Modern Practical Medicine, February 2024, Vol.36, No.2

·综　述·

GABA 能神经调控精神疾病冲动性的研究进展

杜香菊，禹海航

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.037

【中图分类号】 R749.91　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2024)02-0268-03

冲动多指做事鲁莽、不考虑后果，其特点是个体表现为没有远见的快速行动和决定，及运动反应抑制的受损[1]。目前冲动性评估主要有自评式心理测量问卷和认知任务的心理实验测量范式来评估。研究发现，冲动性经常与药物成瘾、注意与多动缺陷障碍（ADHD）、非自杀性自伤、强迫症、冲动与控制障碍在内的主要精神疾病共存，甚至可能先表现为这些疾病[2]。因此，理解冲动行为的神经和心理机制对改善心理健康非常重要。既往对冲动性神经机制的研究主要集中在单胺类神经递质系统，本文对γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）在冲动性中的作用进行综述。

1　GABA 与冲动性相关的神经通路

GABA 是大脑中主要的抑制性神经递质，调控神经元间近距离和远距离信号传递。GABA 对神经元功能的抑制作用主要由 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 两种受体亚型介导。$GABA_A$ 受体是快速作用的离子性受体，负责大多数即时的 GABA 能反应。$GABA_A$ 受体由 19 个同源亚基基因编码，受体主要由 5 个亚基组成，其组成极大影响了 $GABA_A$ 受体在不同脑区的功能[3]。$GABA_B$ 受体介导较慢的 G 蛋白偶联受体信号的传输，由 $GABA_{B1}$ 和 $GABA_{B2}$ 两个亚型和一个四聚体的辅助亚基组成，其功能各异[4]。$GABA_B$ 和 $GABA_A$ 受体都与冲动、成瘾、情绪障碍和价值相关的神经环路功能有关[3-4]。

GABA 能神经细胞构成了大脑中大部分的抑制性中间神经元。研究表明，GABA 能中间神经元以一种基本的方式参与了许多皮层区域的去抑制控制，特别是对奖赏相关信号的响应[5]。皮层下区域，如基底神经节，特别是伏隔核（nucleus accumbens，NAc），由含 GABA 的细胞组成，投射到丘脑、中脑和脑干，同时 GABA 能神经在皮质纹状体神经功能中对学习及记忆功能具有调节作用，兼有调控选择和抑制动机行为[6]。近期研究显示伊维菌素与 GABA 介导的氯离子通道相互作用，使纹状体多巴胺能系统活性显着降低，睾酮水平降低，导致大鼠性行为动机受损，最终导致运动协调性下降[7]。在大鼠的蔗糖偏好实验中也发现激活大鼠的腹侧被盖区 GABA 神经元降低了线索诱导的行为反应和准确性，同时增加了对线索作出反应并获得奖励的潜伏期[8]。

研究者对皮层和非皮质的 GABA 能神经元的功能、意义越来越感兴趣，它们与兴奋性神经元和其他抑制性神经元的独特连接使同时进行局部和跨脑区调控，特别是树突轴的信号传导、神经振荡活动使神经元在许多大脑区域的同步发挥重要作用[9]。GABA 同步取决于不同的神经电活动、离子通道化学门控机制和 $GABA_A$ 受体介导的突触可塑性的精确调控[10]。重要的是，这些机制在行为上相关的调控作用在人类的脑电图研究中得到验证，研究结果支持 $GABA_A$ 受体在皮质网络功能连接中发挥重要作用。

2　GABA 与冲动性相关研究评估方式

2.1　神经药理学研究　以 GABA 受体为靶点的药理学干预可调节冲动控制障碍。研究显示，脑脊液中 GABA 水平与心理测量中冲动性评分呈正相关，但与攻击性无关，提示 GABA 可在调节非病理性冲动方面发挥作用[11]。另一项研究显示健康人群急性给予地西泮，可增强抑制性 GABA 受体功能，降低额叶执行功能、灵敏度和增加反应偏差，增加冲动性和风险决策行为[12]。故此，有必要进一步研究 GABA

基金项目：宁波市科技计划项目（2021J272）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（杜香菊）；宁波大学附属康宁医院（杜香菊、禹海航）

通信作者：禹海航，Email：yuhaihang0414@sina.com

能功能障碍在冲动性攻击中的作用。

2.2 认知任务的实验室心理测量范式研究 认识这一领域的研究得益于对人类中广泛相似的冲动形式的评估范式的使用，目前采用的实验范式包括以下三类[13]。

2.2.1 “等待”和“停止”冲动性的任务 冲动性被广泛认为是一个多维结构，它的评估可以大致分为“等待”和“停止”。对即时奖励和延迟奖励的冲动选择，以及 Go/No go 和信号停止信号反应时（stop-signal reaction time，SSRT）来评估反应抑制和行动取消[9]。在最近的一项磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy，MRS）研究中发现，高冲动的健康男性的右背外侧前额叶皮层（PFC）中 GABA 水平下降，相比之下，额下、前扣带、顶叶和辅助运动皮质的 GABA 水平与冲动性无关[14]。这些结果表明，背外侧 PFC 中 GABA 的相对浓度较高反映了冲动性的降低，但这些发现与突触 GABA 能传递的关系尚不清楚。此外，虽然在心理测量“紧迫性”和 GABA 水平之间发现了相关性，但在 SSRT 任务的表现方面没有相关性，这表明 GABA 水平在背外侧的 PFC 可能与认知冲动而非运动冲动关系更密切。

2.2.2 冲动性认知任务 经颅磁作用于人类初级运动皮层被发现可以调节快速运动反应的抑制，这一效应部分依赖于 $GABA_B$ 受体相关过程。使用风险选择和延迟折扣任务的研究为 GABA 参与认知冲动性提供了额外的证据。例如功能性 GABA 受体激动剂阿普唑仑被发现会增加人类的冒险行为[15]；而一项 fMRI 研究报告称，服用氯硝西泮后，杏仁核和内侧 PFC 的活动减少，岛叶的活动增加[16]。动物研究普遍支持这些发现，并加强了 GABA 参与选定区域的证据，特别是 NAc、OFC、内侧 PFC 和基底外侧杏仁核。因此，通过局部注射 $GABA_{A/B}$ 受体激动剂使大鼠的 NAc 壳核失活，可以减少对延迟奖励的偏爱。基于这些工作得出结论，NAc 壳核在基于决策大小的选择中起主要作用，而 NAc 核心核在决策前的处理时间延迟中起作用。这一结论与神经生物学证据一致，NAc 在等待冲动和过早运动反应表达中发挥作用[17]。

2.2.3 冲动性选择和决策 刺激价值的改变，特别是回报性刺激，被认为是冲动决策的一个基本组成部分[9]，这种与价值相关的处理考虑为奖励的评估和厌恶刺激。价值相关的处理依赖于与冲动和决策重叠的许多大脑区域的 GABA 能神经功能，如具有较高冲动性特质的健康个体对厌恶刺激的敏感性增加[18]。最近的一项 fMRI-PET 研究显示，腹内侧 PFC 和感觉运动皮层中 GABA 受体结合的增加预示着感觉运动皮层中厌恶相关处理的减少[19]。冲动个体的静息状态下，PFC 与价值相关的皮层下结构（如 NAc 和杏仁核）之间的功能连接减少，而与感觉运动皮层之间的连接增加[20]。此外，最近的一项 MRS 研究发现，与健康对照组相比，患有 ADHD 的儿童感觉运动皮层中 GABA 浓度降低。由此可以推测，一些 ADHD 受试者为了避免等待产生的负面情绪状态，优先选择即时奖励而不是延迟奖励，同时感觉运动 GABA 能信号的改变可能与冲动和厌恶加工有关。

3 GABA 和冲动性相关的精神障碍临床的研究

冲动性是许多神经精神障碍的常见症状，包括酒精成瘾、ADHD 和边缘性人格障碍[2]。因此，阐明 GABA 在冲动性中的作用可能有助于寻找有效的新疗法。虽然难以抑制的饮酒是酒精成瘾的标志，但这种疾病的初始阶段被认为是冲动的、重复的酒精摄入，以及 $GABA_B$ 受体功能的逐渐下降。Peng 等[21]阐明了 $GABA_B$ 受体功能下降导致冲动控制障碍的神经机制。特异冲动能强烈预测未来的酒精使用，而在酒精依赖的受试者中，反应抑制和特质冲动都能预测酒精相关的线索反应和复饮。此外，酒精依赖与 GABA 受体基因的变异有关，特别是编码 GABA 受体的 A2 亚基单核苷酸多态性[22]。

与酒精成瘾的研究相反，几乎没有证据表明 GABA 在多动症中起重要作用。此外，与年龄匹配的对照组相比，多动症儿童的感觉运动皮层 GABA 水平降低[23]。同样 MRS 研究发现，女性 ADHD 患者前扣带回皮层 GABA 水平明显低于健康组，其攻击性与 GABA 呈负相关[24]。ADHD 治疗的作用机制可能部分涉及 GABA 能机制。研究发现，在患有 ADHD 的年轻男孩中，哌甲酯和安非他酮都能显著提高血浆内源性神经类固醇脱氢表雄酮（DHEA）及其硫酸酯水平，来增加 GABA 能抑制功能改善多动症状[25]。

边缘性人格障碍（borderline personality disorder，BPD）是精神科常见人格障碍，是一种复杂又严重的精神障碍[26]。冲动通常是由抑制控制紊乱引

起的，这一功能主要由前扣带皮质（ACC）和额叶纹状体系统中的 GABA 水平调节。与健康人群比较，BPD 患者在干扰抑制期间表现出明显较少的 ACC 尾状体功能连接。其 ACC 的 GABA 水平与几个额叶纹状体区域（如额叶区域、壳核、尾状体等）的激活程度和干扰抑制期间 ACC 尾状体功能连接的强度呈正相关，BPD 组的 UPPS 冲动行为量表中感觉寻求与 GABA 相关，并且任务依赖性血氧相关水平激活和额叶纹状体网络的功能连接呈负相关[27]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] DALLEY J W, EVERITT B J, ROBBINS T W. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control[J]. Neuron,2011,69(4):680-694.

[2] HJELL G, ROKICKI J, SZABO A, et al. Impulsivity across severe mental disorders: a cross-sectional study of immune markers and psychopharmacotherapy[J]. BMC Psychiatry,2023,23:659.

[3] ENGIN E. GABAA receptor subtypes and benzodiazepine use, misuse, and abuse[J]. Front Psychiatry, 2023,13:1060949.

[4] NIETO A, BAILEY T, KACZANOWSKA K, et al. GABAB Receptor Chemistry and Pharmacology: Agonists, Antagonists, and Allosteric Modulators[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2022,52:81-118.

[5] WALL N R, DE LA PARRA M, SOROKIN J M, et al. Brain-Wide Maps of Synaptic Input to Cortical Interneurons[J]. J Neurosci, 2016, 36(14):4000-4009.

[6] LOPES E F, ROBERTS B M, SIDDORN R E, et al. Inhibition of Nigrostriatal Dopamine Release by Striatal GABAA and GABAB Receptors[J]. J Neurosci, 2019,39(6):1058-1065.

[7] MOREIRA N, SANDINI T M, REIS-SILVA T M, et al. Ivermectin reduces motor coordination, serum testosterone, and central neurotransmitter levels but does not affect sexual motivation in male rats [J]. Reprod Toxicol, 2017,74:195-203.

[8] WAKABAYASHI K T, FEJA M, BAINDUR A N, et al. Chemogenetic activation of ventral tegmental area GABA neurons, but not mesoaccumbal GABA terminals, disrupts responding to reward-predictive cues[J]. Neuropsychopharmacology, 2019,44(2):372-380.

[9] BARI A, ROBBINS T W. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control[J]. Prog Neurobiol, 2013,108:44-79.

[10] SCHUEMANN A, KLAWITER A, BONHOEFFER T, et al. Structural plasticity of GABAergic axons is regulated by network activity and GABAA receptor activation[J]. Front Neural Circuits, 2013, 7:113.

[11] LEE R, PETTY F, COCCARO E F. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects[J]. J Psychiatr Res, 2009, 43(4):353-359.

[12] HIPP J F, KNOFLACH F, COMLEY R, et al. Basmisanil, a highly selective GABAA-α5 negative allosteric modulator: preclinical pharmacology and demonstration of functional target engagement in man [J]. Sci Rep, 2021,11(1):7700.

[13] 周亮,何晓燕,肖水源. 冲动性测量的方法学问题[J]. 中国临床心理学杂志,2006,5:455-457.

[14] SUMNER P, NACHEV P, MORRIS P, et al. Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action[J]. Neuron, 2007,54(5):697-711.

[15] CHEN S, YANG P, CHEN T, et al. Risky decision-making in individuals with substance use disorder: A meta-analysis and meta-regression review[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020,237(7):1893-1908.

[16] CHEN C, MARTINEZ R M, CHEN Y C, et al. The anti-anxiety drug lorazepam changes implicit behaviors but not explicit evaluations of sense of agency under authoritative pressure: A functional magnetic resonance imaging study[J]. Front Psychol, 2022,13:991357.

[17] CAPRIOLI D, SAWIAK S J, MERLO E, et al. Gamma aminobutyric acidergic and neuronal structural markers in the nucleus accumbens core underlie trait-like impulsive behavior[J]. Biol Psychiatry, 2014, 75(2):115-123.

[18] GREENWALD M K, CHIODO L M, HANNIGAN J H, et al. Teens with heavy prenatal cocaine exposure respond to experimental social provocation with escape not aggression[J]. Neurotoxicol Teratol, 2011,33 (2):198-204.

[19] HAYES D J, DUNCAN N W, WIEBKING C, et al. GABAA receptors predict aversion-related brain responses: an fMRI-PET investigation in healthy humans[J]. Neuropsychopharmacology, 2013,38(8):1438-1450.

[20] DAVIS F C, KNODT A R, SPORNS O, et al. Impulsivity and the modular organization of resting-state neural networks[J]. Cereb Cortex, 2013,23(6):1444-1452.

[21] PENG S Y, SHI Z, ZHOU D S, et al. Reduced motor cortex GABA BR function following chronic alcohol exposure[J]. Molecular Psychiatry, 2020, 262:1-13.

[22] THOMAS N S, GILLESPIE N A, CHAN G, et al. A Developmentally-Informative Genome-wide Association Study of Alcohol Use Frequency[J]. Behav Genet, 2024,54(2):151-168.

[23] HARRIS A D, GILBERT D L, HORN P S, et al. Relationship between GABA levels and task-dependent cortical excitability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Clin Neurophysiol, 2021,132 (5):1163-1172.

[24] ENDE G, CACKOWSKI S, VAN EIJK J, et al. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations[J]. Neuropsychopharmacology, 2016,41(2):410-418.

[25] LEE M S, YANG J W, KO Y H, et al. Effects of methylphenidate and bupropion on DHEA-S and cortisol plasma levels in attention-deficit hyperactivity disorder[J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2008, 39(2):201-209.

[26] SMITS M L, LUYTEN P, FEENSTRA D J, et al. Trauma and Outcomes of Mentalization-Based Therapy for Individuals With Borderline Personality Disorder[J]. Am J Psychother, 2022,75(1):12-20.

[27] WANG G Y, VAN EIJK J, DEMIRAKCA T, et al. ACC GABA levels are associated with functional activation and connectivity in the fronto-striatal network during interference inhibition in patients with borderline personality disorder[J]. Neuroimage, 2017,147:164-174.

收稿日期：2023-09-25

（本文编辑：吴迪汉）