

## • 综述 •

## 脑涨落图的技术原理及临床研究应用

郭田生

湖南省脑科医院 湖南省长沙市 410007

**摘要:** 脑涨落图(EFG)是一种无创检测大脑多种神经递质功能的新技术。本文简述了EFG的神经电生理原理;回顾了其在帕金森病、脑血管病、癫痫、失眠症、抑郁症等疾病中的应用。表明EFG有可能成为探讨某些脑部疾病的病因、疾病诊断和疗效评估的重要实用技术。

**关键词:** 脑涨落图;神经递质;超慢波

神经递质是影响大脑功能的关键物质,临床中缺少客观定量反映神经递质功能的手段。脑涨落图(encephalofluctograph, EFG)是一种无创检测大脑神经递质功能的电生理技术,它采集10 min脑电波,从中提取超慢波(super slow wave)进行分析,根据不同频率超慢波与神经递质的对应关系,获取6种神经递质(GABA、Glu、5-HT、NE、DA、Ach)功能的定量信息。徐建兰等<sup>[1]</sup>的动物实验证明,脑涨落图仪检测的DA的功率与HPLC检测的脑组织内DA浓度高度相关,说明在受体功能正常的情况下,脑涨落图仪的检测值可以反映脑内递质的浓度变化。本文主要介绍EFG的技术原理和临床的应用。

### 1 技术原理

脑内神经递质与受体作用后,在突触后膜产生突触后电位,大量神经元同步化放电形成脑电波<sup>[2,3]</sup>。也就是说,脑电波中含有神经递质的信息,采取适当方法应该可以把神经递质的信息从脑电信号中提取出来。

梅磊等<sup>[4]</sup>应用协同论研究脑电波,通过将大量采样数据(>6万/人次)制成大量功率谱(>6000个/人次),再经窗口设置、频谱分析、优势谱线和谱系提取、时空精细结构分析等一系列步骤,分离出频率在毫赫兹(mHz)的超慢波——S谱系。S谱系是 $\alpha$ 波涨落的序变量,支配脑电波的涨落。

进一步研究中,梅磊等试图将超慢波信息与脑内神经递质化学振荡过程联系起来。两者的周期

范围一致,且脑内存在着从化学振荡通向电振荡的实际途径。即神经递质量子释放的涨落—突触后电位幅度的涨落—脑 $\alpha$ 波的涨落—S系统的谱线和谱系结构。其他学者也研究了递质与超慢波的关系。Lapina等<sup>[5]</sup>通过在兔下丘脑植入金片,揭示了脑电超慢活动与肾上腺素浓度的关系。Wolansky等<sup>[6]</sup>发现胆碱能神经系统能调节新皮质和海马区的慢波(<1 Hz)的活动。

白延强等<sup>[7,8]</sup>将多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Ach)等递质注入动物脑室(家兔、大白鼠),从2亿多个数据和20多万个原始功率谱中分离出与不同神经递质具有最优联系的不同谱线、谱系,并在正常人和临床病例中进行了近10年的验证和跟踪。最后经寻优、排列组合、测序等步骤,得到不同神经递质的多重特异吸引子组合,构成神经递质的动力学密码(模型),建立模型库。模型库的建立使得通过脑波活动探测脑内神经元突触的神经递质传递活动成为可能。

突触后电位有2种:突触后快电位和突触后慢电位。突触后快电位:包括兴奋性突触后电位(EPSP)和抑制性突触后电位(IPSP),持续10 ms,能总和,到达阈电位时引发动作电位。突触后慢电位(sEPSP):持续时间达数秒、数分或更长,换算成频率为几mHz到几百mHz。不同神经元产生的突触后电位的时程不完全相同<sup>[9]</sup>。1940年Renshaw证明了神经元的慢电位与脑电振荡的可能联系,超慢波可能是由大量突触后慢电位同步化形成<sup>[10]</sup>。

收稿日期:2014-03-22;修回日期:2014-04-26

作者简介:郭田生(1953-),男,主任医师,硕士,主要从事临床精神病学的研究。

## 2 临床研究应用

### 2.1 帕金森病

李军艳等<sup>[11]</sup>对帕金森(PD)患者的研究表明,与正常值比较,PD患者去甲肾上腺素(NE)和DA降低,Ach增高;51~60岁组和61~70岁组比较,后者的DA更低;34例患者服用多巴丝肼后,NE、5-HT、DA较服药前明显升高。张丽等<sup>[12]</sup>对早期PD患者的执行状态和静息状态进行检测,其结果发现,静息状态下,患者GABA、5-HT、DA较正常对照组功能减低。执行状态下,其执行功能与5-HT、DA功能呈正相关。

目前认为帕金森病的发病机制主要是DA降低,EFG的研究发现,帕金森患者除有DA降低外,也有其他神经递质的功能变化,例如5-HT、NE、Ach等,在治疗中应针对性调节多种神经递质功能的异常。

### 2.2 脑血管疾病

曾志芬等<sup>[13]</sup>分析了30例脑梗死患者的EFG特征,结果表明,与对照组比较,患者GABA、5-HT、Ach、NE、DA在发病第1天降低;发病第3天,患者GABA与Glu高于对照组;发病第6天、第7天,患者所有神经递质与对照组无差异;提示GABA和Glu在脑梗死早期有急剧升高再降至正常的过程。与文献报道的动物模型脑内GABA和Glu的浓度变化一致<sup>[14]</sup>。

周传岱等<sup>[15]</sup>对发作性头痛病人研究发现发作期Glu和ACh升高;在间歇期,Glu和ACh降低,GABA升高。可以认为,EFG为发作性头痛的鉴别诊断和治疗提供了一个比EEG更为深刻的参考指标。

王校斌等<sup>[16]</sup>对头晕患者的研究发现,与对照组相比,患者GABA下降,DA升高。头晕患者一方面可能有脑部供血的异常,另一方面可能存在某些神经递质的功能异常,影响脑内兴奋抑制神经递质平衡,具体机制待进一步研究。

### 2.3 智力障碍

李秀艳等<sup>[17]</sup>研究发现老年性痴呆患者脑内GABA、Glu、ACh下降,5-HT、NE增高;与正常同龄人相比,患者脑电功率额顶区增高,后枕区降低;正常状态下老年人的脑电功率是额低枕高,而老年性痴呆患者的脑电功率由额低枕高向额高枕低转化,这种变化可影响记忆和思维功能。陈建平<sup>[18]</sup>等研究发现阿尔茨海默患者脑内的GABA和Glu

下降,5-HT升高,5-HT、Ach、NE等的功能与病情的严重程度成反比。

Ach与记忆功能有重要联系,研究发现Ach功能下降与记忆、思维功能障碍有关。GABA和Glu作为脑内重要的神经递质,主要作用与中间神经元,调节神经网络的同步化,以实现大脑的高级功能。GABA和Glu的功能下降,可能是记忆退化、控制力低等认知功能障碍的原因之一。

### 2.4 癫痫

李秀艳等<sup>[19]</sup>分析了10名癫痫患儿的结果显示,在癫痫发作时,9例患儿的GABA降低,Glu、Ach和ACh增高。余巨明等<sup>[20]</sup>对药物控制良好、药物控制不良的癫痫大发作患者及正常人进行研究,结果显示,与正常人比较,药物控制不良组GABA降低,Glu增高,而药物控制良好组无明显差异。癫痫发作与GABA降低、Glu升高有关。

### 2.5 失眠症

李绍旦等<sup>[21]</sup>对亚健康失眠人群的研究发现,GABA、Glu、Ach、5-HT、NE及DA下降,其中有GABA、Glu水平与匹斯堡睡眠质量指数量表(PSQI)总分之间呈负相关。曾远明等<sup>[22]</sup>通过与健康对照组配对比较,发现慢性失眠患者GABA和Glu下降。毛庆祥等<sup>[23]</sup>探讨丙泊酚对顽固性失眠患者的影响,结果显示治疗前患者的GABA和NE降低,经治疗后GABA和NE明显提高。GABA是脑内重要抑制性神经递质,对睡眠的开始与维持有重要作用,目前常用的镇静催眠类药物是作用于GABA受体,加强GABA的功能。以上研究发现失眠患者不仅有GABA功能下降,也有兴奋性神经递质的功能下降。不同失眠症状的患者可能有不同的神经递质功能异常,并不都适合应用镇静安眠药物治疗,某些患者需要加强兴奋性神经递质功能。

孔繁一等<sup>[24]</sup>对高原睡眠障碍的研究中发现Glu、5-HT升高是高原睡眠障碍的独立预测因素,GABA和DA升高可提高高原睡眠质量,在高原特殊环境中,缺氧是高原失眠的主要病因,缺氧导致Glu、5-HT升高,进而引发主观睡眠质量下降、觉醒次数多等症状。由于神经递质间的拮抗关系,GABA和DA升高可改善以上症状。

### 2.6 抑郁症

李佳等<sup>[25]</sup>对抑郁症患者的研究表明,Ach升高,5-HT、DA降低,追踪研究发现,5-HT、DA相对功率随症状的改善逐步升高,Ach则相反。郭春荣

等<sup>[26]</sup>的研究表明,抑郁症患者治疗前 DA 显著降低;治疗 2、4 周后 5-HT、DA 显著升高。唐卫东等<sup>[27]</sup>研究表明,抑郁症患者 NE 降低。陈康宁等<sup>[28]</sup>研究表明治疗 3 个月后,脑卒中后抑郁患者的 5-HT、NE 升高。以上的研究结果与抑郁症的单胺类功能下降假说一致,经药物治疗后 5-HT、DA、NE 功能增强,说明抑郁症的发作和改善,与多种神经递质间的功能平衡有关,而不仅仅是 5-HT 功能。

## 2.7 成瘾

朱天民等<sup>[29]</sup>对网络成瘾(IAD)患者的研究表明,男性患者 DA 高于女性患者,提示性别对成瘾性有显著影响,可能与男生较女生更容易沉迷于交互式游戏,尤其暴力游戏等有关;与正常对照组相比,患者的 Glu、5-HT 降低,Ach、DA 升高。在此基础上,探讨电针治疗 IAD 的机制<sup>[30]</sup>,结果显示治疗后 DA 明显降低,电针治疗 IAD 可能与其调节脑内 DA 神经系统有关,以往大量研究表明 DA 介导的体内奖赏系统功能紊乱是所有成瘾类型的关键原因。

## 3 问题与展望

人脑功能(特别是心理功能)是世界上最复杂的物质运动形式。尽管 EFG 已在脑功能基础研究和临床中得到了初步的应用,但也不乏质疑的声音,如 EFG 检测的数值能真实反映被检查者的神经递质功能吗?检测值的稳定性如何?影响检测结果的内外环境是什么等。科学真理就是在质疑和争论中确立和发展的,这些问题有待于从不同的角度深入研究做出准确的回答。

脑神经递质是脑细胞发挥功能的关键物质,脑神经递质的检测是脑研究的基础。但由于血脑屏障的存在,使得从血液和脑脊液中检测神经递质不能准确反映脑内递质的情况。理想的检测手段应该是无创伤的、直接的检测手段。EFG 可以无创伤性检测人在生理和心理病理状态下脑内神经递质的活动,因此 EFG 是一种比较理想的脑神经递质检测手段。随着 EFG 在脑功能研究中的科学发现和临床应用的经验积累,EFG 有可能成为探讨某些脑部疾病的病因以及疾病的诊断和疗效评估的重要实用技术。

## 参 考 文 献

[1] 徐建兰,蔡青,徐晓雪,等.大鼠脑内多巴胺水平与脑电 11 mHz

超慢波谱系功率的相关性.中国组织工程研究与临床康复,2009,13(13):2510-2514.

- [2] Nunez PL, Srinivasan R. A theoretical basis for standing and traveling brain waves measured with human EEG with implications for an integrated consciousness. Clin Neurophysiol, 2006, 117(11): 2424-2435.
- [3] 伍国锋,张文渊.脑电波产生的神经生理机制.临床脑电学杂志,2000,9(3):188-190.
- [4] 梅磊.ET-脑功能研究新技术.北京:国防工业出版社,1995,288-300.
- [5] Lapina IA, Moreva EV. Effect of etimizolon on super-slow electrical oscillation and the concentration of noradrenalin in nuclei of the rabbit hypothalamus. Zh Vyssh Nerv Dejativ Im I P Pavlova, 1976, 26(6): 1296-1300.
- [6] Wolansky T, Clement EA, Peters SR, et al. Hippocampal slow oscillation: a novel EEG state and its coordination with ongoing neocortical activity. J Neurosci, 2006, 26(23): 6213-6229.
- [7] 白延强,梅磊,刘月红.多巴、5-羟色胺和戊巴比妥钠对大白鼠脑涨落图的影响.航天医学与医学工程,1990,3(1):17-21.
- [8] 白延强,刘月红,兰景全,等.家兔脑室注射乙酰胆碱、去甲肾上腺素的脑波涨落图分析.航天医学与医学工程,1995,8(3):183-186.
- [9] 韩济生.神经科学原理.北京:北京医科大学出版社,1999,333-347.
- [10] 尧德中.脑功能探测的电学理论与方法.北京:科学出版社,2003,3-4.
- [11] 李军艳,杨明会,赵冠英,等.应用脑电超慢涨落图技术对帕金森病患者脑内神经递质变化的研究.疑难病杂志,2009,8(1):3-5.
- [12] 张丽,魏文石,朱国行,等.早期帕金森患者的执行功能与脑涨落图研究.老年医学与保健,2006,12(4):225-228.
- [13] 曾志芬,张国华,陈建平,等.脑涨落图检测脑梗死患者神经递质功率变化的特点.中国组织工程研究与临床康复,2009,13(13):2505-2509.
- [14] 程方敏,周凤平.脑梗塞患者脑脊液兴奋性氨基酸含量的测定及其意义.脑与神经疾病杂志,1997,6:349-350.
- [15] 周传岱,韩东旭,刘月红,等.发作性头痛的脑波涨落图分析.航天医学与医学工程,2000,13(1):25-28.
- [16] 王校斌,杨媚.脑涨落图检查对单纯头晕患者的临床价值.社区医学杂志,2007,5(13):30-31.
- [17] 王春梅,韩连堂,李秀艳.老年痴呆患者的脑功能与脑涨落图分析.中国康复医学杂志,2002,17(4):249-250.
- [18] 陈建平,陈庆喻,张国华,等.脑涨落图检测阿尔茨海默病病人脑神经递质变化特点.岭南急诊医学杂志,2007,12(3):182-184.

- [19] 李秀艳,王玉良,杨瑞贞,等. 脑电超慢涨落图技术在癫痫研究中的应用. 中国应用生理学杂志, 2000, 16(3): 286-288.
- [20] 余巨明,陈志群,张丽兰,等. 药物控制良好与不良的癫痫大发作患者脑内神经递质活动的超慢涨落图特征. 川北医学院学报, 2005, 20(4): 361-363.
- [21] 李绍旦,杨明会,王振福,等. 亚健康失眠人群脑内神经递质水平分析. 中国全科医学, 2008, 11(1): 24-26.
- [22] 曾远明,李长清,胡长林. 慢性失眠病人脑内神经递质活动的超慢涨落图表现. 临床神经电生理学杂志, 2005, 14(2): 85-87.
- [23] 毛庆祥,闫红,颜娅,等. 丙泊酚对顽固性失眠患者的脑电超慢涨落图的影响. 广东医学, 2009, 30(7): 1100-1101.
- [24] 孔繁一,刘诗翔,张皓,等. 脑内谷氨酸和5-羟色胺增高是高原睡眠障碍的独立预测因素. 疑难病杂志, 2013, 12(11): 843-846.
- [25] 李佳,李雷俊,张晋砢. 抑郁症中枢神经递质功能的脑涨落图分析. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 219-227.
- [26] 郭春荣,许维春,唐卫东,等. 抑郁症患者脑电超慢涨落检测分析. 临床精神医学杂志, 2006, 16(6): 226-227.
- [27] 唐卫东,李培芬,屈珍. 脑涨落图仪检测抑郁症患者脑内神经递质功率变化特点分析. 精神医学杂志, 2012, 25(1): 25-28.
- [28] 陈康宁,陈胜利,罗芳,等. 脑涨落图中神经递质变化与脑卒中后抑郁障碍. 中国临床康复, 2005, 9(16): 118-119.
- [29] 朱天民,杜宇鹏,郑重,等. 网络成瘾患者脑电超慢涨落图的分析. 中国病理生理杂志, 2010, 26(3): 598-600.
- [30] 朱天民,李辉,杜宇鹏,等. 电针结合心理干预对网络成瘾患者网络渴求及脑电超慢涨落图的影响: 随机对照研究. 中国针灸, 2011, 31(5): 395-399.

## 内皮祖细胞在缺血性脑血管疾病治疗中的研究进展

龚如 综述 江基尧 审校

上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科,上海市 200127

**摘要:** 近年来,成人外周血中鉴定出一类具有前体内皮细胞特性的细胞,称之为内皮祖细胞(EPC)。对于这种细胞的研究表明其具有干细胞特性,参与了神经再生和再血管化,在脑血管疾病中发挥正性作用,能够帮助缺血性卒中后的神经功能恢复。目前临床治疗缺血性脑血管疾病手段单一且疗效不确切,内皮祖细胞的修复潜力越来越受到关注。本文讨论了目前关于内皮祖细胞特性的研究进展,以及它对于缺血性脑血管疾病的治疗作用及其临床应用前景。

**关键词:** 内皮祖细胞; 缺血性脑血管疾病; 缺血性卒中; 再血管化; 神经再生

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)是一类来源于造血细胞的成人干细胞,EPC具有分化成为内皮细胞的能力,而内皮细胞是体内脉管系统的重要组成部分,脑血管疾病大多数是在颅内血管本身受损的基础上发生发展的。Asahara等<sup>[1]</sup>在1997年首先报道分离出了一类能够参与血管新生的细胞。之后越来越多的研究表明,EPC能够在缺血、出血、药物诱导等情况下参与组织修复和功能恢复。本文着重于介绍EPC在脑缺血时的治疗作

用,并对国内外目前EPC的研究现状做一综述。

### 1 EPC的特性和鉴定

目前已证明,EPC的主要来源是骨髓中的造血干细胞并可释放进入周围血。内皮祖细胞的发现改变了过去对成人体内再血管化的理解,过去认为成人体内只发生血管新生(angiogenesis),即通过前血管的成熟内皮细胞出芽,而从头开始合成血管的血管发生(vasculogenesis)过程只存在于胚胎发育阶段。成人体内内皮祖细胞的发现改变了这一认识,

收稿日期: 2013-12-20; 修回日期: 2014-04-04

作者简介: 龚如(1987-),男,博士研究生,主要从事内皮祖细胞与脑血管病相关研究。

通讯作者: 江基尧,男,教授,主任医师,博士,博士生导师,主要从事神经外科疾病基础及临床研究。