

焦虑症 γ -氨基丁酸受体机制与药物干预研究进展

李瑞芝¹ 郭建友² 李昌煜¹ 石晋丽³

(1. 浙江中医药大学 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101; 3. 北京中医药大学 北京 100029)

中国图书分类号: R-05; R 392. 11; R 749. 720. 5

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2010)09-1135-04

摘要: 焦虑症是一种常见的精神类疾病, 随着社会压力的日益加大, 发病率逐渐升高。以往研究证实, 焦虑症与 γ -氨基丁酸受体有关, 现阶段又发现 γ -氨基丁酸受体的多个亚型参与了焦虑症的病理生理过程。该文综述了 γ -氨基丁酸受体不同亚型在焦虑症发病机制中所起作用及不同机制下药物干预的研究进展。

关键词: 焦虑症; γ -氨基丁酸受体; 苯二氮䓬结合位点; 神经类固醇结合位点; 机制; 药物干预

收稿日期: 2010-06-01, 修回日期: 2010-07-12

基金项目 “重大新药创制”科技重大专项(No 2009ZX09103-381)

作者简介: 李瑞芝(1987-), 女, 硕士生, 研究方向: 中药抗焦虑的作用机制, E-mail: liruzhi-0619@163.com;

李昌煜(1965-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 神经药理学, 通讯作者, Tel: 0571-86613537, E-mail: lm159@si-na.com

焦虑症是以发作性或持续性情绪焦虑和紧张为主要临床表现的神症, 其发病机制尚未彻底阐明。 γ -氨基丁酸(γ -amino-butylic acid, GABA) 是中枢神经系统(central nervous system, CNS) 中重要的抑制性神经递质, 可介导大约 30%~40% 神经元的传导功能, 主要通过与其特异性受体相互作用发挥重要的生理活性。作为 GABA_A 受体调节剂的苯二氮䓬类抗焦虑药物已在临床上应用数十年。目前, 5-羟色胺受体和去甲肾上腺素能受体在焦虑症发病机制中研究较多, 并且选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等新型药物已作为治疗焦虑症的一线药物。但是这类药物起效慢(使用 4~8 周后起效), 并且效果欠佳。如吉哌隆等 5-羟色胺抑制剂并没有获得 FDA 批准^[1]。因此, 研究者又重新把目光投到了 GABA 受体, 主要集中在 GABA_A、GABA_B 两种受体。

1 GABA_A 受体

GABA_A 受体是一种离子通道受体, 由 8 个亚基组成, 形成跨膜的氯离子通道。组成 GABA_A 亚基种类有 21 个(α_{1-6} 、 β_{1-4} 、 γ_{1-4} 、 δ 、 ϵ 、 ρ_{1-3} 、 θ 、 π)^[2], 不同的组合形成具有不同生理活性的 GABA_A 受体。目前发现 GABA_A 受体最重

- [22] Banasr M, Chowdhury G M, Terwilliger R, et al. Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole [J]. *Mol Psychiatry* 2010 **5**(5): 501-11.
- [23] Banasr M, Duman R S. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors [J]. *Biol Psychiatry*, 2008 **64**: 863-70.
- [24] 陈红霞, 张黎明, 张有志, 等. 胍丁胺对慢性应激大鼠海马神经元和星形胶质细胞的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009 **25**(1): 21-5.
- [24] Chen H X, Zhang L M, Zhang Y Z, et al. Effect of agmatine on the neurons and astrocytes in hippocampus of chronically stressed rats [J]. *Chin Pharmacol Bull* 2009 **25**(1): 21-5.

- [25] Liu Q, Li B, Zhu H Y, et al. Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009 **19**: 796-805.
- [26] Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms [J]. *J Neurochem* 2006 **97**: 11-5.
- [27] Ozawa S. Role of glutamate transporters in excitatory synapses in cerebellar Purkinje cells [J]. *Brain Nerve* 2007 **59**: 669F-76.
- [28] Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter P J, Henn F A. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression [J]. *Neuropharmacology* 2010 **58**(2): 465-73.

Research advancement of depression pathogenesis on astrocyte targets

DAI Jian-guo¹, CHEN lin², ZHAO Yu-nan¹, WANG Zhong-hi¹, HUANG Yu-fang¹

(1. Dept of Pathology 2. Dept of Physiology the Pre-clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Traditional Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: Depression is a kind of affective disorders that may lead to suicide; its pathogenesis is not clear. With the further study, some non-monoamine-based mechanisms have been found, especially in the field of astrocyte disturbance, which plays a key role in the progress of morbidity. This article is a re-

view of the advancement in the study of the pathogenesis of depression on astrocyte targets.

Key words: depression; astrocyte; pathogenesis; non-monoamine-neurotransmitter; GFAP; EAATs

要的调控结合位点有: 苯二氮草结合位点、巴比妥类结合位点、神经类固醇结合位点和麻醉药结合位点。近年来, 在焦虑症的发病机制研究中最为关注的是 α 、 β 两个亚型、苯二氮草结合位点及神经类固醇结合位点。

1.1 受体亚型

1.1.1 α 亚型受体 α 亚型受体共包括 6 种, 即 α_{1-6} , 主要分布在前脑和小脑中。通过定点突变技术发现, 抗焦虑药物安定通过选择性增强表达 α_2 亚型 GABA_A 受体神经元的 GABA 神经传递而发挥抗焦虑功能^[3]。在药物化学研究方面, 通过对 GABA_A 受体选择性配体结合分析发现, 包含 α_2 、 α_3 亚型的 GABA_A 受体表现出抗焦虑作用^[4]。这说明含有 α_2 、 α_3 亚型的 GABA_A 受体在抗焦虑中发挥着重要的作用。近年来的研究也证实了这一点。

通过旷场、明暗箱等测试发现有攻击性的 NC900 小鼠表现出焦虑样行为。其前额叶以及杏仁核中的 α_2 亚单位蛋白水平明显降低, 而 α_1 、 γ_2 的亚单位蛋白水平没有明显变化, 这说明部分大脑区域的 α_2 亚单位蛋白水平的降低可能是 NC900 小鼠焦虑的基础, 这也为焦虑机制的探讨提供了新的思路^[5]。Möhler 等^[6] 利用基因操控的方法, 发现焦虑行为与以 α_2 亚型 GABA_A 受体表达为特征的神经元回路有关。也有研究者利用选择性激动剂 indol-3-ylglyoxylamides(1-3) 进行生物筛选之后, 发现 α_2 亚型在离体和在体实验中都表现出抗焦虑的功效, 这也说明 α_2 亚型是 indol-3-ylglyoxylamides(1-3) 的作用靶点^[7]。另外, 作为 GABA_A 受体的别构调节剂, NS11394 在多种啮齿类动物焦虑模型中疗效明显。通过卵母细胞电生理研究发现, 和其他选择性配体相比, NS11394 和 GABA_A 受体有着更高的亲和力, 推测有可能是通过 α_3 亚型这一靶点来发挥抗焦虑作用^[8]。

作为 GABA_A 受体的选择性部分激动剂, MRK-409 和 α_1 、 α_2 、 α_3 、 α_5 等亚型有着高亲和力, MRK-409 在临床前试验中表现出抗焦虑作用同时无镇静的副作用, 然而在临床试验时表现出镇静的副作用, 从而限制了该药物的进一步研究^[9]。TPA023B 和 MRK-409 有类似的选择性部分激动剂, 但它是 α_1 亚型受体的部分拮抗剂, 发现在临床试验中并无镇静的副作用, 因此推测 MRK-409 的副作用与它和 α_1 亚型的激动作用有关, 从而说明 GABA_A 受体 α_1 亚型的拮抗剂可以避免镇静的副作用^[10]。因此, 对于 α_2 、 α_3 有高亲和力而对 α_1 有拮抗作用的抗焦虑药有着较好的开发前景。

1.1.2 β 亚型受体 抗焦虑 GABA_A 受体机制方面, 以往研究主要集中在 α 亚型, 但目前 β 亚型受体研究日益增多。通过十字高架迷宫实验、明暗箱实验发现, 缬草中提取的缬草烯酸有良好的抗焦虑作用。但对于 β_3 点突变的小鼠, 它的抗焦虑作用被消除^[11]。这说明 GABA_A- β_3 亚型受体是缬草烯酸发挥抗焦虑作用的靶点。 β_2 、 β_3 亚型 GABA_A 受体的别构调节剂在动物模型以及临床试验中都表现出抗焦虑作用的同时, 并没有运动失调、镇静的副作用。通过电生理学、药物代谢动力学以及行为测试等研究发现运动失调与 β_1 亚型有关, 这也就说明 β 亚型 GABA_A 受体在发挥抗焦虑作用的同时, 减低或者消除了 β_1 亚型的活性, 从而避免了镇静的副

作用^[12]。

1.2 结合位点

1.2.1 苯二氮草结合位点 与 GABA_B 受体相比, GABA_A 受体存在着特殊的结合位点, 即苯二氮草结合位点。75% 的 GABA_A 受体都有苯二氮草结合位点, 此类受体由 α 亚单位 (α_1 、 α_2 、 α_3 、 α_5) 分别与 β 亚单位和 γ_2 亚单位以 1:2:2 的化学计量比结合组成, 并且苯二氮草结合位点在 α 和 γ_2 两个亚单位之间^[13]。

苯二氮草结合位点分布以皮质为最密, 其次为边缘系统和中枢, 再次为脑干和脊髓。电生理实验证明, 它能增强 GABA 能神经传递功能和突触抑制效应; 还有增强 GABA 与 GABA_A 受体相结合的作用。苯二氮草类药物与之结合时, 引起受体蛋白发生构象变化, 促进 GABA 与 GABA_A 受体的结合而使 Cl⁻ 通道开放的频率增加(不是使 Cl⁻ 通道开放时间延长或使 Cl⁻ 内流增大), 更多的 Cl⁻ 内流^[14]。

转基因小鼠的应用、苯二氮草配体和 GABA_A 受体亚型的选择性亲和力以及行为学实验研究, 有助于了解不同受体亚型抗焦虑的生理学及药理学作用。含有 α_2 、 α_3 亚单位的 GABA_A 受体表现出抗焦虑的作用, 这与它们在杏仁核和皮层的分布吻合。L-838 417、TPA-023 和 NS11394 是无镇静作用的抗焦虑药物, 然而药物代谢动力学限制了 L-838 417 的进一步研究^[15]。作为 α_2 、 α_3 低效能的部分激动剂, TPA-023 对 α_1 、 α_5 有拮抗作用, 在表现出抗焦虑作用的同时, 也有抗惊厥的作用^[16]。另外, 这种无镇静作用的抗焦虑药也适用于灵长类动物。在用狒狒做实验时没有表现出苯二氮草类药物劳拉西泮的药物依赖性, 并且确实有临床疗效^[17]。

由于 GABA_A 受体苯二氮草结合位点分布广, 影响机体多种生理功能, 其完全激动剂的副作用也较为严重, 如安定、氟硝西泮虽然在临床上表现出明显的抗焦虑样作用, 但也表现出镇静、肌肉松弛、运动不协调等副作用, 这极大地制约了该类药物的临床应用。因此, 部分选择性 GABA_A 受体激动剂有着较好的开发前景。如 Ren 等^[18] 发现从假杜鹃花瓣中提取的 6-Hydroxyflavone(6-HF) 与含有 α_2 、 α_3 亚单位的苯二氮草结合位点结合力高, 表现出抗焦虑作用, 同时没有镇静、认知损害等副作用。

1.2.2 神经类固醇结合位点 神经类固醇作用位点是目前的研究热点, 该位点位于 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 型受体上, 通过体内存在的 Allo、THDOC 等神经类固醇加强 GABA_A 受体的作用来增强抑制性突触传递而引起镇静催眠、镇痛、抗癫痫、抗焦虑等作用^[19]。通过放免测定发现, 转位蛋白(18 ku) 配基吲哚衍生物 I20 能剂量与时间依赖地增加大鼠血清中孕酮的含量。可能是 I20 通过与外周型苯二氮草受体结合, 增加体内神经类固醇孕酮的释放, 间接调控 GABA_A 受体的功能来发挥抗焦虑作用^[20]。代表药物 AC-5216 已进入二期临床^[21]。

功能核磁共振技术的飞速发展, 使药物作用前后神经元的活动状况能够间接反映出来^[22]。薛改等^[23] 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

酮可以通过调节神经元氨基酸类递质的释放来影响神经系统的兴奋性。对于经期妇女给予孕酮之后,通过功能核磁共振检测,发现杏仁核的神经活动增加,并与焦虑症时的神经活动变化相同,这说明孕酮可能是通过调节 GABA_A 受体来发挥治疗经前期情绪障碍的作用^[24]。通过对怀孕的大鼠进行实验发现,脑中的神经类固醇激素浓度的波动伴随着海马区突触外 GABA_A 受体的不同亚型的表达变化,即 δ 亚型升高同时 γ_2 亚型降低。并且产后 α_4 亚型表达升高。这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 GABA_A 受体不同亚型表达升高,从而表现出焦虑作用^[25]。

2 GABA_B 受体

GABA_B 受体是一种 G-蛋白偶联受体,它是由 7 个亚单位组成的跨膜受体,能选择性地被氯苯氨基丁酸激活,不受苯二氮草类影响。显微镜下分别注射 GABA_A 受体激动剂异鹅羔胺(muscimol, MUSC)、巴氯芬(baclofen, BACL),十字高架迷宫实验结果显示,给予 BACL 后,增加了开臂时间,表现出抗焦虑作用。而给予 MUSC 之后,则表现出焦虑样行为。通过食物抑制实验,两种激动剂都降低了进食的潜伏期,表现出抗焦虑的作用,但与 MUSC 相比, BACL 表现出量效依赖关系^[26]。由此看来 GABA_A、GABA_B 受体,尤其是 GABA_B 受体在调控焦虑中发挥着重要的作用。

虽然有更多的研究资料显示 GABA_B 受体是治疗焦虑症的作用靶点,但是由于 GABA_B 受体激动剂较为严重的副作用,如运动不协调、体温降低等,阻碍了它的深入研究。例如巴氯芬是第一个应用于临床的 GABA_B 受体完全激动剂,具有麻醉、解痉和抗癫痫等作用,但存在介导认知缺损等副作用。GABA_B 受体的部分激动剂 GS39783 有抗焦虑的作用,同时并没有完全激动剂所引起的副作用。作为第一个被报道的 GABA_B 受体激动剂 CGP7930,通过实验发现它没有运动不协调、体温降低等副作用,并且与苯二氮草类药物利眠宁相比,药性温和^[27](利眠宁, 10 mg · kg⁻¹; CGP7930, 100 mg · kg⁻¹)。这也为 GABA_B 受体激动剂在避免副作用的前提下提供了新的治疗策略。

以往认为 GABA_B 受体激动剂表现出抗焦虑的活性,但是目前研究发现 GABA_B 受体拮抗剂也有抗焦虑的作用。如 CGP36742 是一种有效的 GABA_B 受体拮抗剂,通过十字高架迷宫实验、饮水冲突、四板实验(four-plate test, FPT)等实验,显示其有抗焦虑的作用。另外一种 GABA_B 受体拮抗剂 CGP 44532 也同样表现出抗焦虑的作用^[28]。这有可能与 GABA_B 受体分布于神经末梢有关,突触后 GABA_B 受体表现出抑制,突触前 GABA_B 受体表现出兴奋,作为异体受体或者自身受体发挥着激动或者拮抗的作用。至于哪种作用起到抗焦虑的功效,它的深入研究仍在进行中。

自从发现巴氯芬对焦虑症有着良好疗效以来, GABA_B 受体在抗焦虑机制的研究中也开始占有一席之地。但是由于其严重的副作用,研究者开始关注 GABA_B 受体变构增强剂。作为 GABA_B 受体增强剂, CGP7930 是一种双向调节海马区 CA1 突触传导的物质。通过多电极记录分析可看出,它

增强了巴氯芬诱导的突触抑制调制作用,同时并没有明显的作用于突触兴奋,这说明与 GABA_B 受体的激动剂相比, GABA_A 受体的增强剂是更好的抗焦虑药物^[29]。rac-BHF 的派生物是另外一种 GABA_B 受体变构增强剂,它增加了 GABA 的效力,并增强了巴氯芬诱导的对 PS、CA1 锥体细胞的抑制作用,以及巴氯芬诱导的翻正反射的剂量依赖性,并且在翻正反射及活动性没有影响的情况下,表现出抗焦虑作用^[30]。由此可见,对于 GABA_B 受体,其变构增强剂为新型抗焦虑药的研发提供了新的思路。

3 结语

GABA 具有降血压、抗癫痫、保护脑缺血缺氧、防止动脉硬化、抗心律失常和治疗精神分裂症等多种作用。由于 GABA 受体在其中发挥着重要作用,目前国内外对其研究不断深入。在抗焦虑机制的研究中, GABA 受体作为一种具有吸引力的靶点再次引起关注。这主要集中在 GABA_A 受体(α_2 、 α_3 、 β_2 、 β_3 亚单位和苯二氮草结合位点)及 GABA_B 受体的研究。但由于 GABA 受体亚型种类繁多,并有多种组合,具体作用位点和机制还不是非常明了,尚需深入研究。相信运用遗传学、药理学和细胞生物学探讨各受体亚型表达异常的联系,对焦虑症发病机制的阐释及新药的开发将有很好的推动作用, GABA 受体领域药物研究的成果也将给人类健康带来重大的贡献。

参考文献:

- [1] Czobor P, Skolnick P, Beer B, Lippa A. A multicenter, placebo-controlled, double-blind randomized study of efficacy and safety of oclonaplon (DOV 273, 547) in generalized anxiety disorder [J]. *CNS Neurosci Ther* 2010, **16**(2): 63–75.
- [2] Olsen R W, Sieghart W. GABA_A receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology [J]. *Neuropharmacology* 2009, **56**(1): 141–8.
- [3] Low K, Crestani F, Keist R, et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety [J]. *Science* 2000, **290**(5489): 131–4.
- [4] Atack J R, Wafford K, Tye S J, et al. TPA023, an agonist selective for α_2 - and α_3 -containing GABA_A receptors, is a non-sedating anxiolytic in rodents and primates [J]. *J Pharm Exp Ther* 2006, **316**(1): 410–22.
- [5] Nehrenberg D L, Rodriguez R M, Cyr M, et al. An anxiety-like phenotype in mice selectively bred for aggression [J]. *Behav Brain Res* 2009, **201**(1): 179–91.
- [6] Möhler H. Role of GABA_A receptors in cognition [J]. *Biochem Soc Trans* 2009, **37**(Pt 6): 1328–33.
- [7] Taliani S, Cosimelli B, Da Settimo F, et al. Identification of anxiolytic/nonsedative agents among indol-3-ylglyoxylamides acting as functionally selective agonists at the gamma-aminobutyric acid-A (GABA_A) α_2 benzodiazepine receptor [J]. *J Med Chem* 2009, **52**(12): 3723–34.
- [8] Mirza N R, Larsen J S, Mathiasen C, et al. NS11394 [3'-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile], a unique subtype-selective GABA_A receptor positive allosteric modulator: *in vitro* actions, pharmacokinetic properties and *in vivo* anxiolytic efficacy [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, **327**(3): 954–68.
- [9] Atack J, Wafford K A, Street L J, et al. MRK-409 (MK-0343), a

- GABA_A receptor subtype-selective partial agonist is a non-sedating anxiolytic in preclinical species but causes sedation in humans [J]. *J Psychopharmacol* in press.
- [10] Atack J, Hallett D J, Tye S, et al. Preclinical and clinical pharmacology of TPA023B, a GABA_A receptor α_2/α_3 subtype-selective partial agonist [J]. *J Psychopharmacol* in press.
- [11] Benke D, Barberis A, Kopp S, et al. GABA(A) receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts [J]. *Neuropharmacology*, 2009, **56** (1): 174–81.
- [12] Gee K W, Tran M B, Hogenkamp D J, et al. Limiting activity at beta1-subunit-containing GABA_A receptor subtypes reduces ataxia [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2010, **332**(3): 1040–53.
- [13] Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABA_A receptor subtype functions [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, **6**(1): 18–23.
- [14] Licata S C, Rowlett J K. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA_A receptor modulation and beyond [J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2008, **90**(1): 74–89.
- [15] Scott-Stevens P, Atack J R, Sohal B, et al. Rodent pharmacokinetics and receptor occupancy of the GABA_A receptor subtype selective benzodiazepine site ligand L-838417 [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2005, **26**(1): 13–20.
- [16] Atack J R, Wafford K A, Tye S J, et al. TPA0237-(1,1-dimethyl-ethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[3,3-b]pyridazine, an agonist selective for alpha2 and alpha3-containing GABA_A receptors, is a non-sedating anxiolytic in rodents and primates [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, **316**(1): 410–22.
- [17] de Haas S L, de Visser S J, van der Post J P, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of MK-0343, a GABA(A) alpha2, 3 subtype selective agonist, compared to lorazepam and placebo in healthy male volunteers [J]. *J Psychopharmacol*, 2008, **22**(1): 24–32.
- [18] Ren L H, Wang F, Xu Z W, et al. GABA_A receptor subtype selectivity underlying anxiolytic effect of 6-hydroxyflavone [J]. *Biochem Pharmacol* 2010, **79**(9): 1337–44.
- [19] Hosie A M, Clarke L, da Silva H, Smart T G. Conserved site for neurosteroid modulation of GABA_A receptors [J]. *Neuropharmacology* 2009, **56**(1): 149–54.
- [20] 杨红菊, 赵楠, 龚正华, 等. 咪唑衍生物 I20 的抗焦虑作用及机制研究 [J]. *中国药理学通报* 2002, **18**(4): 422–5.
- [20] Yang H J, Zhao N, Gong Z H, et al. The anxiolytic effect and mechanism of indole derivative I20 [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2002, **18**(4): 422–5.
- [21] Kita A, Kinoshita T, Kohayakawa H, et al. Lack of tolerance to anxiolysis and withdrawal symptoms in mice repeatedly treated with AC-5216, a selective TSPO ligand [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, **33**(6): 1040–5.
- [22] 吴润果, 邱蕾, 郝璐, 等. 认知任务的功能磁共振技术在神经药理学研究中的进展 [J]. *中国药理学通报*, 2009, **25**(8): 984–7.
- [22] Wu R G, Qiu L, Zheng L, et al. Current advance in neuropharmacology by functional magnetic resonance imaging during cognitive tasks [J]. *Chin Pharmacol Bull* 2009, **25**(8): 984–7.
- [23] 薛改, 吴红海, 侯艳宁. 孕酮对大鼠大脑皮质神经氨基酸类神经递质释放的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, **24**(8): 680–3.
- [23] Xue G, Wu H H, Hou Y N. Effects of progesterone on amino acid neurotransmitters released from rat cerebral cortical neurons [J]. *Chin Pharmacol Bull* 2008, **24**(8): 680–3.
- [24] Andr en L, Nyberg S, Turkmen S, et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABA_A modulators [J]. *Psychoneuroendocrinology* 2009, **34**(8): 1121–32.
- [25] Sanna E, Mostallino M C, Murru L, et al. Changes in expression and function of extrasynaptic GABA_A receptors in the rat hippocampus during pregnancy and after delivery [J]. *J Neurosci* 2009, **29**(6): 1755–65.
- [26] Lopes A P, da Cunha I C, Steffens S M, et al. GABA_A and GABA_B agonist microinjections into medial accumbens shell increase feeding and induce anxiolysis in an animal model of anxiety [J]. *Behav Brain Res* 2007, **184**(2): 142–9.
- [27] Jacobson L H, Cryan J F. Evaluation of the anxiolytic-like profile of the GABA_B receptor positive modulator CGP7930 in rodents [J]. *Neuropharmacology* 2008, **54**(5): 854–62.
- [28] Partyka A, Kłodzińska A, Szewczyk B, et al. Effects of GABA_B receptor ligands in rodent tests of anxiety-like behavior [J]. *Pharmacol Rep* 2007, **59**(6): 757–62.
- [29] Chen Y, Menendez-Roche N, Sher E. Differential modulation by the GABA_B receptor Allosteric potentiator 2,6-di-tert-butyl-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)phenol (CGP7930) of synaptic transmission in the rat hippocampal CA1 area [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, **317**(3): 1170–7.
- [30] Malherbe P, Masciadri R, Norcross R D, et al. Characterization of (R,S)-5,7-di-tert-butyl-3-hydroxy-3-trifluoromethyl-3H-benzofuran-2-one as a positive allosteric modulator of GABA_B receptors [J]. *Br J Pharmacol* 2008, **154**(4): 797–811.

Progress of the research in GABA receptors and anxiety disorder: mechanism and pharmaceutical intervention

LI Rui-zhi¹, GUO Jian-you², LI Chang-yu¹, SHI Jin-hi³

(1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine Hangzhou 310053, China;

2. Key Laboratory of Mental Health Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences Beijing 100101, China;

3. Beijing University of Traditional Chinese Medicine Beijing 100029, China)

Abstract: Anxiety disorder is a common mental illness. With the growing social pressure, incidence of this disease has been rising gradually. Early studies have proved that GABA receptors play an important role in the progress of anxiety disorders. At present, multiple subtypes of GABA receptors have been discovered which involved in the pathogenesis and treatment of anxiety dis-

order. The aim of this paper is to review the recent progress of different subtypes of GABA receptors and pharmaceutical intervention via different mechanisms related to anxiety disorder.

Key words: anxiety disorder; GABA receptors; benzodiazepine binding site; neurosteroid binding site; mechanism; pharmaceutical intervention