

# γ-氨基丁酸能系统与记忆: 行为药理学研究进展<sup>①②</sup>

翁旭初 匡培梓 陈双双

中国科学院研究所(北京 100012)

**[摘要]** 近年来的行为药理学研究显示,γ-氨基丁酸能制剂主要作用于情绪性记忆、工作记忆和记忆的巩固过程,其机制可能与长时程增强的形成、胆碱能系统的活动及内源性苯二氮草类的释放有关。上述研究成果为进一步阐明γ-氨基丁酸能系统与学习记忆之间的关系奠定了良好的基础。

**关键词** γ-氨基丁酸, 苯二氮草, 学习记忆, 行为药理学

γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能系统与学习记忆之间的关系长期以来困扰着学习记忆生物学研究领域。但进入80年代以后,随着GABA能系统基础神经生物学研究的进展和一系列选择性较好的GABA能制剂的发现,这一局面出现了重要的转机。近年来,人们借助行为药理学研究手段,初步掌握了GABA能制剂对学习记忆的作用特点和作用机制,为最终阐明GABA能系统与学习记忆之间的关系奠定了良好的基础。

## 1 GABA能受体及其配体

根据电生理和药理学研究,GABA受体被分为A、B、C三个亚型。目前对A型受体的了解最为详细和深入。该受体是一种典型的化学门控离子通道型受体,GABA与其结合后毋需经过第二信使而直接引发跨膜的氯离子通道的开放。分子克隆技术和受体结合试验表明,该受体是GABA识别点(或称GABA-A受体)、苯二氮草(benzodiazepine, BZ)识别位点(或称BZ受体)和氯离子通道组成的复合体<sup>[1]</sup>。

目前常用于行为药理学研究的GABA能制剂主要有<sup>[2]</sup>: GABA-A受体的激动剂蝇蕈碱及拮抗剂荷包牡丹碱;BZ受体的激动剂BZs(如安定)、拮抗剂flumazenil和反向激动剂β-咪啉类(β-carbolines,如β-CCM);GABA转氨酶活性抑制剂;以及可影响氯离子通道开闭的制剂苯巴比妥类、神经类固醇和印防己毒。

## 2 GABA能制剂对学习记忆的作用特点

通过观察工具药物对不同学习记忆行为模型的影响,目前已比较详细地了解了GABA能制剂对学习记忆的作用特点。本节从三方面对此进行讨论。

① 本文于1995年12月1日收到。

② 国家科委重大项目,中科院匹配项目及国家自然科学基金资助项目。

## 2.1 GABA 能制剂主要作用于情绪性记忆

由于 GABA 能制剂对惩罚性作业的影响通常大于对奖励性作业的影响,因此有人设想,该系统主要参与情绪性记忆(emotional memory)<sup>[3]</sup>。另外,对杏仁核的研究也支持上述观点。目前普遍认为情绪和情绪性记忆均可由杏仁核调制,而 Tomaz 等人的一系列结果提示,杏仁核的以上作用可能都是通过 GABA 能系统介导的<sup>[4]</sup>。杏仁核内注射 BZs 除了致遗忘作用外还具有抗焦虑作用(anxiolytic);而损毁杏仁核可以阻断全身注射 BZs 对情绪性记忆的损害。

那么,GABA 能系统对学习记忆的作用与它对情绪的影响究竟是一种什么关系呢?对此目前有两种不同的见解。Chapouthier 和 Martin 认为<sup>[5]</sup>,虽然情绪和学习记忆均可由 GABA 能系统调制,但它们只是 GABA 能系统两种不同功能水平的体现,因而可以通过工具药物的不同剂量使其分离。如  $\beta$ -CCM 致焦虑的剂量为 1mg/kg,而促进学习记忆的剂量仅为 0.2-0.3mg/kg。他们还进一步发现,对于四种不同焦虑水平的作业,促进学习记忆所需的  $\beta$ -CCM 的剂量完全相同。另一种观点则认为,GABA 能系统对学习记忆的作用与其对情绪的影响是无法分离的。McGaugh 指出,记忆的形成必须依赖于一种调制系统(modulatory system)的加强作用,而调制系统指在一定焦虑水平时释放的激素和神经递质(调质),GABA 是其中较为重要的一种<sup>[4]</sup>。Izquierdo 也持类似的观点,他认为,学习会引起一定程度的焦虑,而焦虑使内源性 BZs 的释放增多,BZs 再通过影响 GABA 能系统的功能进一步调制学习记忆<sup>[6]</sup>。这种观点得到以下结果的支持。首先,学习行为可引起脑内内源性 BZs 的释放<sup>[7]</sup>;其次,只有当 BZs 达到抗焦虑剂量时才能对某些学习记忆行为产生明显的损害作用<sup>[4]</sup>。

## 2.2 GABA 能制剂对工作记忆与参考记忆的影响

在研究动物的记忆行为时,人们经常把记忆分为工作记忆(working memory)和参考记忆(reference memory),前者指对某次训练时出现的特殊刺激或线索的记忆,后者指对整个训练过程中一直不变的一般线索或规则的记忆。不少研究者认为,GABA 能系统只参与工作记忆而与参考记忆无关。腹腔注射 BZs 对八臂迷津作业的工作记忆有明显的破坏作用,但不影响参考记忆。把这些药物注射至海马和隔区也能产生同样的行为效应,而且可以被 flumazenil 所阻断<sup>[8]</sup>。另外,隔区和海马注射蝇蕈碱对多种迷津的工作记忆均有不同程度的影响,而对参考记忆没有明显影响<sup>[9]</sup>。

但 Beninger 等通过精心设计的系列研究发现,蝇蕈碱似乎对工作记忆和参考记忆均有一定的影响,只不过影响前者剂量仅为后者的十分之一,因此他们认为,GABA 能系统可能对工作记忆和参考记忆均有一定的影响,但作用机制可能有所不同<sup>[10]</sup>。但这些结果和推论尚有待于进一步证实。

## 2.3 GABA 能制剂对学习记忆过程的影响

一般认为,完整的学习记忆包括获得、巩固和提取三个过程,训练前给药影响获得,训练后及测试前给药影响提取。对临床病人和健康志愿者的研究表明,BZs 只能引起顺行遗忘,而不能引起逆行遗忘<sup>[11]</sup>。动物实验也发现,flumazenil、 $\beta$ -CCB 和 BZs 训练前给药可影响多种记忆行为,而训练后或测试前给药则往往无效,从而认为 GABA 能制剂只作用于获得而与巩固和提取无关<sup>[5]</sup>。但也有一些作者认为它们主要影响巩固过程。因为另一些研究表明,采用颅内注射,只要在训练后 60min 内给药,GABA 能制剂对多种学习记忆行为均有一

定的影响<sup>[3]</sup>。持前一种观点的人多采用外周给药,但生化测量表明,采用这途径给药, GABA 能制剂在用药后 10—30min 才能在脑内达到高峰浓度,而那时巩固可能早已开始了<sup>[7]</sup>。换句话说,采用外周给药可能根本观察不到对巩固过程的影响。最近的一项研究显示,如果采用脑内注射法,训练后给予 BZs 的确可以破坏记忆行为<sup>[12]</sup>。因此,目前多数作者倾向于 GABA 能制剂主要影响记忆巩固过程的观点<sup>[3]</sup>。

### 3 GABA 能制剂对学习记忆的作用机制

GABA 能制剂对学习记忆的作用机制至今尚未完全明了,但近年来许多研究者从不同的层次和不同的角度进行了富有成效的探索,并据此提出了几种颇有启发性的观点。

#### 3.1 GABA 能制剂通过影响 LTP 作用于学习记忆

长时程增强(long-term potentiation, LTP)是一种典型的突触可塑性生理模型,它与学习记忆有许多相似之处。一些作者认为, GABA 能制剂对学习记忆的作用可能就是通过影响 LTP 而实现的<sup>[13]</sup>。这一观点得到了一系列实验结果的支持。如对学习记忆有损害作用的 GABA 能制剂大多可抑制 LTP 的形成,而可促进学习记忆的制剂大多有助于 LTP 的形成。其机制可能是, GABA-A 受体介导的抑制性突触后电位可以有效地阻断 LTP 的形成, GABA 能制剂通过调节这一效应而影响 LTP<sup>[14,15]</sup>。

另一些作者则更强调 GABA-A 和 GABA-B 受体在 LTP 诱导过程中的协同作用。他们认为,在一般突触传递时,由于 GABA-A 受体介导的抑制性突触后电位对突触的抑制作用, LTP 不能很好地形成。但在学习过程中由于突触前 GABA-B 受体被激活,通过负反馈作用使 GABA 释放减少,解除了它对突触后膜的抑制作用,从而促使 LTP 的形成。这种观点业已得到初步验证:低频刺激时, GABA-A 受体介导的抑制性突触后电位使 NMDA 受体的钙通道被镁离子阻塞,妨碍了 LTP 的形成;而高频刺激时(相当于学习时),由于突触前 GABA-B 受体的激活,通过负反馈使 GABA 释放减少,抑制性突触后电位变小,使 LTP 得以顺利形成<sup>[16]</sup>。

#### 3.2 GABA 能制剂通过影响胆碱能系统的活动作用于学习记忆

由于胆碱能系统在学习记忆中的重要性已被普遍接受,因此, GABA 能系统与胆碱能系统在学习记忆中的相互作用引起了人们的浓厚兴趣。有以下几方面的证据提示 GABA 能系统对学习记忆的作用是通过影响胆碱能系统的功能而实现的。第一,学习记忆中起着十分重要的作用的基底核和隔区的胆碱能神经元均含有丰富的 GABA 受体和 BZ 受体,在这些部位注射 GABA 能制剂不仅影响皮层和海马的胆碱能活动,而且可影响 T-迷津、放射形迷津、Morris 迷津和视觉辨别等多种学习记忆行为<sup>[3,8,9,17]</sup>。第二,无论是外周给药还是基底核注射 GABA 能激动剂对学习记忆的破坏作用均可被拟胆碱能药物所阻断或逆转<sup>[18,19]</sup>。第三, Chrobak 等发现,隔区注射蝇蕈碱与侧脑室注射神经毒素 AF64A 均可引起工作记忆障碍,在行为上的表现非常相似,而形态学检查发现, AF64A 使海马的胆碱能细胞遭到严重破坏<sup>[20]</sup>。

#### 3.3 内源性 BZs 对学习记忆的抑制作用

采用多种测量方法均发现,包括人类在内的许多动物的脑内含有一定数量的 BZ 样物质,而且有充分的证据认为脑内具有合成这些物质的能力<sup>[21]</sup>。因此,这些物质很可能是 BZ

受体的内源性配体,它们与其它神经递质或调质一样通过作用于相应的受体产生生理功能。既然外周给予 BZs 可以影响学习记忆,那么内源性 BZ 样物质参与学习记忆调制过程的可能性应该是存在的<sup>[7]</sup>。

Izquierdo 及其合作者首先利用 flumazenil 对这种假设进行了检验<sup>[7]</sup>。Flumazenil 是 BZ 受体的纯粹拮抗剂,既可阻断 BZs 对学习记忆的破坏作用,也可拮抗  $\beta$ -咪啉类对学习记忆的促进作用。但引起 Izquierdo 等人注意的是,此药单独使用时本身对多种学习记忆行为具有明显的促进作用。这一事实提示,在正常生理条件下,内源性 BZs 可能对学习记忆有一定的抑制作用,flumazenil 通过阻断这种效应而起到促进学习记忆的作用<sup>[7]</sup>。Wolfman 等从另一途径对上述问题进行了探讨。他们利用放射免疫技术分别测量了适应学习和被动回避学习后大鼠脑内 BZ 样物质的免疫活性,结果发现,两种学习行为均可使 BZs 免疫活性下降,但后一种行为的作用更为明显,所涉及的脑区也更为广泛。BZs 免疫活性下降据认为是由于学习行为使 BZs 大量释放并被迅速摄取之故。Wolfman 等进一步发现,把 flumazenil 注射至隔区和杏仁核均可破坏被动回避行为,而对适应学习没有明显影响,这可能与前一种行为引起的内源性 BZs 释放较多有关。以上结果均与内源性 BZs 对学习记忆的抑制作用的假设吻合<sup>[22]</sup>。

## 参考文献

- [1] Macdonald RL, Olsen RW. GABA-A receptor channels. *Ann. Rev. Neurosci.* 1994, 17: 569-602.
- [2] Tichu MK. Drug modulation of GABA-A-mediated transmission. *Semin. Neurosci.* 1991, 3: 215-218.
- [3] Brioni JD. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Dev. Res.* 1993, 28: 3-27.
- [4] Tomaz C, Dickinson-Anson H, McGaugh JL et al. Localization in the amygdala of the action of diazepam on emotional memory. *Behav. Brain Res.* 1993, 58: 9-105.
- [5] Chapouthier G, Martin B.  $\beta$ -carbolines: From memory towards genetics. *CPC* 1992, 12: 423.
- [6] Izquierdo I, Cunha CD, Haug CH et al. Posttraining down-regulation of memory consolidation by a GABA-A mechanism in the amygdala modulated by endogenous benzodiazepines. *Behav. Neural Biol.* 1990, 34: 103-109.
- [7] Medina JH, Izquierdo I. GABA-A receptor modulation of memory: The role of endogenous benzodiazepines. *TiP's* 1991, 12: 260-265.
- [8] Stackman RW, Walsh TJ. Chlordiazepoxide-induced working memory impairment: Site specificity and reversal by flumazenil (RO 15-1788). *Behav. Neural Biol.* 1992, 44: 453-495.
- [9] Givens BS, Olton DS. Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: Effects on working memory. *Behav. Neurosci.* 1990, 104: 849-855.
- [10] Beninger RJ, Ingles JL, Mackenzie PJ et al. Muscimol injection into the nucleus basalis magnocellularis of rats: Selective impairment of working memory in the double Y-maze. *Brain Res.* 1992, 597: 66-73.
- [11] Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1985, 9: 87-94.
- [12] Stackman RW, Walsh TJ. Anatomical specificity and time-dependence of chlordiazepoxide-induced spatial memory impairments. *Behav. Neurosci.* 1995, 109: 436-445.
- [13] Izquierdo I. Pharmacological evidence for a role of long-term potentiation and memory. *FASEB J.* 1994, 8: 1139-1145.

(下接 18 页)

- [13] 梅磊. ET—脑功能研究新技术. 北京:国防工业出版社,1995. 48—105.
- [14] Haken H. Synopsis and introduction. In: E Basar, et al Eds. Synergistics of the brain. Springer—Verlag Berlin Heidelberg, 1983. 3—25.
- [15] Freeman WJ, et al. EEG spatial pattern differences with discriminated odors manifest chaotic and limit cycle attractors in olfactory bulb of rabbits. In: G Palm & A Aertsen Eds. Brain theory. Springer—Verlag Berlin Heidelberg, 1986. 97—119.
- [16] 白延强,梅磊,刘月红. 多巴、5-羟色氨酸和戊巴比妥钠对大白鼠脑涨落图的影响. 航天医学与医学工程,1990, 3(1): 17—21.
- [17] 梅磊等. 记忆状态下脑波超慢涨落图分析. 航天医学与医学工程,1989, 2(3): 157—163.
- [18] 梅磊. 大脑太极图—左右脑特征空间结构. 自然杂志,1990, 13(10): 661—665.
- [19] 梅磊等. 帕金森氏症的脑波涨落图分析. 中华医学杂志, 1990, 70(2): 105—107.
- [20] Mei Lei. A report of ground experiments for brain function in space. Chinese Journal of Space Science, 1991, 11(2): 118—123.
- [21] 沈蓁云等. 模拟失重兔脑波超慢涨落图的研究. 中国空间科学技术,1989, 4: 59—65.
- [22] 韩东旭,梅磊,周传岱. 青、老年组脑波涨落图的研究. 航天医学与医学工程,1994, 第7卷增刊: 61—68.

(上接 22 页)

- [14] Satou M, Ishihara K, Iwama T et al. Aniracetam augments, and midazolam inhibits, the long-term potentiation in guinea-pig hippocampal slices. Neurosci. Lett. 1986, 8: 216—220.
- [15] Yasui M, Kawasaki K, Matzushita A et al. Benzodiazepine inverse agonist augment long-term potentiation in CA1 and CA3 of guinea pig hippocampal slices. Neuropharmacol. 1993, 32: 127—131.
- [16] Davies CH, Starkey SJ, Pozza MF et al. GABA-B autoreceptors regulate the induction of LTP. Nature 1991, 249: 609—611.
- [17] Gorman LK, Pang K, Frick KM et al. Acetylcholine release in the hippocampus: Effects of the cholinergic and GABAergic compounds in the medial septal areas. Neurosci. Lett. 1994, 166: 199—202.
- [18] Castellano C, McGaugh JL. Oxtremorine attenuates retrograde amnesia induced by post-training administration of the GABAergic agonists muscimol and baclofen. Behav Neural Biol. 1991, 56: 25—31.
- [19] Dudchenko P, Sarter M. GABAergic control of basal forebrain cholinergic neurons and memory. Behav. Brain Res 1991, 42: 33—41.
- [20] Chrobak JJ, Walsh TJ. Dose- and delay-dependent working/episodic impairments following intraventricular administration of ethylcholine aziridinium ion (AF64A). Behav. Neural Biol. 1991, 56: 200—212.
- [21] Medina JH, Paladini AC, Izquierdo I. Natural occurring benzodiazepines and benzodiazepine-like molecules in brain. Mol. Biol. 1993, 58: 1—8.
- [22] Wolfman C, Cunha CD, Jerusalinsky D et al. Habituation and inhibitory avoidance training alter brain regional levels of benzodiazepine-like molecules and are affected by intracerebral flumazenil microinjection. Brain Res. 1991, 548: 74—80.