

· 论 著 ·

GABA 能递质系统对 P3a 波的作用及其机制的研究

吴文 邓圣君 吴宗耀

【摘 要】 目的 探讨扣带回及额叶等脑区 GABA-A 受体 (GABAAR) 在 P3a 波产生中的作用及其相应机制。方法 记录和分析正常状态 (Normal) 下以及分别在扣带回前区 (Acg I)、扣带回后区 (Acg II)、扣带回 (Pcg) 及背外侧额叶 $F_3(F_4)$ 依次微量注入生理盐水、不同浓度 GABAAR 拮抗剂 Bicuculline 及 GABA 后的 ERPs。结果 Bicuculline 在 Acg I、Acg II、Pcg 及 $F_3(F_4)$ 等区对 P3a 波具有显著不同的作用。但只在 Acg I 区 Bicuculline 除使 P3a 波潜伏期显著延长、波幅降低外 ($P < 0.01$), 甚至可使 P3a 波消失, 外源性 GABA 使 P3a 波复现。结论 Acg I 区 GABAAR 的活动与 P3a 波的产生直接相关。GABAAR 介导的 IPSP 可能是产生 P3a 波神经化学机制之一。Acg I 区 GABAAR 的活动参与形成 P3a 波偶极子电穴和/或电源。

【关键词】 事件相关电位; P3a 波; GABA; 扣带回; 神经递质系统

An experimental study of GABAergic effects on rabbit P3a potential and its mechanisms WU Wen*, DENG Shengjun, WU Zongyao. * Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of GABAAR in different brain areas on rabbit P3a and their mechanisms. **Methods** With sequential microinfusion of Bicuculline (a selective antagonist to GABAAR) into the Acg I, Acg II, $F_3(F_4)$ and Pcg areas, P3a was recorded and analyzed, respectively. **Results** There were different effects of Bicuculline on these brain areas, the P3a latency was markedly prolonged and/or amplitude was decreased following the infusion of Bicuculline with a dose-dependent manner in the Acg I, $F_3(F_4)$, Pcg, and P3a might even disappear in Acg I area. The effects of Bicuculline on the P3a could be reversed with microinfusion of GABA, but the P3a was not markedly affected by Bicuculline in Acg II. **Conclusion** The GABAAR in the area of Acg I is involved in the generation of the P3a; the IPSP induced by GABAAR in Acg I is probably the main neurochemical basis for the generation of the P3a potential.

【Key words】 P3a potential; Acg; GABAAR; Pcg; GABA

P300 电位是与认知功能有关的事件相关电位 (ERPs) 的重要成分, 是脑内神经细胞群电活动的综合场电位, 不是单个细胞放电形成, 主要是由许多突触后电位综合而成^[1]。电位的发生实际上是神经化学活动的结果, 脑是一个电化学系统, 其中的电信号与突触处化学信号相互转化。脑内非常复杂的神经化学系统直接形成或间接调控各种电活动^[1]。P3a 波是 P300 电位中的一种早期亚成分, 反映了定向反射。我们的系列研究发现扣带回前区 (Acg I) 可能是 P3a 波产生的重要结构基础^[2,3]。Acg I 与其它部位有复杂的神经联系, 其中包括主要起抑制作用的 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经递质系统支配^[1,4]。本实验采用兔 P3a 波研究模型, 观察 Acg I 等区微量注射 GABA-A 受体 (GABAAR) 选择性拮抗剂荷包牡丹碱 (Bicuculline) 后对兔 P3a 波的影响, 探讨其相应机制, 并进一

步核实 P3a 波的起源。

材料与方法

一、实验动物与方法

家兔 20 只, 兔龄 5~6 月, 雌雄不拘, 体重 2.5~3 kg, 随机等分四组。手术方法、导管放置、ERPs 的测试、Acg I 微量注射与定位判定采用既往方法^[5,6]。

实验前将各种神经化学物质配成如下浓度: Bicuculline 13、26 $\mu\text{mol/L}$, GABA 120 mmol/L。药液配制完成后置 4~8℃ 冰箱待用。按正常状态 (Normal)、在 Acg I 区 [A_{4-5} , $L(R)_{0-1}$, H_{6-7}] 微量注射生理盐水 (Saline)、13 $\mu\text{mol/L}$ Bicuculline、26 $\mu\text{mol/L}$ Bicuculline、120 mmol/L GABA 的顺序测试每种因素的 ERPs。同法干预扣带回后区 Acg II [A_{2-3} , $L(R)_{0-1}$, H_{6-7}], 扣带回 Pcg [P_{3-7} , $L(R)_{0-1}$, H_{4-5}] 及背外侧额叶 $F_3(F_4)$ [A_4 , $L(R)_4$, H_{3-4}] 后, 测试 ERPs。其中 26 $\mu\text{mol/L}$ Bicuculline 与 GABA 翻转作用的测试连续进行, 其余各因素的 ERPs 在不同日期测试。每只兔

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学西南医院康复中心 (吴文、吴宗耀); 广州珠江医院 (邓圣君)

在不同日期内作 2 次同样的实验。

二、统计学处理

实验数据采用 SPSS 软件行方差分析,以检验差异的显著性意义,潜伏期及波幅数据用($\bar{x} \pm s$)表示。

结 果

从表 1 和图 1、2、3 可见,Acg I、Acg II、F₃(F₄)及 Pcg 各区微量注入生理盐水后,P3a 波潜伏期及波幅均无显著性差异($P > 0.05$),表明药物的容积效应对 P3a 波并不构成显著影响。具有意义的电生理效应可以认

为是由药物的局部干预所致。结果显示,Bicuculline 在 Acg I、Acg II、Pcg 及 F₃(F₄)等区对 P3a 波具有显著不同的作用。除在 Acg II 区微量注射 Bicuculline 对 P3a 波潜伏期及波幅均无显著性影响外,在 Pcg 及 F₃(F₄)区使 P3a 波潜伏期呈量-效关系延长,且外源性 GABA 使潜伏期部分恢复。而 Bicuculline 在 Acg I 区使 P3a 波潜伏期显著延长,波幅降低外,甚至可使 P3a 波消失,外源性 GABA 使 P3a 波复现(潜伏期仍未恢复正常)。Bicuculline 在这 3 个区对 P3a 波的影响呈现一定的量-效关系,并具有区域特异性。

表 1 Bicuculline 在 Acg I 等区对兔 P3a 的影响及 GABA 的翻转作用($\bar{x} \pm s$)

状 态	Acg I		Acg II		F ₃ (F ₄)		Pcg	
	潜伏期(ms)	波幅(μ V)	潜伏期(ms)	波幅(μ V)	潜伏期(ms)	波幅(μ V)	潜伏期(ms)	波幅(μ V)
正常状态	274.0 $\pm$ 16.1	24.4 $\pm$ 4.9	279.6 $\pm$ 14.1	21.5 $\pm$ 5.2	282.4 $\pm$ 21.3	19.6 $\pm$ 6.2	277.5 $\pm$ 18.1	23.5 $\pm$ 5.6
生理盐水	276.8 $\pm$ 14.6	22.9 $\pm$ 5.4	276.5 $\pm$ 21.1	25.4 $\pm$ 3.8	289.6 $\pm$ 18.7	23.3 $\pm$ 18.7	279.6 $\pm$ 21.3	24.2 $\pm$ 6.3
Bicuculline								
13 μ mol/L	325.6 $\pm$ 10.9**	16.1 $\pm$ 5.5*	288.4 $\pm$ 20.4	20.3 $\pm$ 6.4	330.6 $\pm$ 17.8**	20.4 $\pm$ 4.7	320.5 $\pm$ 18.4*	19.8 $\pm$ 4.7
26 μ mol/L	—	—	289.5 $\pm$ 18.4	17.8 $\pm$ 4.2	362.4 $\pm$ 22.3** Δ	17.5 $\pm$ 4.2	350.6 $\pm$ 17.1**	18.9 $\pm$ 5.4
GABA	318.5 $\pm$ 16.7*	23.6 $\pm$ 4.7	281.6 $\pm$ 17.6	20.4 $\pm$ 5.4	320.6 $\pm$ 21.4*	21.7 $\pm$ 21.4	290.5 $\pm$ 17.8	24.6 $\pm$ 5.9

注:与正常状态相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; Δ 与注入 13 μ mol/L Bicuculline 比较, $P < 0.05$

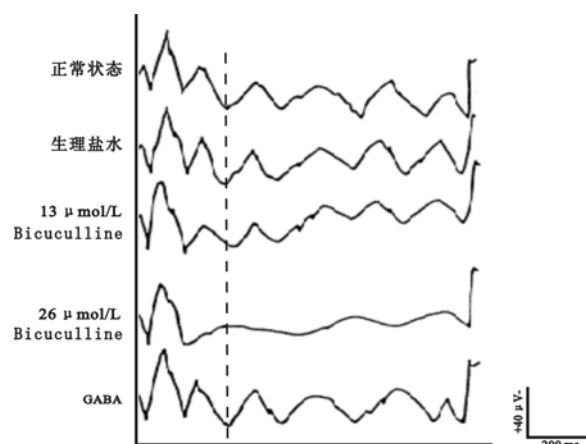


图 1 Acg I 区 GABA 能神经递质系统干预对 P3a 波的影响

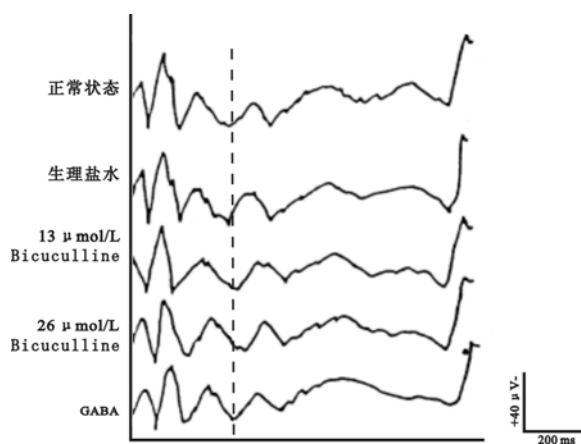


图 3 Pcg 区或额叶 GABA 能神经递质系统干预对 P3a 波的影响

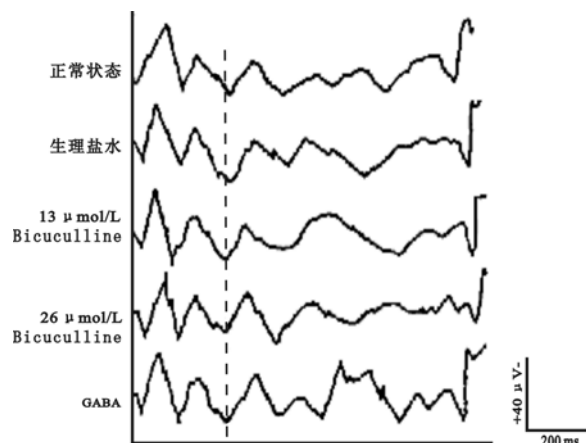


图 2 Acg II 区 GABA 能神经递质系统干预对 P3a 波的影响

讨 论

一、Acg I 区 GABA 能神经递质系统对 P3a 波的作用

结果表明,Acg I 区 GABAAR 介导的抑制性的突触后电位(IPSP)与 P3a 波的产生有直接关系。Pcg 及 F₃(F₄)的 GABAAR 活动对 P3a 的产生有调节作用。Acg II 区 GABAAR 活动对 P3a 波的产生无明显影响,或该区 GABAAR 相对缺乏。此外,虞乐华等^[6]发现在与 P3b 波产生相关的海马 CA1 区微量注入 Bicuculline 对 P3a 潜伏期和波幅均无明显影响。说明干预 GABAAR 所诱发的 P3a 波变化具有明显的区域结构特异性,这与所干预的各脑区同 P3a 波起源部位的关系及 GABAAR 的特定分布有关。介导 P3a 波产生的某种神经化学因素,在起

源区应具有最大的作用强度(对 P3a 波呈现特异性影响)。因此,本实验结果支持 Acg I 区 GABAAR 的活动产生 P3a 波, Acg I 区是 P3a 波的起源。

P300 反映了认知加工过程中伴随的电位变化。P300 潜伏期是刺激评价过程中所需的时间,反映突触传递的快慢;波幅反映对刺激评价所投入资源的数量或者与参与反应的神经元的多少有关。当 Bicuculline 结合至 Acg I 区的 GABAAR 时,使膜外正电场电位降低, P3a 波偶极子电场电位减小,从而引起 P3a 波波幅降低。同时,因为 GABAAR 的阻滞可降低 GABA 受体介导的间接兴奋,使神经元传导减慢或部分神经元传导阻滞,引起 P3a 波潜伏期延长,甚至阻抑 P3a 波的产生。Bicuculline 在 Pcg 及 F3(F4)的作用可能通过中间神经元间接影响 GABA 受体介导的间接兴奋作用,降低神经元的兴奋性而使神经元传导减慢,但并不减少参与反应的神经元数量,对波幅亦无明显影响。

二、Acg I 区 GABAAR 介导 P3a 波产生的机制

当 GABA 结合至 Acg I 区 GABAAR 介导 P3a 波产生时,引起突触后膜产生外向的跨膜电流,出现膜内超极化(hyperpolarization),产生 IPSP,而膜外出现正电场,从而形成 P3a 波的偶极子,该膜外正电场为偶极子“电源”(source)。因为扣带回属移行皮层,其锥体细胞顶树突排列方向基本一致,又相互平行^[7]。因而可形成“敞开电场(open field)”,不致于“电源”与“电穴”电场相互抵消。因此, Acg I 区 GABAAR 的活动产生 P3a 波,支持 P300 的 IPSP 学说^[6]。

此外,在某些情况下,在一个局部神经网络中, GABA 能神经的活动也可表现为兴奋作用,例如:在某一特定的神经网络中的某个 GABA 能神经纤维抑制某个抑制性神经元,这可能导致该抑制性神经元“去抑制”

(disinhibitory)而成为兴奋效应^[8]。或者当 GABA 受体位于抑制性神经元的轴突末梢(即所谓的自受体),则这种自受体的活动就会引起 GABA 的释放减少,相应产生兴奋效应^[9]。因此, GABAAR 介导 P3a 波产生中,不但引起 P3a 波偶极子“电源”的形成,而且可通过间接兴奋作用,形成 P3a 波偶极子“电穴”。因此,干预 Acg I 区 GABAAR 对 P3a 波的产生有非常明显的影响。同时这也说明神经化学因素间因存在相互作用,从而使得其对 P3a 波的影响非常复杂,与脑区损毁对 P3a 波的影响作用可能不同。

参 考 文 献

- 1 韩济生,任民峰,汤健,主编. 中枢神经介质概论. 北京:科学出版社,1980. 40-121.
- 2 吴文,吴宗耀. 兔 P3a 波的立体分布研究. 现代康复,2001,5:47-48.
- 3 吴文,吴宗耀. P3a 波起源的研究. 第一军医大学学报,2001,21:589-591.
- 4 许绍芬,主编. 神经生物学. 上海:上海医科大学出版社,1992. 46-151.
- 5 吴宗耀,沈菊彬,周永杰,等. P300 电位的动物实验研究. 中华理疗杂志,1995,18:134-137.
- 6 虞乐华,吴南顺,吴宗耀. 海马 CA₁ 区 GABA 受体亚型药物干预后兔 P₃ 波的影响. 第三军医大学学报,1998,12:108-110.
- 7 Polich J. P300 clinical utility and control of variability. J Clin Neurophysiol,1998,15:14-33.
- 8 Lacaille JC. Postsynaptic potentials mediated by excitatory and inhibitory amino acids in interneurons of stratum pyramidale of the CA1 region of rat hippocampal slices in vitro. J Neurophysiol,1991,66:1441-1454.
- 9 Mody I, De Koninck Y, Otis TS, et al. Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. Trends Neurosci,1994,17:517-525.

(收稿日期:2002-04-16)

(本文编辑:阮仕衡)

· 消息 ·

中国康复医学会第八届全国脑血管病康复学术会议征文通知

经中国康复医学会批准,第八届脑血管病康复学术会议暨脑血管病康复学习班拟于 2003 年 5 月下旬在长沙举行。现将有关学术会征文通知如下。

会议形式:专题报告、大会交流、器材展示等多种形式。

征文内容:①脑血管病病因流行病学的研究;②脑血管病急性期、恢复期、康复期的临床、实验及基础研究;③各型、各期脑血管病的评估、康复治疗研究及临床观察;④脑血管病社区康复的理论与实践;⑤国内外脑血管病康复新动态与新进展。

征文要求:①未曾在全国性学术会议或全国性公开刊物上发表过的论文;②文稿内容包括研究目的、材料和方法、结果和结论;③全文限 3 000~5 000 字,摘要 400~600 字,注明作者姓名、单位名称、通讯地址及邮编联系方式,并加盖本单位公单。文稿一式两份。有条件者请寄软盘。

联系地址:710068 西安市含光路北段 83 号脑血管病专业委员会办公室,郭志英。联系电话:029-5361667。

截稿日期为 2003 年 3 月 30 日,其他事宜,会议具体日程,时间及报到地点另行通知。

会议期间将举办国家级继续教育 I 类学分学习班,无论文者亦可报名参加。

中国康复医学会脑血管病专业委员会