

DEACMP 睡眠障碍患者神经递质代谢异常的生化检验特征及 中药复方调节分子靶点探讨

刘爽 张越超*

(吉林市化工医院 职业病中毒科 132021)

【摘要】系统梳理DEACMP相关神经递质谱的异常特征,阐述CO中毒后多巴胺能、谷氨酸能和单胺类递质系统的特异性改变及其对睡眠调控中枢的损害效应。提出涵盖核心递质、递质代谢酶和神经营养因子等多维度指标的生化检验标志物体系,构建分层递进的检验路径。进一步从分子水平探讨补肾填精类中药复方对神经递质代谢的调节作用,揭示其通过PI3K/Akt信号通路、BDNF/TrkB信号轴和单胺转运体调控网络等多靶点机制干预睡眠障碍的理论基础。

【关键词】DEACMP; 睡眠障碍; 神经递质代谢; 生化检验标志物; 补肾填精法; PI3K/Akt信号通路; 分子靶点

Biochemical Characteristics of Neurotransmitter Metabolic Abnormalities and Exploration of Molecular Targets Regulated by Traditional Chinese Medicine Formulations in DEACMP Sleep Disorders Patients

Liu Shuang Zhang Yuechao*

(Department of Occupational Poisoning, Jilin Chemical Industry Hospital 132021)

[Abstract] This study systematically examines the abnormal characteristics of neurotransmitter profiles associated with DEACMP, elucidating the specific alterations in dopaminergic, glutamatergic, and monoamine neurotransmitter systems following carbon monoxide poisoning and their detrimental effects on sleep regulatory centers. A comprehensive biochemical biomarker system encompassing core neurotransmitters, neurotransmitter metabolic enzymes, and neurotrophic factors is proposed, along with a hierarchical diagnostic pathway. Furthermore, the study investigates the regulatory effects of kidney-tonifying and essence-replenishing traditional Chinese medicine formulations on neurotransmitter metabolism at the molecular level, revealing their theoretical mechanisms for intervening in sleep disorders through multiple targets including the PI3K/Akt signaling pathway, BDNF/TrkB signaling axis, and monoamine transporter regulation networks.

[Key words] DEACMP; sleep disorders; neurotransmitter metabolism; biochemical biomarkers; Kidney-Tonic and Essence-Replenishing Therapy; PI3K/Akt signaling pathway; molecular targets

引言

DEACMP 睡眠障碍是急性一氧化碳中毒后迟发性脑病中普遍存在且严重影响患者康复质量的临床表现之一^[1-2]。现有研究已将神经递质代谢异常列为 DEACMP 发病的核心病理环节之一,兴奋性氨基酸、多巴胺能和 5 羟色胺能系统的功能紊乱可能参与了从急性期到迟发期的全病程演变。利用 SPECT 和 MRS 技术对 CO 中毒患者的联合研究证实,多巴胺转运体可用性下降与脑代谢物比值改变(NAA/Cr 降低、Cho/Cr 升高)共同构成认知功能障碍的分子基础,提示递质系统与能量代谢之间的密切联系。采用 GluCEST 成像技术的最新研究表明,急性 CO 中毒后基底节、丘脑等多个脑区的谷氨酸水平显著升高,且与认知评分之间存在统计学关联。这些发现将神经递质代谢推到 DEACMP 病理机制的核心位置。然而,递质代谢与睡眠障碍之间的特异性关联尚未

在检验标志物层面得到系统性阐释,中药补肾填精法对上述递质系统的分子调控靶点亦缺少专门的理论整合。本文着眼于这一理论空缺,试图构建 DEACMP 睡眠障碍的递质谱检验标志物体系,并在此基础上阐释中药复方调节递质代谢的分子靶点网络。

1 DEACMP 睡眠障碍中神经递质代谢异常的病理特征与检验标志物

1.1 DEACMP 相关神经递质谱异常的多系统特征

DEACMP 患者的中枢神经递质谱异常并非单一系统的孤立改变,而是涉及兴奋性与抑制性系统的双向失调^[3]。谷氨酸作为哺乳动物中枢神经系统中最重要的兴奋性神经递质,在 CO 中毒后的病理环境中出现过量释放与清除障碍并存的双重异常。正常情况下,谷氨酸通过囊泡转运释放后由

星形胶质细胞摄取转化,维持突触间隙的低浓度状态。当CO与线粒体细胞色素C氧化酶结合后,神经细胞ATP合成障碍导致离子泵功能衰竭,谷氨酸转运体活性下降,突触间隙谷氨酸蓄积。这种谷氨酸能系统的过度活化持续激活突触后NMDA受体,引发钙离子内流和下游兴奋性毒性级联反应。在睡眠调控层面,谷氨酸对觉醒促进系统的兴奋性驱动转而表现为病理性增强,干扰下丘脑睡眠开关的正常切换功能。与谷氨酸系统形成对照的是,GABA作为主要的抑制性递质,其合成与释放亦因能量供应不足而受损。GABA能中间神经元对代谢脆性的高度依赖使其在能量危机中尤为脆弱。当GABA能抑制信号减弱时,丘脑皮层节律的同步化机制受损,睡眠纺锤波和慢波活动的生成出现障碍。多巴胺系统的异常亦为DEACMP睡眠障碍的重要递质基础。CO中毒患者纹状体多巴胺转运体可用性显著降低,NAA/Cr和Cho/Cr也出现特征性改变。多巴胺D1和D2受体信号在觉醒促进和运动调控中双重角色的失衡,可能进一步加重睡眠碎片化和日间觉醒水平下降。此外,5-HT和NE等单胺类递质的代谢紊乱同样受到关注。

1.2 递质代谢环节的生化检验切入点设计

基于上述递质谱异常特征,可将DEACMP睡眠障碍的生化检验标志物体系划分为三个相互关联的层面^[4-7]。第一层为直接递质水平检测,包括谷氨酸和GABA的脑脊液或血浆浓度测定,适用于评估兴奋/抑制系统的失衡状态。CO中毒后基底节、丘脑等多个脑区的谷氨酸水平显著升高。GluCEST技术为谷氨酸的无创定量分析提供了新的影像学工具,优于常规MRI在CO中毒后早期识别脑部生化改变方面显示出独特的优越性。将GluCEST参数引入DEACMP睡眠障碍的辅助诊断体系,可以实现递质改变的早期可视化。第二层为递质代谢酶和转运体的功能评估。多巴胺转运体、5-HT转运体和去甲肾上腺素转运体负责突触间隙内单胺类递质的再摄取过程。CO中毒患者纹状体DAT可用性的降低提示再摄取回收系统的功能不全。直接检测DAT和SERT的蛋白表达水平或活性状态,可更精确地反映单胺能系统的实际功能储备。第三层为神经营养支持系统标志物。CO中毒后迟发性脑病和高压氧改善脑损伤的研究表明,BDNF的表达上调与神经保护和功能恢复密切相关。联合检测BDNF、TrkB及其下游信号分子的水平,可以同时评估递质代谢与神经可塑性之间的关系。

1.3 生化检验标志物体系的整合框架与递进路径

上述三层检验标志物之间的逻辑关联决定了DEACMP睡眠障碍递质谱评估的分层策略。第一层为基础监测阶段,在DEACMP患者的假愈期和临床显症初期,常规检测血清

或脑脊液中谷氨酸和GABA的水平,计算兴奋/抑制比值,判断是否存在显著的递质失衡。第二层为深度功能评估阶段,针对基础监测异常的患者进一步检测代谢酶(谷氨酸脱羧酶、谷氨酰胺酶)和转运体活性,明确失衡类型为谷氨酸过量型、GABA不足型还是混合型。第三层为动态干预评估阶段,在治疗开始后按照规定的时间窗重复检测上述指标,根据谷氨酸水平的下降程度、GABA水平的恢复幅度以及BAX/BCL-2凋亡相关蛋白比值的改善情况进行疗效判断。多模态联合检验的价值在于,一方面可排除单一指标的假阴性或假阳性干扰,另一方面可识别DEACMP睡眠障碍的递质谱亚型,为个体化治疗方案的制定提供客观依据。检验路径的选择应兼顾临床可操作性与信息丰富度,血清学检测在采血便捷性方面占优,脑脊液检测则在反映中枢递质真实水平方面更具优势。

2 中药复方调节DEACMP睡眠障碍神经递质代谢的分子靶点

2.1 补肾填精类复方调控递质代谢的理论基础

中医理论中,肾藏精,精生髓,髓通于脑,肾精的盛衰直接影响脑的功能状态,进而波及精神活动和睡眠节律。基于“肾脑相济”理论的文献系统回顾指出,肾精亏虚不仅影响大脑的形态和功能,还直接参与神经递质代谢的调节。补肾填精法通过恢复肾精的藏储功能,可间接改善中枢神经系统的微环境,为递质系统的正常运作提供物质基础。六味地黄丸作为补肾阴的代表方剂,在滋补肾精、强健骨骼和延缓衰老方面具有长期临床应用历史。多项动物实验研究证实,六味地黄丸可抑制膜的兴奋性和膜转运、增加BDNF的表达、修复大脑皮层、调节单胺类神经递质并恢复神经内分泌系统的功能。六味地黄丸对单胺类递质的调节作用提示补肾填精法在DEACMP睡眠障碍的治疗中具备了分子层面的可操作性。肾精亏虚与递质代谢紊乱之间构成了“精不养髓—脑神失养—递质失序—睡眠失常”的纵向因果链条。运用补肾填精法以此链条的多个环节为干预节点,可实现对递质代谢异常的系统性校正。

2.2 PI3K/Akt信号通路在递质调控中的核心角色

PI3K/Akt信号通路是介导补肾填精类复方调节递质代谢的关键细胞内信号途径之一。左归丸改善睡眠剥夺所致认知障碍的分子机制研究证实,左归丸可显著上调睡眠剥夺大鼠海马组织中p-PI3K和p-Akt的表达水平,抑制剂Wortmannin可完全阻断左归丸的上述保护作用。同时,左归丸还可逆转模型组Bcl-2表达下调、Bax和Caspase-3表

达上调所致海马神经元凋亡增加。PI3K/Akt 通路的激活可从两方面发挥对递质代谢的调节效应。一方面,该信号通路的活化可抑制糖原合成酶激酶 3 β 活性,减轻 NMDA 受体介导的谷氨酸兴奋性毒性;另一方面,上调的 Akt 信号可增强囊泡谷氨酸转运体和 GABA 转运体的表达水平,促进递质的正常储存与释放。在 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 信号轴中,滋肾醒脑汤研究显示该激活模式对神经细胞凋亡进行抑制并改善学习记忆能力的显著效果。补肾填精类复方的抗凋亡与递质保护效应在理论上可实现双重获益,为 DEACMP 睡眠障碍的治疗提供了整合性药理学解释。

2.3 单胺转运体和神经营养因子的双重调节靶点

单胺类递质系统是补肾填精类中药发挥安神效应的另一重要靶标。交泰丸对失眠大鼠的研究证明,该方可通过同时提高下丘脑和外周器官中 5-HT 和多巴胺的含量来发挥安眠效应,F 对 5-HT、DAT 和 NET 等多重单胺转运体的联合下调是其主要作用方式。神经可塑性与递质代谢之间通过 BDNF 建立双向调节环路,神经营养因子的状态直接或间接地影响递质的合成与维持。多项以补肾中药为基础的实验研究支持 BDNF/TrkB 通路的激活是对认知障碍和睡眠紊乱的有效干预方式。六味地黄丸对单胺类神经递质的调节效果提示,补肾填精法不仅能改善下游递质的合成与释放,还能通过神经营养支持增强递质系统的长期耐受性。在 DEACMP 睡眠障碍的干预框架下,BDNF 和 TrkB 有可能成为补肾填精法调控效果的评估标志物和干预的新靶点。

3 整合机制与检验导向的治疗策略

参考文献:

- [1]王雅明,项文平,牛翻燕,等.P2Y₁受体介导星形胶质细胞的激活在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的作用[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(2):103-108.
 - [2]熊书艺,钟鸣,胡青,等.急性一氧化碳中毒迟发型脑病的发病机制及发病早期预测进展[J].华西医学,2019,34(9):1075-1080.
 - [3]朱巽嫻,郑东林,吴发胜,等.中医药调控炎症因子治疗放射性肠炎研究进展[J].河南中医,2026,46(4):537-545.
 - [4]吴洪福,耿排力.炎症细胞因子网络与疾病[J].青海医学院学报,2003,24(4):267-270.
 - [5]曾皎,张晓莉,顾家鹏,等.LRCH1 基因多态性与急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的关系[J].临床心身疾病杂志,2026,32(2):6-12.
 - [6]戈蕾,赵玉晓,王晓娜,等.血清 NOS3、UCH-L1 对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2025,20(4):498-501.
 - [7]岳颖,金军,刘建卫,等.急性一氧化碳中毒急救的研究进展[J].中国中医急症,2012,21(4):600-602.
- 基金项目:吉林省科技发展计划项目【编号:242740SF0102127642】。中国中医药信息学会科研项目睡眠障碍中西医协同临床优化路径与特色技术研究课题【编号:SM-2025-001,SMFH-26-16】。

神经递质代谢是连接 DEACMP 病理损伤与睡眠障碍临床表现的关键生物学桥梁。生化检验策略的设计与治疗靶点的选择不应分别进行,而是以递质谱的特定改变为依据反向指导个体化的干预方案。在以谷氨酸过度升高为主要特征的失衡亚型中,治疗应以减少兴奋性毒性为核心,补肾填精方药联合谷氨酸受体拮抗剂可能提高疗效。在以单胺类递质系统性不足为主要特征的亚型中,六味地黄丸或左归丸提升 5-HT 和多巴胺的功能具有充分的理论支持。检验数据的动态变化可直观反映上述干预策略是否切中靶点。通过定期检测谷氨酸与 GABA 的比值、BDNF 的表达水平以及 Bcl-2/Bax 的凋亡比例,可实时评估递质调控的成效并适时调整中药配伍。整合递质谱检验与补肾填精靶点调节的策略,体现了精准医学与中医药整体调控理念的有机融合,为 DEACMP 睡眠障碍的临床诊疗提供了新的理论方向。

4 结语

DEACMP 睡眠障碍的中枢递质代谢异常是一个涉及谷氨酸、GABA、多巴胺和 5-HT 等多个系统的复杂网络过程。本文在理论上构建了涵盖核心递质、代谢酶、转运体和神经营养因子的多维度生化检验标志物体系与分层递进检验路径,从分子水平探讨了补肾填精类中药复方对递质代谢的调节机制,揭示了 PI3K/Akt 信号通路、BDNF/TrkB 信号轴和单胺转运体调控网络在递质调控中的核心作用。检验路径与治疗靶点的整合框架为 DEACMP 睡眠障碍的精准干预提供了可操作的理论模型,未来的研究方向应聚焦于递质谱亚型的精细分型与中药复方最佳分子组合方案的探索。