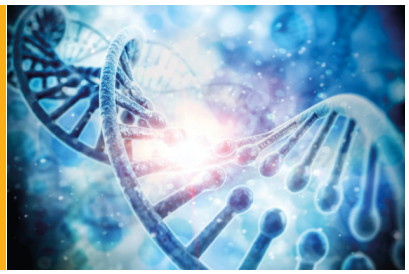
生命科学与新药探索
LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY



GABA 能信号在肿瘤中的作用机制及其靶向干预策略研究进展

霍奕枫[1]，来茂德[1,2*]，张丹丹[2**]

（1. 中国药科大学基础医学与临床药学学院，江苏 南京 211198；2. 浙江大学医学院病理学与病理生理学系，浙江 杭州 310058）

[摘要] γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）是神经系统中重要的抑制性神经递质，不仅参与调控正常生理功能，还与多种疾病的发生发展相关，在结直肠癌、肺癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤中扮演重要角色。肿瘤自身或机体其他细胞的 GABA 代谢紊乱可导致 GABA 浓度改变，进而直接作用于肿瘤细胞，或通过影响肿瘤微环境及免疫细胞间接调控肿瘤进程。研究表明，通过激活 GABA 的 A 型受体（$GABA_AR$）或 B 型受体（$GABA_BR$），GABA 可影响钙离子通路、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）通路、cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein，CREB）通路、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）/CREB 通路、核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）通路、Wnt/β-catenin 通路等关键信号通路，最终发挥促癌或抑癌的作用。干预 GABA 能信号已成为癌症治疗领域一个有潜力的新方向。综述了 GABA 能信号在肿瘤中的作用机制及其靶向干预策略的研究进展，以期为抗肿瘤新药研发提供思路与参考。

[关键词] γ-氨基丁酸；肿瘤微环境；信号转导；靶向治疗；免疫调节

[中图分类号] R979.1　　**[文献标志码]** A　　**[文章编号]** 1001-5094（2026）03-0246-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202412050225

Advances in Research on the Mechanisms of GABAergic Signaling in Tumors and Its Targeted Intervention Strategies

HUO Yifeng[1], LAI Maode[1,2], ZHANG Dandan[2]

(1. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Department of Pathology and Pathophysiology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] γ-Aminobutyric acid (GABA) is an important inhibitory neurotransmitter in the nervous system. It not only participates in regulating normal physiological functions but is also associated with the pathogenesis of various diseases, and plays a significant role in multiple tumors, including colorectal cancer, lung cancer, breast cancer, and melanoma. Disorders of GABA metabolism in tumor cells or other cells of the body can lead to alterations in GABA concentration, thereby directly affecting tumor cells, or indirectly regulating tumor progression by affecting the tumor microenvironment and immune cell activity. Studies have shown that by activating GABA type A receptors ($GABA_AR$) or type B receptors ($GABA_BR$), GABA influences key signaling pathways such as calcium pathway, phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) pathway, cAMP response element-binding protein (CREB) pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)/CREB pathway, nuclear factor κB (NF-κB) pathway, and Wnt/β-catenin pathway, ultimately exerting pro-tumorigenic or anti-tumorigenic effects. Intervention in GABAergic signaling pathway has emerged as a promising new direction in the field of cancer therapy. This review summarizes the advances in research on the mechanisms of GABAergic signaling in tumors and its targeted intervention strategies, aiming to provide insights and references for the development of novel anti-tumor drugs.

[Key words] γ-aminobutyric acid; tumor microenvironment; signal transduction; targeted therapy; immunomodulation

长期以来，研究人员对神经系统调控肿瘤的认　知主要集中于宏观层面，侧重于系统水平上神经系

接受日期： 2025-04-25

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（No. 32270656）；浙江省自然科学基金探索项目（No. LY21H160027）

***通信作者：** 来茂德，教授　　**研究方向：** 肿瘤病理学，数字病理学与人工智能　　**E-mail：** lmd@zju.edu.cn

****通信作者：** 张丹丹，副教授　　**研究方向：** 复杂疾病遗传学　　**E-mail：** dandanz@zju.edu.cn

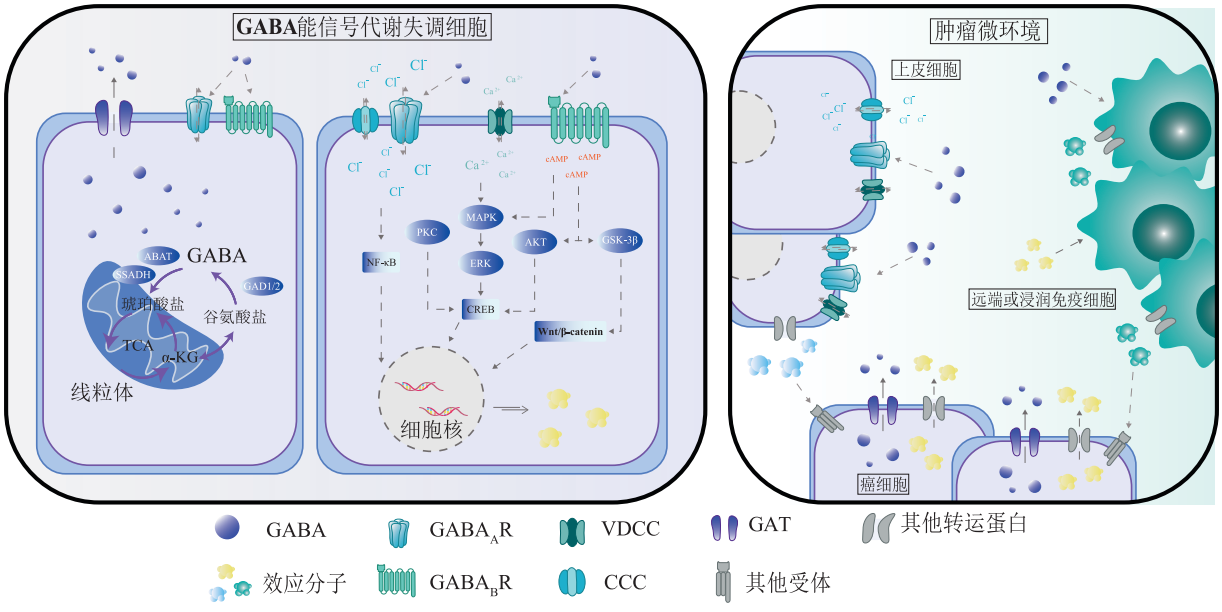
统对肿瘤的影响；近年来，这一认知逐渐扩展至肿瘤局部，包括肿瘤微环境及其细胞生物学改变，肿瘤细胞与神经末梢及神经递质间的相互作用也开始受到广泛关注。研究表明，多种肿瘤中神经末梢密度显著增加，并可通过多种机制与肿瘤细胞建立复杂联系，进而通过改变肿瘤微环境调控肿瘤增殖和转移过程[1-6]；神经递质在此过程中发挥着重要作用[7]，其中，γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）及其相关基因广泛参与多种肿瘤的发生与发展。

在哺乳动物体内，GABA 最初被发现是一种介导中枢神经系统抑制性神经活动的重要神经递质[8]。在阿尔茨海默病[9]、帕金森病[10]、抑郁症[11]等多种神经与精神疾病中，GABA 合成、分解与分泌过程中的关键蛋白及其受体被视为重要研究靶点，有助于揭示疾病病理机制并开发相应治疗策略。随着研究深入，研究人员发现 GABA 及其受体广泛分布于中枢神经系统以外的多种器官，并在激素分泌、心血管功能[12]、免疫反应[13]、胃肠道运动[14-15]等生理过程中发挥调控作用。此外，GABA 能信号紊乱在多种肿瘤及肿瘤微环境中被发现，且 GABA 在结直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺导管癌和皮肤黑色素瘤等肿瘤的间质微环境中也广泛存在。同时，编码控制 GABA 合成的谷氨酸脱羧酶（glutamate decarboxylase，GAD）1/2、GABA 转运体等蛋白的关键基因，以及编码各型 GABA 受体的基因，其表达也发生显著变化。这些发现揭示了 GABA 能信号相关基因表达改变与肿瘤之间的复杂关系，提示 GABA 在癌症中的重要作用。其机制的阐明将进一步加深学界对肿瘤发生发展的理解，针对 GABA 能信号的干预策略在恶性肿瘤治疗中具有重要的潜在应用价值。

本文将着重探讨 GABA 能信号在不同类型癌症中的作用，并分析其不同作用背后可能存在的共性规律。

1 GABA 能系统的药理学性质及其在癌症中的改变

细胞内的 GABA 代谢主要依赖于经典的 GABA 支路（GABA shunt，见图 1）。在中枢神经系统中，GAD1/2 催化谷氨酸脱羧生成 GABA，而胞内的 GABA 可被 4-氨基丁酸氨基转移酶（4-aminobutyrate aminotransferase，ABAT）催化分解为琥珀酸半醛。GABA 能神经元中，突触前膜储存的 GABA 被释放至突触间隙，作用于突触后膜的各型 GABA 受体，从而发挥相应的生物学效应。



GABA：γ-氨基丁酸；ABAT：4-氨基丁酸氨基转移酶；GAD1/2：谷氨酸脱羧酶 1/2；TCA：三羧酸循环；α-KG：α-酮戊二酸；SSADH：琥珀酸半醛脱氢酶；AKT：蛋白激酶 B；CREB：cAMP 反应元件结合蛋白；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；ERK：细胞外信号调节激酶；PKC：蛋白激酶 C；NF-κB：核因子 κB；GSK-3β：糖原合成酶激酶-3β；β-catenin：β-连环蛋白；GABA$_A$R：γ-氨基丁酸 A 型受体；GABA$_B$R：γ-氨基丁酸 B 型受体；CCC：阳离子-氯共转运蛋白；VDCC：电压门控钙通道；GAT：GABA 转运蛋白

图 1 GABA 信号通路及其在癌症中的分子机制

GABA 受体根据功能可分为 G 蛋白偶联受体和配体门控的氯离子通道两大类。GABA 的 B 型受体（GABA$_B$R）为 G 蛋白偶联受体，其在激活后可通过 G 蛋白调节腺苷酸环化酶、钾离子通道和钙离子通道。配体门控的氯离子通道包括 GABA 的 A 型受体（GABA$_A$R）和 C 型受体（GABA$_C$R）两类。

$GABA_AR$ 由 5 个亚基组成，经典构型为由 2 个 α 亚基、2 个 β 亚基和 1 个调节亚基交替排列形成的中空氯离子通道；而 $GABA_CR$ 则是由 ρ1、ρ2 和 ρ3 亚基组成的同源五聚体。此外，各型 GABA 受体可与其他离子通道共定位于脂筏，调节胞内离子浓度，从而发挥不同的生理功能。

与中枢神经系统中 GABA 能神经元的作用方式不同，GABA 在肿瘤中的作用方式更加多样。正常生理状态下，GAD1/2 广泛表达于结肠、肝脏、骨髓、肾上腺等多种组织，其合成的 GABA 主要通过旁分泌、自分泌或内分泌的方式调控机体功能，如胰岛素分泌和胃肠道蠕动等。此外，GABA 还参与非酒精性脂肪肝、糖尿病及多种癌症等疾病的发生发展。在多种癌症中可观察到 GAD1/2 或 ABAT 的表达发生改变[16−20]，提示 GABA 合成与分解代谢活性及其分泌水平的变化可能是 GABA 在病理状态下作用于肿瘤的关键环节之一。另有研究指出，在应对多种压力时，GABA 可通过转化为琥珀酸并代偿性进入三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA cycle），进而参与癌细胞的能量代谢[21]。此外，研究还表明在癌细胞中，GABA 可作为琥珀酸的储存分子，参与谷氨酸-GABA-琥珀酸代谢循环，协助癌细胞适应环境[22]。

2 GABA 能信号系统紊乱影响肿瘤细胞增殖和侵袭迁移

在多种癌症的研究中，给予细胞或实验动物不同剂量的 GABA 处理均能显示出显著的生物学效应，然而这些效应在不同肿瘤类型中存在差异。例如在胰腺导管癌中，GABA 处理可显示出与吉西他滨（gemcitabine）类似的增殖抑制作用。而在另一项关于胰腺癌的研究中，GABA 通过调控环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate，cAMP）/cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein，CREB）、磷酸化蛋白激酶 B（phosphorylated protein kinase B，p-AKT）、p-Src、磷酸化细胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase，p-ERK）等信号分子，抑制基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）2 和 MMP9 的表达，并促进 Caspase-3 剪切体的生成，从而逆转癌细胞对吉西他滨的耐药性[23]。在头颈部鳞状细胞癌中，GABA 可通过逆转顺铂诱导的细胞凋亡和细胞周期阻滞，促进细胞增殖[24]。这些研究表明，GABA 在癌症中具有重要的生物学效应。

在正常生理状态下，GABA 作为一种可发挥内分泌作用的小分子水溶性代谢物，其浓度通常保持恒定或呈规律性波动，以维持机体稳态。在肿瘤发生发展的过程中，常可检测到局部或广泛的 GABA 信号失衡，这可能与肿瘤进展密切相关。例如，在 1 型神经纤维瘤患者中，其枕叶皮质和额叶视觉区域的 GABA 浓度降低[25]。在中枢神经系统之外，也同样存在 GABA 浓度失衡的现象。通常，肿瘤细胞可通过 GABA 转运体将 GABA 分泌至胞外，继而通过自分泌或旁分泌方式作用于自身或邻近细胞。除了肿瘤细胞自身代谢酶表达改变所导致的 GABA 水平异常外，GABA 还可能来源于肠道微生物[26−27]或肠道神经元[28]的合成与分泌。此外，中枢神经系统 GABA 代谢的失调也可能间接影响肿瘤进程。例如在小鼠 AOM/DSS 模型中，睡眠剥夺可引起脑内 GABA 合成增加，进而促进结直肠癌细胞的增殖[29]。

在多种癌症中，GABA 代谢紊乱主要归因于 GAD1/2 或 ABAT 的表达改变。在头颈部鳞状细胞癌中，GAD1 表达上调可促进 GABA 合成进而通过作用于 $GABA_BR$ 发挥促癌作用[20]。在非小细胞肺癌中，GAD1 的上调以类似的方式表现出促癌表型[16]。研究证实，GAD1 上调可通过抑制糖原合成酶激酶（glycogen synthase kinase，GSK）-3β 的磷酸化，进而激活 Wnt/β-catenin 信号通路，介导促癌作用[16, 20]。而在乳腺癌中，ABAT 的缺失也致使 GABA 积聚并持续激活受体，最终促进癌细胞的增殖和迁移[30]。在 GABA 的代谢过程中，除了直接催化酶 GAD1/2 和 ABAT 外，其他上游合成酶的表达变化同样可能影响其浓度。在乳腺癌中，谷氨酸丙酮酸转氨酶 2（glutamic-pyruvic transaminase 2，GPT2）表达上调，催化丙氨酸和 α-酮戊二酸转化为丙酮酸和谷氨酸，从而增加 GABA 的合成，最终促进乳腺癌转移[31]。在醛脱氢酶 1 家族成员 A3（aldehyde dehydrogenase 1 family member A3，ALDH1A3）表达上调的乳腺癌中，GABA 代谢通路成为主要的异常通路，促进了乳腺癌的转移[32]。

总之，GABA 能信号分子及其相关基因在肿瘤中的表达变化，揭示了 GABA 在肿瘤发生和发展中的复杂作用，也提示其作为潜在治疗靶点的可能性。

3 GABA 能信号改变肿瘤微环境与影响免疫行为

在不同肿瘤中，GABA 各型受体的表达存在显著差异，这表明 GABA 可能通过激活不同的信号通路，在各类肿瘤中介导特异性的生物学效应。对于某些特定肿瘤，GABA 主要通过调控细胞因子表达

影响肿瘤微环境与免疫细胞功能，从而间接调节肿瘤进展（见图1）。例如，GABA可促进肺腺癌细胞分泌细胞因子，从而调节巨噬细胞极化和血管新生，最终促进肿瘤细胞增殖[17]。在头颈部鳞状细胞癌中，GABA通过*GABBR1*基因/ERK/Ca^{2+}轴促进M2型巨噬细胞极化，从而促进肿瘤侵袭与进展[20]。

除对肿瘤细胞的直接刺激作用外，GABA还可通过分泌至肿瘤微环境中影响邻近细胞功能，或经循环系统调节机体免疫反应，进而间接调控肿瘤生物学进程（见图1）。在新生黑色素瘤细胞中异常积累的GABA并未直接发挥自分泌效应，而是通过囊泡靶向递送至黑色素瘤细胞与角质细胞间的类突触结构，进而特异性作用于邻近角质细胞并诱导其重编程；这些重塑后的角质细胞随后促进黑色素瘤细胞增殖[18]。以往关于GABA对肿瘤影响的研究多集中于非特异性的自分泌和旁分泌机制，而Tagore等[18]关于黑色素瘤的研究首次提出肿瘤微环境中存在类突触结构的概念。此类结构通过提高胞外局部GABA浓度，实现GABA的空间特异性分泌与靶向刺激，从而显著促进肿瘤进展。尽管目前尚无明确证据表明类似结构或作用方式是否存在于其他类型肿瘤中，但该发现提示类突触结构或可作为潜在的靶向治疗靶点，为癌症治疗提供新策略。

事实上，GABA代谢的改变并不局限于肿瘤细胞本身。与肿瘤微环境中其他细胞相比，髓系与淋巴系免疫细胞普遍表达保守的GABA能信号相关基因[33]，这意味着免疫细胞不仅可通过GABA的自分泌作用调节自身功能，还可能受到来自肿瘤细胞或其他细胞的GABA刺激（见图1）。例如，GABA可影响自然杀伤细胞的效应功能，并调节其与树突状细胞的相互作用[34]。此外，GABA作为辅助性T细胞17（T helper 17 cell，Th17）和诱导性调节性T细胞（induced T regulatory cell，iTreg）中含量丰富的代谢物之一，可通过两种途径调控其分化：一是通过进入TCA循环影响Th17分化；二是通过自分泌方式调控iTreg分化[35]。值得注意的是，癌症的发生与感染或自身免疫疾病存在相似性，均会引发机体免疫应答，其中B细胞的作用尤为显著。例如，在小鼠模型中，皮下接种MC38细胞可诱导B细胞分泌GABA，进而作用于$CD8^+$ T细胞，限制其细胞毒性功能，并诱导抗炎性肿瘤相关巨噬细胞的形成，从而抑制抗肿瘤免疫反应[36]。综上，B细胞来源的GABA对免疫细胞的广泛影响，为进一步探索其在肿瘤免疫调控中的作用提供了新思路。大量研究也表明，机体免疫反应在肿瘤进展中起着至关重要的作用，而GABA正是其中的关键调节因子。不仅如此，GABA转运体还可通过调控甜菜碱/*S*-腺苷甲硫氨酸/次黄嘌呤代谢通路，影响转录因子锌指蛋白354C（zinc finger protein 354C，ZNF354C）的甲基化，抑制炎症小体的活化，并提高胞内氧化磷酸化水平，从而影响M1型巨噬细胞的白细胞介素（interleukin，IL）-1β生成[37]。

以上研究揭示了GABA来源的多样性，表明肿瘤中GABA水平的变化可能通过多种途径影响肿瘤细胞；适当的抗GABA干预或可通过抑制多个靶点发挥显著的抗癌作用。

4 GABA能信号影响癌症的可能机制

4.1 受体依赖性的GABA信号作用机制

GABA对肿瘤的作用与其激活的受体类型密切相关。传统观点认为，GABA激活$GABA_AR$通常会促进肿瘤生长和转移，而激活$GABA_BR$则具有抑制作用[38]。然而，许多研究表明，GABA的作用并不总是遵循上述规律。事实上，无论是激活$GABA_AR$还是$GABA_BR$，均可能表现出显著的促癌表型。部分研究显示，GABA处理或特定GABA受体亚基的表达水平上调，反而能抑制胰腺导管癌或结直肠癌细胞的增殖和迁移。这种看似矛盾的现象提示了GABA作用机制的复杂性，说明其最终效应可能取决于细胞内受到影响的具体信号通路。

研究表明，GABA刺激可调控多种信号通路；其中CREB的磷酸化是一个关键环节，该过程由蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）、钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶（Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase，CaMK）、蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等多种激酶介导，是GABA信号调节的重要机制之一。例如，在胰腺导管癌中，GABA可能通过$GABA_BR$/cAMP轴激活AKT/CREB或MAPK/ERK/CREB通路[23]；而在结直肠癌中，则依赖$GABA_BR$/cAMP/ERK轴调控CREB磷酸化[19]。类似地，$GABA_AR$的激活可通过调节胞内Ca^{2+}水平发挥作用。在乳腺癌中，GABA信号可促进$GABA_AR$介导的Ca^{2+}内流，进而激活PKC并促进CREB的磷酸化[31]。此外，GABA还被报道在胰腺导管癌和肺腺癌中影响核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）通路[17, 39]。同样，GSK3β和Wnt/β-catenin通路也是GABA调控的常见信号通路之一[16,20]。

值得注意的是，Ca^{2+}作为$GABA_AR$下游的重要介质，在GABA信号转导过程中发挥关键作用。多项研究证实，Ca^{2+}作为第二信使广泛参与GABA下

游信号转导[18, 20, 30−31, 36]。根据经典的 GABA 受体药理学研究，$GABA_AR$ 为配体门控的氯离子通道，其介导的氯离子流方向和强度受阳离子-氯共转运蛋白（cation-chloride co-transporter，CCC）调控。此外，$GABA_AR$ 与钾离子通道或电压门控钙离子通道共定位于脂筏，共同维持膜电位稳态，并影响胞内钾、钙离子浓度。Ca^{2+}可通过激活 CaMK 和 PI3K 等途径，直接或间接地调控 AKT/CREB、MAPK/ERK/CREB、NF-κB 及 Wnt/β-catenin 等多条信号通路。总之，Ca^{2+}作为 $GABA_AR$ 的直接下游信号，能够调控多条信号通路，并可能是其关键的效应分子。

在神经系统中，GABA 受体类型对其电生理活动至关重要；然而在肿瘤中，GABA 的作用具有肿瘤特异性，并不完全取决于激活的受体类型。这种差异可能源于受体亚基组成、表达水平以及其他相关基因表达的不同。例如，当 $GABA_AR$ 与 Na^+-K^+-Cl^-共转运体或 K^+-Cl^-共转运体偶联时，可分别介导外向或内向的氯离子流，从而导致细胞膜电位和胞内离子环境发生不同变化，最终对细胞功能产生不同的影响[40]。而作为一种 G 蛋白偶联受体，$GABA_BR$ 的下游效应则取决于其偶联的 G 蛋白亚型，不同类型的 G 蛋白决定了其具体的信号传导机制。此外，下游信号通路中相关分子的表达差异，以及不同细胞类型中该信号通路激活状态的变化，均会显著影响 GABA 刺激后细胞功能的变化。值得注意的是，作为一种代谢物，GABA 不仅通过分子生物学途径调节细胞功能，还能在多种酶的作用下与 TCA 循环中的中间产物相互转化，从而影响细胞的能量代谢。同时，GABA 还可能通过非分泌途径调节细胞功能。因此，细胞功能的最终改变是多种因素共同作用的结果。

4.2 非受体依赖性的 GABA 信号作用机制

当前研究普遍认为，GABA 信号通路的核心机制在于 GABA 与其受体之间的特异性结合。然而，研究也揭示了不依赖于此类受体-配体相互作用的非经典 GABA 信号通路。

在胰腺导管癌中，Jiang 等[39]的研究发现了一种新的 GABA 非依赖性信号通路，该信号通路中，$GABA_AR$ π 亚基（GABRP）即使未与 GABA 结合，也可通过脂筏与钾钙激活通道亚家族 N 成员 4（potassium calcium-activated channel subfamily N member 4，KCNN4）共定位并相互作用，从而促进钙离子内流。该过程能激活 NF-κB 信号通路，并通过上调 C-X-C 基序趋化因子配体 5（C-X-C motif chemokine ligand 5，CXCL5）和 C-C 基序趋化因子配体 20（C-C motif chemokine ligand 20，CCL20）的表达来招募巨噬细胞，进而发挥促癌作用。此外，在肝细胞癌中，有研究表明由醛脱氢酶 9 家族成员 A1（aldehyde dehydrogenase 9 family member A1，ALDH9A1）合成的 GABA 可通过溶质载体家族 6 成员 12（solute carrier family 6 member 12，SLC6A12）进入细胞，并直接结合 β-catenin，阻断其磷酸化与降解，从而持续激活 Wnt/β-catenin 信号通路，促进肝细胞癌的转移[41]。这些发现提示，非经典 GABA 信号可激活多条通路，并通过不同机制介导肿瘤的发生与进展，进一步揭示了 GABA 能信号在肿瘤中的复杂性。

GABA 通过其受体介导的跨膜信号转导，以及协同调控细胞内外的离子梯度动态平衡，展现出多层次、复杂的调控特性。受体依赖性机制仍是该研究领域的核心方向，其涉及的信号通路交互已得到充分验证；近年来 GABA 的非受体依赖性效应也逐渐受到广泛关注。研究表明，在肿瘤中此类非受体依赖的作用同样具有重要生物学意义[39,41-42]。该领域的研究深度与广度仍有待拓展，相关机制的进一步解析有望为肿瘤治疗提供新的干预视角。

5 干预 GABA 能信号在癌症治疗中的应用前景

关于 GABA 在肿瘤中的作用及其具体机制，目前仍存在争议，其促瘤或抑瘤效应的具体调控机制尚未完全明确。尽管如此，针对 GABA 及其受体的应用研究已取得一定进展。例如，研究人员开发了一种基于萘二酰亚胺（naphthalene diimide，NDI）衍生物的荧光有机纳米颗粒，该纳米颗粒能够特异性靶向 $GABA_AR$ 并作为药物载体，展现出癌症治疗潜力[43]。该策略主要基于肿瘤中 GABA 受体的表达特征；然而，在 GABA 的合成、分解、转运以及受体-配体结合等多个环节中，仍存在不少可作为潜在干预靶点的关键蛋白。

GABA 作为最早在中枢神经系统中发现的重要神经递质，其相关药物的研发最初集中于中枢神经系统疾病领域。例如，丙戊酸钠和加巴喷丁可促进 GABA 合成，氨己烯酸通过抑制 GABA 降解来提高其水平，而替加滨等 GABA 转运体抑制剂则通过阻断 GABA 重摄取来提高突触间隙 GABA 浓度。值得注意的是，部分调节 GABA 代谢的药物也可能在中枢神经系统外影响 GABA 信号。目前，一项探索 GAD 免疫疗法联合 GABA 治疗 1 型糖尿病的Ⅰ期临床试验（NCT02002130）结果显示，GABA/GAD 联合治疗组受试者的空腹及餐后胰高血糖素水平有

所降低；由于该试验中 GABA 剂量较低，研究者推测更高剂量或长效 GABA 制剂可能在 1 型糖尿病治疗中具有更大潜力[44]。

近年来，部分已用于中枢神经系统疾病的 GABA 相关临床药物及处于临床前试验阶段的化合物，显示出 GABA 能药物作为新型抗癌药物的潜力，为肿瘤临床治疗提供了新思路。早期临床试验表明，丙戊酸可提高正常人和生长抑素瘤患者血浆中的 GABA 浓度，并抑制生长抑素分泌[45]。除了通过干预代谢酶和转运体发挥作用外，许多结构各异的化合物能靶向 GABA 受体的不同结合位点，从而以不同方式影响受体功能。$GABA_AR$ 上已知的成药位点包括：位于 α-β 交界面的 GABA 结合位点、位于 α-γ 交界面的苯二氮䓬类结合位点、跨膜区的巴比妥结合位点，以及对乙醇、神经类固醇[46]和麻醉剂[47]具有高亲和力的结合位点。在癌症研究中，激活肿瘤细胞的 GABA 受体已被证实可抵抗肿瘤细胞对顺铂、吉西他滨及抗 PD-L1 疗法的耐药性[16,23-24]。此外，大量研究探讨了 GABA 刺激与肿瘤恶性表型之间的关联，提示调节 GABA 受体活性可能在癌症治疗中具有重要意义。例如，丙泊酚及其结构类似物环泊酚（ciprofol）可通过结合 $GABA_AR$ 抑制结直肠癌细胞增殖[48]；临床前研究也显示，$GABA_AR$ 新型激动剂 AM-101 能增强放疗对肺腺癌脑转移的疗效[49]。不仅是 $GABA_AR$，$GABA_BR$ 的激活或抑制也在癌症治疗中发挥重要作用。尽管 $GABA_BR$ 的药理学性质尚未完全阐明，但已发现多种靶向其 GABA 结合位点的激动剂、竞争性拮抗剂和变构调节剂，如巴氯芬和沙氯芬[50]。研究表明，在非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌等肿瘤中，使用此类化合物特异性调控 $GABA_BR$ 活性可影响疾病进展[16, 19–20]。此外，某些天然提取物（如小檗碱[51]）也被发现能激活细胞中的 GABA 受体。

上述结果提示，干预 GABA 能信号在癌症治疗中具有潜力，并表明已用于中枢神经系统疾病的 GABA 靶向药物在肿瘤治疗中可能具有转化前景。无论干预 GABA 能信号的药物其结构或来源如何，在明确不同癌症中 GABA 通路特征的基础上，针对特定肿瘤进行合理的药物结构改造，将有助于优化其药理学与药代动力学性质，从而提升治疗效能。

6 结语与展望

在人类中，GABA 是最早在中枢神经系统中被发现的神经递质，大量研究已阐明其在维持神经系统正常生理功能及相关疾病发生发展中的作用与机制。随着研究不断揭示 GABA 能信号相关基因在胰岛细胞、结肠细胞、免疫细胞等多种细胞中的广泛表达，其在非神经系统疾病，尤其是肿瘤中的作用也日益受到关注。

作为一种广泛分布且可作用于多种靶细胞的信号分子，GABA 在癌症中的潜在作用已得到广泛研究。现有证据表明，GABA 在胰腺导管癌、乳腺癌、结直肠癌、头颈部鳞状细胞癌等癌症中具有特异性作用，其作用机制涉及 AKT/CREB、MAPK/ERK/CREB、NF-κB、Wnt/β-catenin 等信号通路，并涵盖细胞因子分泌与能量代谢等多个层面。然而，GABA 在癌症中的具体效应与分子机制仍存在争议，有待更深入的探索。

研究发现，结直肠癌的放化疗可诱导小肠 $GABA_AR$ 表达上调，而敲低 GABRA1 能在不降低肿瘤对放化疗敏感性的前提下，保护肠道细胞免受放化疗引起的 P53 依赖性凋亡，延长动物生存时间[52]。这提示 GABA 的作用具有多面性。GABA 作用机制复杂，已知涉及代谢、免疫与电生理等方面的单一或协同作用。GABA 受体组成的多样性意味着其功能具有空间特异性，特别是 $GABA_AR$ 不仅可能呈现经典的 α2β2γ 型五聚体，还可能因亚基表达差异形成非经典构型，从而形成新的小分子结合位点，进一步增加了信号调控的复杂性[53]。此外，研究还表明，$GABA_AR$ 在细胞膜上的动态分布可能受到 $GABA_AR$ 相关蛋白（GABA type A receptor-associated protein，GABARAP）的影响[54]。总之，这种复杂现象部分归因于受体组成的多样性以及作用机制的复杂性。

GABA 作用的广泛性既带来了机遇，也构成了挑战，这对 GABA 靶向疗法的开发提出了双重考量。一方面，其多通路作用特点使得单一药物可能同时干预多个靶点，从而增强治疗效果；另一方面，也可能导致更广泛的副作用。因此，GABA 靶向疗法的方案设计、适应证选择与人群筛选，均有赖于对其下游信号通路及作用机制的深入解析。进一步开展 GABA 的药理学与分子生物学研究，不仅有助于阐明其在肿瘤中的功能，也为肿瘤研究提供了新的视角，深化对肿瘤发生发展的理解。在此基础上推进靶向 GABA 能信号的新型疗法开发，有望为肿瘤治疗开辟新的途径。

[参考文献]

[1] Amit M, Takahashi H, Dragomir M P, *et al*. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer[J]. *Nature*,

2020, 578(7795): 449−454.
[2] Cervantes-Villagrana R D, Albores-García D, Cervantes-Villagrana A R, *et al*. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 99.
[3] Mauffrey P, Tchitchek N, Barroca V, *et al*. Progenitors from the central nervous system drive neurogenesis in cancer[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 672−678.
[4] Monje M, Borniger J C, D'Silva N J, *et al*. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 219−222.
[5] Silverman D A, Martinez V K, Dougherty P M, *et al*. Cancer-associated neurogenesis and nerve-cancer cross-talk[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(6): 1431−1440.
[6] Zahalka A H, Frenette P S. Nerves in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 143−157.
[7] Jiang S H, Hu L P, Wang X, *et al*. Neurotransmitters: emerging targets in cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(3): 503−515.
[8] Klionsky D J, Abdel-Aziz A K, Abdelfatah S, *et al*. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)[1][J]. *Autophagy*, 2021, 17(1): 1−382.
[9] Jo S, Yarishkin O, Hwang Y J, *et al*. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 886−896.
[10] Abe Y, Yagishita S, Sano H, *et al*. Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101208.
[11] Duman R S, Sanacora G, Krystal J H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments[J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 75−90.
[12] Wang J, Zhang H, Yuan H, *et al*. Prophylactic supplementation with *Lactobacillus reuteri* or its metabolite GABA protects against acute ischemic cardiac injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(18): e2307233.
[13] Bhandage A K, Barragan A. GABAergic signaling by cells of the immune system: more the rule than the exception[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15): 5667−5679.
[14] Lidums I, Lehmann A, Checklin H, *et al*. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABAB agonist baclofen in normal subjects[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 7−13.
[15] Lehmann A, Antonsson M, Bremner-Danielsen M, *et al*. Activation of the GABA(B) receptor inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(5): 1147−1154.
[16] Huang D, Wang Y, Thompson J W, *et al*. Cancer-cell-derived GABA promotes β -catenin-mediated tumour growth and immunosuppression[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 230−241.
[17] Dong Y, Wang G, Nie D, *et al*. Tumor-derived GABA promotes lung cancer progression by influencing TAMs polarization and neovascularization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111217.
[18] Tagore M, Hergenreder E, Perlee S C, *et al*. GABA regulates electrical activity and tumor initiation in melanoma[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(10): 2270−2291.
[19] An J, Seok H, Ha E M. GABA-producing *Lactobacillus plantarum* inhibits metastatic properties and induces apoptosis of 5-FU-resistant colorectal cancer cells *via* $GABA_B$ receptor signaling[J]. *J Microbiol*, 2021, 59(2): 202−216.
[20] Dou Z, Li M, Shen Z, *et al*. GAD1-mediated GABA elicits aggressive characteristics of human oral cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 681: 80−89.
[21] Zhang C, Quinones A, Le A. Metabolic reservoir cycles in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 180−188.
[22] Hoang G, Zhang C, Attarwala N, *et al*. Uncovering metabolic reservoir cycles in MYC-transformed lymphoma B cells using stable isotope resolved metabolomics[J]. *Anal Biochem*, 2021, 632: 114206.
[23] Banerjee J, Al-Wadei H A, Al-Wadei M H, *et al*. Differential modulation of nicotine-induced gemcitabine resistance by GABA receptor agonists in pancreatic cancer cell xenografts and *in vitro*[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 725.
[24] Luo K, Zhao X, Shan Y, *et al*. GABA regulates the proliferation and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma cells by promoting the expression of CCND2 and BCL2L1[J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122191.
[25] Violante I R, Patricio M, Bernardino I, *et al*. GABA deficiency in NF1: a multimodal [11C]-flumazenil and spectroscopy study [J]. *Neurology*, 2016, 87(9): 897−904.
[26] Keane J M, Fernandes P, Kratz F, *et al*. Interplay between microbial-derived GABA and host GABA receptor signaling collectively influence the tumorigenic function of GABA in colon cancer[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2024, 12(4): e1226.
[27] Kong C, Liang L, Liu G, *et al*. Integrated metagenomic and metabolomic analysis reveals distinct gut-microbiome-derived phenotypes in early-onset colorectal cancer[J]. *Gut*, 2023, 72 (6): 1129−1142.
[28] Yu H, Qin X K, Yin K W, *et al*. EphB6 deficiency in intestinal neurons promotes tumor growth in colorectal cancer by neurotransmitter GABA signaling[J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44 (8/9): 682−694.
[29] Bao H, Peng Z, Cheng X, *et al*. GABA induced by sleep deprivation promotes the proliferation and migration of colon tumors through *miR-223-3p* endogenous pathway and exosome pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 344.
[30] Chen X, Cao Q, Liao R, *et al*. Loss of ABAT-mediated GABAergic system promotes basal-like breast cancer progression by activating Ca^{2+}-NFAT1 axis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 34−47.
[31] Li N, Xu X, Liu D, *et al*. The delta subunit of the $GABA_A$ receptor is necessary for the GPT2-promoted breast cancer metastasis[J]. *Theranostics*, 2023, 13(4): 1355−1369.
[32] Dahn M L, Walsh H R, Dean C A, *et al*. Metabolite profiling reveals a connection between aldehyde dehydrogenase 1A3 and GABA metabolism in breast cancer metastasis[J]. *Metabolomics*, 2022, 18(1): 9.
[33] Bhandage A K, Olivera G C, Kanatani S, *et al*. A motogenic GABAergic system of mononuclear phagocytes facilitates dissemination of coccidian parasites[J]. *eLife*, 2020, 9: e60528.
[34] Bhandage A K, Friedrich L M, Kanatani S, *et al*. GABAergic

signaling in human and murine NK cells upon challenge with *Toxoplasma gondii*[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(4): 617−628.

[35] Kang S, Liu L, Wang T, *et al*. GAB functions as a bioenergetic and signalling gatekeeper to control T cell inflammation[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(10): 1322−1335.

[36] Zhang B, Vogelzang A, Miyajima M, *et al*. B cell-derived GABA elicits IL-10^{+} macrophages to limit anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 471−476.

[37] Xia Y, He F, Wu X, *et al*. GABA transporter sustains IL-1β production in macrophages[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(15): eabe9274.

[38] Zhang X, Du Z, Liu J, *et al*. Γ-aminobutyric acid receptors affect the progression and migration of tumor cells[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(6): 431−439.

[39] Jiang S H, Zhu L L, Zhang M, *et al*. GABRP regulates chemokine signalling, macrophage recruitment and tumour progression in pancreatic cancer through tuning KCNN4-mediated Ca^{2+} signalling in a GABA-independent manner[J]. *Gut*, 2019, 68(11): 1994−2006.

[40] Kai K, Price T J, Payne J A, *et al*. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(10): 637−654.

[41] Li L, Kang Y, Cheng R, *et al*. The *de novo* synthesis of GABA and its gene regulatory function control hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Dev Cell*, 2025, 60(7): 1053−1069.e6.

[42] Zhou Y, Tang J, Weng M, *et al*. DRD4 interacts with TGF-β receptors to drive colorectal cancer metastasis independently of dopamine signaling pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12 (6): e2413953.

[43] Ghosh A K, Chowdhury M, Kumar Das P. Nipecotic-acid-tethered, naphthalene-diimide-based, orange-emitting organic nanoparticles as targeted delivery vehicle and diagnostic probe toward $GABA_A$-receptor-enriched cancer cells[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(10): 7563−7577.

[44] Martin A, Mick G J, Choat H M, *et al*. A randomized trial of oral gamma aminobutyric acid (GABA) or the combination of GABA with glutamic acid decarboxylase (GAD) on pancreatic islet endocrine function in children with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7928.

[45] Kusunoki M, Yamamura T, Ichii S, *et al*. The effects of sodium valproate on plasma somatostatin and insulin in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(5): 1060−1063.

[46] Belelli D, Lambert J J, Wan M L Y, *et al*. From bugs to brain: unravelling the GABA signalling networks in the brain-gut-microbiome axis[J]. *Brain*, 2025, 148(5): 1479−1506.

[47] Kim J J, Gharpure A, Teng J, *et al*. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 303−308.

[48] Nan K, Zhong Z, Yue Y, *et al*. HSK3486 inhibits colorectal cancer growth by promoting oxidative stress and ATPase inhibitory factor 1 activation[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(4): 1214−1227.

[49] Bhattacharya D, Barrile R, Toukam D K, *et al*. GABA(A) receptor activation drives GABARAP-Nix mediated autophagy to radiation-sensitize primary and brain-metastatic lung adenocarcinoma tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(18): 3167.

[50] Papasergi-Scott M M, Robertson M J, Seven A B, *et al*. Structures of metabotropic $GABA_B$ receptor[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 310−314.

[51] Li M, Yang J, Li J, *et al*. Epiberberine induced p53/p21-dependent G_2/M cell cycle arrest and cell apoptosis in gastric cancer cells by activating γ-aminobutyric acid receptor- β3[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155198.

[52] Zhang C, Zhou Y, Zheng J, *et al*. Inhibition of $GABA_A$ receptors in intestinal stem cells prevents chemoradiotherapy-induced intestinal toxicity[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(12): e20220541.

[53] Sente A, Desai R, Naydenova K, *et al*. Differential assembly diversifies $GABA_A$ receptor structures and signalling[J]. *Nature*, 2022, 604(7904): 190−194.

[54] Ye J, Zou G, Zhu R, *et al*. Structural basis of GABARAP-mediated $GABA_A$ receptor trafficking and functions on GABAergic synaptic transmission[J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 297.



[专家介绍] 来茂德：德国国家科学院院士，浙江大学教授，博士生导师，病理学专家，浙江省特级专家，现任中国药学会副理事长。连续12年入选中国高被引学者。作为课题负责人获得国家自然科学基金重大项目、国家自然科学基金重大研发计划、“十一五”国家科技支撑计划、中德合作项目和教育部国家外专局“111”创新引智基地等项目资助。获省部级科研成果奖和国家教育成果奖一、二等奖多项。主编教材《病理学》获国家教材奖二等奖。曾获全国优秀教师和霍英东教育基金会高等院校青年教师奖。



[专家介绍] 张丹丹：浙江大学医学院副教授，博士生导师。2002年获华东师范大学生物化学学士学位，2007年获复旦大学遗传学博士学位。2007年至2010年在美国芝加哥大学开展博士后研究。2010年入职浙江大学，长期专注于复杂疾病遗传学与表观遗传学研究，聚焦结直肠癌、代谢综合征等疾病领域，系统解析复杂疾病相关遗传变异的功能及其分子机制。曾主持国家自然科学基金面上项目、青年项目及国家“十二五”科技支撑计划子课题等多项科研课题。以第一作者或通信作者在*J Clin Invest*, *Am J Hum Genet*, *Mol Psychiatry*, *Biol Psychiatry*等国际权威期刊发表SCI论文12篇。

（责任编辑：杨臻峥）