维普资讯 http://www.cqvip.com

radiation therapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 30.
11. Houtte BV. Stage Ⅲ nonsmall cell lung cancer: still a challenge for the radiation oncologist [editorial comment]. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 51.
12. Holmes EC. Surgical treatment of small cell lung cancer. Lung Cancer, 1994, 11(s2): 28.
13. Schiller JH. Topotecan in small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 26.
14. Brugger W. Use of high-dose etoposide/Ifosphamide/ Carboplatin/ Epirubicin and peripheral blood progenitor cell transplantation in limited-disease small cell lung cancer. Seminar in Oncology, 1995, 22(suppl 2): 3.
15. Johnson BE. Concurrent approaches to combined chemotherapy and chest radiotherapy. Lung Cancer, 1994, 10(s1): 281.
16. Arriagada R. Current strategies for radiation therapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 1997, 18(s2): 107.

(收稿: 2001-04-08)

$GABA_A$ 受体研究进展

王世明* 张颖奇** 李晓立*

$GABA_A$ 受体是中枢神经系统内主要抑制性受体，巴比妥类和苯二氮䓬类(BZ)均作用于 $GABA_A$ 受体而发挥其镇静、催眠、抗惊厥等药理作用[1]。许多研究还发现巴比妥类和苯二氮䓬类的耐受性/依赖性及癫痫的发病机制与 $GABA_A$ 受体的改变密切相关。

一、$GABA_A$ 受体的分子结构和分布特点

γ-氨基丁酸(GABA)是广泛分布于中枢神经内重要的抑制性递质，介导 GABA 中枢效应。$GABA_A$ 受体属于受体门控通道超家族。

1. $GABA_A$ 受体分子结构：$GABA_A$ 受体是很多临床常用的镇静、抗惊厥药物的靶受体，如苯二氮䓬类和巴比妥类均可与 $GABA_A$ 受体上的相应位点结合，通过改变复杂的受体构象而增强 GABA 对 $GABA_A$ 受体的作用[2]。动物及人体内的 $GABA_A$ 受体系五聚体大分子，由5个亚单位组成[3]。分子的中心部位形成门控氯离子通道。GABA 作用于 $GABA_A$ 受体上 GABA 位点，使神经细胞膜的氯离子通透性增加，由于细胞外氯离子浓度比细胞内氯离子浓度高，氯离子顺浓度梯度差进入细胞内，细胞内膜电位增大而产生超极化，兴奋性也相应下降。

2. $GABA_A$ 受体的亚单位：目前发现的 $GABA_A$ 受体亚单位共有16种，包括 α_{1-6}、β_{1-4}、δ、ρ_{1-3} 和 ε[4]。γ_2 又有2种变型，即长型 γ_{2l} 和短型 γ_{2s}，长型 γ_{2l} 多出8个氨基酸，其上有蛋白激酶C的结合位点。另外，α_1、α_6 和 β_{1-4} 亚单位上有 PKA 磷酸化位点，α_6、β_{1-4} 和 ρ_{1-2} 上有 PKC 磷酸化位点，γ_2 上还有蛋白激酶Ⅱ位点，而酪氨酸激酶位点在 γ_{1-3}。如此众多的亚单位组合成数目惊人的 $GABA_A$ 受体，加之它们存在于中枢部位各异，因此中枢 $GABA_A$ 受体的分布情况非常复杂[5,6]。

3. $GABA_A$ 受体的分布：$GABA_A$ 受体亚单位种类虽多，但大多数 $GABA_A$ 受体由至少1种 α 和 β 与 γ_2 组成，三者的组成比可能是 $2\alpha_2\beta_1\gamma$[2,5]。α 亚单位对 $GABA_A$ 受体复合物的组装及功能可能起主要作用[6]。大多数 $GABA_A$ 受体仅含有1种 α 亚单位，少数 $GABA_A$ 受体似存在2种不同的 α 亚单位。同一 $GABA_A$ 受体一般仅含有一种 γ 亚单位，也有含 γ_{2l} 和 γ_{2s}[5,6] 或 γ_2 和 γ_3[7] 2种 γ 型单位。α_1 与 β_2 和 γ_2 组成的 $GABA_A$ 受体亚型在脑内数量最多，尤其在海马和大脑皮质最为丰富，约占全部 $GABA_A$ 受体的43%[5]。占第二位的 $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ 和 $\alpha_3\beta\gamma_2/\gamma_3$ 亚型，约占35%。$\alpha_2\beta_2\gamma_2$ 亚型广泛分布于前脑，尤其是海马和纹状体，也存在于脊髓运动神经，并可能参与运动调节。$\alpha_3\beta\gamma_2$ 亚型主要存在于大脑皮质，免疫荧光实验提示此亚型位于胆碱能神经和单胺能神经，故可能调节肾上腺素、多巴胺或5-羟色胺的更新。由上可以看出 γ_2 存在的普遍性。

二、$GABA_A$ 受体的配基

在 $GABA_A$ 受体的复杂分子结构上存在许多药物配基的连接位点，配基与受体结合可引起分子结构的改变，最终调节氯离子通道的氯离子流量，增强或减弱 GABA 作用于受体的效能[2]。

1. 作用于 GABA 位点的配基：由于体外重组受体研究显示单纯 β_1、β_2 或 β_3 亚单位对 GABA 并无反应[2,8]，现认为 GABA 连接位点位于 β 亚单位，但 GABA 位点的激活尚需 α 亚单位。另外，α 亚单位的不同显然影响 GABA 效应的强度，如 CABA 作用于 HEK293 上表达的 $\alpha_3\beta_2\gamma_2$ 的 EC50 值是作用于 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 的10倍[9]。很多配基结合实验还提示分别存在高、低、极低亲和力的 GABA 结合位点[2]。

2. 作用于苯二氮䓬位点配基：BZ 类等与 $GABA_A$ 受体上 BZ 位点结合，可增加氯离子开放频率，从而增强 GABA 的受体结合效应。BZ 结合位点定位于 α 和 γ 亚单位上[2,5,8]，BZ 位点不仅能与含 BZ 结构的药物有高亲和力，还可与 β-carboline、imidazopyridine 等结构的药物结合[10]。其完全激动剂包含两种类型，一类与绝大多数的 $GABA_A$ 受体亚型结合产生最大的促 GABA 作用效应；另一类选择对部分 $GABA_A$ 亚型产生这种效应，故又称为选择激动剂[11]。前者包括安定、triazolam、alrazola

* 作者单位：100071 北京市北京军医学院医院
** 河南省开封市 71320 部队门诊部

维普资讯 http://www.cqvip.com

等[3,4,11]，后者包括 zolpidem、alpidem、Y23684 等[3,12]。

3. 作用于巴比妥位点的配基：电生理研究表明，巴比妥类药物在较低浓度时，通过增加氯离子通道平均开放时间而增强 GABA 的受体结合效应；但在较高浓度时，部分有麻醉效应的巴比妥类（如戊巴比妥、propofol、alpha-chloralon 等）可不需 GABA 介导直接激活氯离子通道。以重组蛋白体为对象的研究发现，巴比妥类药物对 $\alpha_2\beta_2\gamma$ 型 $GABA_A$ 受体异常活跃，但对 $\alpha_6\beta_2\varepsilon$ 型 $GABA_A$ 受体则无明显活性，反映出该药物作用的立体结构特异性。根据这些结果人们认为 $GABA_A$ 受体也是巴比妥类麻醉药的靶标[13]。

GABA 受体上巴比妥类的确切位点尚不清楚，这可能有三个方面的因素：①手分尚无高度特异亲和的核素标记的巴比妥配基；②配基与位点亲和力相对低，且易产生非特异结合；③无不产生任何内在活性的巴比妥拮抗剂。

三、$GABA_A$ 受体亚单位的药理特性

众多的 $GABA_A$ 受体亚型因包含的亚单位成分不同，在脑内分布范围不同，因而所表现出的药理性亦存在很大差异。大量体外重组受体，配基结合实验提示 α 和 γ 亚单位对 BZ 配基的亲和力影响最大[2,11]。大多数 BZ 与含 α_1、α_2、α_3 或 α_5 亚单位的 $GABA_A$ 受体结合的亲和力相近，但选择性激动剂 2-oxoquazepam，CL218872 或 zolpidem 与含 α_1 亚单位受体结合的亲和力是与含 α_2 或 α_3 亚单位受体结合的亲和力的 4～17 倍。α_6 亚单位组成的受体实际上消除了所有 BZ 的调节活性。$\alpha_3\beta_3\gamma_2$ 受体则与所有正性和负性调节剂均产生最大调节效应[12]。

γ_2 亚单位的存在有利于 BZ 中安定、alpidem 和 aolpidem 的正性调节作用，但若同时存在 α_5，则消弱安定的调节能力，并几乎消除了 alpidem 和 zolpidem 的调节作用，γ_1 亚单位的存在对 BZ 的负性影响强于对选择性调节剂 imidazopyridines。当 γ_2 与 α_1、α_2 及 α_3 共存时，选择性调节剂的正性调节作用最大。含 γ_1 的受体对部分反向激动剂 Ro15-4513 和 BZ 位点拮抗剂 Ro15-1788 有高亲和力，BZ 激动剂的亲和力显著下降[11]。目前所有 BZ 位点的配基中，唯有部分反向激动剂 Ro15-4513 与各种由 α、β 和 γ 亚单位组成的 $GABA_A$ 受体均有高亲和力[2]。

参 考 文 献

1 Klein RL, Harris RA. Regulation of $GABA_A$ receptor structure and function by chronic drug treatments in vivo and with stably transfected cells. Jpn J Pharmacol, 1996, 70(1): 1－15.

2. Suzuki T, Mizoguchi H, Noguchi H, et al. Effects of flunarizine and diltiazem on physical dependence on barbital in rats. Pharmacol Biochem Behave, 1993, 45(3): 703－712.

3. Kumamoto E. The pharmacology of amino-acid responses in septal neurons. Prog Neurobiology, 1997, 52(3): 197－259.

4. Wilke K, Gaul R, Klauk SM, et al. Gene in human chromosome band Xq28 (GABRE) defines a putative new subunit class of the BABAA neurotransmitter receptor. Genomics, 1997, 45(1): 1－10.

5. McKernan RM, Whiting PJ. Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci, 1996, 19(4): 139－143.

6. Fritschy JM, Mohler H. GABAA-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. J Comp Neurol, 1995, 359(1): 154－194.

7. Fritschy JM, Benke D, Johnson DK, et al. GABAA-receptor alpha-subunit is an essential prerequisite for receptor formation in vivo. Neuroscience, 1997, 81(4): 1043－1053.

8. Holt RA, Bateson AN, Martin IL. Chronic treatment with diazepam or abecarnil differently affects the expression of GABAA receptor subunit mRNAs in the rat cortex. Neuropharmacology, 1996, 35(9－10): 1457－1463.

9. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes. Pharmacol Rev, 1995, 47(2): 182－234.

10. Sigel E, Buhr A. The benzodiazepine binding site of GABAA receptors. Trends Pharmacol, 1997, 18(11): 425－429.

11 Costa E, Guidotti A. Benzodiazepines on trial: a research strategy for their rehabilitation. Trends Pharmacol Sci, 1996, 17(5): 192－200.

12. Ito T, Suzuki T, Wellman SE, et al. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABAA receptors and molecular aspects. Life Sci, 1996, 59(3): 169－195.

13. 毕好生，彭云水. 中枢 GABA 系统与全身麻醉. 中华麻醉学杂志，2001，21(4)：255～256.

（收稿：2001-06-27）

腹茧症的诊治与手术并发症

王育瑞* 张金泰*

腹茧症虽然是临床一种少见的腹部疾患，但近年来国内外文献对该病的病因及诊断和治疗却屡有报道[1]。由此可见腹茧症并非是一种罕见的疾病。尽管文献不断地报道该病，但早期及术前诊断却寥寥无几，多以误诊和术中发现为主[2]。而且，常使经验不足的医生在术中处理该病感到很棘手。本文仅就腹茧症的病因、诊断和治疗以及手术后并发症予以阐述。

* 作者单位：300120 天津市第二中心医院外科