

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.037

基于 GABA 能系统通路探讨失眠的机制 *

林炳岐 李 峰[△] 马 捷 刘 燕 戴 宁 张炜悦 韩晨霞 陈旻丹
于姣姣 张 蔚 吴凤芝

(北京中医药大学, 中医学院 - 中医诊断系 北京 100029)

摘要: γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中一种重要的抑制性神经递质,能够抑制兴奋的神经元,对神经元有保护性作用。许多研究表明,GABA 能系统的异常和失眠有着密切的关系。但是,大部分的有关失眠的实验研究主要以 GABA 含量及其受体的变化为重点,对于 GABA 能系统通路上其他环节和失眠关系的研究比较少。而 GABA 能系统通路中 GABA 的合成、转运和代谢环节发生变化,都会间接地影响 GABA 的含量以及生物功能,进而影响睡眠。因此,本文经过对有关失眠的实验和理论研究的相关文献进行分析和总结,并以 GABA 能系统通路为基础,探讨该通路上的合成、转运和代谢三个环节和失眠发生的关系,希望有助于同道们全方位地把握失眠的动态机制,了解通路中不同环节之间相互变化的关系,为失眠的研究提供思路和方法。

关键词: 失眠; γ -氨基丁酸(GABA);GABA 能系统通路

中图分类号: Q42; Q593.2; R-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)03-565-04

Based on GABA Acid System Access to Explore the Mechanism of Insomnia*

LIN Bing-qi, LI Feng[△], MA Jie, LIU Yan, DAI Ning, ZHANG Wei-yue, HAN Chen-xia, CHEN Min-dan, YU Jiao-jiao,
ZHANG Wei, WU Feng-zhi

(Traditional Chinese medicine diagnosis system, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Gamma-aminobutyric Acid (GABA) is an important inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. It can protect the neurons by restraining excited neurons. Many studies have shown that the abnormality of GABA acid system access is closely related with insomnia. However the most of studies are mainly focused on the changes of GABA and its receptors, and there is less research about the relation between insomnia and other links of GABA acid system access. The GABA acid system access, including the GABA synthesis, transport and metabolism, will affect sleep by influencing the content of GABA and its biological function. Thus, this paper analyzed and summarized many experimental and theoretical studies about insomnia, then on the basis of GABA can system access, to explore the relation between access of synthesis, transport and metabolism and insomnia. In this way, we can comprehensively grasp the dynamic mechanism of insomnia, understand the relations of access among different links, and provide ideas and methods for the research on insomnia.

Key word: Insomnia; Gamma-aminobutyric Acid(GABA); GABA acid system access

Chinese Library Classification(CLC): Q42; Q593.2; R-33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-565-04

失眠是入睡困难或难以维持睡眠状态的现象,是睡眠障碍类疾病中最为常见的一类疾病,其既可以作为一种疾病独立出现,又可以由于其他疾病,如药物或精神疾病导致失眠,其特点是睡眠质量差,持续时间短,并导致白天出现疲劳,认知功能下降,不良情绪等影响^[1]。在失眠的许多相关研究中,GABA 作为哺乳动物中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质,被认为与睡眠密切相关。目前大量有关失眠和神经递质的研究,均围绕 GABA 的含量以及 GABA 受体的变化进行开展,而基于 GABA 能系统通路,包括:GABA 的合成、代谢以及转运,来开展的失眠研究比较少。因此,我们以 GABA 能系统通路为基础,从 GABA 的合成、代谢和转运三个方面做一综述,重点探讨 GABA 与失眠的作用关系。

1 GABA 与失眠

1.1 GABA 与失眠的量效关系

γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid,GABA)是一种广泛存在于中枢神经系统中的抑制性神经递质;它能够抑制神经系统的神经元,具有神经保护作用,能够起到催眠、镇静和抗焦虑等功能^[2]。在和睡眠有关的中枢系统中,含有大量的 GABA 能神经元。GABA 是脑组织中重要的抑制性氨基酸类递质,能够抑制神经元的活动;Glu 是脑组织中重要的兴奋性氨基酸类递质,能够兴奋神经元的活动^[3]。而失眠是由于中枢神经系统中的兴奋性和抑制性氨基酸神经递质的平衡失调所引起的。其中,具有兴奋性的神经递质 Glu,对中枢神经系统的神经元可

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7162124);北京市中医药科技项目(JJ2014-64)

作者简介:林炳岐(1991-),男,硕士研究生,主要研究方向:失眠的机制和治疗,电话:18810251977, E-mail:251253488@qq.com

[△] 通讯作者:李峰(1966-),男,教授,电话:13701217597, E-mail:lifeng95@vip.sina.com

(收稿日期:2017-04-15 接受日期:2017-05-11)

以起到兴奋作用,如果 Glu 的释放过量,就会产生兴奋性神经毒性,从而诱发失眠;而抑制性神经递质 GABA,对中枢神经系统能够起到抑制作用,能够保护中枢神经系统,从而促进睡眠。有学者发现^[4]人体大脑中的 Glu 和 GABA 含量的异常,往往会伴随抑郁、焦虑等情绪问题。而且,脑组织中的 GABA 不能透过血脑屏障,其主要由 Glu 脱羧而产生的,因此,通过中枢神经系统的兴奋和抑制来判断机体是否失眠,常常以 GABA 的含量,和 Glu/GABA 的比值进行判断,有研究^[5]也表示 Glu/GABA 的比值可以作为判断失眠的客观指标。

1.2 GABA 受体与失眠

GABA 所产生的神经抑制性作用,主要是通过与其相应的受体 GABAA、GABAB 和 GABAC 相结合而产生的^[6]。其中, GABAA 受体是失眠研究中常用的指标,其中 A 受体中又以 GABAAR α 1 与 GABAAR γ 2 型受体最多,同时又是 GABAA 受体重要的功能基团。这些受体表面都含有配体门控氯离子通道蛋白, GABA 与这些蛋白结合后,能够增强细胞膜氯离子通透性,使氯离子内流,细胞膜发生超极化,最后产生抑制性突触后电位,从而发挥 GABA 的中枢抑制作用^[7,8]。有研究^[9]发现药物可以作用于皮层神经元的 GABAA 受体,通过增加 GABA 与 GABAA 受体结合后 Cl⁻ 通道的开放频率,起到镇静催眠的作用。同时, GABAA 受体在整个神经系统中都有分布,能够抑制中枢神经系统中各个部位的神经细胞,所以有学者^[10]认为 GABAA 受体阳性细胞表达的水平,能够直接反映失眠的治疗效果。

因此,有关失眠发生的机制研究,以及药物对于失眠的干预作用研究,常常以 GABA 和 GABAA 受体的含量,以及 GABAA 受体中各个亚型 mRNA 的表达水平作为研究的分子生物学指标,并取得了一定的成果。有研究^[11]发现酸枣仁总皂苷能够通过调节失眠大鼠脑皮质 GABA 的含量和 GABAA 受体 mRNA 的表达来降低大鼠脑内氨基酸的毒性作用。高家荣等^[12]研究发现,酸枣仁-五味子药对醇水双提物能够显著降低 Glu 的含量,提高 GABA 的含量,以及其两个受体: GABAAR α 1 和 GABAAR γ 2 的表达,来起到治疗失眠大鼠的作用。木日根吉雅等^[13]通过实验发现,失眠大鼠脑组织中 Glu 含量显著升高, GABA 含量显著降低,而通过针灸治疗,失眠缓解后,脑中的 Glu 含量显著降低, GABA 含量显著升高。杨金亮等^[14]在临床试验中用温针灸配合耳穴贴压治疗失眠患者,发现在改善失眠患者阳虚型体质的同时,能够增加脑组织中的 5-HT、GABA 的含量,还能降低肾上腺素的含量。

2 GABA 能系统通路的研究

在与睡眠相关的大脑结构中存在着大量的 GABA 能神经元,这些神经元主要是以 GABA 能系统为主体,进而发挥神经抑制性作用。而 GABA 能系统又包括了其通路上的 GABA 合成、转运以及代谢三个部分,并且这三个部分相互影响,任何一部发生变化,都会对 GABA 能系统产生影响,进而影响神经元的抑制作用。

2.1 GABA 的合成

在 GABA 的合成过程中, GABA 是由 Glu 经谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 脱羧后形成, GAD 以两种

形态存在^[15]: GAD $_{65}$ 和 GAD $_{67}$, 其中, 93% 的 GAD $_{65}$ 主要是以脱辅基酶的形式存在于神经终端, 而 72% 的 GAD $_{67}$ 是和 5-磷酸吡哆醛结合后, 以一种全酶的形式存在于整个神经元中。主要分布在神经元突触的 GAD $_{65}$, 其与惊厥、焦虑等神经性疾病相关; 普遍存在于 GABA 能神经元的胞浆中的 GAD $_{67}$, 其主要作用和 GABA 的合成有关^[16]。研究发现^[17], GAD $_{67}$ 含量降低会影响 GABA 的生成, 从而使 GABA 能系统出现脱抑制效应。张潇剑等^[18]通过实验研究发现, GAD $_{65}$ 和 GAD $_{67}$ 是 GABA 合成过程中很重要的限速酶, 其中, GAD $_{67}$ 和人体脑组织中 GABA 能神经元的分布基本一致, 也被称为 GABA 的直接标记物。因此, GABA 含量的水平不仅和 GABA 的底物 Glu 有关, 而且与合成过程中所必须的酶 -GAD 密切相关。这样在研究失眠时考虑 Glu/GABA 比值的同时, 也要考虑 GAD 的变化, 才能更准确地发现 Glu、GABA 含量的变化和失眠之间的关系。

2.2 GABA 的转运

在 GABA 的转运过程中, GABA 是通过突触结合受体来产生神经元的抑制作用, 在 GABA 受体中, GABAA 受体是占主导地位的亚型, 能够介导 GABA 的大部分功能。研究发现^[19] GABAA 受体属于配体门控离子型受体, 一般由两个 α 亚基 ($\alpha_1 \sim \alpha_6$)、两个 β 亚基 ($\beta_1 \sim \beta_3$) 和一个 γ 亚基 ($\gamma_1 \sim \gamma_3$) / δ 或者 ϵ 组成, 其中以 α_1 和 γ_2 数量比较多。其中 GABAA 受体 α_1 (GABRA1) 对睡眠的调节作用起着重要的影响, 实验研究^[19]发现通过 PCPA 方法制造失眠大鼠模型, 能够减少下丘脑中的 GABA 和 GABRA1 的表达。在 GABA 的转运中, 还受到 GABA 转运体 (GAT) 的影响, 它是一种 Na⁺/Cl⁻ 依赖性 GABA 转运体^[20]; 其主要存在突触前膜、囊泡膜、或者神经胶质细胞膜上, 通过摄取突触间隙中的 GABA, 来降低突触间隙中的 GABA 浓度, 从而来减少或终止 GABA 的抑制性突触传递。研究^[21]发现: GAT 主要有四种亚型, 分别为: GAT-1, GAT-2, GAT-3 和 GAT-4。有研究也发现^[22], GAT-1 是最主要的亚型, 主要位于神经元及胶质膜突触间隙中, 承担了 80% 以上的 GABA 突触间转运工作和 GABA 的再摄取任务。所以, GABA 和受体结合产生的神经抑制性作用, 不仅和 GABA 受体含量、受体表达水平有关, 而且和 GABA 的转运体 -GAT 也密切相关。

2.3 GABA 的代谢

在 GABA 系统的代谢过程中, γ -氨基丁酸转氨酶 (GABA transaminase, GABA-T) 是一种关键的酶, 其代谢异常会直接影响到 Glu 与 GABA 含量的变化^[23]。在动物体内, 三羧酸循环中葡萄糖分解会产生一种中间产物: α -酮戊二酸, 其经过转氨基反应会生成 Glu, 再经谷氨酸脱羧酶催化生成 GABA, GABA 在 GABA-T 的催化下又会生成琥珀酸半醛, 同时再生成 Glu; 琥珀酸半醛在琥珀酸半醛脱氢酶的催化下, 生成琥珀酸, 重新回到三羧酸循环, 完成了 GABA 支路的闭合, 也被称为 GABA 支路^[24]。而 GABA-T 又是这条支路上的关键酶, 在中枢神经系统 "兴奋 - 抑制" 平衡过程中有着重要的调节作用。邵岩等^[25]研究发现 GABA-T 是脑内 GABA 代谢的关键酶, GABA-T 受到抑制可使中枢神经系统内 GABA 的含量明显升高。而有研究^[26]也表明新生儿大脑中的 GABA-T 的含量出现明显缺乏, 大脑会发生异常发电, 从而造成精神类疾病。因此, 中枢神经系统中 GABA 含量的多少, 不仅和其合成的底物 Glu 含量相关, 而

且还受其代谢过程中的 GABA-T 的影响。

3 小结与展望

GABA 作为中枢神经系统中抑制性氨基酸类递质,对睡眠有着重要的调节作用。GABA 能够对中枢神经系统起到保护作用,许多失眠的实验研究^[27-29]也经常把 Glu 和 GABA 的含量和比值作为研究和评价中枢神经系统功能兴奋和抑制状态的客观指标,并且用其反映失眠的治疗效果。但是, Glu 和 GABA 的含量和比值变化是和 GABA 能系统通路中各个环节的相互作用密切相关的。在人体的中枢神经系统中, Glu 和 GABA 是主要的兴奋性和抑制性神经递质,二者也是 GABA 能系统通路上的两大主体,并且在 GAD、GAT-1 和 GABA-T 三种相关酶的作用下,实现相互之间的转化^[30,31]。这三种酶对脑组织中的 Glu 和 GABA 的含量、表达起到了决定性作用;其中, Glu 和 GABA 的含量水平受到合成过程中 GAD 的影响, Glu 在 GAD 的作用下,经过脱羧基反应而生成 GABA,因此, GAD 的含量以及活性能够决定 Glu 合成 GABA 的转化率;在 GABA 的代谢过程, GABA 又在 GABA-T 的催化下,生成了琥珀酸半醛,所以, GABA-T 能够决定 GABA 的代谢速率;而 GABA 与其受体结合的转运过程, GAT 起到关键性作用, GAT 能够完成 GABA 的摄取和灭活,起到 GABA 突触间的转运和 GABA 的再摄取作用。由此可见, GABA 能够直接作用其受体产生神经抑制性作用,而 GABA 通路的各个环节又能通过影响 GABA 的合成、转运和代谢间接地影响 GABA 的神经抑制性作用。所以,失眠与 GABA 的作用关系,不仅仅受到 GABA 的含量及其受体表达水平的影响,还受到 GABA 通路中三种关键酶: GAD、GAT-1 和 GABA-T 的含量及其活性的影响。

因此,在失眠的研究中,我们可以以 GABA 能系统通路为基础,对 GABA 的合成、转运和代谢进行全面、系统的研究,有助于全方位地把握失眠的动态机制,了解通路中不同环节相互变化的关系,从而明确通路中的动态变化,也能够为药物的治疗找到相应的靶点。我们可以借助动物实验的方法,来研究失眠和 GABA 能系统通路的关系,找到通路中变化的客观指标,观察通路的动态过程,明确失眠发生和治疗的动态靶点,这也是我们今后实验研究的一个方向。

参考文献(References)

- [1] Charles M Morin, Ruth Benca. Chronic insomnia [J]. Lancet, 2012, 379: 1129-1141
- [2] 蒋洁,赵百孝,哈略,等.不同波形电针对 PCPA 致失眠大鼠下丘脑 5-HT 和 Glu、GABA 含量的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(7): 678-681
Jiang Jie, Zhao Bai-xiao, Ha Lue, et al. Effects of Different Waveform Electroacupuncture on the 5-HT, Glu and GABA Contents of the Hypothalamus in Rats with PCPA-induced Insomnia [J]. Shanghai J Acu-mox, 2015, 34(7): 678-681
- [3] 刘晶,李峰,宋月晗,等.GABA 能系统与失眠[J].现代生物医学进展, 2012, 12(18): 3589-3501
Liu Jing, Li Feng, Song Yue-han, et al. Gamma-Aminobutyric Acid System in Insomnia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12 (18): 3589-3501
- [4] Benson C, Mifflin K, Kerr B, et al. Biogenic amines and the amino acids GABA and glutamate: relationships with pain and depression[J]. Mod Trends Pharmacopsychiatry, 2015, 30: 67-79
- [5] 曾雪爱,黄俊山,周春权,等.松郁安神方对失眠大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J].福建医药杂志, 2015, 37(5): 1-3
Zeng Xue-ai, Huang Jun-shan, Zhou Chun-quan, et al. Effects of Song Yu An Shen Fang on levels of amino acid neurotransmitters in the brain of insomnia rats [J]. Fujian Med J, 2015, 37(5): 1-3
- [6] 赵小明,张健.不同强度电针治疗对氯苯丙氨酸失眠大鼠模型的相关机制[J].医疗卫生装备, 2016, 37(5): 13-16
Zhao Xiao-ming, Zhang Jian. Mechanism of using different intensities of electric acupuncture treatment in para-chlorophenylalanine insomnia rat model [J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2016, 37(5): 13-16
- [7] Mao J J, Farrar J T, Deborahbruner, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial [J]. Cancer, 2014, 120(23): 3744-3751
- [8] 梁臣,陈忠.γ-氨基丁酸及其受体功能的研究与应用现状[J].动物医学进展, 2015, 36(4): 108-112
Liang Chen, Chen Zhong. Research and application status of gamma-aminobutyric acid and its receptor function [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2015, 36(4): 108-112
- [9] 刘晓萌,李峰,马捷,等.四逆散含药血清对大鼠皮层神经元 GABAA 受体介导 Cl⁻ 电流的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 202-205
Liu Xiao-meng, Li Feng, Ma Jie, et al. Effect of Sini San Containing Serum on GABAA-Cl⁻ Current of Cortical Neurons in Rats [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19 (15): 202-205
- [10] 阮继源.电针对失眠大鼠脑内谷氨酸、γ-氨基丁酸含量及 γ-氨基丁酸 A 型受体表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3657-3660
Ruan Ji-yuan. Effects of electroacupuncture on the content of glutamic acid and aminobutyric acid and expression of GABAA receptor of insomnia rats [J]. Chinese Journal of traditional Chinese Medicine, 2013, 28(12): 3657-3660
- [11] 张舜波,王平,田代志,等.酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (4): 124-127
Zhang Shun-bo, Wang Ping, Tian Dai-zhi, et al. Effects of Jujuboside on Amino Acid Neurotransmitters and its Receptor Expression in the Brain of Syndrome Insomnia Old Rats[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014, 20(4): 124-127
- [12] 高家荣,季文博,姜辉,等.酸枣仁-五味子药对醇水双提物对 PCPA 致失眠大鼠氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1635-1639
Gao Jia-rong, Ji Wen-bo, Jiang Hui, et al. Effects of Extracts from Ziziphi Spinosae Semen and Schisandrae Chinensis Fructus on Amino Acid Neurotransmitter in Rats with Insomnia Induced by PCPA [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2013, 36(10): 1635-1639
- [13] 木日根吉雅,阿古拉.蒙医温针针对失眠大鼠海马中 Glu、GABA、ACh 含量的影响[J].中国民族医药杂志, 2014, (6): 43-44
Mu Ri-genjiya, A Gu-la. Effects of Mongolian medicine acupuncture

- on the contents of Glu, GABA and Ach in the rat hippocampus[J]. The medical journal of the Chinese nation, 2014, (6): 43-44
- [14] 杨金亮,张蓉,杜磊,等.温针灸配合耳穴贴压调节阳虚型失眠患者神经递质临床观察[J].中国针灸, 2014, 34(12): 1165-1168
Yang Jin-liang, Zhang Rong, Du Lei, et al. Clinical observation on the neurotransmitters regulation in patient of insomnia differentiated as yang deficiency pattern treated with warm acupuncture and auricular point sticking therapy [J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2014, 34(12): 1165-1168
- [15] 费佳燕. 过量表达 GAD 系统关键基因提升乳酸乳球菌 γ -氨基丁酸生产性能[D].浙江:浙江大学, 2016: 1-77
Fei Jia-yan. Enhanced production of γ -aminobutyrate in Lactococcus lactis by over-expressing GAD system key genes[D]. Fei Jia-yan. Zhejiang: Zhejiang University, 2016: 1-27
- [16] 李宇,冯艳梅,殷善开.听觉受损后听觉中枢 GABA 通路的物质改变[J].听力学及言语疾病杂志, 2014, 22(3): 64-65
Li Bi, Feng Yan-mei, Yin Shan-kai. Material changes in GABA access of the auditory center after hearing-impaired [J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2014, 22(3): 64-65
- [17] 王煜蕙,戚菲,项璞,等.事故后飞行人员脑功能超慢波功率涨落的研究[J].中国疗养医学, 2012, 21(11): 963-964
Wang Yu-hui, Qi Fei, Xiang Ying, et al. Research of super slow wave power fluctuation of flight crew brain after air accident [J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2012, 21(11): 963-964
- [18] 张潇剑,张姣,韩怀钦,等.GAD67 - GFP 精神分裂症小鼠行为学改变及海马齿状回颗粒细胞层 GABA 能神经元的表达[J].神经解剖学杂志, 2015, 31(3): 332-336
Zhang Xiao-jian, Zhang Jiao, Han Huai-qin, et al. The change of behavior and expression of GABA ergic neurons in hippocampal dentate gyrus granular cell layer of GAD67-GFP knock-in mouse with schizophrenia [J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2015, 31 (3): 332-336
- [19] 刘祖丽,唐成林,余敏,等.不同强度电针对 PCPA 失眠大鼠下丘脑 γ -氨基丁酸及受体的影响[J].生命科学研究, 2011, 15(3): 236-240
Liu Zu-li, Tang Cheng-lin, Yu Min, et al. Effect of Different Intensities of Electroacupuncture on the Expression of GABA and GABRA1 in Hypothalamus of Insomnia Rats by PCPA [J]. Life Science Research, 2011, 15(3): 236-240
- [20] Meldrum B S, Rogawski M A. Molecular targets for antiepileptic drug development [J]. Revista Brasileira De Cirurgia Cardiovascular, 2007, 4(1): 18-61
- [21] Rrdy DS. Neuro steroid: endogenous role in the human brain and therapeutic protentials[J]. Prog BrainRes, 2010, 186: 113-137
- [22] Rassner MP, Ramantani G, Feuerstein TJ, et al. Altered transporter-mediated neocortical GABA release in Rasmussen encephalitis [J]. Epilepsia, 2013, 54(3): e41-44
- [23] 张媛媛,王杰琼,王美艳,等.舒郁胶囊对经前期综合征肝气郁证大鼠顶区皮层 GABA- T、GAT-1 表达的影响[J].中医杂志, 2016, 57 (13): 1137-1141
Zhang Yuan-yuan, Wang Jie-qiong, Wang Mei-yan, et al. Effects of GABA-T, GAT-1 express in the top area of the cortex of premenstrual syndrome diseases with depressive syndrome rats with ShuYu capsule [J]. Journal of traditional Chinese medicine, 2016, 57(13): 1137-1141
- [24] Walls AB, Nilsen LH, Eyjolfsson EM, et al. GAD65 is essential for synthesis of GABA destined for tonic inhibition regulating epileptiform activity[J]. Neurochemistry, 2010, 115(6): 1398-1408
- [25] 邵岩,曹德庆,赵越,等.乙体氯氟菊酯对小鼠脑组织中 Glu、GABA 水平及 GABA-T 活力的影响 [J]. 工业卫生与职业病, 2014, 40(1): 15-20
Shao Yan, Cao De-qing, Zhao Yue, et al. Effects of β -cypermethrin on the levels of Glu and GABA in brain tissues and GABA-T activity in mice[J]. Industrial hygiene and occupational diseases, 2014, 40(1): 15-20
- [26] Parviz M, Vogel K, Gibson KM, et al. Disorders of GABA metabolism: SSADH and GABA transaminase deficiencies [J]. J Pediatr Epilepsy, 2014, 3(4): 217-227
- [27] 张军武,田凡,邹文信,等.酸枣仁汤对 DL-4- 氯苯基丙氨酸所致失眠的药效学研究[J].河南中医, 2016, 36(6): 985-987
Zhang Jun-wu, Tian Fan, Zou Wen-xin, et al. Pharmacodynamics research of Suanzaoren Decoction on insomnia by DL-4- chlorobenzene alanine[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2016, 36(6): 985-987
- [28] 郭杰,尹晓刚.酸枣仁汤对老年失眠模型大鼠学习记忆能力及脑内神经递质含量的影响[J].中国药房, 2016, 27(22): 3085-3087
Guo Jie, Yin Xiao-gang. Effects of Suanzaoren Decoction on Learning and Memory Ability and Brain Neurotransmitters Content of Senile Insomnia Model Rats [J]. China Pharmacy, 2016, 27 (22): 3085-3087
- [29] 刘振华,王世军.针刺四神聪、百会对失眠大鼠脑组织中基因及氨基酸类神经递质表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6067-6069
Liu Zhen-hua, Wang Shi-jun. Effects of brain organization gene and amino acid neurotransmitter express in insomnia rats by acupuncture Sishencong and Baihui [J]. Old Chinese medicine, 2015, 35(21): 6067-6069
- [30] Tochitani S, Kondo S. Immunoreactivity for GABA, GAD65, GAD67 and Bestrophin-1 in the Meninges and the Choroid Plexus: Implications for Non-Neuronal Sources for GABA in the Developing Mouse Brain [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56901
- [31] Pleasure D. GlyR α 1, GAD65, amphiphysin, and gephyrin autoantibodies: leading or supporting roles in stiff-person disorders? [J]. JAMA Neurol, 2013, 70(1): 16-17