

## · 综述 ·

# $\gamma$ -氨基丁酸能系统在阿片类药物及可卡因成瘾中的作用机制研究进展

金义超 王桂松

[摘要] 在阿片类药物和可卡因成瘾形成过程中,除以往研究较多的多巴胺能系统外, $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino-butyllic acid, GABA)能系统亦起到了重要的作用。本文综述了近几年关于 GABA 能系统在药物成瘾过程中的作用研究进展,分别对 GABA 及其不同的受体类型,包括 GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub> 受体在药物成瘾过程中的作用进行总结。

[关键词]  $\gamma$ -氨基丁酸;药物成瘾;GABA<sub>A</sub> 受体

中图分类号:R996 文献标识码:A 文章编号:1008-2425(2011)06-0378-04

药物成瘾是慢性复发性药物依赖性脑病,其主要表现为反复使用成瘾类药物后会导致药物耐受、正性强化及躯体依赖,并且在停药后会出现躯体戒断症状、药物渴求及复吸行为。其中阿片类药物如吗啡等以及可卡因等在能够导致药物成瘾的药物中危害最大,不仅损害身体健康,还会导致严重的社会问题。但至今为止阿片类药物及可卡因成瘾及戒断的确切机制仍不完全清楚。以往的研究大多集中在中脑边缘多巴胺能系统介导的奖赏及正性强化效应上,但现有的证据表明不止多巴胺能系统,其他很多神经递质,如  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino-butyllic acid, GABA)、谷氨酸等在阿片类药物及可卡因的成瘾及阶段过程中亦起到了重要的作用。本文将对 GABA 能系统在阿片类药物及可卡因成瘾及阶段过程中的作用进行综述,以期为进一步的研究提供思路。

## 一、GABA 简述

GABA 为脑内重要的抑制性神经递质,与兴奋性的神经递质共同协调大脑的正常功能。其主要由谷氨酸盐经谷氨酸脱羧酶反应生成,作为神经递质的谷氨酸盐及 GABA 都来自于胶质细胞中谷氨酸的储存区域<sup>[1,2]</sup>。

GABA 由突触前神经元合成并在末梢处释放,经突触间隙扩散,特异性的作用于突触后神经元或者效应器细胞上的受体,从而使信息从突触前传递到突触后,引起神经细胞的超极化。

GABA 受体分为 GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub> 及 GABA<sub>C</sub> 三种类型,其中 GABA<sub>A</sub> 及 GABA<sub>C</sub> 属于递质门控离

子通道,GABA<sub>B</sub> 受体为 G 蛋白耦连受体。GABA<sub>A</sub> 受体由 5 个亚基组成,属于 Cl<sup>-</sup> 门控通道。受体活化时能够通过亚基组成的 Cl<sup>-</sup> 孔道选择性的转导 Cl<sup>-</sup>,从而导致神经元的去极化,抑制神经传递。去极化能够刺激细胞从而活化特定的电压门控离子通道,例如钙离子通道,从而调节其它细胞内进程。某些 GABA<sub>A</sub> 受体对碳酸氢盐离子的通透性不同在去极化的过程中也起到了一定的作用<sup>[3]</sup>。GABA<sub>A</sub> 受体激动剂为蝇蕈醇,选择性阻断剂为荷包牡丹碱及木防己苦毒素。GABA<sub>B</sub> 受体属于七次跨膜受体,能够与 G 蛋白耦连并活化第二信使系统和 Ca<sup>2+</sup> 及 K<sup>+</sup> 通道。其存在于某些兴奋性和抑制性神经元的突触前和突触后部位。药理学和电生理学的研究结果证明位于突触前的 GABA<sub>B</sub> 受体介导的效应可调节神经递质的释放;而突触后的 GABA<sub>B</sub> 受体主要引起抑制性突触后电位,导致神经元传递的长时程变化,由此影响神经元的反应性。其激动剂为巴氯芬及其结构类似物;选择性阻断剂为法克罗芬和 SCH50911 等。GABA<sub>C</sub> 受体由单一类型的蛋白质亚基所构成,其主要存在于视网膜上双极细胞的轴突末梢区域,在树突上很少表达,其主要是通过连接视网膜上的光感受器和无长突细胞以及神经节细胞从而在控制来自视网膜双极细胞的视觉信号中起到了重要的作用<sup>[4]</sup>。由于 GABA<sub>C</sub> 受体和 GABA<sub>A</sub> 受体在结构及功能上的相似性,国际药理学联合会推荐此类受体为 GABA<sub>A</sub> 受体的亚型<sup>[5]</sup>。目前尚未发现 GABA<sub>C</sub> 受体与药物成瘾之间的关系。

收稿日期:2011-11-12

基金项目:上海市科技委员会基础研究重点项目(编号:09JC1409300)

作者单位:200127 上海 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科

通讯作者:王桂松

GABA 和神经元细胞膜上的受体结合后,  $\text{Cl}^-$  通道开放, 使  $\text{Cl}^-$  内流增加, 氯离子的跨膜流动使细胞膜产生抑制性突触后电位, 从而引起神经元的抑制; 而 GABAB 受体被 GABA 激活后, 先激活膜上的 G 蛋白, 抑制钙离子内流, 在突触前抑制其兴奋性递质的释放而产生抑制性效应, 而在突触后膜上的 GABAB 受体, 则通过 G 蛋白介导, 通过升高  $\text{IP}_3$  和 DG 而增加  $\text{K}^+$  电导, 产生膜抑制性突触后电位, 导致神经传递的长时程变化, 由此影响神经元的反应性<sup>[6]</sup>。

## 二、GABAA 受体在阿片类药物及可卡因成瘾中的作用

Yoon 等<sup>[7]</sup>发现在吗啡成瘾大鼠伏隔核内注射 GABAA 受体激动剂蝇蕈醇能够减少大鼠自给药行为, 而注射 GABAB 受体激动剂巴氯芬则不能, 提示在伏隔核内 GABAA 受体的活化在调节吗啡强化效应中起到了至关重要的作用。与此相反, 其他研究表明 GABAA 受体在减弱药物强化作用方面同 GABAB 受体一样起着重要的作用。例如, 杏仁基底外侧核内注射蝇蕈醇能够减少吗啡诱导的位置偏爱的表达, 且注射荷包牡丹碱能够显著增加吗啡诱导位置偏爱的表达<sup>[8]</sup>, 并且能够减少吗啡诱导产生的小鼠活动量<sup>[9]</sup>。亦有研究发现阿片类药物成瘾及戒断后, 大鼠中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 区 GABA 受体的功能状态由抑制性信号状态转换成兴奋性信号状态, 提示 VTA 区的 GABAA 受体在阿片类药物成瘾及戒断过程中起到了重要的作用<sup>[10]</sup>。同时, Lee 等<sup>[11]</sup>研究发现 VTA 区, 尤其是嘴部的 GABAA 受体参与了可卡因的自给药及奖赏过程。产生上述不同结果的原因可能是 GABAA 受体在脑内存在不同的解剖分布。VTA 区内 GABAB 受体主要分布在非多巴胺能神经元上, 而 GABAA 受体可能分布在多巴胺能及非多巴胺能 (及 GABA 能) 神经元上, 因此, 如果单独活化其中某一类则会对中脑边缘多巴胺释放产生不同的效应, 其效应是由多巴胺能及 GABA 能中间神经元对其的直接抑制以及非直接脱抑制的净效应决定的。除上述的 VTA 区及杏仁基底外侧核外, 其他脑区的 GABAA 受体亦参与了阿片类药物及可卡因成瘾及戒断的过程。Rezayof 等<sup>[12]</sup>发现背侧海马 CA1 区的 GABAA 受体在吗啡诱导位置偏爱的形成及表达过程中起到了重要的作用, 同时还发现 GABAA 受体的拮抗剂和激动剂对吗啡诱导产生的

位置偏爱具有相似的作用。

GABAA 受体除参与了阿片类药物成瘾所影响的行为学方面的改变外, 还影响了其他诸多方面。Rassouli 等<sup>[13]</sup>发现中央杏仁核的 GABAA 受体参与影响了吗啡的情境关联记忆。

## 三、GABAB 受体在阿片类药物及可卡因成瘾及戒断过程中的作用

越来越多的证据表明, GABA 通过各个脑区的 GABAB 受体调节药物的强化效应和多巴胺的释放。在 VTA 区内微量注射 GABAB 受体激动剂巴氯芬能够抑制吗啡成瘾大鼠产生的位置偏爱<sup>[14]</sup>, 并且能够抑制海洛因的自给药行为和海洛因诱导的多巴胺释放<sup>[15]</sup>; 蓝斑核区 GABAB 受体活化能够减少吗啡成瘾大鼠腹腔注射纳洛酮后诱发的戒断症状<sup>[16]</sup>; 在大鼠海马 CA1 区注射巴氯芬能够减少吗啡诱导产生的位置偏爱, 同时在大鼠 CA1 区同时注射吗啡和法克罗芬能够诱导明显的位置偏爱, 说明了背侧海马在吗啡奖赏效应中起到了重要作用<sup>[17]</sup>; 激活丘脑腹侧的 GABAB 受体也能够阻断海洛因的自给药行为和吗啡诱导产生的条件位置偏爱<sup>[18]</sup>; 中缝核以及背侧缝核的 GABAB 受体也参与了对奖赏效应的初始抑制过程<sup>[19]</sup>。

1. GABAB 受体与奖赏效应 大量实验提示, 吗啡和可卡因的奖赏效应与 GABAB 受体的初始活化无关, 因为这些受体的选择性拮抗剂 (CGP56433A, SCH50911) 不能改变可卡因经静脉自给药的剂量<sup>[20,21]</sup>, 也不能改变吗啡诱导产生的大鼠的位置偏爱<sup>[22]</sup>。另一方面, 使用 GABAB 受体激动剂能够改变可卡因的奖赏效应。例如, 外周或局部给予 GABAB 受体激动剂巴氯芬或者受体正性变构调节物能够在不同的动物模型中抑制可卡因的奖赏效应<sup>[23]</sup>。同时亦有研究发现 VTA 区<sup>[24]</sup>及背侧海马<sup>[17]</sup>的 GABAB 受体参与了吗啡诱导位置偏爱的产生和表达。在预先给予拮抗剂 SCH50911 的动物身上则观察不到巴氯芬、SKF97541 和 CGP7930 所产生的抑制性效应, 提示 GABAB 受体参与了受体激动剂及正性调节物所产生的以上效应。

综合以上数据, GABAB 受体的兴奋活化并不是可卡因和吗啡产生奖赏效应的先决条件, 但是使用药物刺激能够减弱可卡因及其他药物的强化效应。值得注意的是, GABAB 受体具有低选择性的特点, 必须辨清其奖赏效应的减少是由于非特异性因素例如镇静或运动损伤而引起, 抑或是由强化效

应减弱引起。Brebner 等<sup>[25]</sup>通过实验证实了巴氯芬能够特异性减少可卡因的强化效应。

2. GABAB 受体与复吸 大量研究提示 GABAB 受体活化在可卡因戒断之后觅药行为的恢复中起到了重要的作用,例如可卡因成瘾大鼠戒断之后再次给予可卡因或者条件性刺激,然后给予 GABAB 受体拮抗剂 SCH50911,能够减少大鼠的自给药行为<sup>[26]</sup>,证明 SCH50911 能够通过阻断 GABAB 受体减轻可卡因的渴求和复吸行为。但是 SCH50911 只能减弱由自给药引起的可卡因复吸行为,而对其它非特异改变动物反应的过程没有效果。另外, SCH50911 不能够改变食物诱发的觅药行为的恢复,为此类化合物特异性参与抑制可卡因复吸行为提供了进一步的证据。另外,在可卡因自给药大鼠戒断期间给予可卡因或条件性刺激物能够诱发觅药行为恢复, GABAB 受体活化则能够减弱或阻断此效应并且能够使大鼠暴露于与重复给药相关的环境线索时产生的运动刺激减退<sup>[27]</sup>,这为 GABAB 受体参与了觅药行为的恢复提供了进一步的证据。

海洛因成瘾大鼠戒断后重新给予海洛因或者条件性刺激能够诱导觅药行为恢复,给予 GABAB 受体激动剂巴氯芬则能够抑制此效应<sup>[28]</sup>。同时值得注意的是用于由重新给予海洛因后诱导的海洛因复吸的巴氯芬量只是由条件性刺激诱发的觅药行为恢复的巴氯芬的量的 1/3 到 1/2<sup>[26]</sup>。而 GABAB 受体正性调节剂,例如 CGP7930 对觅药行为的调节效应与巴氯芬的调节效应相反,其在抑制由条件性刺激诱发的觅药行为的恢复上更为有效。

总之,这些研究的结果提示 GABAB 受体激动剂,拮抗剂和正性别构调节物能够减弱可卡因及阿片类药物的觅药行为。由此认为, GABAB 受体明显参与了觅药行为恢复的形成机制,但其作用机制还有待进一步研究。

3. GABAB 受体与戒断综合征 全身给予巴氯芬有助于给予大鼠阿片类药物后已建立的位置偏爱的消除<sup>[29]</sup>;同时巴氯芬能够抑制吗啡成瘾小鼠给予纳洛酮后诱发的戒断综合征<sup>[30,31]</sup>。可卡因自给药成瘾大鼠戒断后会出现抑郁样情绪,其在强迫游泳试验中会表现为不动时间延长,在给予巴氯芬, SKF97541, CGP7930 和 SCH50911 能够减少大鼠的不动时间<sup>[32]</sup>,其中 GABAB 受体拮抗剂 SCH50911 效果最为明显。这些结果表明 GABAB 受体的配体能够抑制药物滥用者的戒断症状。

#### 四、结论

大量的研究表明 GABA 作为脑内重要的抑制性神经递质,与不同脑区的 GABA 受体结合后,协同其他神经递质从而对阿片类药物及可卡因的成瘾及阶段过程产生不同的影响。但是需注意药物成瘾的机制还很复杂,不仅仅是这些神经递质系统能够完全解释的,还可能与其他的一些神经机制有关。只有了解物质成瘾的机理才能对成瘾行为的治疗和药物研发提供理论依据从而解决药物成瘾问题。

#### 参 考 文 献

- 1 Siegel G, Albers RW, Brady C, et al. Basic neurochemistry [M]// Olsen RW, DeLorey TM. GABA and glycine[J]. Sixth ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:335~346.
- 2 Olsen RW, Homanics GE. Function of GABA receptors; insights from mutant and knockout mice. In: Martin DL, Olsen RW, eds. GABA in the nervous system: the view at 50 years[J]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:81~96.
- 3 Rivera C, Voipio J, Payne JA, et al. The K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation[J]. Nature, 1999, 397(6716): 251~255.
- 4 Qian H, Ripps H. Focus on Molecules: The GABA C Receptor[J]. Exp Eye Res, 2009, 88(6):1002~1003.
- 5 Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, et al. Subtypes of  $\gamma$ -amino-butylic acid receptors; classification on the basis of subunit structure and receptor function [J]. Pharmacol Rev, 1998, 50(2):291~313.
- 6 严蓉,古存,朱珊珊,等. B型氨基丁酸受体及其应答机制 [J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2005, 26(1): 33~35.
- 7 Yoon SS, Kim JA, Lee BH, et al. Role for GABA agonists in the nucleus accumbens in regulating morphine self-administration[J]. Neurosci Lett, 2009, 462(3):289~293.
- 8 Zarrindast MR, Ahmadi S, Haeri-Rohani A, et al. GABA (A) receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward [J]. Brain Res, 2004, 1006 (1): 49~58.
- 9 Yoon IS, Kim HS, Hong JT, et al. Inhibition of muscimol on morphine-induced hyperactivity, reverse tolerance and post-synaptic dopamine receptor super-sensitivity[J]. Pharmacology, 2002, 65 (4): 204~209.
- 10 Laviolette SR, Gallegos RA, Henriksen SJ, et al. Opiate state controls bi-directional reward signaling via GABA receptors in the ventral tegmental area[J]. Nat

- Neurosci, 2004, 7(2):160~169.
- 11 Lee DY, Guttilla M, Fung KD, et al. Rostral-caudal differences in the effects of intra-VTA muscimol on cocaine self-administration [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 86(3):542~549.
  - 12 Rezayof A, Razavi S, Haeri-Rohani A, et al. GABA (A) receptors of hippocampal CA1 regions are involved in the acquisition and expression of morphine-induced place preference [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(1):24~31.
  - 13 Rassouli Y, Rezayof A, Zarrindast MR. Role of the central amygdala GABA-A receptors in morphine state-dependent memory [J]. *Life Sci*, 2010, 86(23~24): 887~893.
  - 14 Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi Y, et al. Activation of ventral tegmental GABAB receptors inhibits morphine-induced place preference in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 313(3):169~173.
  - 15 Xi ZX, Stein EA. Baclofen inhibits heroin self-administration behavior and mesolimbic dopamine release [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(3): 1369~1374.
  - 16 Riahi E, Mirzaii-Dizgah I, Karimian SM, et al. Attenuation of morphine withdrawal signs by a GABAB receptor agonist in the locus coeruleus of rats [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 196(1):11~14.
  - 17 Zarrindast MR, Massoudi R, Sepehri H, et al. Involvement of GABA(B) receptors of the dorsal hippocampus on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rats [J]. *Physiol Behav*, 2006, 87(1):31~38.
  - 18 Bals-Kubik R, Ableitner A, Herz A, et al. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by conditioned place preference paradigm in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 264(3): 489~495.
  - 19 Shin R, Ikemoto S. The GABAB receptor agonist baclofen administered into the median and dorsal raphe nuclei is rewarding as shown by intracranial self-administration and conditioned place preference in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 208(4):545~554.
  - 20 Brebner K, Froestl W, Roberts DC. The GABA (B) antagonist CGP56433A attenuates the effect of baclofen on cocaine but not heroin self-administration in the rat [J]. *Psychopharmacology*, 2002, 160(1): 49~55.
  - 21 Filip M, Frankowska M, Przegaliński E. Effects of GABA(B) receptor antagonist, agonists and allosteric positive modulator on the cocaine-induced self-administration and drug discrimination [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 574(2~3):148~157.
  - 22 Tsuji M, Nakagawa Y, Ishibashi Y, et al. Activation of ventral tegmental GABAB receptors inhibits morphine-induced place preference in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 313(3):169~173.
  - 23 Smith MA, Yancey DL, Morgan D, et al. Effects of positive allosteric modulators of the GABAB receptor on cocaine self-administration in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2004, 173(1~2):105~111.
  - 24 Sahraei H, Etemadi L, Rostami P, et al. GABAB receptors within the ventral tegmental area are involved in the expression and acquisition of morphine-induced place preference in morphine-sensitized rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 91(3):409~416.
  - 25 Brebner K, Phelan R, Roberts DC. Effect of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 148(3): 314~321.
  - 26 Filip M, Frankowska M. Effects of GABAB receptor agents on cocaine priming, discrete contextual cue and food induced relapses [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 571(2~3):166~173.
  - 27 Weerts EM, Froestl W, Kaminski BJ, et al. Attenuation of cocaine-seeking by GABA B receptor agonists baclofen and CGP44532 but not the GABA reuptake inhibitor tiagabine in baboons [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 89(2~3):206~213.
  - 28 Spano MS, Fattore L, Fratta W, et al. The GABAB receptor agonist baclofen prevents heroin-induced reinstatement of heroin-seeking behavior in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52(7):1552~1562.
  - 29 Heinrichs SC, Leite-Morris KA, Carey RJ, et al. Baclofen enhances extinction of opiate conditioned place preference [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 207(2):353~359.
  - 30 Diaz SL, Kemmling AK, Rubio MC, et al. Lack of sex-related differences in the prevention by baclofen of the morphine withdrawal syndrome in mice [J]. *Behav Pharmacol*, 2001, 12(1): 75~79.
  - 31 Kemmling AK, Rubio MC, Balerio GN. Baclofen prevents morphine withdrawal irrespective of seasonal variation [J]. *Behav Pharmacol*, 2002, 13(1): 87~92.
  - 32 Frankowska M, Go da A, Wydra K, et al. Effects of imipramine or GABA(B) receptor ligands on the immobility, swimming and climbing in the forced swim test in rats following discontinuation of cocaine self-administration [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1~3):142~149.