论著

文章编号:1000-5404(2012)14-1442-04

首发未用药抑郁症患者血浆氨基酸检测分析及其临床意义

陈奕晨[1,2],徐红波[1,2,3],胡子成[1,2,3],房 亮[1,2],陈建军[1,2],谢 鹏[1,2,3] (400016 重庆,重庆医科大学:神经科学研究中心[1],重庆市神经生物学重点实验室[2],第一附属医院神经内科[3])

[摘要] **目的** 检测首发未用药抑郁症患者血浆氨基酸浓度并分析其与健康对照者之间的差异以及可能的临床价值。**方法** 使用同位素内标结合串联质谱鉴定的方法测定26例首发未用药抑郁症患者和25例健康对照者血浆氨基酸浓度,同时使用17项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton rating scale-17 for depression,HAMD-17)评定患者病情严重程度并进行统计分析。**结果** 与健康对照组相比,抑郁症组中9种氨基酸(色氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、γ-氨基丁酸、α-氨基己二酸、谷氨酰胺、乙醇胺和亮氨酸)存在异常改变($P<0.05$);抑郁症组中天冬氨酸和β-氨基异丁酸浓度与汉密尔顿抑郁量表得分呈显著的负性相关(P值分别为0.045、0.006,r值分别为−0.397、−0.521);回归分析提示色氨酸、半胱氨酸和谷氨酰胺组成的预测模型对抑郁组和健康对照组人群具有较好的预测效果。**结论** 抑郁症患者病程早期存在血浆氨基酸代谢紊乱;循环氨基酸或可用于抑郁症病情严重程度评价以及抑郁症初步诊断。

[关键词] 串联质谱法;同位素标记;氨基酸;抑郁症

[中图法分类号] Q517;R446.112;R749.41 [文献标志码] A

Measurement of plasma amino acid level in first-episode drug-naive depressive patients and its clinical significance

Chen Yichen[1,2], Xu Hongbo[1,2,3], Hu Zicheng[1,2,3], Fang Liang[1,2], Chen Jianjun[1,2], Xie Peng[1,2,3] ([1]Institute of Neuroscience, [2]Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, [3]Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To measure the plasma level of amino acids in first-episode drug-naive depressive patients and analyze its difference with that in controls and its possible clinical value for assessing the severity of depression. **Methods** Plasma level of amino acids was measured in 26 first-episode drug-naive depressive patients and 25 healthy controls using isotope internal standard in combination with mass spectrometry. Severity of depression was assessed according to the Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17) and analyzed with the SPSS16.0 statistical package. **Results** The plasma levels of tryptophan, phenylalanine, lysine, methionine, γ-aminobutyricacid, α-aminoadipic acid, glutamine, ethanolamine and leucine were significantly higher in depressive patients than in healthy controls ($P<0.05$). The plasma levels of aspartate and β-aminoisobutyric acid were negatively correlated with the scores of HAMD-17 in depressive patients ($P=0.045$, 0.006; $r=-0.397$, -0.521). Regression analysis showed that the prediction model consisted of tryptophan, cysteine, and glutamine had a rather good prediction efficacy for the plasma amino acid level. **Conclusion** Metabolic disorder of amino acids occurs in early depressive patients. Circulating amino acids can be used in assessing the severity of depression and in its preliminary diagnosis.

[**Key words**] tandem mass spectrometry; isotope labeling; amino acids; depressive disorder

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2009CB918300). Corresponding author: Xie Peng, Tel: 86-23-68485490, E-mail: xiepeng@cqmu.edu.cn

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2009CB918300)

[通信作者] 谢 鹏,电话:(023)68485490,E-mail:xiepeng@cqmu.edu.cn

代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,在了解疾病病理生理机制以及筛选潜在的疾病诊断标志物中起着重要作用,并在疾病研究中得到广泛应用[1-2]。氨基酸是体内一类重要代谢产物,在构成蛋白、免疫调节、基因表达调节、神经递质合成等方面起着重要作用[3]。因此,循环氨基酸检测的分析将有助于我们对疾病病理生理机制的了解。既往研究[4-6]提示,抑郁症患者存在循环氨基酸代谢紊乱,但这些研究均存在一定的局限性。既往研究中纳入的研究对象病程较长且存在抗抑郁药物服用史,因此可能存在慢性病损和抗抑郁药物对血浆或血清游离氨基酸代谢的干扰,而难以发现能真正反映抑郁症疾病状态的异常氨基酸。鉴于此,本研究纳入首发未用药且病程较短的重性抑郁患者,采用基于同位素标记的定量技术对血浆游离氨基酸进行检测,并与健康对照组进行对比分析。同时,我们初步分析了循环氨基酸评价抑郁症严重程度以及用作抑郁症诊断的可能性。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

台式离心机(湘仪离心机仪器有限公司),台式高速离心机(德国 HERAEUS),戴安 U3000 液相色谱系统(美国戴安公司),API3200 Qtrap 质谱系统(美国生物应用系统公司)。

6 ml EDTA 抗凝真空采血管(美国 BD 公司),氨基酸检测试剂盒(美国生物应用系统公司),C18 氨基酸分析色谱柱(美国生物应用系统公司)。

1.2 研究对象

抑郁症患者(2009 年 7 月至 2011 年 1 月)和健康对照组(2009 年 8 月至 2011 年 4 月)分别于我院精神科和体检中心纳入。所有对象采用 DSM-Ⅳ-TR 轴Ⅰ障碍定式临床检查研究版(structured clinical interview for DSM-Ⅳ axis Ⅰ disorders research version, SCID-Ⅰ)进行评估。纳入的患者均为抑郁症首次发作且未经药物治疗,无其他精神疾病共患病。抑郁症严重程度采用 17 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton rating scale-17 for depression,HAMD-17)进行评估。纳入的健康志愿者均无精神疾病史,且无家族精神疾病史。伴有严重身体疾病或正在服药的个体以及处于怀孕期、哺乳期、月经期的女性均排除在外。受试者均为重庆地区的汉族人,且饮食习惯相似。本研究得到重庆医科大学伦理委员会的批准。所有受试者在清楚了解本研究详情后签订知情同意书。

研究对象人口统计学资料见表 1。抑郁组和对照组在性别、年龄、体质指数上具有较好的匹配性($P>0.05$),2 组人群在汉密尔顿抑郁量表得分上有统计学差异($P<0.01$)。

1.3 标本采集

于上午 8:00 - 10:00 采集空腹肘正中静脉血 5 ml 于 EDTA 抗凝的真空采血管内。血样采集后 1 h 内分离血浆(1 500 × g, 15 min)。血浆等量(150 μl)分装于洁净的 EP 管后迅速保存于 -80 ℃备后续检测分析。

表 1 研究对象人口统计学资料

组别	n	性别(女/男)	年龄(岁)	体质指数(kg/m²)	汉密尔顿抑郁量表得分	病程(月)
抑郁组	26	19/7	32.38 ± 8.88	22.24 ± 1.59	24.15 ± 4.48	5.38 ± 3.77
对照组	25	16/9	32.12 ± 8.15	21.80 ± 1.42	1.68 ± 1.52	-
P		0.485	0.912	0.312	0.000	-

1.4 血浆游离氨基酸标记

40 μl 血浆中加入 10 μl 含有 4 nmol 正亮氨酸(评估萃取效率)的 5-磺基水杨酸,涡旋混匀 30 s,混合物 10 000 × g 离心 2 min,10 μl 上清液中加入 40 μl 含有 20 pmol/μl 正缬氨酸(评估衍生效率)的标记缓冲液进行稀释。然后,向 10 μl 稀释的上清液中加入5 μl 115-iTRAQ 试剂(已预混 70 μl 异丙醇)进行标记,室温孵育 30 min。孵育结束后,向标记样品中再加入 5 μl 羟胺并混匀。之后将样品真空冻干并重溶于 25 μl 114-iTRAQ 试剂标记好的氨基酸标准品中(氨基酸标准品浓度6 pmol/μl)。

1.5 色谱工作条件

戴安 U3000 高效液相色谱系统分离样品。色谱柱:氨基酸分析柱(C18,150 mm × 4.6 mm,5 μm);流动相 A 为含 0.1% 甲酸和 0.005% 七氟乙酸的水溶液,流动相 B 为含 0.1% 甲酸和 0.005% 七氟乙酸的乙腈溶液;柱温控制在 50 ℃,流速 800 μl/min,进样量 2 μl;梯度洗脱:0 ~ 10 min,2% ~ 28% B; > 10 ~ 10.1 min, > 28% ~ < 100% B; > 10.1 ~ 16 min,100% B。

1.6 质谱工作条件

质谱系统:API3200 Qtrap 质谱系统(美国生物应用系统公司)。质谱检测参数:阳离子模式,离子喷雾电压 1 500 V;辅助气体温度 600 ℃,气帘气、雾化气、辅助气流速分别为 20、60、60 任意单位;入口电压 10 V,去簇电压 30 V;碰撞能量 30 V;碰撞室出口电压 5 V;多反应监测扫描模式。质谱数据采用 Analyst 1.4.2 软件(美国生物应用系统公司)处理。

1.7 统计学分析

用 Wilk-Shapiro 检验分析数据的正态性。对于正态分布的数据,两组间氨基酸浓度均数比较采用独立样本 t 检验,氨基酸浓度与汉密尔顿抑郁量表得分采用 Pearson 检验进行相关性分析。非正态分布的数据则采用非参数检验进行分析(均值比较采用 Mann-Whitney U 检验,相关性分析采用 Spearman 秩和检验)。采用向前逐步回归法建立预测模型。采用 SPSS 16.0 统计软件。

2 结果

与对照组相比,抑郁组中 9 种氨基酸(色氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、γ-氨基丁酸、α-氨基己二酸、谷氨酰胺、乙醇胺和亮氨酸)血浆浓度存在显著差异($P<0.05$)。除谷氨酰胺在抑郁组中表现为浓度升高外,其余 8 种氨基酸在抑郁组中均表现为浓度降低(表 2)。

相关性分析发现,抑郁组中 β-氨基异丁酸和天冬氨酸浓度与汉密尔顿抑郁量表得分呈显著的负性相关(表 2)。对所检

测的33种氨基酸进行向前逐步回归分析发现色氨酸、半胱氨酸和谷氨酰胺组成的预测模型具有较好的预测效果。回归方程为 $y = -4.536 - 0.020c_{谷氨酰胺} + 0.137c_{半胱氨酸} + 0.363c_{色氨酸}$。ROC曲线下的面积为0.900。

表2 血浆氨基酸浓度及其与汉密尔顿抑郁量表得分的相关系数

氨基酸[ab]	血浆浓度（μmol/L）			统计值	
	抑郁组	对照组	*P*	*r*	*P*
甘氨酸	283.61±87.50	264.43±72.07	0.644	−0.280	0.166
丙氨酸	420.17±124.34	452.84±144.36	0.390	−0.313	0.120
脯氨酸	183.53±74.12	159.23±51.27	0.175	−0.129	0.530
缬氨酸	229.86±44.20	245.51±49.99	0.242	0.315	0.117
亮氨酸	105.61±29.30	122.36±23.80	0.030	0.109	0.595
异亮氨酸	64.66±18.12	66.06±16.48	0.775	0.171	0.403
苯丙氨酸	55.31±7.57	62.79±17.15	0.048	0.222	0.277
色氨酸	42.86±6.35	49.84±7.2	0.001	−0.209	0.304
酪氨酸	54.30±12.63	61.84±16.70	0.074	−0.063	0.761
甲硫氨酸	68.18±58.50	72.01±43.07	0.035	−0.037	0.857
半胱氨酸	10.49±8.21	13.36±9.78	0.262	0.238	0.242
丝氨酸	159.90±38.16	171.46±47.87	0.344	−0.348	0.082
苏氨酸	138.75±34.91	146.66±43.99	0.479	−0.202	0.322
谷氨酰胺	752.98±112.66	695.11±77.03	0.038	−0.217	0.286
赖氨酸	168.17±39.87	203.53±41.93	0.003	−0.154	0.451
精氨酸	99.86±36.25	93.36±29.72	0.488	−0.026	0.898
组氨酸	76.59±17.12	84.75±22.95	0.156	−0.093	0.651
谷氨酸盐	51.72±33.67	51.72±33.67	0.981	−0.302	0.134
天冬氨酸	8.06±5.82	9.28±8.02	0.531	−0.397	0.045
天冬酰胺	52.08±11.04	49.38±9.44	0.353	0.200	0.326
正磷酸乙醇胺	1.74±0.78	1.65±0.48	0.630	−0.261	0.197
牛磺酸	36.94±8.67	41.23±8.33	0.078	−0.089	0.666
羟脯氨酸	18.36±9.19	15.59±6.74	0.227	−0.003	0.987
乙醇胺	6.38±1.41	7.47±1.88	0.022	−0.121	0.557
瓜氨酸	31.11±7.53	27.55±7.65	0.100	−0.089	0.669
β-丙氨酸	16.15±8.74	17.59±9.36	0.573	−0.313	0.120
1-甲基组氨酸	3.97±1.91	3.74±1.84	0.675	−0.239	−0.239
3-甲基组氨酸	3.33±1.57	3.27±1.19	0.872	−0.039	0.850
α-氨基己二酸	0.91±0.36	1.16±0.50	0.043	0.019	0.927
γ-氨基丁酸	0.31±0.13	0.42±0.13	0.004	−0.249	0.220
β-氨基异丁酸	1.79±1.08	2.20±1.48	0.261	−0.521	0.006
α-氨基正丁酸	25.28±9.25	23.46±7.04	0.436	0.105	0.611
鸟氨酸	89.14±43.66	79.00±24.74	0.315	0.369	0.063

a:9种未被检出的氨基酸（磷酸丝氨酸、精氨基琥珀酸、肌肽、羟赖氨酸、胱硫醚、同型半胱氨酸、肌氨酸、鹅肌肽、同型瓜氨酸）未列于表内；b:脯氨酸和甲硫氨酸采用非参数检验进行分析（Mann-Whitney U检验和Spearman秩和检验），其他数据用参数检验进行分析（独立样本*t*检验和Pearson检验）

3 讨论

本研究采用同位素内标结合串联质谱检测首发未用药抑郁症患者血浆游离氨基酸水平并分析其潜在临床意义，目前国内少见相关报道。为了尽可能地降低抗抑郁药物以及慢性病损对血浆氨基酸浓度的干扰，发现与抑郁症病理生理状态密切关联的氨基酸，我们纳入首发未用药且病程较短的抑郁症患者进行分析。

我们发现9种氨基酸（色氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、γ-氨基丁酸、α-氨基己二酸、谷氨酰胺、乙醇胺和亮氨酸）在抑郁组与对照组之间存在显著差异。值得注意的是，这些异常的氨基酸直接或间接地与单胺类神经递质或谷氨酸盐-γ-氨基丁酸-谷氨酰胺循环的代谢相关。这提示抑郁症可能存在多神经递质功能异常。

与正常对照组相比，4种与单胺类神经递质代谢相关的氨基酸（色氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸）在抑郁组中显著减低。色氨酸和苯丙氨酸分别是5-羟色胺和多巴胺的重要前体物质，循环色氨酸或苯丙氨酸/酪氨酸水平的降低可引起中枢5-羟色胺或多巴胺合成下降[7]，5-羟色胺或多巴胺的功能障碍是抑郁症的发病机制假说之一[8-9]。抑郁症患者血浆色氨酸浓度的减低可能与其高炎性细胞因子水平有关。细胞因子可激活色氨酸-犬尿氨酸通路，促进色氨酸分解代谢[10]。甲硫氨酸与ATP作用生成S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine，SAM），作为主要的甲基供体参与体内5-羟色胺和多巴胺等神经递质合成[11]。甲硫氨酸水平的降低可能提示抑郁症患者中甲基化作用的异常[12]。研究[13]发现，重性抑郁发作患者脑脊液SAM含量显著降低，肌注或静脉注射S-腺苷蛋氨酸（SAMe）有显著的抗抑郁作用[14]，且较三环类抗抑郁药物起效快。抑郁症患者血浆甲硫氨酸浓度异常可能与抑郁症中维生素B12和叶酸的低水平有关[15-16]。赖氨酸是一种必需氨基酸。外周血中赖氨酸含量缺乏会干扰杏仁核中5-羟色胺和下丘脑中去甲肾上腺素的释放[17-18]。另有报道指出，补充赖氨酸可以减少人的应激反应[19]。

本研究发现抑郁症患者血浆γ-氨基丁酸水平较对照组显著降低，与早期报道相一致[20-21]。γ-氨基丁酸是脑内的一种重要抑制性神经递质，在抑郁症的病理生理过程中起着重要作用[22]。有研究[20]提示药物治疗可提高抑郁患者血浆γ-氨基丁酸浓度。外周的γ-氨基丁酸主要是脑源性，故循环γ-氨基丁酸水平的降低可能提示中枢γ-氨基丁酸活性异常。我们的研究还发现，在抑郁症组中乙醇胺血浆浓度显著降低，但目前暂少见乙醇胺与抑郁症相关联的报道。既往研究[23-24]提示乙醇胺参与γ-氨基丁酸和谷氨酸盐生物效应的调节。与之前的研究[4,20]结果一致，抑郁症组中谷氨酰胺水平呈显著升高。抑郁组中谷氨酰胺水平的升高可能是谷氨酸诱导的神经毒性作用的代偿性反应[4]。但也有报道显示血浆中谷氨酰胺水平在抑郁症组与对照组之间无显著差异[5-6]。这种差异可能与纳入的研究对象人口学资料差异以及检测方法的不同有关。亮氨酸是一种极性中性氨基酸，可快速通过血脑屏障进入脑内。亮氨酸在维持与谷氨酸代谢相关的

谷氨酸/谷氨酰胺循环中氮的平衡发挥着重要的作用[25]。因此,抑郁症患者血浆中亮氨酸的低水平可能提示着脑内谷氨酸代谢紊乱。此外,在抑郁组中血浆α-氨基己二酸的含量显著降低。α-氨基己二酸在结构上与谷氨酸相似,因此它会直接影响参与谷氨酸代谢和生物效应发挥过程中的相关分子[26]。综上所述,这些氨基酸的改变可能提示抑郁症存在谷氨酸盐-γ-氨基丁酸-谷氨酰胺代谢异常。

此外,我们对抑郁症患者血浆氨基酸水平与其病情严重程度的相关性以及外周氨基酸用作抑郁症辅助诊断的可能性进行了初步分析。抑郁症患者血浆 β-氨基异丁酸和天冬氨酸浓度与汉密尔顿抑郁量表得分有显著负性相关。这提示血浆中 β-氨基异丁酸和天冬氨酸水平可用来评估抑郁症患者病情严重程度。通过回归分析,由色氨酸、半胱氨酸和谷氨酰胺组成的回归模型对两组人群有较好的预测效果。ROC 分析提示曲线下面积为 0.900。这提示外周循环的氨基酸谱有希望成为有助于抑郁症诊断的辅助方法。但需要注意的是,本研究样本例数较少,需要后续在大范围患者人群中进行进一步分析。

本研究初步提示抑郁症患者在病程早期即存在循环氨基酸代谢紊乱,且这些氨基酸与单胺神经递质以及谷氨酸盐-γ-氨基丁酸-谷氨酰胺循环代谢存在一定的相关性。同时,循环氨基酸谱可能是一种潜在的有助于抑郁症诊断的辅助手段。本研究的初步结果将为后续的进一步研究奠定基础。

参考文献:

[1] 隆琦, 陈楠. 代谢组学在疾病中的应用进展[J]. 医学综述, 2009, 16(9): 1300 – 1302.

[2] Kaddurah-Daouk R, Kristal B S, Weinshilboum R M. Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008, 48: 653 – 683.

[3] Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition[J]. Amino Acids, 2009, 37(1): 1 – 17.

[4] Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, *et al*. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(6): 1155 – 1158.

[5] Mauri M C, Boscati L, Volonteri L S, *et al*. Predictive value of amino acids in the treatment of major depression with fluvoxamine[J]. Neuropsychobiology, 2001, 44(3): 134 – 138.

[6] Mauri M C, Ferrara A, Boscati L, *et al*. Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment[J]. Neuropsychobiology, 1998, 37(3): 124 – 129.

[7] 王嘉佳, 刘海朋, 牟君, 等. 快速色氨酸耗竭实验在抑郁症研究中的应用[J]. 医学教育探索, 2010, 9(9), 1283 – 1286.

[8] 牟君, 谢鹏. 海马神经发生障碍——抑郁症发病机制的新观念[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(11): 1264 – 1266.

[9] 何舒, 林渝峰, 李霞. 抑郁症的发病机制研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2006, 28(3): 126 – 128.

[10] Schiepers O J, Wichers M C, Maes M. Cytokines and major depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2): 201 – 217.

[11] Nelson J C. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation in major depressive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(8): 889 – 891.

[12] Reynolds E H, Carney M W, Toone B K. Methylation and mood[J]. Lancet, 1984, 2(8396): 196 – 198.

[13] Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, *et al*. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1990, 53(12): 1096 – 1098.

[14] Papakostas G I. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(Suppl 5): 18 – 22.

[15] Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12[J]. J Psychopharmacol, 2005, 19(1): 59 – 65.

[16] Lu S C. S-Adenosylmethionine[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32(4): 391 – 395.

[17] Smriga M, Kameishi M, Uneyama H, *et al*. Dietary L-lysine deficiency increases stress-induced anxiety and fecal excretion in rats[J]. J Nutr, 2002, 132(12): 3744 – 3746.

[18] Smriga M, Mori M, Torii K. Circadian release of hypothalamic norepinephrine in rats *in vivo* is depressed during early L-lysine deficiency[J]. J Nutr, 2000, 130(6): 1641 – 1643.

[19] Smriga M, Ghosh S, Mouneimne Y, *et al*. Lysine fortification reduces anxiety and lessens stress in family members in economically weak communities in Northwest Syria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(22): 8285 – 8288.

[20] Kucukibrahimoglu E, Saygin M Z, Caliskan M, *et al*. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(6): 571 – 577.

[21] Paige L A, Mitchell M W, Krishnan K R, *et al*. A preliminary metabolomic analysis of older adults with and without depression[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(5): 418 – 423.

[22] 刘永峰, 闵苏, 董军, 等. 无抽搐电休克治疗大鼠抑郁症与海马γ-氨基丁酸通路的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 238 – 241.

[23] Loscher W. Effect of 2-aminoethanol on the synthesis, binding, uptake and metabolism of GABA[J]. Neurosci Lett, 1983, 42(3): 293 – 297.

[24] Wolfensberger M, Felix D, Cuenod M. 2-Aminoethanol as a possible neuromodulator in the pigeon optic tectum[J]. Neurosci Lett, 1982, 32(1): 53 – 58.

[25] Murin R, Hamprecht B. Metabolic and regulatory roles of leucine in neural cells[J]. Neurochem Res, 2008, 33(2): 279 – 284.

[26] Guidetti P, Schwarcz R. Determination of alpha-aminoadipic acid in brain, peripheral tissues, and body fluids using GC/MS with negative chemical ionization[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2003, 118(1/2): 132 – 139.

(**收稿**:2011-12-17;**修回**:2011-12-30)

(编辑 王小寒)