

• 综 述 •

溶血磷脂酸及其受体对中枢神经系统疾病影响的研究进展

张杰 李易易 张兆辉

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)01-0118-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.031

溶血磷脂酸(LPA)是一种广泛存在的小分子甘油磷脂,也是一种重要的细胞外信号分子。它通过至少7个7次跨膜的G蛋白偶联受体发挥生物学作用,参与细胞增殖、生存、迁移、细胞骨架形成、细胞连接变化等一系列生物学效应。在中枢神经系统中至少存在6种溶血磷脂酸受体,激活下游信号通路,发挥相应的生理和病理功能,并参与中枢神经系统疾病的发生。

中枢神经系统包括脑和脊髓,它在人体内起主导作用。一方面通过控制周围神经调控各个器官、系统的活动使人体成为一个统一的整体,另一方面通过神经系统的分析和综合使机体对环境变化的刺激做出相应的反应。中枢神经系统中有多种受体,LPA通过与其中的溶血磷脂酸受体结合发挥相应的生理和病理功能。目前关于LPA以及LPA的受体的研究颇多,但关于LPA在中枢神经系统中的受体及通路以及它们对于中枢神经系统疾病影响的研究较少,本研究就此方面展开综述。

1 LPA的一般特性及合成

LPA是一种结构简单的膜磷脂,也是一种重要的细胞外信号分子。它的分子量为430-480 Da,其甘油主链被1个磷酸集团以及1个酰基链所取代,酰基链的长度影响LPA的饱和度。LPA根据酰基链的长度不同,有不同的饱和度和形式。在人类含量最多的是16:0形式,也存在18:0,18:2,18:1,16:1和20:4的形式,但人们常用18:1的形式应用于科学研究^[1]。LPA最常用的化学结构式为1-酰基-2-羟基-sn-甘油-3-磷酸酯,还有其他的形式如1-烷基或2-酰基LPA^[2]。LPA存在于真核生物的细胞和组织中,也存在于血液中,在血浆中的浓度范围为0.1~1 nmol/mL,在血清中的浓度可以达到10 nmol/mL^[3]。另有研究表明,LPA还存在于体液如唾液、脑脊液和精液中^[1]。在中枢神经系统中LPA存在于胎脑、神经管、脉络丛、脑脊膜、脊髓、脑脊液中,并且浓度在nmol/L至nmol/mL之间^[4]。

LPA的合成有两种主要途径:①LPA的前体磷脂如卵磷脂(PC)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰乙醇胺(PE),在磷脂酶A1(PLA1)和磷脂酶A2(PLA2)的作用下转化为对应的溶血磷脂LPC、LPS、LPE。溶血磷脂再经自分泌运动因子

(ATX)进一步脱酰化生成LPA;②磷脂前体先被磷脂酶D转化为磷脂酸PA,后者再经PLA1或者PLA2直接转化成LPA^[5]。另外,有两种次要途径:①磷酸甘油酰基转移酶酰化3-磷酸甘油;②单酰甘油激酶磷酸化单酰甘油。但这两种次要途径产生的LPA是作为甘油磷脂而不是信号分子^[3]。以上这些途径生成的LPA包括胞内和胞外的LPA,其中胞外的LPA作为信号分子,而胞内的LPA则用于合成各种复杂的磷脂^[4]。

2 LPA受体

LPA作为一种重要的信号分子,通过结合细胞膜上的G蛋白偶联受体来发挥一系列生理及病理功能。自从1996年发现第1个LPA受体即LPA1^[6]之后陆续发现了其他的LPA受体。目前至少有7个LPA受体,它们分布在不同的组织,并产生特定的生物学效应^[7]。这些受体分为2个家族:①内皮分化基因受体家族(EDG家族)包括LPA1/EDG2,LPA2/EDG4,LPA3/EDG7,它们有50%的氨基酸序列相同;②P2Y家族包括LPA4/P2Y9/GPR23,LPA5/GPR92,LPA6/P2Y5,LPA7/GPR87,它们有35%的氨基酸序列相同^[7]。

2.1 LPA在中枢神经系统中的受体及作用

G蛋白偶联受体家族对于中枢神经系统至关重要^[6]。目前已知有6个G蛋白偶联受体LPA1-6在中枢神经系统中表达,并与中枢神经系统的功能相关。LPA受体在不同的时空表达不同^[4]。

在人类LPA1-6由LPAR1-6基因编码,在小鼠由lpar1-6基因编码^[2]。LPA1是1个大小为41KDa的蛋白质,由346个氨基酸组成。在脑中LPA1存在于神经前体细胞、神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞中,且LPA1与少突胶质细胞分化有关,并在少突胶质细胞中特异性表达,参与髓鞘的形成^[8]。在脊髓中LPA1存在于脊髓中央管的室管膜细胞中^[9]。Choi等^[2,8]发现,在小鼠中lpar1主要在发育的神经系统中表达,在胚胎发育过程中中枢神经系统局限于新皮层区即脑室区(VZ),lpar1在此区高度表达。出生后lpar1仍在脑内表达,调控髓鞘的形成和皮质的形成^[8]。敲除lpa1的小鼠,与嗅觉器官和神经系统缺陷相关的围产期病死率占50%^[4]。部分出现大脑皮质厚度减少,并且存在颅面部先天畸形^[10]。有些存在感觉运动异常,发生精神分裂症或者阿尔茨海默病^[11]。

LPA2是1个大小为39KDa的蛋白质,由351个氨基酸

组成,与 LPA1 有 55%的氨基酸序列同源^[1]。LPA2 主要位于胚胎皮质有丝分裂后的大脑,存在于神经元中,且表达水平较高^[8],还存在于脊髓灰质细胞中^[9]。大脑损伤时 LPA2 的基因在人大脑室管膜细胞以及脊髓星形胶质细胞中表达增多^[12]。敲除 *lpar2* 的小鼠可以健康存活,能根据孟德尔遗传定律繁殖下一代,且不存在性别差异^[2]。

LPA3 为 40KDa 的蛋白质,由 353 个氨基酸组成,与 LPA1 和 LPA2 的同源性氨基酸序列分别为 54%和 49%^[1]。出生后 LPA3 在大脑中表达较多。它存在于小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞以及大脑皮质神经元和脊髓运动神经元中。脑损伤后 *lpar3* 在小鼠大脑皮质和脊髓神经元中表达增加^[9]。敲除 *lpar3* 的小鼠可存活并且没有神经系统缺陷^[13],但存在明显的生殖系统改变,表现为胚胎着床延迟、胚胎细胞拥挤、细胞体积减少^[14]。预示着 LPA3 可能与移植相关。

LPA4 为 41.9KDa 的蛋白质,由 370 个氨基酸组成,与 LPA1-3 仅有 20%的同源氨基酸序列^[5]。LPA4 在中枢神经系统中主要在发育中的大脑内表达,存在于神经前体细胞、星形胶质细胞中。敲除小鼠 *lpar4* 对小鼠的神经解剖没有明显影响^[8]。

LPA5 由 372 个氨基酸组成,并且与 LPA4 有 35%的同源氨基酸序列。LPA5 可以抑制细胞迁徙及黑色素瘤细胞的入侵^[15],提示其可能在肿瘤中有保护作用。LPA5 在中枢神经系统中主要在发育的大脑中表达。有研究表明,*lpar5* 出现在第四脑室脉络丛中^[16]。敲除小鼠 *lpar5*,小鼠可正常存活并且在神经系统及其他系统中均无明显异常表现^[17]。

LPA6 分子量为 39KDa,由 344 个氨基酸组成^[18]。LPA6 在毛发生长方面研究众多,但在中枢神经系统中研究较少。敲除 *lpar6* 的小鼠的前脑发育缺陷,有时甚至延续至后脑也出现发育缺陷^[19]。Konakazawa 等^[20]研究发现在小鼠颗粒前体细胞中 LPA6 高度表达,组织病理学也发现在小鼠脑组织中存在 LPA 类似物环磷脂酸(cPA),cPA 可以诱导 GCP 的增殖分化,并保护缺血引起的海马神经元迟发性死亡。

在大脑发育成熟后 LPA2-5 几乎不表达,LPA1 在出生后的 3~5 周表达达到高峰,随后下降^[9]。神经前体细胞(NPC)对于神经形成非常重要。它与神经细胞的增殖、分化、迁移、凋亡和形态学改变有关。在神经形态学改变中除了 LPA1、LPA2、LPA3 参与外,可能还存在其他的 LPA 受体参与其中。这些受体介导一些中枢神经系统疾病如多发性硬化、先天性脑积水、缺血性脑卒中、神经外伤、神经系统紊乱性疾病、神经发育性疾病等,并且这些受体将有可能为这些疾病提供治疗方向^[8]。

3 LPA 及其受体在中枢神经系统中的信号通路

LPA 与对应的 G 蛋白受体结合后激活异源三聚体 G 蛋白,并通过 4 种 G 蛋白($G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha S}$)中至少两种传导下游信号^[1]。LPA1 通过 3 种 G 蛋白($G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha i/o}$)激活下游 RHO、RAS、PLC 等通路来参与细胞骨架形成、细胞生存、细胞迁移、细胞增殖、细胞凋亡、钙稳

态的调节以及髓鞘形成^[1, 21]。另外,通过 $G_{\alpha i/o}$ 及其下游的通路影响大脑 NPC 细胞的分化^[4],并通过 $G_{\alpha 12/13}$ 激活下游 RhoA、Rho-kinase、ROCK 以及 RAS 通路来参与神经痛^[22]。LPA2 通过 $G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 3 种 G 蛋白激活下游 RAS、RAC、PI3K、MAPK、PLC、DG、RHO 等通路^[10]来参与细胞生存和迁徙^[5],并与 LPA1 一同参与髓鞘形成和神经痛^[23-24]。LPA3 通过 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 2 种 G 蛋白激活 LPC、MAPK 通路来调节钙稳态以及胞内 cAMP 水平^[25],主要参与生殖、胚胎着床等生理过程^[1]。在中枢神经系统中还参与神经脊的形成^[26],并可能与移植相关^[9]。在大脑海马细胞培养中 LPA3 通过 $G_{\alpha 9/11}$ 及其下游通路以及 RHO 通路来参与大脑神经纤维网络的形成^[26]。LPA4 通过 4 种 G 蛋白($G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha S}$)激活下游通路来参与细胞聚集、粘附、血管形成以及骨形成^[21]。另外,通过 $G_{\alpha 12/13}$ 激活下游 RHO、ROCK 通路来参与轴突收缩和应力纤维的形成^[27]。还通过 $G_{\alpha 9/11}$ 、 $G_{\alpha S}$ 激活下游 PLC、AC 通路来提高胞内钙离子水平和 cAMP 水平^[28]。LPA4 缺失,AKT 和 RAS 通路的活性升高,但 RHO 通路的活性降低^[29]。LPA5 通过 $G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha 9/11}$ 2 种 G 蛋白激活下游通路来参与水吸收、钙离子动员,并提高胞内 cAMP 水平,而且可以同 LPA4 一样,通过 $G_{\alpha 12/13}$ 激活下游 RHO、ROCK 通路来参与轴突收缩和应力纤维的形成^[30]。LPA6 通过 $G_{\alpha 12/13}$ 、 $G_{\alpha i/o}$ 2 种 G 蛋白激活下游 RHO 通路来参与激动蛋白细胞骨架改变,并通过转录激活来促进细胞增殖和迁徙^[18]。在中枢神经系统中其信号传导影响轴索发芽的部位^[31](图 1)。

4 LPA 对中枢神经系统疾病的影响

LPA 作为一种信号分子介导中枢神经系统信号传导,并参与中枢神经系统疾病的发生如多发性硬化、先天性脑积水、缺血性脑卒中、神经外伤、神经系统紊乱性疾病、神经发育性疾病等^[8]。在一些病理情况下如动脉粥样硬化、脑损伤、脊髓损伤、神经精神紊乱、神经痛等血液中 LPA 水平升高^[22]。

4.1 LPA 与缺血性脑卒中

脑卒中是目前我国居民死亡的重要原因,其致死率、致残率在世界范围内居第一位,而缺血性脑卒中占脑卒中的 80%,缺血性脑卒中是由于脑血栓形成或者动脉粥样硬化栓子脱落堵塞血管,导致血流供应中断,细胞缺血缺氧坏死并出现躯体相应区域的运动或感觉障碍。缺血后的区域发生细胞炎症反应,血液中 LPA 水平升高^[32],并且 LPA 受体数量可以升高至之前的几千倍^[33]。缺血导致突触功能低下、神经细胞炎症和神经元坏死^[34]。缺血性脑卒中发生前 LPA 参与大脑动脉粥样硬化的形成。当血中胆固醇过高时血液大量的胆固醇促使单核细胞持续的聚集到动脉管壁并逐渐形成粥样斑块,低密度脂蛋白(LDL)进入血管内皮间隙发生氧化生成 OX-LDL,并激活内皮细胞引起炎症反应。激活的内皮细胞表达黏附因子和趋化因子导致单核细胞的黏附及移行^[35-36]。LPA 可以激活 NF- κ B,并刺激内皮细胞分泌趋化因子和黏附因子,并增强单核细胞对内皮细胞的黏附聚

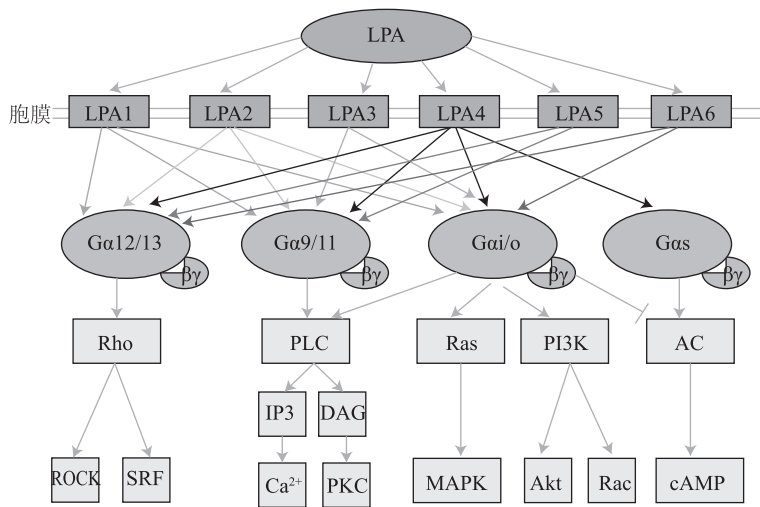


图 1 LPA 及其受体信号转导通路

集^[37]。另外,当动脉粥样硬化斑块破裂时由于血液中的溶血磷脂酰胆碱(LPC)为两性分子,它可以插入血小板膜之间很快聚集血小板。LPC 在自分泌运动因子(ATX)的作用下可以转变为 LPA,因此 LPC 可能是动脉粥样硬化斑块内 LPA 的主要来源。高度不饱和的长链 acyl-LPA 聚集血小板的能力很强^[38],且血小板被激活后在磷脂酶的作用下可以产生 LPA,产生的 LPA 又可进一步引发血小板聚集,这种正反馈的放大作用在血栓形成的连锁反应起始阶段起着重要的调控作用^[39]。因此,LPA 参与缺血性脑卒中的全过程。

4.2 LPA 与先天性脑积水

先天性脑积水以脑脊液增多、脑室扩大、头颅增大、组织缺陷、神经功能障碍为特征,是新生儿神经功能障碍最常见的疾病。其病因不明,但与颅内出血相关。在颅内出血的胎鼠模型中颅内含有积血以及血凝块,使得胎鼠的大脑暴露于血清血浆以及红细胞的混合物之中,这些混合物中包含大量的 LPA,最终导致了先天性脑积水的发生^[33]。侧脑室注射 LPA 或者血浆成分,发生巨脑室的几率是 100%^[40]。脑积水的动物表现出头颅增宽,头颅重量增加但体重减轻,动物存活时间为 2~6 周^[2]。有研究表明,先天性脑积水的发生与 LPA 信号通路过度激活有关^[2]。这些信号通路主要与 LPA1 受体相关,LPA 与 LPA1 结合之后激活下游的 RHO 和 RAC 通路来参与脑积水的形成过程。因此,运用 LPA1 抑制剂可以预防先天性脑积水的形成和组织学改变。

4.3 LPA 与多发性硬化

多发性硬化是一种主要累及 20~40 岁成年人的炎性、自身免疫性、脱髓鞘性中枢神经系统疾病^[39]。有研究表明,多发性硬化患者血液中 LPA 水平比正常人高。多发性硬化具有炎性特征,在炎性区域 LPA 可以激活 NF-κB,它是一种与炎症相关的重要蛋白质,从而引发并传播炎症反应,因此 LPA 可能会加剧多发性硬化的进展。LPA 与多发性硬化的关系缘于 FTY720(芬戈必德)的发现,FTY720 是一种 S1P

受体调节剂,在体内转化成有活性的磷酸化的 FTY720,不仅与 S1P 结合同时抑制 ATX 的活性。ATX 是 LPA 生成过程中重要的酶。在磷酸化的 FTY720 的作用下淋巴细胞对 S1P 没有反应,从而不能迁徙到炎症部位,进而达到治疗的目的^[41]。也有研究表明,LPA 通过抑制 BAX 蛋白,防止 T 细胞凋亡^[42]。这也间接表明,LPA 可能参与多发性硬化的发生和发展。

4.4 LPA 与其他中枢神经系统疾病

LPA 通过不同的受体激活不同的下游通路,也可能参与中枢神经系统其他疾病的病理过程如脑外伤、神经系统紊乱性疾病、神经发育性疾病等。在神经功能紊乱性疾病中 LPA2 通过激活其下游信号通路,参与神经过度兴奋,但目前没有证据表明 LPA2 与癫痫有关^[8]。另有研究表明,在精神分裂症患者的淋巴细胞中 LPA1 受体的基因表达下调^[43],敲除 LPA1 受体之后的小鼠出现前脉冲抑制、体内 5-HT 水平改变等精神分裂症样表现^[44]。

5 结束语

溶血磷脂酸(LPA)作为一种有生物活性的简单磷脂分子和信号分子,通过目前已知的 7 个 G 蛋白偶联受体在全身发挥作用。在中枢神经系统中通过作用于其中 6 个 G 蛋白偶联受体,激活下游多种信号通路,发挥重要的生理及病理功能,并参与中枢神经系统的疾病的发生。目前 LPA 的各个受体在中枢神经系统中的作用及通路尚不明确,关于第 7 个 LPA 受体的信号通路还有待进一步研究,且其是否为 LPA 在中枢神经系统的受体还存在质疑。因此,进一步研究 LPA 受体及其信号通路仍有必要。通过对受体及通路的研究有望为中枢神经系统疾病提供更好的治疗策略。

参考文献

[1] Riaz A, Huang Y, Johansson S. G-Protein-Coupled lysophos-

- phatidic acid receptors and their regulation of AKT signaling [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17 (2): 215.
- [2] Choi JW, Herr DR, Noguchi K, et al. LPA receptors: subtypes and biological actions[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2010, 50:157-186.
 - [3] LIN M-e, d r herr, J CHUN L A. Receptors; signaling properties and disease relevance[J]. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2010, 91(3/4): 130-138.
 - [4] Yung YC, Stoddard NC, Mirendil H, et al. Lysophosphatidic acid signaling in the nervous system[J]. *Neuron*, 2015, 85 (4): 669-682.
 - [5] Yung YC, Chun J. LPA receptor signaling: pharmacology, physiology, and pathophysiology [J]. *Journal of Lipid Research*, 2014, 55(7): 1192-1214.
 - [6] Hecht, HJ. Ventricular zone gene-1 (vzg-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic regions of the developing cerebral cortex[J]. *Journal of Cell Biology*, 1996, 135(4): 1071-1083.
 - [7] Lopane C, Agosti P, Gigante I, et al. Implications of the lysophosphatidic acid signaling axis in liver cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2017, 1868(1): 277-282.
 - [8] Choi JW, Chun J. Lysophospholipids and their receptors in the central nervous system[J]. *Biochimica et Biophysica acta*, 2013, 1831(1): 20-32.
 - [9] Goldshmit Y, Munro K, Leong SY, et al. LPA receptor expression in the central nervous system in health and following injury[J]. *Cell and Tissue Research*, 2010, 341(1): 23-32.
 - [10] Contos JJ, Fukushima N, Weiner JA, et al. Requirement for the Ip(A1) lysophosphatidic acid receptor gene in normal suckling behavior[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(24): 13384-13389.
 - [11] Skoura A, Hla T. Lysophospholipid receptors in vertebrate development, physiology, and pathology[Z], 2009: S293-S298.
 - [12] Frugier T, Crombie D, Conquest A, et al. Modulation of LPA receptor expression in the human brain following neurotrauma [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2011, 31(4): 569-577.
 - [13] Im, SD. Molecular cloning and characterization of a lysophosphatidic acid receptor, Edg-7, expressed in prostate[J]. *Molecular Pharmacology*, 2000, 57(4): 753-759.
 - [14] YE Xiaoqin, Hama K, Contos JJ, et al. LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing [J]. *Nature*, 2005, 435(738): 104-108.
 - [15] Araki, M. Inhibitory effects of lysophosphatidic acid receptor-5 on cellular functions of sarcoma cells[J]. *Growth Factors*, 2014, 32(3/4): 117-122.
 - [16] Ohuchi H, Hamada A, Matsuda H, et al. Expression patterns of the lysophospholipid receptor genes during mouse early development[J]. *Developmental Dynamics*, 2008, 237 (11): 3280-3294.
 - [17] Choi JW, Chun J. Biological roles of lysophospholipid receptors revealed by genetic null mice; an update[J]. *Biochimica et Biophysica acta*, 2008, 1781(9): 531-539.
 - [18] Lee M. P2Y5 is a G(alpha)i,G(alpha)12/13 G protein-coupled receptor activated by lysophosphatidic acid that reduces intestinal cell adhesion[J]. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2009, 297(4): G641-G654.
 - [19] Geach TJ, Faas L, Devader CA, et al. An essential role for LPA signalling in telencephalon development [J]. *Development*, 2014, 141(4): 940-949.
 - [20] Konakazawa, M. The effect of cyclic phosphatidic acid on the proliferation and differentiation of mouse cerebellar granule precursor cells during cerebellar development[Z], 2015: 28-37.
 - [21] Stoddard NC, Chun J. Promising pharmacological directions in the world of lysophosphatidic Acid signaling[J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2015, 23(1): 1-11.
 - [22] Velasco M, OSullivan C, Sheridan GK. Lysophosphatidic acid receptors (LPARs): Potential targets for the treatment of neuropathic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113 (PtB): 608-617.
 - [23] Weiner JA, Fukushima N, Contos JJ, et al. Regulation of schwann cell morphology and adhesion by receptor-mediated lysophosphatidic acid signaling [J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(18): 7069-7078.
 - [24] Inoue, M. Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signaling[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10 (7): 712-718.
 - [25] Yan H, Lu D, and Rivkees SA. Lysophosphatidic acid regulates the proliferation and migration of olfactory ensheathing cells in vitro[J]. *Glia*, 2003, 44(1): 26-36.
 - [26] Furuta D, Yamane M, Tsujiuchi TA, et al. Lysophosphatidic acid induces neurite branch formation through LPA (3) [J]. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2012, 50(1): 21-34.
 - [27] Lee CW, Rivera R, Dubin AE, et al. LPA(4)/GPR23 is a lysophosphatidic acid (LPA) receptor utilizing G(s)-, G(q)/G(i)-mediated Calcium signaling and G(12/13)-mediated Rho activation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(7): 4310-4317.
 - [28] Yanagida K, Ishii S. Non-Edg family LPA receptors: the cutting edge of LPA research[J]. *Journal of Biochemistry*, 2011, 150(3): 223-232.
 - [29] Lee Z, Cheng CT, Zhang H, et al. Role of LPA4/p2y9/GPR23 in negative regulation of cell motility[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2008, 19(12): 5435-5445.
 - [30] Yanagida K, Kurikawa Y, Shimizu T, et al. Current progress in non-Edg family LPA receptor research[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2013, 1831(1, SI): 33-41.
 - [31] Yamane MF, Fukushima N. Lysophosphatidic acid influences initial neuronal polarity establishment[J]. *Neuroscience Letters*, 2010, 480(2): 154-157.
 - [32] Li ZG, YU Zhan-cai, Wang Dao-zhen, et al. Influence of acetylsalicylate on plasma lysophosphatidic acid level in patients with ischemic cerebral vascular diseases[J]. *Neurological Research*, 2008, 30(4): 366-369.

[29] 黄招君,李辉华,李名生. 神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国医药科学,2013,3(23):12-14.

[30] 赵露,韩冬,冯娟,等. 急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶质量浓度与病情及预后关系研究[J]. 中国实用内科杂志,2014,34(5):484-487.

[31] 章彩娣,陈爱娟,李剑. 脑梗死患者血浆NSE的检测及临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(4):513-514.

[32] 邓洁,王定佑,杨江勇. 血清神经元特异性烯醇化酶检测在缺血性脑卒中临床分型中的应用[J]. 海南医学,2015,26(17):2583-2584.

[33] 叶珊,林绍鹏,解龙昌. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与缺血性卒中脑损伤程度的相关性[J]. 天津医药,2014,7(7):674-676.

[34] 余名华. 血清神经元特异性烯醇化酶作为脑卒中昏迷患者预后

判断指标的分析[J]. 吉林医学,2015,36(13):2763-2764.

[35] 林绍鹏,殷建瑞. 血清神经元烯醇化酶水平对急性脑梗死患者转归的预测价值[J]. 山东医药,2014,54(4):7-9.

[36] 郭继东,张晓杰. 急性脑梗死患者神经元特异性烯醇化酶水平检测的临床意义[J]. 中国老年学杂志,2010,30(22):3395-3396.

[37] 王相斌,宋福聪,郭鹏,等. 卒中后认知功能障碍与神经元特异性烯醇化酶相关性研究[J]. 河北医药,2010,32(11):1360-1361.

[38] 王薇,付长友,臧兆萍,等. 脑梗死后患者认知障碍与血清脑源性神经营养因子和神经元特异性烯醇化酶表达的关系[J]. 中国老年学杂志,2017,7(13):3219-3220.

(2018-07-22 收稿)

(上接第 121 页)

[33] Yung YC. Lysophosphatidic acid signaling may initiate fetal hydrocephalus[J]. Sci Transl Med, 2011,3(99):99ra87.

[34] Corcoran A, O'connor JJ. Hypoxia-inducible factor signalling mechanisms in the central nervous system[J]. Acta Physiol (Oxf),2013,208(4):298-310.

[35] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nature Immunology, 2011, 12(3): 204-212.

[36] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. Nature Medicine, 2011, 17(11): 1410-1422.

[37] LIN Chi-lou, Chen CN, LIN Po-wei, et al. Lysophosphatidic acid regulates inflammation-related genes in human endothelial cells through LPA(1) and LPA(3)[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 363(4): 1001-1008.

[38] Bot M, Bot I, Lopez-vales R, et al. Atherosclerotic lesion progression changes lysophosphatidic acid homeostasis to favor its accumulation [J]. The American Journal of Pathology, 2010, 176(6): 3073-3084.

[39] Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, et al. Multiple scler-

osis; risk factors, prodromes, and potential causal pathways [J]. Lancet Neurology, 2010, 9(7): 727-739.

[40] Dominguez-pinos D, DM. Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus[J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2005, 64(7): 595-604.

[41] Balood M, Zahednasab H, Siroos BA, et al. Elevated serum levels of lysophosphatidic acid in patients with multiple sclerosis[J]. Human Immunology, 2014, 75(5): 411-413.

[42] Goetzl EJ, Mei B. Lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate protection of T cells from apoptosis in association with suppression of Bax[J]. Journal of Immunology, 1999, 162(4): 2049-2056.

[43] Bowden NA. Preliminary investigation of gene expression profiles in peripheral blood lymphocytes in schizophrenia [J]. Schizophrenia Research, 2006, 82(2/3): 175-183.

[44] Harrison MS. LPA1 receptor-deficient mice have phenotypic changes observed in psychiatric disease[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 2003, 24(4): 1170-1179.

(2018-10-07 收稿)