

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002745

神经递质与抽动秽语综合征

冯 鹏, 史正刚, 孙治前, 罗文珍, 李玉霞, 吴丽萍, 尚 菁

(甘肃中医药大学中医临床学院中医儿教研室, 兰州 730000)

【摘要】抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, TS)是一种儿童期发病的神经发育障碍性疾病,给患儿学习、生活带来诸多不便,严重影响患儿的身心健康,部分儿童成年后如何融入社会也已成为一个社会问题。本病的病因病机尚不明确,目前得到广泛认可的机制是 TS 与中枢神经递质有密切关系。本文就 TS 与神经递质之间的关系作一综述。

【关键词】抽动秽语综合征;中枢神经递质;儿童

【中图分类号】R748

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-04-08

Neurotransmitters and Gilles de la Tourette syndrome

Feng Peng, Shi Zhenggang, Sun Zhiqian, Luo Wenzhen, Li Yuxia, Wu Liping, Shang Jing

(Teaching and Research Section of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine)

【Abstract】Gilles de la Tourette syndrome (TS) is a kind of neurodevelopmental disorder in childhood, which brings a lot of inconveniences to children's study and life, and seriously affects their physical and mental health. Some children have difficulties integrating into the society when they grow up. The etiology and pathogenesis of TS are still not clear. At present, the widely recognized mechanism is that TS has a close relationship with central neurotransmitters. This paper reviews the relationship between TS and neurotransmitters.

【Key words】Gilles de la Tourette syndrome; central neurotransmitter; children

抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome, TS)是发生在儿童时期的主要以不自主的头面部、肢体抽动和发声抽动为主要特征的常见神经精神疾病。TS 常共患行为障碍、情绪障碍,尤以强迫症状(obsessive-compulsive disorder, OCD)和注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)多见^[1-2]。全球学龄儿童发病率为 0.3%~0.9%。最新流行病学调查结果显示,我国 TS 发病率为 6.1%,其发病率远高于国外的原因可能是其纳入的研究样本集中在我国北部和南部地区,而缺乏西部地区数据所致^[3]。临床证据表明,2/3 的 TS 患儿临床症状可经药物控制或缓解,而 1/3 的 TS 患儿症状波动可持续至成年。本病近年来呈明显增多的发病趋势。疾病造成的患儿心理、学习及行为问题,已引起国内外学者的广泛关注^[4-5]。本病的发病机制尚无定论。就目前研究来看,众多学者认可 TS 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。从神经生物化学的角度研

究表明,TS 的发生与中枢神经递质的合成、储存、释放、重摄取、代谢等方面紧密相关^[6]。现就神经递质与 TS 之间的关系作如下综述。

1 TS 发病与神经递质失衡假说

从神经生物学角度探讨 TS 的发病一直是学者们努力的方向,对皮质-基底节-丘脑-皮质回路(cortico-striatal-thalamo-cortical, CSTC)的研究尤为深入。回路富集了大量的神经递质、调质及神经肽,而由这些神经因子参与的通路间的生化信息传递构成了整个回路的复杂网络模式,由不同通路集合构成,负责整合、加工、传递来自大脑皮质各区域发出的信息,这些信息以神经元活动及神经递质释放为载体,直接或间接调控精神活动及运动行为。因此,从理论上说,任何一种基于回路并执行相应功能活动的生物运动和心理行为,都或多或少与回路中这些递质相关。

神经递质是神经元与神经元、神经元与靶细胞间起信号传递功能的化学物质。神经递质作为信息的传递体,在躯体运动、情感行为、免疫应答等多方面发挥重要作用。“神经递质失衡”特别是以多巴胺(dopamine, DA)为主的功能紊乱导致

作者介绍:冯 鹏, Email: sanzhihan@163.com,

研究方向:小儿精神、神经系统疾病的研究。

通信作者:史正刚, Email: szg@gszy.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960886)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210111.1520.020.html>
(2021-01-12)

TS 发病得到众多学者认可^[7]。之后的众多研究及现今临床治疗中应用神经递质阻断剂能够有效抑制抽动症状证明了假说的成立。中枢神经递质在神经元内合成,然后被相应的转运体摄入突触囊泡内,从突触前膜释放后与突触后膜上的受体结合进而发挥生理效应,完成信号传递任务的递质后可以被代谢排出体外,或者被再次摄入突触囊泡以备参加下一次释放。该过程的每一个环节在时间、空间上都严格按照一定的次序发生,一旦神经递质释放紊乱则会出现神经精神方面的疾病^[8]。现对生物胺类和氨基酸类神经递质与 TS 的关系阐述如下。

2 单胺类神经递质与 TS

2.1 DA 与 TS

DA 能神经元主要位于中脑和基底节,其合成是由前体物质酪氨酸经酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)催化合成左旋多巴(levodopa, DOPA),再经多巴脱羧酶(dopa decarboxylase, DDC)进一步催化产生。目前认为合成 DA 的脑区及其纤维投射共有 4 条通路:①黑质—纹状体部;②中脑—边缘部;③中脑—皮质部;④漏斗—结节部。其中黑质—纹状体束和中脑—边缘系统,特别是黑质—纹状体通路(脑内 80% 的 DA 分布于此)与人类运动、精神活动密切相关^[9]。黑质神经元合成释放 DA,DA 可与该神经元投射到纹状体的 DA 受体结合,引起大脑皮质运动区兴奋或去抑制,最终使机体产生抽动现象。由此可见,黑质—纹状体通路中 DA 通道平衡失调可能是 TS 重要的神经生化病理基础。然而 DA 在脑内的浓度平衡是一个非常复杂的过程,受多种因素调控,是 DA 低表达还是高表达导致 TS 的发生,不同的课题组研究结果不一致,甚至结论相反。基于此,国外学者提出了 DA“倒 U 型效应”模型假说^[10];DA 必须维持在适宜浓度才能发挥其对精神与活动的调节功能,当 DA 异常增多时可致精神分裂症,异常减少时又可致抑郁症。另外,DA 能神经元主要通过时相性 DA 与紧张性 DA 2 种方式将 DA 释放到突触外,时相性 DA 是指从轴突膨体瞬时释放,能够使突触外 DA 浓度产生短暂大幅的变化,在这种方式下 DA 的释放量足以激活突触后受体并介导 DA 系统的快速活化以响应环境刺激;紧张性 DA 是能够使突触外 DA 维持在一个稳定基线水平,这 2 种释放模式在调节动机、学习和行动方面具有重要作用^[11-12]。当突触前膜多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)功能活跃时,过度回收突触间隙的 DA,导致紧张性 DA 释放浓度降低,低浓度的化学信号通过反馈性刺激启动时相性 DA,以补充间隙中 DA 含量。当调控紧张性发放模式出现功能异常,启动时相性发放模式,促使 DA 过度释放而导致 TS 发生^[7]。

脑内 DA 代谢失活后的产物高香草酸(homovanillic acid, HVA)可通过血脑屏障释放到机体外周血中,是体现多巴胺

活性的主要指标,故大量的临床研究将检测外周血中 HVA 来间接推断脑内 DA 代谢和含量的高低。除 DA 作为神经递质直接影响机体的各种行为活动外,多巴胺受体(dopamine receptor, DR)、DAT 及代谢途径中的 2 个关键酶也参与调节 DA 系统:

DR 分布在纹状体的不同区域(D2R 样定位突触前,D1R 样受体定位突触后)。DA 能神经元通过这些高度特异的 DR 调节基底节活跃度,发挥多种生理功能。根据其产生的生理效应,将受体分为 2 型,即 D1R(包括 D1 和 D5)和 D2R(包括 D2、D3、D4)^[13],D1R 激活后表现为兴奋性特点(即激活腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷水平增加)^[14-15],D2R 激活后表现为抑制性特点(抑制腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷水平降低)^[16],这 2 大类型的受体在通路中发挥相互促进的协同作用。临床药理学表明,DR 激动剂可提高运动功能,阻滞剂则起减少过度活动的作用。在基底节区的纹状体细胞上,D1R 激活后启动直接通路,D2R 激活后启动间接通路。DA 释放后,通过激活直接通路上的 D1R,对运动回路产生去抑制作用,促进运动发起;当 DA 缺乏时,D2R 则由谷氨酸(glutamic acid, GLU)激活,通过间接通路对丘脑皮质投射产生抑制作用,降低运动兴奋性^[17]。从这一点出发,可以看出高浓度 DA 释放对 D1R 的直接兴奋作用,导致皮质运动区的过度兴奋或去抑制。这可能是导致发病时躯体运动过多的神经解剖学基础。

DAT 是位于中枢神经元突触前膜上的膜蛋白,在黑质致密部神经元胞体和树突、纹状体、伏核内大量表达。当 DA 释放到突触间隙,并与 DR 结合完成信息传达的使命后,需要及时清除以终止信息传导。DA 的代谢途径之一是经 DAT 再摄取转运进入细胞膜内,然后再由囊泡单胺转运体-2(vesicular monoamine transporter-2, VMAT-2)利用 H⁺-K⁺-ATP 酶提供能量逆向将其转运到突触囊泡内,准备下一次的囊泡释放,维持脑内水平的动态平衡及功能正常,避免过度兴奋和多巴胺毒性,在时间和空间上对释放 DA 进行精准调控^[18-19]。由此表明,DAT/VMAT2 间的平衡对 DA 能神经元细胞正常运转至关重要。除此之外,VMAT2 通过将神经毒性物质转运至囊泡发挥“隔室效应”而防止对神经元的毒性,以保护神经细胞^[20]。在科学研究中,DAT 都被视为检测神经元的特异性指标,其变化比 DR 的变化更加敏感和直接,又因为其只出现在合成 DA 的神经细胞中,可以显示神经纤维分布情况,因此 DAT 又被当作很多神经精神药物的作用靶点和进入神经元的“闸门”。已有研究证实,与正常儿童相比较,TS 患儿 DAT 呈高表达状态^[21],因此调节 DAT 的表达可能是治疗 TS 的关键点。

DA 代谢的另一条途径是在儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-o-methyltransferase, COMT)的作用下生成 HVA,经尿液排出^[22]。COMT 是一种甲基化酶,主要通过将甲基供体上的甲基转移到儿茶酚胺的 3 位和 4 位羟基上,使包括 DA 在

内的儿茶酚胺类神经递质失去生物活性。因此,COMT 的活性高低决定 DA 在突触间隙的作用效率。显而易见,COMT 酶活性降低会导致 DA 被延迟降解,突触间隙累积大量 DA,使其浓度升高,影响正常生理活性。国外有研究表明,COMT 参与调节 DA“倒 U 型”模型,使其维持在一个最优浓度^[23]。同时已有不少研究证明 COMT 基因多态性在其他神经、精神类疾病中起关键作用,如 ADHD、抑郁症等。但是,也有研究表明在中国汉族人群中 TS 与 COMT 之间缺乏相关性^[24]。

单胺氧化酶(mine oxidase,MAO)是一种膜结合线粒体酶,其生物效应与 COMT 相比更为广泛,其作用是通过催化单胺类物质脱氨产生的过氧化氢和醛等降解体内大部分生物胺。根据 MAO 的分布特征及底物构成的特点,可将其分为 MAO-A 和 MAO-B^[25-26]。其中,MAO-A 主要分布在儿茶酚胺能神经元中,对 5-HT 和去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)进行降解,其抑制药可提高 5-HT 用来治疗忧郁症和焦虑症;MAO-B 主要在神经胶质细胞和组胺神经元中表达,主要代谢 DA,对 5-HT 和 NE 几乎不起作用,其抑制药可提高 DA 的浓度用来治疗帕金森病和阿尔茨海默病。同 DAT 一样,COMT、MAO 经常在动物实验中作为反应 DA 含量高低的一种指标。

2.2 TS 与 DA 系统有关的发病假说

基于神经影像学、临床药理学、临床尸检脑分析等从动物到人体的多方位研究,并逐渐形成多种假说用以解释 TS 的发病机制。

2.2.1 突触前膜功能异常假说^[27] 在神经元胞质中,DA 的前体物质酪氨酸需要经 TH、DDC 2 次催化最终形成 DA。DOPA 转变为 DA 的速度极快,是 TH 的 100 倍。因此,TH 是 DA 合成的限速酶。故此,TH、DDC 活性大小决定了神经元末梢中储存的 DA 含量。基于此提出了突触前膜功能异常的假说,即 DA 前体(酪氨酸)增多或 DA 合成酶(TH、DDC)活性增强,造成神经元末梢 DA 储存量增大,进而可能引起 DA 过度释放。临床上直接测定患儿脑内 DA 含量存在技术困难,故多数研究通过测定 TH、DDC、MAO 酶活性的强弱来了解脑内 DA 的含量。另外,DA 释放是由突触囊泡介导的,突触前递质释放是神经细胞间信息传递至关重要的环节,在突触前释放发生障碍是许多神经疾病发生的重要原因^[28]。突触囊泡释放神经递质是一个极其复杂的过程:当钙离子信号传入胞内,启动由可溶性 N-乙基马来酰胺敏感因子附着蛋白受体(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors,SNARE)蛋白复合物介导的囊泡膜与突触前膜融合,并形成融合孔,神经递质经融合孔被释放至突触间隙,发挥生理作用^[29]。其中多个环节都可能引起 DA 释放不平衡,如 SNARE 复合体相关组分蛋白缺失^[30],囊泡内吞过程中网格蛋白、衔接蛋白、发动蛋白^[31],以及整个囊泡循环当中众多的调控因子(如钙离子结合蛋白、复蛋白等)的缺失或过高的表

达,都可导致神经递质的释放紊乱,继而引起 TS 发生。研究表明,发动蛋白的高表达与癫痫的发病相关,其特异性抑制剂 dynasore 能明显减少模型鼠癫痫发作^[32]。由此提示,DA 突触前释放相关因子可能是治疗 TS 的新靶点,但还需要进一步研究。

2.2.2 DA 能神经纤维过度支配假说 基底神经节回路中的黑质-纹状体 DA 通路具有易化大脑运动皮质、产生兴奋性的关键作用,而纹状体本身又受到来自皮质纹状体 GLU 通路的影响。纹状体中的 DR 在接受 DA 和 GLU 激活后,产生的生理作用恰恰相反。由于前者具有易化作用,如果 DA 能神经纤维在纹状体的分布占优势,那么也势必拥有更多激活的机会,从而大大提高兴奋运动皮质的概率。从这一点出发,学者们认为 DA 能神经纤维的过度支配可能是发病的神经病理解剖基础^[33]。纹状体活动过度可能是由于 DA 能神经纤维末梢数目增多、过度支配的结果,可以用 DAT 和 VMAT-2 的表达高低来反映 DA 能神经纤维的分布情况^[7]。但就目前的资料来看,TS 的发病是否与 DA 能神经元的过度支配有关还需进一步研究。

2.2.3 DR 超敏感假说^[34] 突触前膜功能异常假说和过度支配假说都显示 TS 的发生与过量 DA 有关。按理来说,DA 的主要代谢产物 HVA 含量也应升高才对,但很多研究都显示 HVA 不但没有升高反而普遍下降^[35]。根据这种现象,有学者提出 DA 过度的神经传递是由突触后膜 DR 超敏感(DR 数目或亲和力升高)介导的,通过负反馈机制抑制了突触前 DA 的释放,使得 DA 的更新率降低,进而使 DA 系统亢进,同时超敏感的受体会引起效应细胞的过度反应。在临床上使用 D2R 的拮抗剂氟哌啶醇取得了显著的抗抽动效果,其原因可能是通过竞争受体位点,相对削弱了 DR 敏感性,反馈性引起 DA 释放,使浓度升高。临床观察发现,患儿服用 D2R 受体拮抗剂的药量减少或者停药后抽动症状容易反复的原因用 DR 超敏感来解释就易于理解。在动物实验中,长期注射氟哌啶醇可引起迟发性运动障碍样的表现(无意义咀嚼运动)。针对这种情况,使用戊苯那嗪(VMAT2 抑制剂)可通过抑制 DA 的释放,既可以避免对处于超敏状态的 D2R 的刺激,又可以不阻滞 D2R,从而减轻症状^[36]。因此,VMAT2 抑制剂能否应用于 TS 的治疗值得深入研究。但同时也发现有一些研究结果不支持超敏感假说^[37-38]。因此,该学说也不能完全揭示 TS 的发病机制。

3 5-羟色胺与 TS

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)也称血清素。在中枢神经系统中,5-HT 是一种与精神行为密切相关的抑制性神经递质。其主要作用是抑制感觉中间神经元,兴奋运动神经元。其神经元主要位于脑干中缝核。TS 的发生与 5-HT 及

其受体、转运体异常有关。大脑中 5-HT 的生成是由色氨酸在色氨酸羟化酶-2 的作用下生成 5-羟色氨酸,进而脱氢生成 5-HT。释放入突触间隙的 5-HT 与突触后膜的 5-HT 受体结合,使大脑皮质运动区兴奋性降低,从而抑制抽动。突触前膜上的转运体可从突触间隙中重新摄取一部分 5-HT,另一部分则由 MAO 降解成为 5-羟吲哚乙酸随尿液排出体外,具有调节脑内 5-HT 含量和作用时间的功能。由此可见,转运体的活性降低能抑制 5-HT 由突触间隙向胞内转运,有利于充分发挥其生物学效应,增强 5-HT 能神经系统功能。姚阳^[9]用 2,5-二甲氧-4-碘苯-2-氨基丙烷(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl-2-aminopropane, DOI)诱导大鼠头部出现 TS 样的抽动后,大鼠纹状体内 5-HT 和其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)的含量较正常大鼠低,可能的原因是 DOI 作为 5-HT_{2A/2C} 受体的激动剂,消耗掉了部分 5-HT 受体,反射性地抑制了神经元释放。临床上选择性 5-HT 再摄取抑制剂(氟西汀)治疗 TS 有效,说明 5-HT 转运体活性异常是 TS 发生的原因之一。与此同时,姚阳观察到大鼠纹状体内 DA、HVA 含量也随之降低。这说明 5-HT 和 DA 系统是相互影响、相互作用的,对 5-HT 和 DA 具有双重阻断作用的利培酮也成为治疗 TS 的药物之一。另外,5-HT_{1A} 受体在 GLU、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经元上也有表达^[40]。因此,5-HT_{1A} 受体不光参与单胺系统,同时也参与非单胺系统^[41]。单胺类神经递质和氨基酸类神经递质共同对 TS 的发生发展值得关注。

4 NE 与 TS

NE 是 DA 由多巴胺 β 羟化酶催化合成的。NE 能神经元胞体主要位于延髓和脑桥,且在蓝斑处高表达,并且广泛投射至丘脑、大脑皮质、海马等部位。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。临床上使用可乐宁透皮贴剂、胍法辛(α -肾上腺受体激动剂)治疗 TS 获得良好的效果特别是 TS 共患 ADHD 的患儿^[42],对注意力、工作记忆均有改善,其机制可能是降低蓝斑区 NE 能神经元释放 NE 的能力^[43]。这证明 NE 与 TS 的发生也有关联。有研究使用突触小体相关蛋白-25(synaptosomal-associated protein 25 kD gene, SNAP-25)基因(与神经递质释放紧密相关)的突变鼠,脑内 NE 释放增多、浓度增高并且出现运动过多的表现,然后通过使用特异性 NE 神经毒素 DSP-4 干预大鼠后,减少脑 NE 浓度,突变鼠的过度活动也成比例降低^[44],这证实了 NE 含量的增高导致 TS 的发生。SNAP-25 是构成 SNARE 蛋白复合体的重要成分之一,对 DA 的释放起重要调控作用^[45]。该蛋白与同样是由于神经递质失衡导致的精神疾病——精神分裂症密切相关^[46]。因此,SNAP-25 是否通过同时调节 NE 和 DA 的释放从而影响 TS 的发生发展值得深入

研究。同时也提示过度活动性疾病潜在机制可能是 DA 能和 NE 能调节之间的不平衡,而不是 2 个系统中绝对功能的增加或减少。

5 氨基酸类神经递质与 TS

氨基酸是构成生命的重要物质之一。部分中枢神经递质本身就是氨基酸,或者其前体物质是氨基酸,或者自身功能受氨基酸代谢影响。临床研究发现,氨基酸可以调节脑功能,参与神经突触的可塑,在心理、行为、学习记忆的过程中起重要作用。氨基酸代谢失调可以导致多种神经精神疾病,如癫痫。由于 DA 能系统失衡假说不能完全阐明 TS 的发病机制,而且 DA 能系统与 GLU 能系统相互作用、相互影响,越来越多的课题组发现氨基酸类神经递质与 TS 的发病紧密相关^[47]。氨基酸类递质可以分为兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)和抑制性氨基酸递质(inhibitory amino acid, IAA)2 大类。有学者提出,增加细胞兴奋与抑制之比(excitation to inhibition, E/I ratio)是神经精神类疾病发病机制的基础^[48]。EAA 中起主要作用的是 GLU。在哺乳动物的大脑中,有近 60% 的突触是 GLU 能的,被认为是大脑的“主开关”。正常浓度下, GLU 是维持大脑皮质兴奋性的基础,而高浓度时,大量释放使细胞过度去极化引起 K⁺外流, Cl⁻、Na⁺及水内流,引起神经元过度兴奋,导致神经元变性坏死,即兴奋神经毒性^[49]。此外, EAA 升高可促使 N-甲基 D-天门冬氨酸受体-闸门型钙通道和电压-依赖型钙通道开放, Ca²⁺大量内流,导致钙超载,引起迟发性神经细胞损害^[50-51]。GABA 是主要的 IAA,可抑制神经元兴奋,减轻 EAA 的神经毒性作用。正常状态下, GLU 和 GABA 相互制约、相互拮抗保持动态平衡,平衡破坏后, GLU 则起到神经毒性作用。GLU 和 GABA 能系统紧密相连,抽动的病理生理基础很可能是 GLU、GABA 和 DA 在 CSTC 回路中的功能失常相互作用: GLU 和 GABA 均向回路提供输入,而 CSTC 回路是 DA 处理、调节信息场所,从而间接导致 DA 的释放失衡。因此,激发和抑制的不平衡可能会触发通过 CSTC 的信号传输失灵,从而引发 TS 发作。现有的临床和动物实验都证实了 TS 的发生与脑内 GLU 含量上升有关^[52],浓度越高,病情越严重^[53],与此同时发现, GABA 含量降低。有研究表明,当 TS 患儿的症状好转后, GABA 含量升高,调节 GLU 含量起抗抽动效果,并且可以改善预后及并发症^[54]。与 DA 系统一样,囊泡膜谷氨酸转运体将神经元内的 GLU 摄入到囊泡内, GLU 转运体将突触间隙中的 GLU 重摄取^[55],对 GLU 浓度调节起关键性作用,并终止 GLU 的突触效应、降低胞外可能的毒性蓄积作用,也可能是治疗 TS 的靶点。有研究者将 GLU 直接注入大鼠纹状体,可诱导大鼠出现旋转行为,这是动物实验研究中 TS 造模的方法之一^[56]。有的学者在 TS 造模中采用含有 GLU 的饮食饲养大鼠,其 TS 样抽动

行为加重^[57]。这提示患儿的饮食结构改变可能是 TS 发病逐年升高的原因之一。临床中应当指导患儿合理饮食,以预防 TS 发生。

6 总结与展望

TS 虽然不是儿科领域的危急重症,但是其临床表现(不分场合、不自主地肢体抽动,喉中发出“怪叫”)和共患病给患儿在学习、生活上带来极大的困难,甚至遭受到同学的歧视。部分家长对本病的认识不足或者错误认识,对儿童性格的塑造影响深远。部分患儿成年后如何融入社会已然是一个社会问题。目前对于本病的病因及发病机制研究较为成熟的是中枢神经递质的失衡紊乱,现在一线药物硫必利、氟哌啶醇、可乐定、利培酮都是基于此发挥抗抽动的作用,效果虽然明显但都有严重的副作用。由于神经递质的种类较多,而且很多神经元释放不止一种递质,每种递质能作用于多种靶点,整个神经递质是个复杂的网状系统,彼此间相互影响,这就需要深入研究,从多个神经元系统出发,探究 TS 发生的确切机制,寻找新的作用靶点。

参 考 文 献

- [1] Cavanna AE. Gilles de la Tourette syndrome as a paradigmatic neuropsychiatric disorder[J]. *CNS Spectr*, 2018, 23(3):213–218.
- [2] Openneer TJC, Forde NJ, Akkermans SEA, et al. Executive function in children with Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: cross-disorder or unique impairments?[J]. *Cortex*, 2020, 124:176–187.
- [3] Yang C, Zhang L, Zhu P, et al. The prevalence of tic disorders for children in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30):e4354.
- [4] Huisman-van Dijk HM, Matthijssen SJMA, Stockmann RTS, et al. Effects of comorbidity on Tourette's tic severity and quality of life[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 140(6):390–398.
- [5] 苏群燕, 冯建华. 儿童和青少年 Tourette 综合征治疗现状[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(5):396–399.
- [6] Israelashvili M, Yael D, Vinner E, et al. Common neuronal mechanisms underlying tics and hyperactivity[J]. *Cortex*, 2020, 127:231–247.
- [7] Maia TV, Conceição VA. Dopaminergic disturbances in Tourette syndrome: an integrative account[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(5):332–344.
- [8] Südhof TC. Synaptic neurexin complexes: a molecular code for the logic of neural circuits[J]. *Cell*, 2017, 171(4):745–769.
- [9] Beier KT, Steinberg EE, Deloach KE, et al. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping[J]. *Cell*, 2015, 162(3):622–634.
- [10] Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12):e113–e125.
- [11] Collins AG, Frank MJ. Surprise dopamine signals mix action, value and error[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(1):3–5.
- [12] Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30(30):259–288.
- [13] Missale C, Nash SR, Robinson SW, et al. Dopamine receptors: from structure to function[J]. *Physiol Rev*, 1998, 78(1):189–225.
- [14] Boyd KN, Mailman RB. Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012(212):53–86.
- [15] Nishi A, Shuto T. Potential for targeting dopamine/DARPP-32 signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(3):259–272.
- [16] Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors IUPHAR review 13[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(1):1–23.
- [17] Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1):182–217.
- [18] Salatino-Oliveira A, Rohde LA, Hutz MH. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(2):211–231.
- [19] Sulzer D, Cragg SJ, Rice ME. Striatal dopamine neurotransmission: regulation of release and uptake[J]. *Basal Ganglia*, 2016, 6(3):123–148.
- [20] Speciale SG, Liang CL, Sonsalla PK, et al. The neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridinium is sequestered within neurons that contain the vesicular monoamine transporter[J]. *Neuroscience*, 1998, 84(4):1177–1185.
- [21] Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, et al. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 255(1–2):50–56.
- [22] Zhao Z, Harrison ST, Schubert JW, et al. Synthesis and optimization of N-heterocyclic pyridinones as catechol-O-methyltransferase COMT inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(12):2952–2956.
- [23] Htun NC, Miyaki K, Zhao C, et al. Epistasis effects of COMT and MTHFR on inter-individual differences in mental health: under the inverted U-shaped prefrontal dopamine model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(4):574–579.
- [24] Liu S, Yi M, Qi F, et al. No significant association between Catechol-O-methyltransferase (COMT) 287A/G gene polymorphism and Tourette's syndrome in family-based association study in Chinese Han population[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(11–12):593–596.
- [25] Wang CC, Billett E, Borchert A, et al. Monoamine oxidases in development[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4):599–630.
- [26] Finberg JPM. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neu-

- rotransmitter release[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143(2): 133–152.
- [27] Ernst M, Zametkin AJ, Jones PH, et al. High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1999, 38(1): 86–94.
- [28] Waites CL, Garner CC. Presynaptic function in health and disease[J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34(6): 326–337.
- [29] Shon MJ, Kim H, Yoon TY. Focused clamping of a single neuronal SNARE complex by complexin under high mechanical tension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3639.
- [30] 陈瑛颖, 张晨, 董伟, 等. 神经递质释放的分子机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(1): 34–41, 33.
- [31] 林珑, 史岸冰. 细胞内吞循环运输通路及其分子调控机制[J]. *遗传*, 2019, 41(6): 451–468.
- [32] Li YY, Chen XN, Fan XX, et al. Upregulated dynamin-1 in an acute seizure model and in epileptic patients[J]. *Synapse*, 2015, 69(2): 67–77.
- [33] Steeves TD, Fox SH. Neurobiological basis of serotonin-dopamine antagonists in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 495–513.
- [34] Buse J, Schoenfeld K, Münchau A, et al. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(6): 1069–1084.
- [35] Macri S, Onori MP, Laviola G. Theoretical and practical considerations behind the use of laboratory animals for the study of Tourette syndrome[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(6): 1085–1100.
- [36] Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(S1): S13–S24.
- [37] Gilbert DL, Christian BT, Gelfand MJ, et al. Altered mesolimbocortical and thalamic dopamine in Tourette syndrome[J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1695–1697.
- [38] Hwang WJ, Yao WJ, Fu YK, et al. [^{99m}Tc-TRODAT-1] IBZM SPECT studies of the dopaminergic system in Tourette syndrome[J]. *Psychiatry Res*, 2008, 162(2): 159–166.
- [39] 姚阳. Tourette 综合征动物模型脑内 5-羟色胺和多巴胺系统相互作用的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2006.
- [40] Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, et al. Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(10): 1100–1109.
- [41] 李云峰. 快速起效抗抑郁药研发策略: 单胺(5-HT)-非单胺(Glu/GABA)长反馈神经环路候选假说的提出[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(3): 161–173.
- [42] 柯钟灵, 陈燕惠, 念欲霞, 等. 可乐定透皮贴治疗儿童抽动障碍疗效与安全性的系统评价和 Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6): 426–430.
- [43] 郭敬民, 施晓茜, 杨式薇, 等. 可乐定透皮贴片治疗儿童中重度抽动障碍的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7): 786–789.
- [44] Jones MD, Hess EJ. Norepinephrine regulates locomotor hyperactivity in the mouse *coloboma*[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(1): 209–216.
- [45] Daraio T, Valladolí-Acebes I, Brismar K, et al. SNAP-25a and SNAP-25b differently mediate interactions with Munc18-1 and Gβγ subunits[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 674: 75–80.
- [46] Noor A, Zahid S. A review of the role of synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) in neurological disorders[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(9): 805–811.
- [47] Yu WJ, Shi XW, Cui X, et al. Jian-Pi-Zhi-Dong-Decoction regulates the expression of glutamate transporters to attenuate glutamate excitotoxicity and exerts anti-tics effects in Tourette syndrome model rats[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 3381–3392.
- [48] Aida T, Yoshida J, Nomura M, et al. Astroglial glutamate transporter deficiency increases synaptic excitability and leads to pathological repetitive behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(7): 1569–1579.
- [49] Milanese M, Bonifacino T, Zappettini S, et al. Glutamate release from astrocytic gliosomes under physiological and pathological conditions[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85: 295–318.
- [50] Nakanishi N, Tu SC, Shin Y, et al. Neuroprotection by the NR3A subunit of the NMDA receptor[J]. *Neurosci*, 2009, 29(16): 5260–5265.
- [51] Martins GJ, Shahrokh M, Powell EM. Genetic disruption of met signaling impairs GABAergic striatal development and cognition[J]. *Neuroscience*, 2011, 176: 199–209.
- [52] Harris K, Singer HS. Tic disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology[J]. *J Child Neurol*, 2006, 21(8): 678–689.
- [53] Janik P, Kalbarczyk A, Gutowicz M, et al. The analysis of selected neurotransmitter concentrations in serum of patients with Tourette syndrome[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2010, 44(3): 251–259.
- [54] Wang SZ, Qi FH, Li JJ, et al. Effects of Chinese herbal medicine Ningdong Granule on regulating dopamine (DA)/serotonin (5-HT) and gamma amino butyric acid (GABA) in patients with Tourette syndrome[J]. *Biosci Trends*, 2012, 6(4): 212–218.
- [55] Takamori S, Malherbe P, Broge C, et al. Molecular cloning and functional characterization of human vesicular glutamate transporter 3[J]. *EMBO Rep*, 2002, 3(8): 798–803.
- [56] Mueller PJ, Mischel NA. Selective enhancement of glutamate-mediated pressor responses after GABA(A) receptor blockade in the RV-LM of sedentary versus spontaneous wheel running rats[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 447–455.
- [57] 刘健, 霍展祥. 谷氨酸对多发性抽动症发病的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(5): 460–462.

(责任编辑: 冉明会)