

## 酒精中毒致精神障碍患者脑内神经递质功能研究

高俊

江油市第三人民医院,四川省绵阳市江油市 621000

**摘要:**目的 利用脑涨落图仪检测酒精中毒所致精神障碍患者脑内多种神经递质功能,探讨酒精中毒所致精神障碍的发病机制。方法 筛选符合《中国精神障碍分类及诊断标准(第3版)》(CCMD-3)酒精所致精神障碍的诊断标准的患者为实验组,健康人员为正常对照组,对两组人员均进行脑涨落图仪检测,比较分析两组人员的检测结果。结果 与正常组对比,实验组的9种神经递质功率均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。实验组的NE相对功率显著低于对照组( $P < 0.05$ )。实验组的全脑总功率、运动指数和血管舒缩指数均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。结论 酒精中毒所致精神障碍患者脑内多种神经递质功能降低,尤其是NE功能降低更为明显,同时还有脑血管舒缩功能障碍。脑涨落图仪能够检测分析脑内神经递质的功能和脑神经细胞的供血情况,对研究酒精中毒所致精神障碍发病机制有帮助。

**关键词:**酒精中毒;精神障碍;神经递质;脑涨落图

## Function of neurotransmitters in patients with mental disorders induced by alcoholism

GAO Jun. Jiangyou Third People's Hospital, Jiangyou 621000, Sichuan, China

**Abstract: Objective** To investigate the function of neurotransmitters in patients with mental disorders induced by alcoholism using the encephalofluorograph (EFG), and to explore the pathogenesis of mental disorders induced by alcoholism. **Methods** The patients who met the diagnostic criteria for mental disorders induced by alcoholism in *Chinese Classification of Mental Disorders* (3rd version) (CCMD-3) were enrolled as the study group, and healthy subjects were enrolled as the normal control group. EFG examination was performed for both groups and the results were compared between the two groups. **Results** Compared with the normal control group, the study group had significantly decreased powers of 9 neurotransmitters ( $P < 0.05$ ), as well as a significantly decreased relative power of norepinephrine (NE) ( $P < 0.05$ ); compared with the normal control group, the study group also had significantly reduced total brain power, motor index, and vasomotor index ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The powers of neurotransmitters decline in patients with mental diseases induced by alcoholism, especially the decreased power of NE. Such patients may also have vasomotor dysfunction. EFG can analyze the function of neurotransmitters and blood supply in brain neural cells and helps the research on the pathogenesis of mental diseases induced by alcoholism.

**Key words:** alcoholism; mental disorders; neurotransmitter; encephalofluorograph

酒精中毒所致精神障碍是指因饮酒造成的大脑功能失调,表现为认知障碍、情感障碍、意志障碍和行为障碍,使得患者的正常生活受到严重影响<sup>[1]</sup>。酒精中毒所致精神障碍的发病机制复杂不清,神经递质的异常可能是其发病机制之一。近年来,国内外对于酒精中毒所致精神障碍的神经递质变化的研究报道较多,但都仅限于递质的浓度及受体方面的研究,对于神经递质功能的研究还较少。

脑涨落图仪(encephalofluorograph, EFG)是无创检测神经递质功能的电生理技术,它根据脑电超慢波(频率小于0.2 Hz)与神经递质的相关关

系<sup>[2-6]</sup>,通过采集、分析脑电波,无创检测九种神经递质功能,包括 $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、去甲肾上腺素、5羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺、兴奋递质3、兴奋递质6和抑制递质13等。徐建兰等<sup>[7]</sup>在动物模型注射多巴胺前后,用高效液相色谱法检测脑内多巴胺浓度,用脑涨落图仪检测11 mHz超慢波功率,结果显示两者有显著正相关,说明脑涨落图仪可反映脑内神经递质功能变化。另有研究发现,帕金森病患者的多巴胺功率显著低于正常对照组,且与统一帕金森病评定量表评分显著负相关,病例组服药后90 min所测得的多巴胺功率亦明显高于服药前<sup>[8]</sup>。

收稿日期:2015-09-14;修回日期:2015-10-30

作者简介:高俊(1963-),男,研究生,副主任医师,主要从事各类精神疾病的诊治、心理咨询与治疗。

脑涨落图仪近年来广泛应用于失眠、抑郁症、精神分裂症等心理精神疾病的发病机制研究中,受到学者越来越多的重视<sup>[9-13]</sup>。

本文用脑涨落图仪检测酒精中毒所致精神障碍患者脑内神经递质的功能变化,以期探讨酒精中毒所致精神障碍的发病机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

实验组:为本院精神科住院及门诊就诊的酒精中毒所致精神障碍患者26例,男23例,女3例;年龄31~63岁,平均(46.2±8.7)岁;饮酒史7~32年,平均(14.7±6.9)年;精神障碍病程1~16年,平均(7.2±3.9)年。

入选标准:①所有患者均符合《中国精神障碍分类及诊断标准(第3版)》(CCMD-3)酒精所致精神障碍的诊断标准,有明显精神病性症状表现<sup>[14]</sup>;②阳性症状与阴性症状量表(PANSS)评分≥60分;③饮酒史在5年以上;④签署知情同意书等。

排除标准:①排除相关躯体疾病、抑郁症、焦虑症、强迫症、精神分裂症、脑器质性疾病及躯体疾病所致的精神障碍;②近2周均未使用任何抗精神病药、抗抑郁药及心境稳定剂。

对照组:本院工作人员及患者家属35例,男25例,女10例;年龄19~68岁,平均(42.1±16.8)岁;平时身体健康,无神经系统疾病和精神病史,神经系统体检无阳性发现,检查前7d未服用对神经系统有影响的药物。

对照组与实验组人员在年龄、性别、文化程度上基本匹配,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 EFG 检查方法 检查时间为上午9-12

时,检查前正常进食,检查时受检者保持坐位、闭眼安静状态。按国际标准10-20导联系统方法安置电极,共安放16个电极(Fp1、Fp2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6),双耳垂安放参考电极。用SP03型脑涨落图仪采集10min脑电信号,信号采集完毕,脑涨落图仪自动进行数据分析和处理。

1.2.2 EFG检测指标 包括神经递质功率,神经递质相对功率和脑功能指数,其中脑功能指数包括总功率、运动指数、兴奋抑制指数、血管舒缩指数和相对熵。神经递质功率表示神经递质功能高低;相对功率是在功率的基础上分析神经递质间的平衡。总功率是指全部神经递质功率总和;运动指数是反映所有参与运动调控的神经递质间平衡的指标,反映了大脑的运动兴奋性的高低;兴奋抑制指数表示 $\gamma$ -氨基丁酸与谷氨酸间的平衡情况;血管舒缩指数指与血管舒张、收缩有关的功能平衡情况;相对熵反映脑内能量分布。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 16.0统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

与正常组对比,实验组的神经递质功率均较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表1)。实验组的NE相对功率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表2)。实验组的全脑总功率、运动指数和血管舒缩指数显著低于对照组( $P < 0.05$ ) (表2)。

表1 实验组与正常组9种神经递质功率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GABA	Glu	兴奋递质3	5-HT	Ach	兴奋递质6	NE	DA	抑制递质13
实验组	13.36±13.81	17.65±19.48	122.69±101.14	88.29±71.03	65.77±52.57	58.80±50.25	39.81±33.40	27.68±22.79	25.98±22.20
正常组	42.29±32.73	50.06±34.62	437.23±274.64	319.89±195.98	249.62±145.14	207.06±126.89	175.41±113.99	111.56±63.04	77.85±43.33
$t$ 值	-3.26	-2.15	-4.22	-4.65	-4.82	-4.04	-4.60	-5.16	-4.16
$P$ 值	0.020	0.036	0.004	0.002	0.001	0.006	0.003	0.000	0.001

表2 实验组与正常组9种神经递质相对功率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	GABA	Glu	兴奋递质3	5-HT	Ach	兴奋递质6	NE	DA	抑制递质13
实验组	42.84±23.23	56.12±35.28	385.31±28.81	287.07±35.69	224.76±28.45	182.76±24.42	133.00±22.44	93.46±19.23	87.09±16.24
正常组	43.99±31.92	48.40±29.34	372.66±35.21	280.12±24.28	220.50±31.84	180.06±22.31	161.14±27.54	103.00±24.78	74.21±19.04
$t$ 值	-0.09	0.54	0.90	0.54	0.32	0.27	-2.45	0.96	1.67
$P$ 值	0.930	0.592	0.374	0.595	0.747	0.786	0.018	0.340	0.101

表3 实验组与正常组脑功能指数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	全脑总功率	运动指数	兴奋抑制指数	血管舒缩指数	相对熵%
实验组	369.29 ± 270.81	0.447 ± 0.057	1.31 ± 0.53	0.470 ± 0.081	88.03 ± 8.19
正常组	1354.58 ± 760.20	0.530 ± 0.073	1.43 ± 0.57	0.584 ± 0.108	84.36 ± 9.11
t 值	-4.84	-2.71	0.48	-2.54	0.98
P 值	0.001	0.009	0.632	0.014	0.331

### 3 讨论

酒精中毒所致精神障碍的发病机制比较复杂,因饮酒时间和饮酒量的不同而有不同机制,目前的观点认为其可能有以下方面<sup>[15,16]</sup>:①遗传因素;②长期饮酒影响了消化系统功能,减少了维生素B1、B6、B12的摄入,影响神经髓鞘物质磷脂类的合成与代谢;③酒精是脂溶性物质,对脑组织具有较强的亲和力,长期大量饮酒可直接损害脑细胞功能,出现精神障碍等临床表现;④饮酒干扰神经递质的正常代谢、影响受体的功能,导致神经系统损伤<sup>[17,18]</sup>。本研究主要探讨酒精中毒所致精神障碍患者的脑内神经递质的功能变化。

本研究发现,与正常组比较,酒精中毒所致精神障碍患者的GABA、Glu、Ach的功率显著降低,表明酒精中毒所致精神障碍患者GABA、Glu、Ach的功能明显下降,这与以往文献报道一致。李真等在动物实验中发现急性酒精中毒大鼠的皮质和纹状体Glu、GABA含量均较对照组显著降低<sup>[19]</sup>,李燕等<sup>[20]</sup>对大鼠进行长期酒精喂养,发现海马细胞外液中Glu浓度明显降低。GABA和Glu是脑内中重要的抑制性氨基酸类神经递质和兴奋性氨基酸类神经递质,两者功能相互拮抗,在正常生理条件下两者功能保持平衡,若两者功能失衡,则会导致神经系统功能损伤。酒精可能通过影响GABA和Glu的功能及其平衡而导致大脑功能的损伤。

乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)能够分解乙酰胆碱(acetylcholine, Ach),其活性的变化能够间接提示脑内Ach含量和代谢情况。杨牧阳等<sup>[21]</sup>用酒精给小鼠灌胃后,发现在酒精中毒初期海马AchE活性明显上升,因此酒精对中枢神经的损伤可能是由于高活性的AchE使Ach的分解加快,导致Ach含量下降。

单胺类神经递质是神经系统很重要的递质,包括去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)等,可参与机体运动、睡眠、情感等活动的调节,并且与学习记忆功能调控密切相关。研究证实酒精中毒可导致单胺类神经递质在中枢神经系统的

含量增高,并且进一步增强其受体表达及功能,从而破坏了神经系统正常生理功能的维持<sup>[10-13,22-25]</sup>。

而本研究的结果与文献报道的不一致,本研究发现,酒精中毒所致精神障碍患者的单胺类神经递质功能显著下降。这可能与本研究与文献报道所观察的时间长短不一样,文献报道中观察动物酒精中毒最长时间为3个月,而本文观察的患者最短饮酒史为7年。酒精中毒患者可能因为长期高水平地释放单胺类神经递质,导致神经元内的单胺类神经递质产生耗竭,反而使单胺类递质的功能下降。

多种神经递质间存在复杂的合作与拮抗,在正常脑功能状态下,神经递质间形成功能平衡,以维持大脑功能的正常运转。而在疾病状态中,神经递质间功能失衡,脑功能出现异常,表现为某种症状。本研究中,酒精中毒患者的NE相对功率下降,说明酒精中毒患者的神经递质功能失衡与NE有重要关系。研究表明在酒精依赖的发病过程中,NE参与了行为敏化、药物识别及觅药行为再现等过程,但是其机制尚不完全清楚<sup>[26]</sup>。以往酒精中毒研究中很少同时观测多种神经递质及其间的相互作用,本研究对此进行初步探讨,以期为进一步研究提供参考。

研究表明,酒精中毒会对患者的脑血流产生明显影响。张海波等<sup>[27]</sup>用经颅多普勒超声(TCD)检查发现酒精中毒患者双侧大脑中动脉、大脑前动脉及椎动脉血流速度减低,但以左侧大脑前动脉血流速度减低为著。提示酒精中毒者存在弥漫性脑供血不足,以左额叶最为明显。Nicolas等<sup>[28]</sup>用SPECT、CT对40例无症状长期酗酒者进行了对照研究,发现酗酒者有3/4存在脑组织低灌注,表现为各脑叶局部血流量降低(以额叶最明显)。本研究也发现,患者组的血管舒缩指数明显降低,表明患者的血管的舒张能力不足;脑涨落图仪检测发现,脑内去甲肾上腺素(NE)的生理功能与外周的相反,它能扩张血管,降低血压。本研究发现,与正常组比较,患者组的NE功能降低,导致脑血管扩张不够,降低大脑供血,这可能是酒精中毒所致

大脑供血不足的机制之一。脑内去甲肾上腺素功能的降低也可能与酒精中毒所致精神障碍的抑郁症状有关。

从本研究的结果看,酒精中毒可以影响多个神经递质的功能,还可以通过对递质功能的影响而影响大脑供血。对神经递质功能的研究有助于从生理生化的角度研究酒精中毒所致精神障碍的发病机制,脑涨落图仪可以在无创状态下检测脑内神经递质的功能,可以成为研究酒精中毒所致精神障碍发病机制的有效工具。

#### 参 考 文 献

- [1] 姜涛, 职晓燕, 王传升. 石杉碱甲对酒依赖合并认知功能障碍患者的疗效评价. 中国医药导报, 2013, 10(19): 94-96.
- [2] 梅磊. 空间脑科学的发展. 交通医学, 1989, 3(3): 10-14.
- [3] 梅磊. ET-脑功能研究新技术. 北京: 国防工业出版社, 1995, 288-300.
- [4] 刘昌, 李德明, 梅磊. 大鼠慢电活动研究及其进展. 心理学动态, 1996, 4(2): 13-17.
- [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 Deiat Im I P Pavlova, 1976, 26(1): 181-187.
- [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] 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.
- [8] Han Y, Wang ZF, Yang Y, et al. Neurotransmitter changes in patients with Parkinson's disease detected by encephalofluorography technology. Neurol Regen Res, 2008, 3(9): 1010-1013.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 郭田生. 脑涨落图的技术原理与临床研究应用. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(2): 127-129.
- [13] 白丽娟, 张玉涛, 郭娅慧, 等. 精神分裂症患者脑递质功能与临床症状群的关联研究. 国际医药卫生导报, 2015, 21(9): 1187-1190.
- [14] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(第3版). 济南: 山东科学技术出版社, 2001, 62-72.
- [15] Hang L, Alicata D, Ernst T, et al. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. Addiction, 2007, 102(11): 16-32.
- [16] Laudio RR, Fatima G, Fernando D, et al. Exp resion of proinflammatory cy-tokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis Sci, 2001, (8): 1668-1676.
- [17] 项翠琴, 汪根盛, 傅慰祖, 等. 乙醇对大鼠脑纹状体和海马神经递质的影响. 环境与职业医学, 2004, 21(2): 121-123.
- [18] Lee DW, Kim SY, Lee T, et al. Exvivo detection for chronic ethanol consumption-induced neurochemical changes in rates. Brain Res, 2012, 1429: 134-144.
- [19] 李真, 程丽霞, 李鑫, 等. 急性乙醇中毒大鼠行为及脑组织神经递质改变的研究. 潍坊医学院学报, 2009, 31: 16-18.
- [20] 李燕, 邢恩鸿, 李春辉. 酒精对大鼠海马兴奋性氨基酸含量的影响. 河北医科大学学报, 2009, 30(3): 289-291.
- [21] 杨牧祥, 于文涛, 胡金宽. 酒速愈对急性酒精中毒小鼠海马 AchE 和纹状体单胺神经递质含量的影响. 北京中医药大学学报, 2007, 30: 112-114; 123.
- [22] Wachi M, Fujimaki M, Nadamura H, et al. Effects of ethanol administration on brain neurotension like immunoreactivity in rats. Acta Neurol Scand, 1996, 93(223): 211.
- [23] Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented neurons in the locus ceruleans of uncomloicated alcoholics. Brain Res, 1994, 650(1): 1.
- [24] Jiao X, Paré WP, Tejani-Butt SM. Alcohol consumption alters dopamine transporter sites in Wistar-Kvoto rat brain. Brain Res, 2006, 1073-1074.
- [25] 李一欣, 丁锵. 大鼠慢性酒精中毒模型的建立及病理学观察. 山东医药, 2008, 48(32): 42.
- [26] 国佳佳, 王帆, 马梦颖, 等. 去甲肾上腺素在酒依赖发病机制中的作用. 中国药物依赖性杂志, 2015, 24(2): 93-97.
- [27] 张海波, 韩艳, 王熠. 经颅多普勒超声对慢性酒精中毒者脑血流动力学的临床研究. 中国民康医学, 2008, 20(20): 2467-2473.
- [28] Nicolas JM, Catafan AM, Estruch R, et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. J Nucl Med, 1993, 34(9): 1452-1454.