

# 氨基酸类神经递质与智力及癫痫的关系

漆明

(广西脑科医院检验科, 广西 柳州 545005)

**摘要:**神经递质在癫痫(EP)的发展过程中起着重要作用, 目前发现与 EP 关系密切的神经递质有抑制性氨基酸(IAAs)和兴奋性氨基酸(EAAs), 两类神经递质在体内平衡的改变不但与 EP 的发生发展有关, 还与 EP 患者的智力(IQ)缺损存在一定的关系。为进一步阐明氨基酸类神经递质在 EP 的发生及智力损伤中的作用机理, 本文就氨基酸类神经递质与 IQ 和 EP 的关系作一综述。

**关键词:**癫痫; 谷氨酸; 天冬氨酸; 甘氨酸;  $\gamma$ -氨基丁酸; 智力

**中图分类号:** R742.1

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.20.010

**文章编号:** 1006-1959(2019)20-0033-04

## Relationship Between Amino Acid Neurotransmitters and Intelligence and Epilepsy

QI Ming

(Department of Clinical Laboratory, Guangxi Brain Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi, China)

**Abstract:** Neurotransmitters play an important role in the development of epilepsy (EP). It has been found that neurotransmitters closely related to EP have inhibitory amino acids (IAAs) and excitatory amino acids (EAAs), the balance of the two types of neurotransmitters in the body is not only related to the development of EP, but also the intelligence of EP patients (IQ). There is a certain relationship between defects. In order to further elucidate the mechanism of action of amino acid neurotransmitters in EP and mental damage, this paper reviews the relationship between amino acid neurotransmitters and IQ and EP.

**Key words:** Epilepsy; Glutamate; Aspartic acid; Glycine;  $\gamma$ -aminobutyric acid; Intelligence

癫痫(epilepsy, EP)患者存在智力(IQ)下降现象, 主要体现在语言水平、学习水平、瞬时注意力及记忆力降低等方面, 其主要影响因素包括中枢神经系统(CNS)兴奋性递质的过多释放、痫样放电, 致使神经功能出现异常。大脑中各类神经递质相互影响, 共同维持神经元稳定, 一旦神经元稳定被打破, 可能导致 EP 发作及 IQ 下降。体内抑制性氨基酸递质如  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、甘氨酸(Gly)和兴奋性氨基酸递质如谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)的失衡与 EP 的发生及其 IQ 改变有关。为进一步阐明氨基酸类神经递质在 EP 的发生及 IQ 损伤中的作用机理, 现就 Glu、Asp、Gly 和 GABA 与 EP 和 IQ 的关系作一综述。

### 1 EP 患者智力与氨基酸类神经递质的关系

EP 患者存在认知障碍, 包括注意力、警觉性、精神运动速度及其他的认知功能的损害, 如记忆力及智力下降等现象。神经递质参与维系脑部血液的循环, 对神经系统的功能起着重要的介导作用。血浆和脑中氨基酸绝对水平之间存在一定的差异, 但由于血脑屏障(BBB)的存在, BBB 中的氨基酸转运体系能够将血浆氨基酸转运至大脑, 同时能够将脑中神经递质类氨基酸(GABA、Asp 和 Gly 等)逆浓度梯度转运至血液<sup>[1]</sup>。由于静脉血和脑脊液内氨基酸水平存在着一定的相关性<sup>[2]</sup>, 因此了解神经递质在中枢系统的作用和 EP 患者智力的关系及其在血浆中的浓度变化, 对于研究 EP 的发生机理有重要意义。

刘张等<sup>[3]</sup>采用韦氏儿童智力量表对癫痫患儿和

正常儿童进行测试, 结果发现癫痫患儿在总智商及 4 个分测验得分均低于正常儿童。孙振晓<sup>[4]</sup>对 53 例 EP 患者采用修订的韦氏成人智力量表(WAIS-RC)进行测试发现, EP 患者 VIQ、PIQ 和 FIQ 低于正常人群; 彭海峰等<sup>[5]</sup>对 40 例 EP 患者进行智力测定发现, 总智商偏低(FIQ  $\leq 89$ )患者占 35%。孟景晔<sup>[6]</sup>研究结果显示, EP 患者智力状况主要与脑脊液 GABA 含量、文化程度、发作类型呈正相关, 与患者年龄呈负相关, 其中 GABA 含量对言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FIQ)影响作用明显。

谷氨酸(Glu)受体分为离子型和代谢型受体 2 类。其中离子型受体包括 3 个亚型, 即 NMDA 亚型、AMPA 亚型、KA(海人草酸)亚型, 各型受体均不同程度地介入了学习记忆的形成和维持过程。其中 NMDA 受体被认为是学习记忆中的关键物质, 与学习、记忆过程有关的长时程增强(LTP)是一种可塑性中枢神经系统模式。有研究表明<sup>[7]</sup>, 大脑海马 LTP 是记忆形成和巩固过程, 是神经元活动的客观指标。神经元内的 NMDA 受体在海马发育早期参与了 LTP 的建立; 且一定强度和频率的电刺激使 Glu 能突触的后膜去极化移开, 并阻止  $\text{Ca}^{2+}$  内流的  $\text{Mg}^{2+}$ , 使 NMDA 受体通道复合体的  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放,  $\text{Ca}^{2+}$  内流并触发神经元内一系列生化反应, 最终改变突触后膜的性质, 建立 LTP。Wilson MA 等<sup>[8]</sup>研究报道, NMDA 受体的激活, 引起脑内细胞外 GLU 浓度的升高, 进而促进学习训练后大鼠 LTP 的形成。当 Glu 递质释放后, 通过激活 NMDA 受体, 可以诱导 LTP 的形成, 从而对学习、记忆行为进行调节。

### 2 兴奋性氨基酸与 EP

#### 2.1 Glu 及其受体 作为介导中枢神经系统快速兴奋

基金项目: 广西壮族自治区卫健委科研项目(编号: Z20180062)

作者简介: 漆明(1973-), 男, 广西柳州人, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验工作

性突触反应的重要神经递质, Glu 及其受体在大脑中分布最广。NMDA 受体活性调节紊乱是癫痫和缺血等发育中神经元疾病的基础<sup>[9,10]</sup>。Glu 离子型受体由 NMDA 受体与非 NMDA 受体组成<sup>[9]</sup>, NMDA 受体可调节神经元的存活, 树突、轴突结构发育及突触可塑性, 影响神经元回路的形成及学习、记忆过程, 该型受体是通过受体激活直接使离子通道开放; 代谢型受体通过激活细胞内膜上 G 蛋白和第二信使系统间接使离子通道开放<sup>[11]</sup>。

EP 是由多种原因所致的脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质传导失衡, 突出表现为兴奋性神经活动绝对或相对亢进, 而引发的慢性反复发作性脑功能失调综合征。神经胶质细胞功能紊乱导致胞外兴奋性神经递质 Glu 升高或同时伴有抑制性神经递质 GABA 降低, 其激活增生是 EP 脑中普遍存在的病理特征。EP 发作以脑神经元异常放电为主要特征, 其频繁发作导致脑神经元进行性损伤, 从而导致疾病的加剧发展。Glu 或 Glu 类似物引起的 EP 发作和神经元丢失与人类颞叶 EP 相似, 说明胞外 Glu 升高是 EP 产生的一个决定性因素。EP 患者脑内 Glu 水平升高的主要原因是由于 EP 患者脑内激活的星型胶质细胞中与 Glu 谷氨酰胺循环相关酶和转运体的功能丢失或降低, 引起胞外 Glu 的蓄积所致<sup>[12]</sup>。在突触传递过程中, Glu 及其受体参与了神经元的兴奋性突触传递, 调节多种形式的神经元和行为举止的可塑性以及脑发育过程中多种形式的学习和记忆等<sup>[13]</sup>。

目前研究认为 Glu 既可导致 EP 发作, 又可能在 EP 的继发性脑损害中起重要作用。Glu 完成兴奋性突触传递及其他生理作用的过程为, 存在于神经末梢突触前膜囊泡中的 Glu 主要通过末梢去极化时释放到突触间隙, 作用于突触后膜 GluRs, 进而参与神经元信号传递、影响神经营养、神经元可塑性及长时程增强等, 多余的 Glu 则通过神经胶质细胞及神经元摄取而终止其作用。而在病理条件下, Glu 则通过兴奋 GluRs 介导神经毒性作用, 产生兴奋性毒性, 引起神经系统缺血、外伤以及神经紊乱或经退行性变。在原发性 EP 患者或基因突变 EP 小鼠的研究中发现血清 Glu 水平增加, 同时脑组织中 Glu 受体数目的增加。Glu 促进 EP 发作的机理可能有: ①通过与神经元上的 Glu 受体结合, 介导 G 蛋白耦联的离子通道, 或与 EAAs 受体结合, 导致大量的  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}$  内流, 而  $\text{K}^{+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  则外流, 产生去极化, 引起 EP 发作; ②与代谢性 Glu 受体结合延长同步化放电<sup>[14]</sup>。

姚君茹等<sup>[15]</sup>通过戊四唑点燃 EP 模型研究发现, Glu 的表达随着点燃级别的进展呈先增加后降低趋势, 提示可能是由于 Glu 早期胞内合成增加而后期

胞外大量释放造成 EP 发作。细胞内外 Glu 大量堆积所导致的神经细胞过度兴奋是 EP 发作的生理基础, EAAs 对痫样放电过程的诱导、扩散及延迟起着主要作用<sup>[16]</sup>。有研究表明<sup>[17,18]</sup>, EP 发作时 EAAs/IAAs 比值增大, Glu 和 Asp 水平升高、大脑皮质和海马内的 Glu 免疫阳性反应神经元细胞数量增多, 这可能与 EAAs 引起的兴奋性毒性有关<sup>[19]</sup>。凌卫明<sup>[20]</sup>采用反相高效液相色谱荧光检测法分布检测了 EP 患者和健康人群血浆中 Glu、Asp、Gly 及 GABA 浓度, 结果显示 EP 患者血浆中 Glu、Asp 高于健康人群, Gly 低于健康人群, 说明神经递质变化在 EP 的发生发展过程中起着重要的作用。王晓梅等<sup>[21]</sup>采用高效液相色谱法检测特发性 EP 患者和正常对照者脑脊液中 GABA、Glu、Asp 水平, 结果发现 EP 患者脑脊液中 GABA 含量低于正常对照者, Glu 高于正常对照者, 说明 EP 的发作与中枢神经系统 (CNS) 中 IAAs 与 EAAs 的失衡相关。

**2.2 Asp 及其受体** Asp 和 Gly 都属于非必需氨基酸, 可在体内合成。Asp 主要以受体形式参与神经活动调节, 由神经元末梢产生和释放, 其含量及合成速度发生变化可影响脑的功能活动, 与大脑的识别、记忆、智能、情绪和警觉性有关。Cavalheiro EA 等<sup>[22]</sup>研究报道, 海马 Asp 和 Glu 浓度在普鲁卡品 (PILO) 致痫模型的急性期下降; 而由于谷氨酸脱羧酶 (GAD) 活性下降, 导致静止期 GABA 合成降低; 细胞外所有氨基酸水平在慢性期增加。徐国龙<sup>[23]</sup>研究发现, PTZ 点燃型癫痫大鼠脑内 Glu、ASP 及 Gly 升高, 而 GABA 降低; 经柴胡加龙骨牡蛎汤治疗后 GABA 含量升高, 而 Glu、ASP、Gly 降低不显著, 提示癫痫的发作及柴胡加龙骨牡蛎汤抗癫痫的作用可能与脑内 ASP、Glu 及 Gly、GABA 的变化有关。

### 3 抑制性氨基酸与 EP

**3.1 GABA 及其受体** 目前主要发现 GABA 受体有 GABAA、GABAB 和 GABAC 3 种, 其中 GABAA 受体与 EP 关系最为密切, 是脑内最普遍最重要的抑制性递质受体。GABA 作用于突触后神经元的 GABAA 受体, 使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度在早期中枢神经系统发育过程中增加, 突触后神经元去极化, 增加了神经元的兴奋性。GABA 的作用随着中枢神经系统发育成熟又转为抑制性。海马是组成记忆系统的重要部分, Wang Y 等<sup>[24]</sup>研究表明, 海马各区域 GAD 神经元及小清蛋白神经元的表达在大鼠发育早期呈进行性增加趋势, 并且在第 2 周存在一个发育高峰; 而海马神经元的兴奋性增加是由于发育早期脑缺氧后海马神经元内钙离子的过度内流导致细胞内钙超载所致。GABAB 受体功能异常是导致 EP 失神发作的主要原因, 可能与 GABAB 受体激活能产生长时间超

极化引起丘脑皮层环路中同步放电有关。田发发等<sup>[25]</sup> 研究结果发现,在 EP 发作期,颞区脑组织 GABA 浓度增高,发作间期虽有所下降,但仍高于间歇期。Ding R 等<sup>[26]</sup>在海人酸致痫模型中发现细胞外液 GABA 水平在海马 CA1、CA3 区浓度增加。孟大伟等<sup>[27]</sup>采用微透析及高效液相法检测发现,海人酸诱发颞叶 EP 急性、静止期及慢性期大鼠海马区细胞外神经递质在急性期 Glu/GABA 明显增高,兴奋性与抑制性递质明显失衡。其兴奋毒性作用在急性期引起 PKC 介导细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,导致突触前末梢释放大量的 Glu,使细胞外 Glu 浓度升高,增强了神经元的兴奋性。因此,海马 CA3 区兴奋性与抑制性氨基酸类递质失衡可能是 EP 发生发展的重要机制之一。

3.2 Gly Gly 受体是氯离子选择性跨膜通道,是中枢神经系统中介导快速抑制性神经传递的一种重要的神经递质。当 Gly 激活受体时可引起氯离子通道开放,进而引起神经元超极化。Gly 还能阻止由兴奋性递质引起的去极化和神经元开放。Gly 不仅可以和 Gly 受体相结合起兴奋或抑制作用,并在特定情况下还可以与 NMDA 受体相结合起共同配体的作用。有研究表明<sup>[28]</sup>,Gly 能与 GABA 交互抑制作用。Gly 和 Asp 都是 NMDA 受体的天然配体,Asp 是 NMDA 受体的内源性激动剂,而 Gly 是其必需的协同激动剂,两者之间的动态平衡调节机制是生理状态下 NMDA 受体功能维持正常的保证,其调节机制的紊乱是造成 EP 患者神经递质相关性丧失的主要原因。

#### 4 总结

兴奋性氨基酸 Glu、Asp 和抑制性氨基酸 GABA、Gly 作为神经调控的重要介质,其参与了大脑神经调节活动,并与 EP 的发展发生及智力改变存在密切的关系。EP 患者的智力障碍与脑内抑制性神经递质的含量下降或兴奋性神经递质的含量增高有关。目前 EP 患者智力缺损程度与血浆中氨基酸浓度水平关系的研究较少。因此,研究 EP 患者 IQ 缺损程度与其血浆中 Glu、Asp、Gly 和 GABA 浓度的关联性,寻找出能在一定程度上反映 EP 患者智力缺损程度的血液学指标,为进一步研究 EP 患者智力障碍提供参考依据,为 EP 的临床治疗和康复提供指导。

#### 参考文献:

[1]Hawkins BT,Egleton RD.Fluorescence imaging of blood-brain barrier disruption[J].J Neurosci Methods,2006,151(2):262-267.  
[2]D'Souza DC,Gil R,Cassello K,et al.IV glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans[J].Biol Psychiatry,2000,47(5):450-462.

[3]刘张,李静,陈璞,等.影响癫痫儿童智力水平的相关因素分析[J].中国现代医学杂志,2013,23(26):61-64.  
[4]孙振晓.癫痫患者的智力水平及相关因素研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2010,19(5):432-434.  
[5]彭海峰,周仕钧,唐抗军,等.癫痫患者智能状况与脑脊液  $\gamma$ -氨基丁酸的相关性研究[J].中国医师杂志,2003,5(1):1350-1352.  
[6]孟景晔.癫痫患者智力障碍与脑脊液  $\gamma$ -氨基丁酸关系的研究[J].山西医药杂志,2009,38(9):777-778.  
[7]Durand GM,Kovalchuk Y,Konnerth A.Long-term potentiation and functional synapse induction in developing hippocampus[J].Nature,1996(381):71-75.  
[8]Wilson MA,Tonegawa S.Synaptic plasticity,place cells and spatial memory:study with second generation knockouts[J].Trends Neurosci,1997,20(3):102-106.  
[9]McDonald JW,Johnston MV.Physiological and pathophysiological role of excitatory amino acids during central nervous system development[J].Brain Res Rev,1990,15(1):41-70.  
[10]Hattori H,Wasterlain CG.Excitatory amino acids in the developing brain ontogeny,plasticity and excitotoxicity[J].Pediatr Neurol,1990(6):219-228.  
[11]Sommer J,Seeburg PH.Glutamate receptor channels:Novel properties and new clones[J].Trends Pharmacol Sci,1992,13(7):291-296.  
[12]凌鹏,李月月,钱恒,等.星形胶质细胞对兴奋性氨基酸神经递质的调控及与癫痫的关系[J].神经药理学报,2015,5(2):47-50.  
[13]耿明英.神经递质与癫痫的发病机制[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2006,19(3):191.  
[14]Lee AC,Wong RK,Chuang SC,et al.Role of synaptic metabotropic glutamate receptors in epileptiform discharges in hippocampal slices[J].Journal of Neurophysiology,2002,88(4):1625-1633.  
[15]姚君茹,潘三强,吕来清,等.慢性癫痫模型大鼠脑谷氨酸神经元的变化[J].解剖科学进展,2004,10(1):26-29.  
[16]Rogawski MA.Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target[J].Epilepsy Currents,2011,11(2):56-63.  
[17]Gong KR,Cao FL,He Y,et al.Enhanced excitatory and reduced inhibitory synaptic transmission contribute to persistent pain-induced neuronal hyper-responsiveness in anterior cingulate cortex[J].Neuroscience,2010,171(4):1314-1325.  
[18]Revett TJ,Baker GB,Jhamandas J,et al.Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein:functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology[J].J Psychiatry Neurosci,2013,38(1):6-23.  
[19]Sirvanci S,Meshul CK,Onat F,et al.Glutamate and GABA immunocytochemical electron microscopy in the hippocampal dentate gyrus of normal and genetic absence epilepsy rats[J].Brain Res,2005,1053(1-2):108.  
[20]凌卫明.癫痫患者血浆氨基酸神经递质的含量测定及临床意义[J].临床检验杂志,2008,26(6):452.  
[21]王晓梅,张毅敏,张文利,等.癫痫患者脑脊液中 GABA、Glu,

Asp 的变化及其临床意义[J].中风与神经疾病杂志,1996,13(6):348-350.

[22]Cavalheiro EA,Fernandes MJ,Turski L,et al.Spontaneous recurrent seizures in rats:amino acid and monoamine determination in the hippocampus[J].Epilepsia,1994,35(1):1-11.

[23]徐国龙.柴胡加龙骨牡蛎汤对 PTZ 点燃型癫痫大鼠脑内氨基酸含量的影响[J].中华中医药杂志,2002,17(3):165-167.

[24]Wang Y,Zhan L,Zeng W,et al.Downregulation of hippocampal GABA after hypoxia-induced seizures in neonatal rats[J].Neurochemical Research,2011,36(12):2409-2416.

[25]田发发,谢光洁,杨期东,等.实验性癫痫与  $\gamma$ -氨基丁酸和谷氨酸脱羧酶的关系[J].中华神经科杂志,2000,33(4):224-226.

[26]Ding R,Asada H,Obata K.Changes in extracellular glutamate

and GABA levels in the hippocampal CA3 and CA1 areas and the induction of glutamic acid decarboxylase -67 in dentate granule cells of rats treated with kainic acid [J].Brain Res, 1998,800(1):105-113.

[27]孟大伟,刘焕光,陈宁,等.颞叶癫痫大鼠不同时期海马细胞外氨基酸类递质的变化[J].立体定向和功能神经外科杂志, 2012,25(4):204-207.

[28]Traynelis SF,Wollmuth LP,McBain CJ,et al.Glutamate receptor ion channels:structure,regulation,and function[J].Pharmacol Rev,2010,62(3):405-496.

收稿日期:2019-4-22;修回日期:2019-5-16

编辑/杜帆