

γ-氨基丁酸及其受体在经前期综合征情绪调控中的作用机制研究进展

田 溪 张惠云

情志病证是指以情志刺激为主要原因或诱因而发生的疾病,和(或)发病后有明显的情志症状的病证,也包括由脏腑功能失调引起的表现出异常情志反应的疾病。经前期综合征(premenstrual syndromes, PMS)是备受国际医学界关注的情志病证之一,表现为育龄妇女月经前黄体期出现一系列情绪、心理和躯体症状体征诸如烦躁易怒、乳房胀痛、头痛、焦虑等,以上症状月经来潮后自行缓解或消失,伴随月经周期规律性发作^[1]。文献报道育龄妇女中5%~8%的人都存在严重的PMS的症状,并且抑郁和焦虑是影响育龄女性身体健康的共同因素,其中大部分都符合经前期烦躁不安症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)的诊断标准,并且近年来一直呈现上升趋势,严重影响了患者的生活^[2]。

国内外现代研究表明,PMS病理生理改变与垂体类性激素周期性的改变以及中枢神经递质(GABA, 5-HT)传递有关。国际公认的治疗PMS的靶点主要有两个:一是作用于下丘脑-垂体-卵巢这一性腺轴;二是作用于大脑神经递质传递^[3]。

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid)是中枢神经系统中介导抑制性突触传递的一种重要的神经递质,大脑中有20%~50%的神经突触以GABA作为递质。它主要通过GABARA、GABARB和GABARC3种受体亚型介导生理效应,其中GABARA和GABARC属于促离子型受体,GABARB属于促代谢型受体。已有的研究表明,GABARA与GABARB参与PMS的发病过程。

一、GABARA与PMS情绪调控

1. GABARA的结构及其介导的功能:GABARA是由GABA识别位点,苯二氮䓬识别位点和氯离子通

道三部分组成的大分子蛋白质复合物,属配体门控型离子通道超家族。目前已知GABARA有8个亚基共23种单体(α_{1-6} 、 β_{1-6} 、 γ_{1-4} 、 δ 、 ϵ 、 ρ_{1-3} 、 θ 、 π)^[4],不同亚基组成的GABARA有不同的生理和药理特性,它们在大脑中有不同的表达水平及亚细胞定位区域。通过神经遗传学方法如遗传多态性和数量形状位点等研究证实编码GABARA亚基的基因在染色体呈基因簇分布,而且证实编码 α_2 、 α_3 、 α_4 、 α_6 、 β_1 、 γ_1 和 γ_2 亚基的基因与动物的焦虑性行为有关。

目前发现GABARA调控结合位点苯二氮䓬类(BDZ)和巴比妥类可以通过改变GABARA的构象,调节Cl⁻离子通道流量,增强或减弱GABA作用于受体的效能从而调节GABARA,介导抗焦虑、抗惊厥、肌肉松弛、镇静等效应。GABARA系统还参与了类固醇激素和神经类固醇系统以及参与焦虑和情绪紊乱的神经循环系统。GABARA的表达和药理作用是通过性激素和生殖激素调控的。人类焦虑样行为以及情绪紊乱的动物模型是由于GABARA表达和功能的改变构建形成的。

2. GABARA在PMS情绪调控中的作用机制:GABARA的表达和功能、GABA门控电流的下降是情绪障碍病因学中的重要因素。研究发现患有PMDD的妇女在黄体期的症状尤为严重,并且显示其主要原因是由于GABARA的敏感度和GABA的浓度的都有不同程度的变化^[5]。近年来,抗抑郁药(如5-羟色胺再摄取抑制剂)也是间接地通过不同途径增强GABARA的功能来治疗抑郁等负面情绪。由于GABARA能结合不同调节剂介导大脑中多种生理或药理学效应,同时受体亚型的亚基组成决定其药理学特性,因此寻找受体选择性的调节剂有望成为治疗情绪类疾病的作用靶点。

(1)苯二氮䓬类和GABARA亚基的影响:目前发现的与经前期综合征相关的是苯二氮䓬结合位点和神经类固醇结合位点。75%的GABARA有苯二氮䓬结合位点,已确认在 α 和 γ_2 亚基的联合处^[6]。重组受体药理学研究表明, α 和 γ 亚基对表达的重组苯二

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173163, 81173151, 81173162)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学中医药经典理论国家重点实验室

通讯作者:张惠云,教授,博士生导师,电子信箱:zhuiyun@163.com

氮葑受体配基的亲合力影响最强。苯二氮葑类药物与位点结合时,引起受体蛋白发生构象变化,促进 GABA 与 GABARA 的结合而使氯离子通道开放的频率增加,引发更多的氯离子内流,激发抑制作用^[7]。临床证明,患有 PMDD 的病人苯二氮葑的抗焦虑作用缺乏,从而使得 GABA 的敏感度下降,抑制作用减弱。

GABARA 激动剂(如苯二氮葑类)具有镇静、抗焦虑等作用,它的镇静作用主要介导 α_1 受体,而抗焦虑作用主要介导 α_2 、 α_3 、 α_5 受体。Yoshikwa 等^[8]的遗传基因多样性研究表明,小鼠在强迫游泳实验(FST)和悬尾实验(TST)中表现出的抑郁性行为与 GABARA α_2 、 α_6 和 γ_2 的基因有关,并且实验进一步证实 BDZ 的抗焦虑作用是由 α_2 亚基介导,而其镇静效应是由 α_1 亚基介导^[9]。含有 γ 而不是 δ 亚基的 GABARA 对 BDZ 更敏感。含有 δ 亚基的 GABARA 亚型对其他配体具有不同的敏感度比如类固醇和乙醇。因为含有 α_4 亚基的 GABARA 具有较短的衰减时间和更少的总电荷转移,而使其具有对 BDZ 不敏感的药理学特性。研究表明,GABARA 的 α_4 亚基的表达受孕酮及其活性代谢产物别孕烯醇酮的介导。产后以及撤退长期服用的孕酮的情况下, α_4 亚基表达的增加,进而增加焦虑情绪,并且对苯二氮葑的镇静和抗焦虑作用的敏感度减弱。高焦虑模型中显示,GABARA 的 α_4 亚基对 BDZ 的不敏感度增加。 γ_2 亚基可以调整突触作用靶点和 GABARA,并且对 BDZ 有调整作用, γ_2 亚基减少会使得 BDZ 的调节作用下降,在敲除 γ_2 亚基的大鼠会出现焦虑紊乱一系列不良情绪的增加。

(2)类固醇激素的影响:类固醇激素水平的波动会导致神经类固醇激素的波动,在中枢神经系统中神经类固醇激素水平的改变会引起大量生理和病理学的改变,尤其是导致精神和神经方面的紊乱,比如 PMDD/PMS、产后抑郁或焦虑等疾病的发生。

既往的研究认为类固醇激素只是单独的作用于类固醇激素受体从而诱导基因转录和变化、产生类固醇激素衍生物,或神经甾体,然后严重影响 GABARA。现在有了更明确的结论,类固醇激素通过改变 GABARA 的亚基组成,从而改变 GABA 能系统的抑制作用,但类固醇激素受体的作用是独立的^[10]。

患有 PMS、产后抑郁等精神紊乱疾病的患者对类固醇激素水平的改变特别敏感,这些神经类疾病和神经类固醇激素水平相关,它们的改变会显著的影响神经的兴奋性。研究表明,若在整个妊娠周期或是排卵

期,由于急性压力造成的神经类固醇激素水平发生显著变化,导致 GABARA γ_2 亚基表达减少以及 GABARA δ 亚基表达增加,可以促使与 GABARA 的结构和功能的基础相关的神经元兴奋性的变化,这些亚基在齿状回颗粒细胞能够加强类固醇激素的作用,从而增强 GABARA 的抑制强度^[11]。实验研究也证明通过加强 δ 亚基可以促进神经类固醇强化作用^[12]。

通过对怀孕的大鼠进行实验显示^[13],脑中的神经类固醇激素浓度的波动伴随着海马区突触外 GABARA 的不同亚型的表达变化,即 δ 亚基升高同时 γ_2 亚基降低,并且产后 α_4 亚型表达升高,实验结论说明在齿状回颗粒细胞层,由于脑中神经类固醇激素水平的波动导致许多突触外 GABARA 不同亚型表达升高,从而表现出负面的情绪——焦虑作用。在孕期 γ_2 亚基表达减少,但是单独服用孕酮和慢性口服避孕药都会使 γ_2 的表达增加。在激素治疗和孕期出现 γ_2 亚基表达减少的情况,这和 GABARA 的功能性刺激的减少有关^[14]。薛改等^[15]观察了用孕酮处理原代培养大鼠大脑皮质神经元后细胞培养液中 GABA 水平的变化,发现孕酮处理后能促进 GABA 的释放,说明孕酮可以通过调节 GABA 系统的兴奋性,提示孕酮治疗精神类疾病有一定的疗效。

总而言之,类固醇激素的相关变化在 GABARA 调节神经元的兴奋性和功能障碍中发挥了重要作用,同时也在与类固醇激素相关的神经精神障碍中有突出的作用。

(3)类固醇代谢产物的影响:类固醇激素的代谢产物,来源于生殖类固醇激素或压力类固醇激素,它们通过加强受体来增强 GABA 的抑制作用。孕酮的的神经类固醇代谢产物别异烯醇酮和孕烯醇酮的作用和氮二氮葑类、巴比妥类以及乙醇一样,都被作为 GABARA 亚型的正向激动剂,基于这个原因它们被称为 GABA 类固醇。GABA 类固醇通过加强 GABA 本身的 A 受体的作用来加强脑内最大的抑制系统以及 GABA 系统。

育龄妇女在月经周期的黄体期阶段会由于孕酮、孕激素产生的紊乱出现不良的负面情绪,研究结果表明,这种不良情绪的产生是由于 GABARA 介导孕酮引起的,并提出了 3 种假说来解释负面情绪出现的原因:①在一定条件下(如青春期),GABARA 亚基可以改变,GABA 类固醇激素的亚基起到了和平时正性调节相反的负性调节作用;②在某些易受伤害的妇女的脑区,CL 离子通道的转运会受到比如雌激素的兴

奋性等因素的影响而发生改变,有利于兴奋性;③抑制性神经元的抑制可促进去抑制作用,因此兴奋^[16]。

有研究^[17]报道,别孕烯酮醇具有双相效果:低浓度诱导产生不利的焦虑效果,而较高浓度减少这种影响,显示抑制、镇静的性能。育龄妇女的不良情绪的严重程度和血浆中别孕烯酮醇的浓度有关,它的浓度和一个倒置的U型管类似。当血浆中别孕烯酮醇的浓度和内源性黄体期的浓度类似时,负面情绪就会产生。

有研究认为黄体酮的两个代谢物别孕烯醇酮和孕烯醇酮属神经类固醇,可与GABARA复合物相互作用。神经类固醇可通过神经递质闸门离子通道相互作用及基因组作用而改变神经元应激性。别孕烯醇酮及孕烯醇酮对GABARA复合物的作用不同。别孕烯醇酮增强GABARA功能并有抗焦虑作用,当其缺损时可使人在受到精神打击后易诱发焦虑。孕烯醇酮可能为GABARA抑制剂,可促使焦虑。因此经前期综合征女性,其神经元或神经胶质在黄体期分泌的黄体酮代谢物主要是孕烯醇酮而不是别孕烯醇酮,因此不仅抗焦虑的神经类固醇缺乏,促焦虑的神经类固醇含量也较高,而使其更易诱发经前期焦虑等症状。

二、GABAR B 与 PMS 情绪调控

1. GABAR B 的受体及其介导的功能:GABAR B 是中枢神经系统中的抑制性神经递质GABA的代谢型受体,被认为是最具有药理学意义的药物靶点之一,并且广泛存在于中枢神经和周围神经系统中,GABAR B 与Gi/oG蛋白偶联,介导缓慢而持久的神经突触活动,调控突触前和突触后的一系列神经信号。GABAR B 还通过一系列的其他途径抑制神经兴奋性并影响突触的可塑性,以起到对情绪的精细调节。

GABAR B 是含有两个亚基GABAR B1和GABAR B2的异源二聚体,两个亚基共表达才能使受体有功能,改变其亚基的功能易引起烦躁易怒和焦虑抑郁情绪,多数研究资料也显示GABAR B 是治疗焦虑等不良情绪的作用靶点^[18],由此推测GABAR B 与PMS的发生密切相关。GABAR B1亚基主要起与配体结合的作用,GABAR B2亚基主要与G蛋白偶联,通过离子通道或腺苷酸环化酶而发挥GABAR B 的功能和效应。

GABAR B 能选择性的被氯氮丁酸激活,但是不受苯二氮䓬类影响。GABAR B 的主要作用是作为异源二聚体的GABAR B1和GABAR B2。研究表明,在

光暗箱的试验中,与正常组大鼠相比,敲除了GABAR B1和GABAR B2的大鼠表现的更焦虑;在强迫游泳实验中,正常组大鼠表现出了抗焦虑样的行为,这些数据表明异源二聚体的GABAR B1、GABAR B2可以对情绪行为有正常的调节作用^[19]。

2. GABAR B 在 PMS 情绪调控中的作用机制:GABAR B 在体内可介导多条信号通路,由此影响机体的多项生理生化功能,并且GABAR B 在形成二聚体后,通过G蛋白既可偶联钙离子、钾离子通路,又可通过细胞内激酶影响其他信号通路,目前发现GABAR B 可通过细胞内激酶系统激活Gi/oG/PI₃K/ERK/CREB等信号通路,这也是目前研究较多较深入的通路。

巴氯芬是目前报道的以GABAR B 为药物靶点的唯一上市药物,其作为GABAR B 的激动剂,可增加受体的表达,通过G蛋白偶联系统作用于K⁺、Ca²⁺通道引发突触前后膜抑制,作用于应激过程中可改变中枢交感神经系统及内分泌系统,比如可以调节心血管功能,抑制癫痫发作等,实验研究表明,巴氯芬可使PMS肝气逆证模型大鼠脑中枢GABAR B 的表达升高^[20]。有研究表明巴氯芬具有抗焦虑样作用,显微镜下分别注射GABAR B 激动剂异鹅羔胺(MUSC)和GABAR B 激动剂巴氯芬(BACL)到内侧伏隔核中,食物抑制实验显示,两种激动剂都可以降低进食的潜伏期,表现出了抗焦虑的作用,高架十字迷宫的实验说明,给予BACL后,增加了开臂时间,表现出了抗焦虑不良情绪的作用。巴氯芬是GABAR B 的完全激动剂,GABAR B 在调控负面情绪中发挥着重要的作用^[21]。

文献报道PMS肝气逆证的发生可能与GABAR B 表达下降有关,由此推测,可能是由于受体的下调,导致与之结合的配体GABA减少,而GABA为抑制性神经递质,其发挥作用可通过与GABAR B 结合,再通过GABAR B 与G蛋白偶联的K⁺、Ca²⁺通道以及腺苷酸环化酶而产生应答效应,GABA与受体结合的减少可降低其抑制效应,从而会表现兴奋性增强,具体到症状表现可能会出现焦虑、易怒等情绪表现^[20]。

三、展 望

综上所述,PMS患者由于脑内GABA及其受体亚基结构和功能的改变以及类固醇激素及其代谢产物水平的不同,从而导致GABA及其结合位点敏感度的下降,影响GABA的抑制功能,促使负面情绪的产生。

与经前期症状相关的GABA受体改变已进入了

分子水平的研究,但其发病机制涉及环境、激素、神经递质系统等诸多因素之间的相互作用和影响,目前还没有明确的机制关系。GABA 及其受体虽然受到很多的关注,但仍有待探索的领域,目前可进一步研究:PMS 患者 GABARA 在各脑区不同改变的原因,更深入了解 GABA 及其受体各亚基的具体功能,寻求更高靶向性的手段;研究如何使对药物失去敏感的受体恢复敏感状态也十分有意义,将有益于指导临床治疗;HPA 轴与 GABARA 之间的相互作用,GABA 与 5-HT 神经元密切相关分别提示了内分泌的调控可以影响神经递质的传导以及 5-HT 再摄取抑制剂可改变 GABA 受体表达,为治疗 PMS 提供了新的思路;GABARB 涉及影响与情绪相关的诸多信号通路,也为 PMS 的发病机制研究开拓了新的视野。

参考文献

- 1 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:237
- 2 Cunningham J, Yonker KA, O'Brien S, *et al.* Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2009, 17(2):120-137
- 3 Yonkers KA, O'Brien PMS, Eriksson E. Premenstrual syndrome[J]. *Lancet*, 2008, 371(9619):1200
- 4 Olsen RW, Sieghart W. GABAA receptor subtypes provide diversity of function and pharmacology[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(1):141-148
- 5 Backstrom T, Haage D, Lofgren M, *et al.* Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some person[J]. *Neuroscience*, 2011, 191:46-54
- 6 Rudolph U, Mohler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype function[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1):18-23
- 7 Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs GABAA receptor modulation and beyond[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(1):74-89
- 8 Yoshikawa T, Watanabe A, Ishitsuka Y, *et al.* Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for behavioral despair in mice[J]. *Genome Res*, 2002, 12(3):357-366
- 9 来艳萍,刘燕强. γ -氨基丁酸 A 型受体在神经精神性疾病发生发展中的意义[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(2):208-211
- 10 Maguire J, Mody I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress[J]. *Neuroscience*, 2007, 27:2155-2162
- 11 Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert J. The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 43:651-661
- 12 Hosie AM, Wilkins ME, Silva HM, *et al.* Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites[J]. *Nature*, 2006, 444:486-489
- 13 Sanna E, Mostallino MC, Murru L, *et al.* Changes in expression and function of GABAA receptors in the rat hippocampus during pregnancy and after delivery[J]. *Neurosci*, 2009, 29(6):1755-1765
- 14 Follesa P, Porcu P, Sogliano C, *et al.* Changes in GABAA receptor gamma 2 subunit gene expression induced by long-term administration of oral contraceptives in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(3):325-336
- 15 薛改,吴红梅,侯艳宁. 孕酮对大鼠大脑皮质神经元氨基酸类神经递质释放的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(5):680-683
- 16 Backstrom T, Haage D, Lofgren M, *et al.* Paradoxical effects of GABAA modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons[J]. *Neuroscience*, 2011, 191:46-54
- 17 Andreen L, Nyberg S, Turkmen S, *et al.* Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(8):1121-1132
- 18 李瑞芝,郭建友. 焦虑症-氨基酸受体机制与药物干预研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2010, 21(9):1135-1137
- 19 Cedric M, Klemens K. Altered anxiety and depression-related behaviour in mice lacking GABAB(2) receptor subunits[J]. *Neuroreport*, 2005, 2(16):307-310
- 20 谭倩. 白香丹对 PMS 肝气逆证模型大鼠不同脑区 GABAB 受体亚基分布表达及海马 ERK1/2 信号通路的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2012
- 21 Lopes AP, Cunha IC, Steffens SM. GABAA and GABAB agonist microinjection into medial accumbens shell increase feeding and induce anxiolysis in an animal model of anxiety[J]. *Behav Brain Res*, 2007, 184(2):142-149

(收稿日期:2013-04-09)

(修回日期:2013-04-15)

欢迎订阅 2014 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。