿存在 EAA 水平的变化,Glu 可能参与 MT 的病理生理过程,且 EAA 与 MT 的部分行为心理问题有一定关系。并且还发现^[19]:(1)TS 患儿存在血浆 EAA 质量浓度变化,GLU 可能参与 TS 的病理生理过程;(2)性激素比例失衡可能与 TS 发病有密切关系;(3)血浆 EAA 和性激素与 TS 发病存在相关性。刘初生等^[5]应用酸水解法,对 48 例 TS 患儿及 24 例正常患儿血浆 DA 及兴奋性氨基酸——Glu、Asp 进行测定,并对 20 例 TS 患儿服用熄风静宁汤前后进行比较。结果显示:TS 患儿血浆 Glu、Asp 水平明显高于正常患儿,20 例 TS 患儿服用熄风静宁汤后血浆 Glu、Asp 水平明显下降。

2.5 其他的神经递质 其他的神经递质如乙酰胆碱(Ach)、阿片类、P 物质、一氧化氮、犬尿酸、催乳素和第二信使 CAMP 等也可能与 TS 发病有关。有研究显示^[20],脑内 Ach 活性降低或含量减少与 TS 发病有关,但 Singer 测定了部分 TS 患者脑脊液中的乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,发现其与对照组无显著差异,故认为 TS 和胆碱能系统不存在病理生理学联系。阿片类主要包括强啡肽 A 和脑啡肽,其分布于基底神经节处,与运动控制密切相关。有人对 1 例严重 TS 患者行尸检发现,强啡肽 A 在纹状体及苍白球中含量减少,在脑脊液中含量增加。使用阿片拮抗药治疗 TS,部分取得极佳疗效,而另一些人却无效。因此阿片类递质与 TS 的关系尚无定论。

3 展望

总之,本病是一个具有复杂病因和多样表型的临床综合征,其病因和发病机制目前仍不十分清楚。迄今仍然没有理想的抗抽动药,没有一种药物能在抽动症状恶化时有效控制症状。传统和新型的抗精神病药物对 Tourette 综合征的治疗虽然有一定疗效,但都有潜在的严重副作用,因此学者们一直在不断探索安全有效的治疗方法。相比之下,中医药治疗 MT 的临床研究却相当活跃,且因其具有治法丰富、简便廉验、副作用小、疗效确实而持久,并同时能调节患儿身体阴阳平衡和脏腑功能、全面改善患儿身体状况的独特优势而颇具发展潜质^[21]。目前,对疗效及发病机制的研究较少且不够深入,特别是缺乏从细胞、分子水平探索其作用机制的实验研究。

参考文献

- [1] 刘智胜, 静进. 儿童心理行为障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 143-146.
- [2] Mulleer-Vahl KR, Berding G, Brucke T, et al. Dopamine transporter binding in Gillesdela tourette syndrome[J]. J Neurol, 2000, 242(7): 514-520.
- [3] Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, et al. Elevated intrasynaptic dopamine release in tourette's syndrome measured by PET[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(8): 1329-1336.
- [4] 李凡, 舒斯云, 包新民. 多巴胺受体的结构和功能[J]. 中国神经科学杂志, 2003, 19(6): 405-409.
- [5] 刘初生, 王俊宏, 刘弼臣. 熄风静宁汤对抽动-秽语综合征患儿血浆多巴胺和兴奋性氨基酸的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(5): 19-21.
- [6] 张凤春, 吕玉霞, 周丽. 中药抽动灵冲剂对抽动-秽语综合征患儿血浆 DA、5-HT 的影响[J]. 中医药学报, 2004, 32(6): 23-25.
- [7] 张如意, 李林, 张丽, 等. 金童颗粒治疗抽动秽语综合征模型小鼠的药效学研究[J]. 中国康复理论与实践, 2006, (12): 15-17.
- [8] 倪世美, 余美献, 周大兴, 等. 脑清灵汤治疗抽动秽语综合征的作用及机理研究[J]. 世界中医药, 2006, 1(1): 23-26.
- [9] 朱晓燕, 周大兴, 倪世美, 等. 脑清灵汤治疗抽动秽语综合征的作用及机理研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(5): 565-566.
- [10] 孔群. 静安口服液治疗小儿多发性抽动症的药效学及其治疗作用机理的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2006. 27-34.
- [11] 杨龙飞, 潘思源, 尹丹. 熄风静宁冲剂抗大鼠实验性 Tourette 综合征[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 47-49.
- [12] 杨龙飞, 潘思源, 尹丹. 熄风静宁颗粒对 DA 及 5-HT 激动剂引发小鼠行为改变的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(5): 315-320.
- [13] 姚阳, 麻宏伟, 卢瑶, 等. 氟西汀和氟哌啶醇对 DOI 诱导头部抽动的小鼠模型的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 469-472.
- [14] Bornstein R A, Baker G B, Bazylewicz T, et al. Tourette syndrome and neuropsychological performance [J]. Acta Psychiatr Scand, 1991, 84(3): 212-216.
- [15] 张葆青, 毕春元, 艾小文, 等. 19 例抽动-秽语综合征患儿血浆氨基酸水平研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1): 39-40.
- [16] 刘健, 霍展祥. 谷氨酸对多发性抽动症发病的影响[J]. 实用儿科学临床杂志, 2005, 20(5): 460-462.
- [17] 华于静, 钱连华. 性激素和兴奋性神经递质与 Tourette 综合征[J]. 国外医学精神病学分册, 1994, 21(2): 103-104.
- [18] 唐洪丽, 刘放南. 儿童抽动障碍血浆兴奋性氨基酸水平与行为心理的相关性研究[J]. 江苏医药杂志, 2003, 29(10): 725-727.
- [19] 唐洪丽, 刘放南, 龚建平. 儿童 Tourette 综合征与兴奋性氨基酸及性激素水平的相关性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(5): 301-302.
- [20] 艾小文, 马传红, 王立华. 抽动-秽语综合征病理生理学研究进展[J]. 山东医药, 1998, 38(11): 43-44.
- [21] 张骥. 小儿多发性抽动症中医诊治特点及其研究述略[J]. 江苏中医药. 2004, 25(9): 1-3.

(收稿日期: 2008-05-27)

《中医的现在与未来》征订启示

由我国著名中医基础理论学者、天津市精粹国医经验研究所所长张维耀编著的《中医的现在与未来》(第二版)已由天津科学技术出版社出版。全书 100 万字,分为九章:1. 命运攸关的抉择;2. 试评中医经典著作;3. 中医理论体系的形成;4. 理论核心的演变;5. 脏象学说的实质;6. 中医系统论假说;7. 中西医结合是里程碑;8. 中医现代化方向;9. 人才决定现代化的成败。

2006 年 6 月 10 日,《人民日报》海外版著文评论此书,认为该书“具有里程碑的意义,是因为它具备了三个条件:其一,该书对经典中医学理论体系的形成作出了整体性的规范;其二,确定了现代中医学门类应该具备的要素和经典中医学的根本区别;其三,阐明了由中医学基本概念构成的现代中医基本原理和假说。该书系统介绍了经典中医学规范体系和未来发展方向,论述严谨,证明有据,剖析深入。”所以说此书是中医学发展史上里程碑式的著作,是经典中医学和现代中医学的分水岭,对当前中医学、中西医结合研究中的不规范和误区,提出了极具参考价值的论点,在当前发扬中医学还是废弃中医学的大讨论中有较大的指导意义。

该书是中医学、中西医结合研究者,中、高级中医师,各级管理人员的必读之书。定价:185 元,求购册数较多可优惠,书到后付款。联系地址:天津市南开区黄河道 467 号博爱门诊;邮编:300110;电话:02227641818;联系人:张子超,胡雯,张晓芳。