

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.03.022

· 临床研究 ·

## 脑电超慢涨落图分析血管迷走性晕厥患者脑内神经递质功能的变化

肖军<sup>1a</sup>, 王琳<sup>1b</sup>, 朱超英<sup>1b</sup>, 李红梅<sup>1a</sup>, 苏轮<sup>1a</sup>, 许洪玲<sup>1a</sup>, 郭玉松<sup>1a</sup>, 胡超<sup>1a</sup>, 薛俊仙<sup>1a</sup>, 陈昕<sup>1a</sup>

**[摘要]** 目的 采用脑电超慢涨落图技术(ET)观察血管迷走性晕厥(VVS)患者脑内神经递质功能变化情况。方法 2015年8月至2016年12月,临床诊断明确的VVS患者30例为病例组,以年龄和性别为配比条件,在门诊选取无晕厥病史的患者为对照组。利用ET检测两组患者脑内神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(Ach)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)的功能。结果 病例组GABA、Glu、5-HT、Ach、DA与对照组无显著性差异( $t < 1.680$ ,  $P > 0.05$ ), NE显著高于对照组( $t = -3.552$ ,  $P < 0.001$ )。结论 VVS可能与脑内神经递质NE活跃程度高有关。

**[关键词]** 血管迷走性晕厥; 神经递质; 脑电超慢涨落图技术

## Detection of Brain Neurotransmitters in Patients with Vasovagal Syncope with Encephalofluogram Technology

XIAO Jun<sup>1a</sup>, WANG Lin<sup>1b</sup>, ZHU Chao-ying<sup>1b</sup>, LI Hong-mei<sup>1a</sup>, SHU Lun<sup>1a</sup>, XU Hong-ling<sup>1a</sup>, GUO Yu-song<sup>1a</sup>, HU Chao<sup>1a</sup>, XUE Jun-xian<sup>1a</sup>, CHEN Xin<sup>1a</sup>

1. a. Department of the Second Cadre Ward; b. EEG Room, Chinese PLA 309th Hospital, Beijing 100091, China

Correspondence to XIAO Jun. E-mail: xxxjjj6288@sina.com

**Abstract: Objective** To observe the changes of brain neurotransmitters in patients with vasovagal syncope (VVS) with encephalofluogram technology (ET). **Methods** From August, 2015 to December, 2016, 30 patients with VVS were selected as case group, 30 controls matched with sex and age were selected from the outpatients without syncope. They were detected the function of gamma aminobutyric acid (GABA), glutamate (Glu), 5-hydroxytryptamine (5-HT), acetylcholine (Ach), norepinephrine (NE) and dopamine (DA) with ET. **Results** There was no significant difference between the two groups in the values of GABA, Glu, 5-HT, Ach and DA ( $t < 1.680$ ,  $P > 0.05$ ), while the values of NE was higher in the case group than in the control group ( $t = -3.552$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** VVS may be related to the high level of activity of NE in the brain.

**Key words:** vasovagal syncope; neurotransmitter; encephalofluogram technology

**[中图分类号]** R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2017)03-0349-03

**[本文著录格式]** 肖军, 王琳, 朱超英, 等. 脑电超慢涨落图分析血管迷走性晕厥患者脑内神经递质功能的变化[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(3): 349-351.

**CITED AS:** Xiao J, Wang L, Zhu CY, et al. Detection of brain neurotransmitters in patients with vasovagal syncope with encephalofluogram technology [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(3): 349-351.

晕厥是一过性全脑血液低灌注导致的短暂意识丧失,具有发生迅速、一过性、自限性并能够完全恢复的特点<sup>[1]</sup>,以血管迷走性晕厥(vasovagal syncope, VVS)最为常见。VVS的确切发病机制仍不明确<sup>[2]</sup>。脑内神经递质在维持神经系统的正常生理活动和调节局部脑循环中有非常重要的作用<sup>[3]</sup>。近年来,采用多重频谱分析与非线性处理方法从脑电信号中提取的超慢涨落成分,可反映脑内神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamate, Glu)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、乙酰胆碱(acetylcho-

line, Ach)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)的活动,从而使无创性检测人类在生理和病理状态下脑内神经递质的活动成为可能<sup>[3-4]</sup>。

本研究采用脑电超慢涨落图技术(encephalofluogram technology, ET)观察VVS患者脑内神经递质活跃程度,探讨VVS与脑内神经递质功能的关系。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选择2015年8月至2016年12月在本院确诊为VVS的患者30例为病例组。所有患者均符合2015年

作者单位: 1. 解放军第309医院, a. 第二干部病房; b. 脑电图室, 北京市100091。作者简介: 肖军(1971-), 男, 汉族, 江西萍乡市人, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 心血管病及晕厥防治。E-mail: xxxjjj6288@sina.com。

<http://www.cjrtponline.com>

第 36 届美国心律学会年会上发布的《自主神经系统相关的心律失常管理专家共识》中 VVS 诊断标准<sup>[2]</sup>。

纳入标准：年龄 19~59 岁；ET 检测时间距最近一次晕厥发作 2~7 d。

排除标准：①体位性低血压、颈动脉窦过敏综合征、病态窦房结综合征、主动脉缩窄、肺动脉高压、肥厚梗阻型心肌病、癫痫、短暂性脑缺血发作、锁骨下窃血综合征和药物诱发性晕厥；②心肌梗死、心力衰竭、糖尿病和肝肾功能异常，以及其他器质性疾病所致的晕厥。

以年龄和性别为配比条件，在门诊选取 30 例无晕厥病史患者为对照组。

纳入标准：按患者 1：1 配比，性别相同，年龄相差 2 岁以内。

排除标准：脑梗死、脑出血、短暂性脑缺血发作、癫痫、精神病、心肌梗死、心力衰竭、糖尿病和肝肾功能异常。

1.2 方法

采用 ML-2001 型脑电超慢涨落分析仪(北京同仁光电公司)进行脑电信号采集和处理。按国际标准 10-20 系统放置电极，患者在清醒、安静、闭目状态下连续采集脑电信号 18 min。ET 程序自动分析处理并打印检测值，分别对应脑内 GABA、Glu、5-HT、Ach、NE、DA 等神经递质活跃程度。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析。计量资料经 One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test 进行正态性检验，所有数据均符合正态分布( $P>0.05$ )，以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，采用  $t$  检验；计数资料用  $\chi^2$  检验。显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床情况

两组患者在年龄、性别、自主神经功能紊乱、饮酒、吸烟、反流性食管炎、冠心病和高血压等方面，均无显著性差异( $P>0.05$ )。见表 1。

2.2 脑内神经递质检测值

病例组 GABA、Glu、5-HT、Ach 及 DA 等 5 种神经递质检测值与对照组无显著性差异( $P>0.05$ )；病例组 NE 检测值显著高于对照组( $P<0.001$ )。见表 2。

表 1 两组基础资料比较

项目	对照组 (n=30)	病例组 (n=30)	$\chi^2/t$	$P$
年龄(岁)	33.13±14.22	32.67±13.52	0.128	0.898
男/女(n)	18/12	18/12	0	1
植物神经功能紊乱(n)	15	10	1.714	0.190
饮酒(n)	1	1	0	1
吸烟(n)	2	1	0.351	0.554
反流性食管炎(n)	8	5	0.884	0.347
冠心病(n)	4	1	1.964	0.161
高血压(n)	5	2	1.456	0.228

表 2 两组脑内神经递质检测值比较

项目	对照组(n=30)	病例组(n=30)	$t$	$P$
GABA	7.61±2.52	6.82±2.13	1.311	0.1949
Glu	5.33±1.63	4.64±1.55	1.680	0.0983
5-HT	19.86±6.25	19.72±6.14	0.088	0.9306
Ach	17.01±4.43	16.26±4.31	0.665	0.5089
NE	9.42±3.32	12.61±3.63	-3.552	0.0008
DA	7.84±2.15	7.36±2.08	0.879	0.3831

3 讨论

VVS 最为普遍认同的病理生理机制是 Bezold-Jarisch 反射(贝-亚反射)。当患者处于直立位时，静脉血过多地淤滞于下肢，回心静脉血流量骤然降低，左心室充盈减少，交感神经兴奋性增高，导致心室过度收缩(空排效应)，刺激左心室下后壁机械感受器、无髓鞘细胞类神经纤维(C 纤维)，冲动传至脑干孤束核，“矛盾性”地引起交感神经兴奋性降低，迷走神经兴奋性增强，导致心率、血压下降，发生晕厥<sup>[5]</sup>。但这一反射并不能完全解释 VVS。有研究发现<sup>[6]</sup>，接受心脏移植而未进行心脏神经植入术的患者，直立倾斜试验时也发生了 VVS。用阿托品阻断迷走神经并不能预防 VVS 的发生<sup>[7]</sup>。提示 VVS 的发生除了 Bezold-Jarisch 反射机制外，尚存在其他触发机制。

中枢神经递质担负着脑内神经信息传导的任务，参与调节机体的感觉与运动、自主神经活动、睡眠与觉醒、精神活动与内分泌，从各方面影响大脑活动。许多中枢和外周神经递质分子在 VVS 的发生中起重要作用<sup>[8-9]</sup>。调节脑内神经递质代谢及功能成为防治 VVS 的重要探索方向<sup>[10-11]</sup>。由于大脑的特征，人们很难对脑内神经递质活动进行测量，ET 技术为此提供了无创检测的可能<sup>[3]</sup>。

ET 是通过长时程(18 min)脑电监测，对隐含在脑波中的超慢信号(频率 1~255 mHz)进行采集，该超慢

频率脑波反映大量神经元活动。通过 5000 只动物实验和 6000 例人脑实验, 确定了超慢频率与神经递质的相关性<sup>[3-4]</sup>。性别和检测时间对神经递质 GABA、Glu、5-HT、Ach、DA、NE 的 ET 检测值无显著性影响; 按年龄段(间隔 20 岁)分组后, 各年龄组内各神经递质 ET 检测值相关系数差异不显著<sup>[12]</sup>。因此本研究未对性别和检测时间进行比较, 采取 1:1 病例对照研究方法, 控制年龄因素对脑内神经递质指标的影响。

本研究显示, VVS 患者脑内 GABA、Glu、5-HT、Ach 和 DA 等 5 种神经递质均无显著异常, 只有 NE 检测值显著升高。NE 主要由交感神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌, 是后者释放的主要神经递质。NE 功能变化可以通过多种途径引起自主神经功能不平衡<sup>[13-14]</sup>。另一方面, NE 具有血管收缩作用, 参与心血管功能及脑循环的调节<sup>[3-4, 15]</sup>。

脑内 NE 活跃程度高可以导致自主神经功能障碍。Bundzikova-Osacka 等<sup>[16]</sup>发现, 位于脑干的孤束核 A2 神经元兴奋, 导致交感神经兴奋和下丘脑垂体肾上腺轴激活, 引起自主神经平衡破坏。异常的自主神经反射可导致心率、血压下降, 全脑灌注不足, 引起晕厥<sup>[17-19]</sup>。

NE 活跃程度高还可以导致脑血管收缩。薛国勇等<sup>[20]</sup>证实, 正常大鼠大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉和基底动脉上均有较密的肾上腺素能神经分布, 并观察到脑血管产生浓度依赖性收缩。戴宏娥等<sup>[21]</sup>发现, VVS 患者脑的形态和结构没有变化, 但有脑血管舒缩功能障碍, 脑血流量降低。Carey 等<sup>[22]</sup>发现, VVS 患者先兆晕厥时, 大脑中动脉血流速度下降。提示脑血流调节障碍本身可能作为一种独立的发病机制参与 VVS 的发生。

目前, 以脑内神经递质 NE 为靶点的药物成为下一步研究重点。Sheldon 等<sup>[23]</sup>发现, NE 转运体抑制剂利西布曲明能预防症状明显的 VVS 患者晕厥发生。

本研究亦存在不足之处。首先, 我们的数据来自于 VVS 患者晕厥后的临床资料, 与晕厥发病的临床实际情况还有很大的距离。其次, 样本量小限制了对研究的解释。

VVS 的病理生理学机制较为复杂, 仍有许多问题有待进一步探讨<sup>[24-25]</sup>。本研究从脑内神经递质功能变化的视野初步分析 VVS 患者的 ET 数据。深入研究将有助于进一步了解脑内神经递质功能变化在 VVS 发病中的作用。

## 参考文献

- [1] 刘文玲, 胡大一, 郭继鸿, 等. 晕厥诊断与治疗中国专家共识(2014 年更新版) [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(11): 916-925.
- [2] Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope [J]. Heart Rhythm, 2015, 12(6): e41-e63.
- [3] 梅磊. ET——脑功能研究新技术[M]. 北京: 国防工业出版社, 1995: 106-192.
- [4] 张理义, 徐志熊. 脑电超慢涨落图技术在心理疾病中的应用[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(6): 569-570.
- [5] Fenton AM, Hammil SC, Rea RF, et al. Vasovagal syncope [J]. Ann Intern Med, 2000, 133(9): 714-725.
- [6] Mosqueda-Carcia R, Furlan R, Tank J, et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope [J]. Circulation, 2000, 102(23): 2898-2906.
- [7] Bechir M, Binggeli C, Corti R, et al. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope [J]. Circulation, 2003, 107(2): 1620-1625.
- [8] 胡春艳, 王成. 血管迷走性晕厥患者脑功能研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2009, 36(2): 120-121, 212.
- [9] Schleifer JW, Shen WK. Vasovagal syncope: an update on the latest pharmacological therapies [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(4): 501-513.
- [10] Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(5): 1227-1230.
- [11] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease [J]. Eur J Neural, 2013, 20(1): 5-15.
- [12] 曾远明, 李长清, 胡常林. 脑电超慢涨落图的正常参考值[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(15): 1522-1523.
- [13] Jiang L, Chen SH, Chu CH, et al. A novel role of microglial NADPH oxidase in mediating extrasynaptic function of norepinephrine in regulating brain immune homeostasis [J]. Glia, 2015, 63(6): 1057-1072.
- [14] Bacq A, Balasse L, Biala G, et al. Organic cation transporter 2 controls brain norepinephrine and serotonin clearance and antidepressant response [J]. Mol Psychiatry, 2012, 17(9): 926-939.
- [15] 霍则军, 姚海江, 张莉. 电针对急性高血压大鼠肾上腺素和去甲肾上腺素的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(2): 128-130.
- [16] Bundzikova-Osacka J, Ghosal S, Packard BA, et al. Role of nucleus of the solitary tract noradrenergic neurons in post stress cardiovascular and hormonal control in male rats [J]. Stress, 2015, 18(2): 221-232.
- [17] Akil E, Tamam Y, Akil M, et al. Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels [J]. J Neurosci Rural Pract, 2015, 6(2): 145-150.
- [18] Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with head-up tilt test-induced vasovagal syncope [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37(12): 1694-1701.
- [19] 卫波, 李建军. 自主神经反射异常[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(3): 261-262.
- [20] 薛国勇, 林雪群. 大鼠脑底动脉肾上腺素能神经分布的免疫组织化学研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(11): 12-14.
- [21] 戴宏娥, 任延波, 张彧, 等. 核素脑血流测定诊断血管迷走性晕厥的意义[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(4): 564-565.
- [22] Carey BJ, Eames PJ, Panerai RB, et al. Carbon dioxide, critical closing pressure and cerebral haemodynamics prior to vasovagal syncope in humans [J]. Clin Sci (Lond), 2001, 101(4): 351-358.
- [23] Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, et al. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24(7): 799-803.
- [24] Mitro P, Habaalova V, Evin L, et al. Gene polymorphism of the adenosine A2a receptor in patients with vasovagal syncope [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2016, 39(4): 330-337.
- [25] Blanc JJ, Benditt DG. Vasovagal syncope: hypothesis focusing on its being a clinical feature unique to humans [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27(5): 623-629.

(收稿日期: 2017-01-05 修回日期: 2017-01-23)