

# GABA在摄食和味觉机制中的作用

雷琦, 闫剑群, 施京红, 杨雪娟

## ■背景资料

GABA是一种抑制性神经递质, 在哺乳动物中枢神经系统中广泛存在。近年来发现在摄食与味觉中枢均有GABA及其受体分布, 并发现GABA在调节动物摄食行为和味觉感知与调制中发挥作用。

雷琦, 闫剑群, 施京红, 杨雪娟, 西安交通大学医学院生理与病理生理学系 陕西省西安市 710061

国家自然科学基金资助课题, No. 30270454; No. 30300111  
通讯作者: 闫剑群, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院生理与病理生理学系. jqyan@mail.xjtu.edu.cn

电话: 029-82655199 传真: 029-82655199

收稿日期: 2005-11-15 接受日期: 2005-12-17

## 摘要

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是哺乳动物中广泛分布的一种抑制性神经递质, GABA及其受体在下丘脑、杏仁核、孤束核等摄食和味觉中枢均有分布。GABA具有A、B和C三种受体, 其中A和B受体参与对摄食行为和味觉感知。在不同脑区应用GABA选择性受体拮抗剂可不同程度的促进或抑制摄食, 并对味觉的喜好和厌恶发生改变。另外, GABA与调节摄食和味觉的有关物质具有相互作用, 他们共同参与摄食和味觉的调控。本文就GABA在摄食和味觉感受与调制中的研究进展进行了回顾。

**关键词:**  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA); 传导通路; 摄食; 味觉

雷琦, 闫剑群, 施京红, 杨雪娟. GABA在摄食和味觉机制中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(19):1906-1911

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1906.asp>

## 0 引言

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是哺乳动物中枢神经系统中广泛分布的一种抑制性神经递质, 近年来发现在摄食与味觉中枢均有GABA及其受体分布, 在脑内的含量很高, 约为单胺递质的1000倍以上, 分布以黑质、苍白球最高, 下丘脑次之, 并证实GABA参与中枢对摄食和味觉的调节。GABA是由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)的作用下脱羧后形成, 如GABA合成过多也可负反馈抑制GAD的合成。GABA脑内存在的形式有游离的、疏松结合的和牢固结合的3种类型。GABA经突触前膜释放入间隙后与突触后膜的受体结合产生抑制性作用。GABA的释放是 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖的释放形式, 新合成的优先释放; GABA的摄取是

$\text{Na}^{+}$ 和 $\text{Cl}^{-}$ 依赖的耗能过程。生物体内突触间隙GABA含量的维持主要依赖于 $\gamma$ -氨基丁酸转氨酶(GABA-T)。约50%的中枢突触部位以GABA作为传递质, 通过其特异受体(GABAA、B、C受体)的介导在控制神经元兴奋性方面发挥着重要作用。A受体和C受体属于氯离子受体门控通道超家族, B受体属G蛋白耦联受体超家族。(1)GABAA受体是GABA受体中最重要的一种, 属氯离子受体门控通道, 是中枢神经系统内主要的抑制性受体。迄今为止, 已在哺乳类动物大脑中发现20个GABAA受体亚基, 依据氨基酸序列相似程度将亚基系列分为8个亚基族, 分别命名为 $\alpha 1$ -6,  $\beta 1$ -4,  $\gamma 1$ -3,  $\rho 1$ -3,  $\delta 1$ ,  $\epsilon 1$ ,  $\pi 1$ 和 $\theta 1$ <sup>[1]</sup>。A受体广泛分布于中枢神经系统, 不同的亚型分布有所不同,  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ 组成的受体亚型在脑内含量最高, 尤其是在海马和大脑皮质最丰富, 占全部GABA受体的43%。其次是 $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ 和 $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ 亚型的占35%, 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元。A受体除拥有苯二氮卓、巴比妥酸盐、神经甾醇等结合位点之外<sup>[2]</sup>, 还可被荷包牡丹碱(bicuculline)竞争性抑制或被印防己毒素(picrotoxinin)非竞争性抑制<sup>[3]</sup>。A受体是许多临床上广泛使用的神经药物靶标, 如镇静剂安定类、抑制剂巴比妥类、痉挛剂印防己毒素和麻醉剂神经固醇类等, 这些药物与A受体上的相应位点结合, 通过改变受体的构象来增强GABA对受体的作用, 参与镇静效应、抗惊厥效应、抗焦虑效应、失忆效应和肌肉松弛效应等。A受体的激动剂有完全激动剂、部分激动剂和反向激动剂。完全激动剂包含两种类型, 一类与绝大多数的A受体亚型结合产生最大的促GABA作用效应, 如muscimol作用近似于GABA, 但比GABA强10倍; 还有临床常用的苯二氮卓药, 安定、硝基安定等均可与BD位点高亲和力地、稳定地结合。另一类选择性地对部分GABAA亚型产生这种效应, 故又称为选择激动剂, 包括唑吡坦(zolpidem)、阿吡坦(alpidem)和氟硝基安定(flunitrazepam)等。bicuculline为GABAA受体特异性拮抗剂; 印防己

毒素为不可逆的阻断剂。(2)GABAB受体主要分布在脑神经元和脊髓的初级神经元以及交感神经突触前末梢。在大脑皮层、海马都有A、B受体,但在不同部位他们的密度不同;同一神经元不同部位A、B受体分布不同。电生理研究提示存在突触前和突触后两种不同的受体,并且他们似乎都与G-蛋白耦联。与A受体不同,B受体不受bicuculine, picrotoxin, 苯二氮卓和巴比妥的影响,低浓度三硝基甲苯和鸟苷酸可降低B受体的亲和力。Heck *et al*<sup>[4]</sup>发现,GABA能突触形成前,在孤束核(nucleus of solitary tract, NST)有大量的GABA,并发现突触发育前B受体弥散分布,当突触形成后变为丛集分布。随着发育过程,突触外标记的B受体减少,但突触内标记增多。氯苯氨丁酸(baclofen)为B受体的选择性激动剂,法克罗芬(phaclofen)是B受体的竞争性拮抗剂,5-高香草酸(5-HVA)为非竞争性拮抗剂。(3)GABAC受体结构与A受体相似,也是一种氯离子受体门控通道,主要存在于视网膜和视觉通路参与视觉功能调节。

## 1 GABA对摄食行为的调节

GABA在调节动物摄食的中枢机制中发挥作用。GABAA和B受体共同表达于脑的许多部位,这两种受体配基产生许多相同的生物功能。刺激GABAA或B受体,在许多动物增加摄食,如:猪、大鼠等<sup>[5-8]</sup>。A受体存在于LH,给大鼠下丘脑中间区注射GABAA受体激动剂musimol促进摄食,给下丘脑外侧区注射抑制摄食;但是应用A受体竞争性拮抗剂bicuculine这种对摄食的影响作用减轻,提示下丘脑的GABAA受体参与食欲调节<sup>[9-13]</sup>。杏仁核存在低到高密度的GABA细胞神经纤维、A受体和大量的GABA中间酶GAD,电刺激或损毁杏仁核通过与下丘脑有关部分的突触联系影响摄食和饮水行为<sup>[14-15]</sup>。Minano *et al*<sup>[16]</sup>发现,给饱食和饥饿大鼠杏仁中央核注射GABAA选择性受体激动剂musimol,产生剂量和时间依赖性摄食减少;双侧注射的作用在前2 h大于单侧注射的作用,但是总的影

加摄食<sup>[17]</sup>。另外,Patel *et al*<sup>[18]</sup>应用GABAB受体拮抗剂降低摄食行为,如腹腔注射CG35348,在高剂量时才能阻断GABAB受体,降低摄食;低剂量则无该作用。最新的研究发现<sup>[19]</sup>,B受体在削弱迷走神经引起的摄食机制中发挥作用。单独应用B受体激动剂baclofen,摄食和体质量无明显改变,但联合迷走神经刺激,迷走神经的作用显著降低,同时leptin和血糖水平降低,推测刺激迷走神经可能通过增加迷走神经传出活动而引起摄食行为改变和降低夜间摄食而降低体质量,这种作用可能部分被baclofen减弱,提示GABAB受体在削弱刺激迷走神经引起的摄食中发挥作用。GABAA和B受体激动剂注射入伏核和腹侧被盖区刺激摄食的作用可被拮抗剂选择性阻断,同时拮抗剂也不同程度改变opioid引起的摄食效应。研究发现在伏核和腹侧被盖区调节禁食后短期的摄食反应,而且强烈参与调节脂质和糖蛋白的摄入<sup>[20]</sup>。大鼠轻度低蛋白饮食,LHA的GABA和谷氨酸释放降低,推测可能通过降低血中NO含量,来快速增加摄食和体质量<sup>[21]</sup>。

雌雄大鼠腹腔注射musimol产生剂量依赖性水摄入减少,该作用可被预先应用bicuculine阻断。在双瓶条件性厌味实验中,musimol不产生厌恶,这提示musimol对摄水的抑制不是由用药产生的不适引起的,可能是通过GABA受体介导的,而且这种作用与动物的性别无关<sup>[22]</sup>。GABAA受体有复杂的苯二氮卓异构体结合位点,苯二氮卓通过A受体作用影响GABA。有趣的是,前已述及musimol抑制摄水,而苯二氮卓类安定和去甲羟安定增加禁水大鼠的摄水<sup>[23-24]</sup>,这可能是由于musimol和苯二氮卓类激活不同的A受体,而引起对水的消耗的不同。但也有证据表明苯二氮卓不依赖于A受体发挥作用<sup>[25]</sup>。另外,A受体的功能也被类固醇类调节<sup>[2,26]</sup>。应用B受体激动剂baclofen可抑制饮水。另外,有研究提示A和B受体有相互作用,内源性GABA可能是通过其受体亚型协同作用影响饮水<sup>[27]</sup>。Soderpalm *et al*<sup>[28]</sup>给大鼠伏隔核壳部双侧注射GABAA激动剂muscimol和吗啡均明显增加摄食,但是相同部位注射安定和速眠宁对摄食无影响。推论GABA和阿片均可能通过作用于伏隔核壳部促进摄食,而苯二氮卓类则可能通过作用于脑的其他部位增加摄食。

下丘脑体质量调节系统在大鼠出生后的发育关键期可根据当时的营养状态发生可塑性改变。早期的营养过量导致成年后易诱发体质量超重和饮食过量。研究发现,室旁核的中小细胞被

## ■研发前沿

GABAA、B受体共同表达于脑的许多部位,给大鼠不同脑区注射GABAA、B选择性受体激动剂和拮抗剂对摄食行为产生促进和抑制,对味觉的感知也产生影响,但是GABA具体是如何影响摄食和味觉,其具体机制如何,有待进一步研究。

## ■相关报道

已发现GABA及其受体在与摄食和味觉相关的脑区均有分布,应用其激动剂和拮抗剂可一定程度的影响摄食行为和味觉感知,同时GABA也和其他一些摄食有关递质发生相互作用。

### ■创新盘点

本文首次对GABA在摄食调控和味觉感知与调制中的作用及其与相关递质的相互作用进行了广泛深入的综述。

肥胖信号leptin和insulin显著活跃, 这些神经元活跃后跟随的是能量消耗的增加. 应用GABAA受体拮抗剂后leptin和insulin促进中小细胞活跃的作用被减弱. 在超质量大鼠神经元对肥胖信号的反应显著改变, 活跃的影响下降而抑制的影响升高. 研究提示GABA中间神经元可能在持续降低幼年过食大鼠肥胖信号的负反馈作用中发挥影响<sup>[29]</sup>.

## 2 GABA与调节摄食的有关物质的相互作用

2.1 NPY GABA为公认的NPY (neuropeptide Y, NPY)作用增强剂, Coppola *et al*<sup>[30]</sup>给成年♂大鼠下丘脑室旁核单独注射NPY和musimol以及二者联合应用, 均增加大鼠摄食. 联合用药的作用大于单独应用, 提示GABA和NPY在促进摄食方面有协同作用; 老年大鼠对NPY引起的增加摄食的反应降低, musimol的促食作用也不明显, 而且二者联合应用的作用不大于单独应用NPY, 这可能与老年大鼠机体功能退化有关.

2.2 阿片肽 伏隔核的内源性阿片肽介导摄食的欣快感, 尤其是脂肪和糖摄入的调节. 伏隔核应用 $\mu$ 激动剂DAMGO强烈促进脂肪饮食摄入, 该反应可被杏仁中央核和基底外侧核应用muscimol所完全阻断<sup>[31]</sup>. 给伏隔核注射GABAA, B受体激动剂显著增加摄食, 而这种作用可被其拮抗剂选择性阻断. 阿片受体拮抗剂纳络酮可降低伏隔核应用musimol、腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)应用baclofen所引起的摄食作用, 但不影响baclofen在壳部的作用.  $\mu$ 、 $\kappa$ 或 $\delta$ 拮抗剂在VTA和伏隔核壳部对GABAA和B受体激动剂所引起的摄食作用影响不同, 提示不同阿片受体亚型拮抗剂介导GABA受体亚型激动剂在VTA和伏隔核壳部引起的摄食作用<sup>[32]</sup>. 另外有研究发现B受体和阿片受体在VTA的共同表达, 这作为免疫细胞化学的证据支持他们对摄食行为的共同调节作用<sup>[33]</sup>.

2.3 Hypocretin 是下丘脑的神经肽, 脑室应用后可增加摄食, 已证实这种作用是通过GABA环路起作用的, 其通过增加GABA的释放而实现的<sup>[34]</sup>.

2.4 Orexin 为增食欲素, orexin神经元上存在GABA $\alpha$ 3受体亚型, 他们可能共同在调节摄食中发挥功能<sup>[35-36]</sup>.

2.5  $\alpha$ -MSH 是下丘脑强烈的抑制摄食和能量平衡的因子, 系统应用后产生厌食和焦虑. 形态上发现GABA能神经末梢与 $\alpha$ -MSH有联系, 事先应用GABA可反转 $\alpha$ -MSH的抑制摄食作用. 应用

bicuculine则增加 $\alpha$ -MSH的作用, 这提示 $\alpha$ -MSH引起焦虑和厌食是由于他在GABA能系统的负性影响<sup>[5]</sup>.

2.6 AgRP 可刺激摄食和促进体质量增加, AgRP神经元也表达为GABA和NPY阳性, 他们共同调节摄食<sup>[37]</sup>.

## 3 GABA在味觉感受与调制中的作用

GABA是参与味觉调制的代表性神经递质<sup>[38]</sup>, 几乎在所有的中间神经元表达<sup>[39-40]</sup>, 其通过A, B受体调节味觉<sup>[41]</sup>. GABA和谷氨酸均存在于支配味蕾的神经纤维, 味觉新皮层脑片释放GABA和谷氨酸, 目前认为二者是味觉新皮层的神经递质, 参与调节摄食行为, 并提出GABA的释放可能部分为Ca依赖的<sup>[42]</sup>. Obata *et al*<sup>[38]</sup>利用免疫印迹分析GABA 3个转运体亚型GAT1、GAT2和GAT3, 发现在舌部可见GAT2和GAT3的免疫反应带, GAT3仅见于含大量味蕾的轮状乳头上, GAT3和GABA免疫反应均呈阳性只见于味蕾. 结果显示味蕾存在GABA摄取系统, GABA通过GAT3摄取GABA进入味觉细胞参与味觉感受. 在中枢神经系统GAT1与重摄取位点有高的亲和力, 调节GABA的转运. GAT1(-/-)小鼠降低对酒精的厌恶和喜爱, 增加对奎宁的回避; GAT1(+/-)则显著增加对酒精和糖精的摄入, 增加对酒精的奖赏和喜好作用, 增加对酒精性饮料兴奋性的敏感性<sup>[43]</sup>. 越来越多的免疫光镜和电镜研究资料表明, GABA能神经元广泛存在于整个孤束核吻端(rostral of nucleus of solitary tract, rNST)<sup>[44-46]</sup>和臂旁核<sup>[47]</sup>, 他们形态基本一致, 多为具有Golgi中间神经元典型特征的小的卵圆形细胞. 1999年, Leonard *et al*<sup>[48]</sup>提出rNST内存在GABA能抑制性网络. Smith *et al*<sup>[49]</sup>通过在体电生理研究发现rNST内微注射GABA可导致rNST味觉神经元的自发活动及诱发活动减弱, 且这种减弱与微注射GABA间存在剂量依赖性关系; 而注射拮抗剂bicuculine增加rNST味觉神经元的反应性, 还可消除电刺激或化学刺激同侧脑岛皮层后对NST味觉神经元的抑制<sup>[50-51]</sup>. 他们进一步证实味觉皮层兴奋通过GABA抑制NST味觉传入活动、抑制NST味觉细胞的自发和诱发活动. 大鼠离体脑片全细胞记录也观察到bicuculine可使NST味觉细胞活动增强<sup>[52]</sup>. 由此推断rNST内存在一个紧张性GABA能抑制网络, NST味觉细胞持续处于紧张性GABA能抑制状态, 并且这一GABA能调制过程可能涉及A受体和B受体, 而A受体介导

的GABA能抑制可能起主导作用. GABAB受体参与调节机体钙稳态和哺乳动物T1R味觉受体活动<sup>[53]</sup>.

伏隔核壳部的吻端注射musimol促进摄食行为, 增加对正性条件和糖的喜爱; 相反, 给尾端注射则引起对负性刺激和糖、奎宁味觉刺激的强烈躲避反应和厌恶反应, 提示GABA能神经递质在伏隔核局部神经回路中调节摄食行为及味觉<sup>[54]</sup>. GABA在腹侧苍白球参与摄入欣快的正性味觉刺激, 在禁水大鼠, 腹侧苍白球注射GABAA拮抗剂bicuculline选择性增加糖精溶液的摄入<sup>[55]</sup>. 大鼠脑片记录发现应用GABA拮抗剂bicuculline可部分或全部阻断PBN神经元对GABA的反应, 推论GABA主要通过A受体作为抑制性神经递质在PBN味觉和内脏区发挥作用, B受体可能也参与一定的反应<sup>[56]</sup>. Kang *et al*<sup>[57]</sup>发现杏仁中央核注射A受体拮抗剂bicuculline, 味觉神经元的自发反应及对4种基本味觉刺激溶液的诱发反应均较前显著增高, 表明在正常情况下臂旁核的这两种反应被杏仁中央核的下行投射所抑制, 可能通过释放的内源性的GABA作用于相应受体上改变动物对味觉刺激的鉴别能力. CBM3神经元参与对不同味觉刺激拒绝摄食的过程, 免疫化学实验证实CBM3神经元表现为GABA免疫反应阳性, GABA可能在其中发挥着重要作用<sup>[58]</sup>. GAD65在中枢合成GABA中起重要作用, 用目标敲除GAD65基因, 基因敲除小鼠和野生型小鼠对4种基本味觉溶液的喜爱和厌恶无明显差别, 但基因敲除小鼠较野生型小鼠消耗较少的蔗糖和奎宁混合物; 注射miadzdam(苯二氮卓激动剂)增加野生型小鼠对100 mmol/L蔗糖的饮用, 但是基因敲除小鼠无这种反应. 结果提示GAD65产生的GABA不涉及基本味觉功能, 如简单的味觉察觉和区分, 但是更复杂的味觉信息处理过程, 如味觉混合物可口性可能由GAD65介导合成的GABA来修正<sup>[59]</sup>. Abecarnil(苯二氮卓受体激动剂)也能通过GABAA介导药物对消化行为的影响, 选择性增加味觉可口性<sup>[60]</sup>. Midazolam(镇静药)能显著增加对钠溶液的舔食次数<sup>[61]</sup>. 行为学实验强有力的证实地西洋的一个主要作用是增强机体对正性欣快味觉和食物刺激的评估, 从而表现为摄食增加<sup>[62]</sup>. 由GABAA受体作用的苯二氮卓类通过增加对酒精的味觉欣快性促进酒精摄入<sup>[63]</sup>. GABAA受体 $\alpha 1$ 无效突变降低酒精和糖精的消耗, 增加对酒精的厌恶,  $\beta 2$ 无效突变降低糖精、奎宁消耗, 对酒精无影

响<sup>[64]</sup>.

总之, 可以看出GABA在调制摄食和味觉方面发挥着重要的作用, 这种作用依中枢结构或部位的不同而有所不同, 这可能涉及更为复杂的机制. 另外, 目前尚不清楚GABA各类受体激动剂和拮抗剂的确切作用部位及各类受体间的相互作用, 这些都是值得深入研究的问题.

#### 4 参考文献

- 1 Rudolph U, Crestani F, Mohler H. GABA(A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 188-194
- 2 Simmonds MA. A site for the potentiation of GABA-mediated responses by benzodiazepines. *Nature* 1980; 284: 558-560
- 3 Kumamoto E. The pharmacology of amino-acid responses in septal neurons. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 197-259
- 4 Heck WL, Renehan WE, Schweitzer L. Redistribution and increased specificity of GABA(B) receptors during development of the rostral nucleus of the solitary tract. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19: 503-515
- 5 Baldwin BA, Ebenezer IS, De La Riva C. Effects of intracerebroventricular injection of muscimol or GABA on operant feeding in pigs. *Physiol Behav* 1990; 48: 417-421
- 6 Ebenezer IS, Baldwin BA. Effect of intracerebroventricular administration of the GABAB-receptor agonist baclofen on operant feeding in satiated pigs. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 559-562
- 7 Ebenezer IS, Pringle AK. The effect of systemic administration of baclofen on food intake in rats. *Neuropharmacology* 1992; 31: 39-42
- 8 Seoane JR, Dumont F, Girard CL, Bedard L, Matte JJ. Effects of intraventricular injections of gamma-aminobutyric acid and related substances on feeding behavior in satiated sheep. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 1296-1299
- 9 Kelly J, Rothstein J, Grossman SP. GABA and hypothalamic feeding systems. I. Topographic analysis of the effects of microinjections of muscimol. *Physiol Behav* 1979; 23: 1123-1134
- 10 Rao TL, Kokare DM, Sarkar S, Khisti RT, Chopde CT, Subhedar N. GABAergic agents prevent alpha-melanocyte stimulating hormone induced anxiety and anorexia in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 76: 417-423
- 11 Bowerly NG, Hudson AL, Price GW. GABAA and GABAB receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1987; 20: 365-383
- 12 Kelly J, Grossman SP. GABA and hypothalamic feeding systems. II. A comparison of GABA, glycine and acetylcholine agonists and their antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11: 647-652
- 13 Tsujii S, Bray GA. GABA-related feeding control in genetically obese rats. *Brain Res* 1991; 540: 48-54
- 14 Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 1988; 27: 1-39
- 15 Sutin J, McBride RL, Thalmann RH, Van Atta EL. Organization of some brainstem and limbic connections of the hypothalamus. *Pharmacol Biochem*

#### ■名词解释

1  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA): 是一种抑制性神经递质, 广泛存在于哺乳动物中枢神经系统中.

2 荷包牡丹碱(bicuculline):  $\gamma$ -氨基丁酸A受体特异性竞争性拮抗剂.

3 musimol:  $\gamma$ -氨基丁酸选择性A受体激动剂.

## ■同行评价

本文对GABA的一般情况及其在摄食和味觉的调制作用进行了详细的综述,全文文笔流畅,内容新颖,有一定的科学性和创新性和可读性,对医学基础研究有一定的指导作用。

- Behav 1975; 3: 49-59
- 16 Minano FJ, Meneses Sancho MS, Sancibrian M, Salinas P, Myers RD. GABAA receptors in the amygdala: role in feeding in fasted and satiated rats. *Brain Res* 1992; 586: 104-110
- 17 Higgs S, Barber DJ. Effects of baclofen on feeding behaviour examined in the runway. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 405-408
- 18 Patel SM, Ebenezer IS. The effects of intraperitoneal and intracerebroventricular administration of the GABAB receptor antagonist CGP 35348 on food intake in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 503: 89-93
- 19 Krolczyk G, Laskiewicz J, Sobocki J, Matyja A, Kolasinska-Kloch W, Thor PJ. The effects of baclofen on the feeding behaviour and body weight of vagally stimulated rats. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 121-131
- 20 Kandov Y, Israel Y, Kest A, Dostova I, Verasammy J, Bernal SY, Kasselman L, Bodnar RJ. GABA receptor subtype antagonists in the nucleus accumbens shell and ventral tegmental area differentially alter feeding responses induced by deprivation, glucoprivation and lipoprivation in rats. *Brain Res* 2006; 1082: 86-97
- 21 White BD, Du F, Higginbotham DA. Low dietary protein is associated with an increase in food intake and a decrease in the *in vitro* release of radiolabeled glutamate and GABA from the lateral hypothalamus. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 361-367
- 22 Houston AJ, Wong JC, Ebenezer IS. Effects of subcutaneous administration of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor agonist muscimol on water intake in water-deprived rats. *Physiol Behav* 2002; 77: 445-450
- 23 Cooper SJ, Estall LB. Behavioural pharmacology of food, water and salt intake in relation to drug actions at benzodiazepine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 5-19
- 24 Cooper SJ. Benzodiazepine mechanisms and drinking in the water-deprived rat. *Neuropharmacology* 1982; 21: 775-780
- 25 Tallman JF. Agonist and antagonist interactions at benzodiazepine receptors. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1983; 38: 21-27
- 26 Ebenezer IS, Houston AJ, Crook TJ. Systemic administration of baclofen inhibits water intake in rats. *Gen Pharmacol* 1992; 23: 375-379
- 27 Hammond DL. GABA(B) receptors: new tricks by an old dog. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 26-30
- 28 Soderpalm AH, Berridge KC. Food intake after diazepam, morphine or muscimol: microinjections in the nucleus accumbens shell. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 429-434
- 29 Davidowa H, Ziska T, Plagemann A. GABA receptor antagonists prevent abnormalities in leptin, insulin and amylin actions on paraventricular hypothalamic neurons of overweight rats. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1248-1254
- 30 Coppola JD, Horwitz BA, Hamilton J, Blevins JE, McDonald RB. Reduced feeding response to muscimol and neuropeptide Y in senescent F344 rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1492-1498
- 31 Will MJ, Franzblau EB, Kelley AE. The amygdala is critical for opioid-mediated binge eating of fat. *Neuroreport* 2004; 15: 1857-1860
- 32 Khaimova E, Kandov Y, Israel Y, Cataldo G, Hadjimarkou MM, Bodnar RJ. Opioid receptor subtype antagonists differentially alter GABA agonist-induced feeding elicited from either the nucleus accumbens shell or ventral tegmental area regions in rats. *Brain Res* 2004; 1026: 284-294
- 33 Echo JA, Lamonte N, Ackerman TF, Bodnar RJ. Alterations in food intake elicited by GABA and opioid agonists and antagonists administered into the ventral tegmental area region of rats. *Physiol Behav* 2002; 76: 107-116
- 34 Viggiano A, Monda M, Viggiano A, Fuccio F, De Luca B. Extracellular GABA in the medial hypothalamus is increased following hypocretin-1 administration. *Acta Physiol Scand* 2004; 182: 89-94
- 35 Backberg M, Ultenius C, Fritschy JM, Meister B. Cellular localization of GABA receptor alpha subunit immunoreactivity in the rat hypothalamus: relationship with neurones containing orexigenic or anorexigenic peptides. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 589-604
- 36 Harthoorn LF, Sane A, Nethe M, Van Heerikhuizen JJ. Multi-transcriptional profiling of melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons. *Cell Mol Neurobiol* 2005; 25: 1209-1223
- 37 Flier JS. AgRP in energy balance: Will the real AgRP please stand up? *Cell Metab* 2006; 3: 83-85
- 38 Obata H, Shimada K, Sakai N, Saito N. GABAergic neurotransmission in rat taste buds: immunocytochemical study for GABA and GABA transporter subtypes. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 49: 29-36
- 39 Python F, Stocker RF. Immunoreactivity against choline acetyltransferase, gamma-aminobutyric acid, histamine, octopamine, and serotonin in the larval chemosensory system of *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol* 2002; 453: 157-167
- 40 Yamamoto T, Nagai T, Shimura T, Yasoshima Y. Roles of chemical mediators in the taste system. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76: 325-348
- 41 Sharp AA, Finger TE. GABAergic modulation of primary gustatory afferent synaptic efficacy. *J Neurobiol* 2002; 52: 133-143
- 42 Lopez-Garcia JC, Bermudez-Rattoni F, Tapia R. Release of acetylcholine, gamma-aminobutyrate, dopamine and glutamate, and activity of some related enzymes, in rat gustatory neocortex. *Brain Res* 1990; 523: 100-104
- 43 Cai YQ, Cai GQ, Liu GX, Cai Q, Shi JH, Shi J, Ma SK, Sun X, Sheng ZJ, Mei ZT, Cui D, Guo L, Wang Z, Fei J. Mice with genetically altered GABA transporter subtype I (GAT1) expression show altered behavioral responses to ethanol. *J Neurosci Res* 2006
- 44 King MS. Distribution of immunoreactive GABA and glutamate receptors in the gustatory portion of the nucleus of the solitary tract in rat. *Brain Res Bull* 2003; 60: 241-254
- 45 Heck WL, Basaraba AM, Slusarczyk A, Schweitzer L. Early GABA(A) receptor clustering during the development of the rostral nucleus of the solitary tract. *J Anat* 2003; 202: 387-396
- 46 Brown M, Renehan WE, Schweitzer L. Changes in GABA-immunoreactivity during development of the rostral subdivision of the nucleus of the solitary tract. *Neuroscience* 2000; 100: 849-859
- 47 Lasiter PS, Kachele DL. Organization of GABA and GABA-transaminase containing neurons in the gustatory zone of the nucleus of the solitary tract.

- Brain Res Bull* 1988; 21: 623-636
- 48 Leonard NL, Renehan WE, Schweitzer L. Structure and function of gustatory neurons in the nucleus of the solitary tract. IV. The morphology and synaptology of GABA-immunoreactive terminals. *Neuroscience* 1999; 92: 151-162
- 49 Smith DV, Li CS. GABA-mediated corticofugal inhibition of taste-responsive neurons in the nucleus of the solitary tract. *Brain Res* 2000; 858: 408-415
- 50 Smith DV, Li CS. Tonic GABAergic inhibition of taste-responsive neurons in the nucleus of the solitary tract. *Chem Senses* 1998; 23: 159-169
- 51 Smith DV, Liu H, Vogt MB. Neural coding of aversive and appetitive gustatory stimuli: interactions in the hamster brain stem. *Physiol Behav* 1994; 56: 1189-1196
- 52 Wang L, Bradley RM. Influence of GABA on neurons of the gustatory zone of the rat nucleus of the solitary tract. *Brain Res* 1993; 616: 144-153
- 53 Wang M, Yao Y, Kuang D, Hampson DR. Activation of family C G-protein-coupled receptors by the tripeptide glutathione. *J Biol Chem* 2006; 281: 8864-8870
- 54 Reynolds SM, Berridge KC. Positive and negative motivation in nucleus accumbens shell: bivalent rostrocaudal gradients for GABA-elicited eating, taste "liking"/"disliking" reactions, place preference/avoidance, and fear. *J Neurosci* 2002; 22: 7308-7320
- 55 Shimura T, Imaoka H, Yamamoto T. Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1596-1604
- 56 Kobashi M, Bradley RM. Effects of GABA on neurons of the gustatory and visceral zones of the parabrachial nucleus in rats. *Brain Res* 1998; 799: 323-328
- 57 Kang Y, Yan J, Huang T. Microinjection of bicuculline into the central nucleus of the amygdala alters gustatory responses of the rat parabrachial nucleus. *Brain Res* 2004; 1028: 39-47
- 58 Narusuye K, Kinugawa A, Nagahama T. Responses of cerebral GABA-containing CBM neuron to taste stimulation with seaweed extracts in *Aplysia kurodai*. *J Neurobiol* 2005; 65: 146-156
- 59 Shimura T, Watanabe U, Yanagawa Y, Yamamoto T. Altered taste function in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamate decarboxylase. *Neurosci Lett* 2004; 356: 171-174
- 60 Cooper SJ, Ridley ET. Abecarnil and palatability: taste reactivity in normal ingestion in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 517-523
- 61 Cooper SJ, Higgs S. Benzodiazepine effects on licking responses for sodium chloride solutions in water-deprived male rats. *Physiol Behav* 2005; 85: 252-258
- 62 Cooper SJ. Palatability-dependent appetite and benzodiazepines: new directions from the pharmacology of GABA(A) receptor subtypes. *Appetite* 2005; 44: 133-150
- 63 Soderpalm AH, Hansen S. Benzodiazepines enhance the consumption and palatability of alcohol in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 137: 215-222
- 64 Blednov YA, Walker D, Alva H, Creech K, Findlay G, Harris RA. GABAA receptor alpha 1 and beta 2 subunit null mutant mice: behavioral responses to ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 854-863

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会

本刊讯 全国胃黏膜癌前病变与癌前疾病诊治研讨会将于2006年秋季在重庆举行, 现将征文通知公布如下:

### 1 稿件要求及截稿日期

全文及摘要800字(附软盘), 2006-07-15截稿。

### 2 联系方式

重庆市第三军医大学西南医院消化科赵晶京收(邮编: 400038); E-mail: zhaojingjing-1@sina.com.