

·综述·

GABA_B受体在中枢神经系统疾病中作用的研究进展

李煜, 吴超然, 张雨濛, 廖红

作者单位
中国药科大学药物
科学研究院
南京 210009
收稿日期
2021-11-11
通讯作者
廖红
hliao@cpu.edu.cn

摘要 中枢神经系统(central nervous system,CNS)疾病由于病因和发病机制的复杂性,目前仍缺乏有效的治疗手段。GABA_B受体广泛分布于神经元和胶质细胞中,在调节神经递质释放和神经元兴奋性中发挥重要作用。现已证明GABA_B受体参与多种CNS疾病的发生发展,包括癫痫、抑郁、脑卒中、阿尔茨海默病及自身免疫性脑炎等疾病。因此,明确GABA_B受体在CNS疾病中的病理角色,对GABA_B受体相关药物的开发及临床应用至关重要。本文从GABA_B受体结构和功能出发,综述其参与各类CNS疾病的具体机制。

关键词 γ -氨基丁酸;GABA_B受体;中枢神经系统疾病;药物研发

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211031

本文引用格式:李煜, 吴超然, 张雨濛, 廖红. GABA_B受体在中枢神经系统疾病中作用的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(9): 526-529.

Research Advancements of GABA_B Receptors in Diseases of Central Nervous System LI Yu, WU Chaoran, ZHANG Yumeng, LIAO Hong. Institute of Pharmaceutical Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Objective Due to the complexity of the etiology and pathogenesis, there is still no effective therapeutic strategies for diseases of the central nervous system (CNS). GABAB receptors are widely distributed in neurons and glial cells, and play important roles in the regulation of neurotransmitter release and neuronal excitability. It has been proven that GABAB receptors are involved in the development of a variety of CNS diseases, including epilepsy, depression, stroke, Alzheimer's disease, and autoimmune encephalitis. Therefore, clarifying the roles of GABAB receptors in the pathology of CNS diseases is essential for the development and clinical application of GABAB receptor-related drugs. In this paper, the specific mechanisms of GABAB receptors involved in various CNS diseases are reviewed based on the structures and functions of BABAB receptors.

Keywords γ -aminobutyric acid; GABA_B receptor; central nervous system diseases; pharmaceutical development

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)是中枢神经系统(central nervous system,CNS)中主要的抑制性神经递质,在调节神经元活动中起关键作用。GABA根据生理和药理特性作用于两类不同的受体:GABA_A受体和GABA_B受体,对神经元发挥抑制作用。GABA_A型受体是一种配体门控氯离子通道受体,通过突触后膜超极化介导快速抑制信号^[1],而代谢型GABA_B受体通过G蛋白和第二信使产生缓慢且持续的抑制信号^[2]。GABA_B受体介导的突触传递障碍是各种神经和精神疾病的基础,包括癫痫(epilepsy)、抑郁(depression)、脑梗死(cerebral ischemic stroke)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)。因此,深入研究GABA_B受体的结构和功能,有助于阐明各类CNS疾病的发病机制,并为相关药物靶点开发提供新的思路。

1 CNS 中的GABA_B受体

1.1 GABA_B受体结构

GABA_B受体是由GABA_{B1}和GABA_{B2}亚基组成的G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor,

GPCR)。GABA_B受体由三个不同的结构域组成:一个被称为捕蝇夹结构域(venus flytrap domain, VFT)的N端细胞外结构域,一个7次螺旋跨膜结构域(heptahelical domain)和一个细胞质内侧尾部结构域(C-tail domain)。受体的细胞外结构域始终以异源二聚体构型存在,其中GABA_{B1}亚基VFT参与配体识别,而GABA_{B2}亚基VFT不结合任何配体,但其存在可以增强GABA_{B1}亚基VFT与配体的亲和力,并提高GABA_B受体与G蛋白的偶联效率^[3]。GABA_{B1}亚基有GABA_{B1a}和GABA_{B1b}两种亚型,它们最主要的区别是GABA_{B1a}的N端存在一对串联的细胞外结构域,称为寿司结构域(sushi domains)。这些结构域是保守的蛋白质结合位点,参与蛋白质相互作用,并且可能决定不同亚型的异源二聚体在突触中的分布和功能^[4]。GABA_{B2}不仅是GABA_{B1}正确的转运所必需的,GABA_{B2}亚基还负责与G蛋白偶联,调节下游腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)、内向整流K⁺通道(G protein-coupled inward-rectifying potassium channels, GIRKs)和电压门控Ca²⁺通道(voltage-sensitive Ca²⁺ channels, VSCCs)^[5,6]。

1.2 GABA_B受体的功能

GABA_B受体在中枢神经系统中广泛表达,主要分布于大脑皮质、丘脑核、小脑和杏仁核的神经元中^[7]。一些研究发现,它在星形胶质细胞以及小胶质细胞中也有表达^[8,9]。然而在不同细胞中GABA_B受体的功能也有区别,以下将分别介绍神经元和胶质细胞中的GABA_B受体的功能。

1.2.1 神经元中的GABA_B受体的功能 GABA_B受体在大脑几乎所有区域的兴奋性和抑制性突触中均有发现^[2]。并且GABA_B受体的亚基在突触的分布有选择性,GABA_{B1a}亚基主要位于兴奋性突触的突触前末端,可以抑制谷氨酸释放。在突触后的树突中,发现了GABA_{B1a}和GABA_{B1b}两种亚型,但是其中只有GABA_{B1b}亚型可以激活K⁺通道从而介导突触后抑制^[4]。

GABA_B受体是调节神经递质释放的受体之一。神经递质的释放需要突触前动作电位来打开VSCCs通道增加Ca²⁺流入,从而激活囊泡融合^[10]。突触前GABA_B受体激活Gai/o型G蛋白,这些蛋白与腺苷酸环化酶负偶联,从而降低细胞内cAMP的水平,轴突末端cAMP的下调可进一步阻止囊泡融合和神经递质的自发释放^[11]。另一方面,在突触前GABA_B受体释放的Gβγ亚基抑制电压门控Ca²⁺通道直接抑制神经递质的释放^[12]。

突触后GABA_B受体一种普遍的效应是通过释放Gβγ亚基激活GIRK通道产生缓慢的抑制性突触后电位,从而降低神经元兴奋性^[13]。并且GABA_B受体的Gβγ亚基可直接与CREB2相互作用以启动转录^[14]。这些过程最终的结果是产生缓慢、持久的突触后超极化。

1.2.2 胶质细胞中的GABA_B受体的功能 胶质细胞中的GABA_B受体也越来越受到重视。最新的研究发现小胶质细胞中的GABA_B受体可以介导发育过程中小胶质细胞对抑制性突触的特异性修剪^[9]。通过测定腺苷酸环化酶的活性,研究者证实星形胶质细胞中也表达GABA_B受体^[15]。中间神经元释放的GABA通过激活星形胶质细胞上的GABA_B受体导致星形胶质细胞内Ca²⁺升高,这在突触可塑性中发挥重要作用。有研究者发现中间神经元释放的GABA通过作用于星形胶质细胞上的GABA_B受体会导致ATP释放,ATP转换成腺苷,通过激活邻近不活跃的神经元上A1腺苷受体从而抑制突触传递^[16]。除了这种突触抑制之外,最近的研究还发现星形胶质细胞可以通过GABA_B受体解码神经元活动,将抑制性GABA能信号转化为兴奋性谷氨酸信号,增强突触传递^[17]。这些现象表明星形胶质细胞解码中间神经元的活动,但是产生的不同调节作用可能是因为GABA能中间神经元不同的活动导致星形胶质细胞信号传导的差异^[18]。有研究发现,在小鼠模型中纹状体中GABA_B受体的异常激活会使星形胶质细胞释放血小板反应蛋白-1异常增多,这会导致兴奋性突触形成增多从而引发小鼠行为过度活跃和注意力紊乱^[19]。前额叶皮质中星形胶质细胞中GABA_B受体信号的缺失会改变皮质神经元的伽马振荡和放电特性,从而导致决策和工作记忆能力相关的认知障碍^[20]。越来越多的证据证明了胶质细胞中的GABA_B受体在中枢神经系统中的重要作用,未来应进一步关注在不同疾病的胶质细胞中GABA_B受体扮演

的重要角色。

2 GABA_B受体在中枢神经系统疾病中的作用及机制

2.1 GABA_B受体与癫痫

癫痫是神经元异常活动引发的一种发作性脑功能障碍。癫痫发病机制十分复杂。导致癫痫发病的原因之一是由于中枢神经系统兴奋与抑制间的不平衡。GABA是大脑皮质中的主要抑制性神经递质,可平衡神经元的兴奋和抑制。之前的研究已经证明了GABA_B受体与癫痫的发展有关。颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是一种常见的成人部分性癫痫,占癫痫发作的60%。有研究发现难治性TLE患者海马中GABA_{B2}受体亚型蛋白表达下调^[21],并且与GABA_B受体介导的神经传递失调和放电异常有关^[22]。对治疗无效的TLE患者的尸检结果表明GABA_B受体功能障碍更为严重,与对照组相比,GABA_B介导的抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potentials, IPSCs)更小,可能是由于突触前和突触后GABA_B受体密度降低^[23]。在此类患者中还发现外侧杏仁核内GABA_B受体功能降低^[24]。由于临床癫痫种类很多,每一种都有一些特定的症状,因此GABA_B受体在癫痫中的具体作用仍不明确。但是可以明确的是在癫痫患者中,GABA_B受体存在功能障碍,这可能是癫痫活动传播的基础。

2.2 GABA_B受体与抑郁

抑郁症是一种常见的致残精神疾病,其发病机制与单胺能神经元传递受损有关。目前抗抑郁药研究主要集中在提高突触单胺水平上,然而这些传统的药物存在许多局限性,例如药物的耐受性、对许多临床患者效果有限等^[25]。随着对抑郁症的了解深入,研究人员开始关注针对GABA能和谷氨酸能系统的抗抑郁药。氯胺酮是目前新发现、具有良好效果的抗抑郁药,可以拮抗GABA能中间神经元上的N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体,导致皮质锥体神经元的去抑制从而产生快速的抗抑郁作用^[26]。有学者提出GABA_B受体拮抗剂可加强谷氨酸能传递并模拟氯胺酮的作用^[27]。进一步的研究表明NMDA受体拮抗剂可以减少GABA_B受体与GIRK通道之间的信号传导,降低GIRK通道的表达并减少其超极化介导的信号传导从而发挥抗抑郁作用^[28]。最新的研究表明敲低星形胶质细胞中GABA_B受体后,小鼠脑内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平增加并且表现出抗抑郁样行为^[29]。上述发现为治疗抑郁症提供了一种有前景的新方法。有趣的是,GABA_{B1a}和GABA_{B1b}两个亚基在调节抑郁行为中发挥着不同的作用,缺乏GABA_{B1b}亚基的小鼠表现出压力敏感,在压力应激下容易表现出快感缺失等抑郁样行为,而GABA_{B1a}敲除小鼠则表现出压力抗性,不易表现出抑郁样行为^[30]。因此未来应重点开发更具选择性的GABA受体激动剂、竞争性拮抗剂以及变构调节剂。

2.3 GABA_B受体与脑梗死

脑梗死是导致死亡和残疾的主要原因,但目前尚无药物治疗法促进脑梗死后功能康复。卒中损伤相邻的大脑区域,即便

死周围区域,对于康复至关重要,因为它表现出高度的神经可塑性。GABA介导神经元兴奋性的变化,这在卒中后梗死周围区域的功能恢复中起核心作用。研究发现,GABA的正变构调节剂唑吡坦可以特异性增加GABA信号,促进脑缺血后功能康复^[31]。GABA_B受体作为GABA的一类受体,在脑梗死中也受到关注。对原代神经元进行氧糖剥夺处理后,GABA_B受体亚基发生差异性调节,细胞表面的GABA_{B1}亚基的表达增加,而GABA_{B2}亚基表达减少^[32]。GABA_B受体激动剂巴氯芬已经在临床上大范围用于治疗卒中后痉挛^[33],进一步的研究发现,在脑缺血之后,GABA_B受体激动剂巴氯芬还表现出明显的神经保护作用,例如,在氧糖剥夺处理后的海马切片^[34]以及体内^[35]可以抑制谷氨酸的过度释放,从而抑制兴奋性神经毒性。在小鼠脑缺血模型中,使用GABA_B受体激动剂巴氯芬通过抑制神经元自噬发挥神经保护作用^[36]。这提示巴氯芬在临床的脑梗死患者中除了用于痉挛的治疗可能还可作为神经保护剂使用。上述的研究表明,GABA_B受体在脑梗死疾病中发挥重要作用,未来应进一步探究其在脑梗死中的作用机制,以便为脑梗死的临床治疗提供新思路。

2.4 GABA_B受体与AD

AD是一种由于自身中枢神经系统变性所致的慢性神经退行性疾病,是导致痴呆的主要原因。AD常见的临床症状主要包括记忆力下降、语言障碍、视空间障碍、执行障碍及抑郁、焦虑等神经精神症状^[37]。AD患者的不同脑区会发生GABA_B受体表达水平的改变。GABA_B受体选择性剪接的非编码RNA在AD患者的额叶和颞叶皮质中上调,这种选择性剪接由神经炎症刺激触发,导致GABA_B受体介导的信号传导改变,从而增加了β淀粉样蛋白(amyloid-beta peptides, Aβ)分泌^[38]。AD患者死后海马组织的特征是CA4和CA3/2亚区GABA_{B1}受体蛋白表达增加,进而影响神经纤维缠结病理的进展^[39]。进一步的研究发现Aβ可以降低海马CA3区锥体神经元的GIRK通道GirK2、GirK3和GirK4亚基mRNA的表达水平,从而改变突触后膜与GABA_B受体偶联的GIRK通道电流最终导致海马活动异常^[40,41]。此外,AD模型小鼠海马内注射Aβ会减少海马投射到内侧隔核(medial septum)的特定GABA能中间神经元数量,从而导致海马θ振荡异常^[42],当GABA能信号被阻断时,会改善这种异常现象^[43]。GABA_B受体拮抗剂CGP36742已经进入治疗AD患者的二期临床试验^[44]。与安慰剂相比,它改善了工作记忆和注意力,但未能进入三期临床试验^[45]。这提示,以GABA_B受体为靶点的药物开发,或许需要考虑到这一受体在各个脑区的不同角色。

2.5 GABA_B受体与AE

AE是一类新发现的中枢神经系统自身免疫性疾病,并且是神经免疫领域的热点之一。AE患者携带致病性神经元特异性的自身抗体,这些抗体通过靶向突触抗原导致神经元过度兴奋^[46]。在这种情况下,抗体是造成损害的主要原因,因为它们会破坏目标抗原。GABA_B受体抗体已经被确定为参与AE的一类抗突触受体抗体^[47]。在抗GABA_B受体自身免疫性脑炎患者中,GABA_B自身抗体并未改变细胞表面或突触上的GABA_B受

体的水平,但消除了巴氯芬对神经元兴奋性的减弱作用,这说明GABA_B受体抗体可能直接阻断受体的功能^[48]。因此GABA_B受体抗体在AE患者中具有重要作用,未来应该详细研究这种抗体的突触前和突触后效应,以及是否会改变GABA_B受体在中枢神经系统的作用。

3 总结

综上所述,在中枢神经系统中,GABA_B受体在神经元和胶质细胞中表达,并密切参与调节神经递质释放和神经元兴奋性。对GABA_B受体的生理和病理调节仍值得继续探究,例如不同脑区GABA_B受体功能并不一致,不同类型GABA能神经元的GABA_B受体作用的区别尚不明确,GABA_B受体的亚基也表现出不同的调节作用。故未来的研究应更多地关注在不同脑区中GABA_B受体在各类细胞中的作用,以及受体的不同亚基功能的差异。总之,GABA_B受体在多种神经精神疾病中均扮演了重要角色,以GABA_B受体为药物研发靶点有望为相关疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

[1] Vithlani M, Terunuma M, Moss SJ. The dynamic modulation of GABA(A) receptor trafficking and its role in regulating the plasticity of inhibitory synapses[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91: 1009-1022. DOI: 10.1152/physrev.00015.2010.

[2] Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, et al. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84: 835-867. DOI: 10.1152/physrev.00036.2003.

[3] White JH, Wise A, Main MJ, et al. Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA(B) receptor[J]. *Nature*, 1998, 396: 679-682. DOI: 10.1038/25354.

[4] Vigot R, Barbieri S, Bräuner-Osborne H, et al. Differential compartmentalization and distinct functions of GABAB receptor variants[J]. *Neuron*, 2006, 50: 589-601. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.04.014.

[5] Robbins MJ, Calver AR, Filippov AK, et al. GABA(B2) is essential for g-protein coupling of the GABA(B) receptor heterodimer[J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 8043-8052. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-20-08043.2001.

[6] Chalifoux JR, Carter AG. GABAB receptor modulation of voltage-sensitive calcium channels in spines and dendrites[J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 4221-4232. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4561-10.2011.

[7] Carletti R, Tacconi S, Mugnaini M, et al. Receptor distribution studies[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 35: 94-100. DOI: 10.1016/j.coph.2017.07.008.

[8] Huyghe D, Nakamura Y, Terunuma M, et al. Glutamine synthetase stability and subcellular distribution in astrocytes are regulated by γ-aminobutyric type B receptors[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 28808-28815. DOI: 10.1074/jbc.M114.583534.

[9] Favuzzi E, Huang S, Saldi GA, et al. GABA-receptive microglia selectively sculpt developing inhibitory circuits[J]. *Cell*, 2021, 184: 4048-4063. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.018.

[10] Dittman JS, Regehr WG. Contributions of calcium-dependent and calcium-independent mechanisms to presynaptic inhibition at a cerebellar synapse[J]. *J Neurosci*, 1996, 16: 1623-1633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01623.

[11] Sakaba T, Neher E. Direct modulation of synaptic vesicle priming by GABA(B) receptor activation at a glutamatergic synapse[J]. *Nature*, 2003, 424: 775-778. DOI: 10.1038/nature01859.

[13] Xie K, Allen KL, Kourrich S, et al. Gbeta5 recruits R7 RGS proteins to GIRK channels to regulate the timing of neuronal inhibitory signaling[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 661-663. DOI: 10.1038/nn.2549.

- [14] White JH, McIlhinney RA, Wise A, et al. The GABAB receptor interacts directly with the related transcription factors CREB2 and ATFx [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 13967-13972. DOI: 10.1073/pnas.240452197.
- [15] Oka M, Wada M, Wu Q, et al. Functional expression of metabotropic GABAB receptors in primary cultures of astrocytes from rat cerebral cortex [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341: 874-881. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.039.
- [16] Andersson M, Blomstrand F, Hanse E. Astrocytes play a critical role in transient heterosynaptic depression in the rat hippocampal CA1 region [J]. *J Physiol*, 2007, 585: 843-852. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.142737.
- [17] Perea G, Gómez R, Mederos S, et al. Activity-dependent switch of GABAergic inhibition into glutamatergic excitation in astrocyte-neuron networks [J]. *Elife*, 2016, 5: e20362. DOI: 10.7554/eLife.20362.
- [18] Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, et al. Gliotransmitters travel in time and space [J]. *Neuron*, 2014, 81: 728-739. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.007.
- [19] Nagai J, Rajbhandari AK, Gangwani MR, et al. Hyperactivity with Disrupted Attention by Activation of an Astrocyte Synaptogenic Cue [J]. *Cell*, 2019, 177: 1280-1292.e1220. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.019.
- [20] Mederos S, Sánchez-Puelles C, Esparza J, et al. GABAergic signaling to astrocytes in the prefrontal cortex sustains goal-directed behaviors [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 82-92. DOI: 10.1038/s41593-020-00752-x.
- [21] Sheilabi MA, Battacharyya D, Caetano L, et al. Quantitative expression and localization of GABA(B) receptor protein subunits in hippocampi from patients with refractory temporal lobe epilepsy [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136: 117-128. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.001.
- [22] Rocha L, Alonso-Vanegas M, Martínez-Juárez IE, et al. GABAergic alterations in neocortex of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy can explain the comorbidity of anxiety and depression: the potential impact of clinical factors [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 442. DOI: 10.3389/fncel.2014.00442.
- [23] Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, et al. Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients [J]. *Epilepsia*, 2009, 50: 1697-1716. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02094.x.
- [24] Hüttmann K, Yilmazer-Hanke D, Seifert G, et al. Molecular and functional properties of neurons in the human lateral amygdala [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31: 210-217. DOI: 10.1016/j.mcn.2005.09.011.
- [25] Deussing JM, Arzt E. P2X7 Receptor: A Potential Therapeutic Target for Depression? [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24: 736-747. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.005.
- [26] Wohleb ES, Gerhard D, Thomas A, et al. Molecular and Cellular Mechanisms of Rapid-Acting Antidepressants Ketamine and Scopolamine [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15: 11-20. DOI: 10.2174/1570159x14666160309114549.
- [27] Fogaça MV, Duman RS. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 87. DOI: 10.3389/fncel.2019.00087.
- [28] Workman ER, Haddick PC, Bush K, et al. Rapid antidepressants stimulate the decoupling of GABA(B) receptors from GIRK/Kir3 channels through increased protein stability of 14-3-3 η [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20: 298-310. DOI: 10.1038/mp.2014.165.
- [29] Liu JH, Li ZL, Liu YS, et al. Astrocytic GABA(B) Receptors in Mouse Hippocampus Control Responses to Behavioral Challenges through Astrocytic BDNF [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36: 705-718. DOI: 10.1007/s12264-020-00474-x.
- [30] O'Leary OF, Felice D, Galimberti S, et al. GABAB(1) receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 15232-15237. DOI: 10.1073/pnas.1404090111.
- [31] Hiu T, Farzampour Z, Paz JT, et al. Enhanced phasic GABA inhibition during the repair phase of stroke: a novel therapeutic target [J]. *Brain*, 2016, 139: 468-480. DOI: 10.1093/brain/awv360.
- [32] Kantamneni S, González-González IM, Luo J, et al. Differential regulation of GABAB receptor trafficking by different modes of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor signaling [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289: 6681-6694. DOI: 10.1074/jbc.M113.487348.
- [33] Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 642-650. DOI: 10.1074/jbc.M113.487348.
- [34] Dave KR, Lange-Asschenfeldt C, Raval AP, et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate/gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 82: 665-673. DOI: 10.1002/jnr.20674.
- [35] Babcock AM, Everingham A, Paden CM, et al. Baclofen is neuroprotective and prevents loss of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II immunoreactivity in the ischemic gerbil hippocampus [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 67: 804-811. DOI: 10.1002/jnr.10169.
- [36] Yuan YJ, Ye Z, Yu H, et al. Shrm4 contributes to autophagy inhibition and neuroprotection following ischemic stroke by mediating GABA(B) receptor activation [J]. *Faseb j*, 2020, 34: 15837-15848. DOI: 10.1096/fj.202000458RR.
- [37] 刘慧瑛, 夏兆云, 刘旺, 等. 基于阿尔茨海默病常见症状的非药物治疗 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 26-28. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2020.01.007.
- [38] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, et al. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 308-317. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.09.019.
- [39] Iwakiri M, Mizukami K, Ikonovic MD, et al. Changes in hippocampal GABABR1 subunit expression in Alzheimer's patients: association with Braak staging [J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109: 467-474. DOI: 10.1007/s00401-005-0985-9.
- [40] Mayordomo-Cava J, Yajeya J, Navarro-López JD, et al. Amyloid- β (25-35) Modulates the Expression of GIRK and KCNQ Channel Genes in the Hippocampus [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0134385. DOI: 10.1371/journal.pone.0134385.
- [41] Nava-Mesa MO, Jiménez-Díaz L, Yajeya J, et al. Amyloid- β induces synaptic dysfunction through G protein-gated inwardly rectifying potassium channels in the fimbria-CA3 hippocampal synapse [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 117. DOI: 10.3389/fncel.2013.00117.
- [42] Villette V, Poindessous-Jazat F, Bellesort B, et al. A new neuronal target for β -amyloid peptide in the rat hippocampus [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1126.e1121-1114. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.024.
- [43] Sun B, Halabisky B, Zhou Y, et al. Imbalance between GABAergic and Glutamatergic Transmission Impairs Adult Neurogenesis in an Animal Model of Alzheimer's Disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 624-633. DOI: 10.1016/j.stem.2009.10.003.
- [44] Froestl W, Gallagher M, Jenkins H, et al. SGS742: the first GABA(B) receptor antagonist in clinical trials [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68: 1479-1487. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.07.030.
- [45] Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009, 7: 167-185. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2009.06.003.
- [46] Koch H, Niturad CE, Theiss S, et al. In vitro neuronal network activity as a new functional diagnostic system to detect effects of Cerebrospinal fluid from autoimmune encephalitis patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 5591. DOI: 10.1038/s41598-019-41849-z.
- [47] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 67-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
- [48] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97: 839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.

(本文编辑:王晶)