

# 溶血磷脂酸颅内水平稳定与多种神经精神疾病的关系

王超 冯雨琪 李宁远 刘忠纯

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)03-0316-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.03.019

溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是一种具有多种生物活性的甘油磷脂,细胞外的 LPA 主要通过自分泌运动因子(Autotaxin, ATX)的作用从前体溶血磷脂酰胆碱(Lysophosphatidylcholine, LPC)生成,它在大多数真核细胞中低表达,而在体液中表达水平相对较高,尤其是血清和血浆<sup>[1]</sup>;与其他磷脂不同的是它在体内是具有水溶性的,目前的研究发现 LPA 与细胞增殖、迁移、多种类型细胞的存活有关系;在人体疾病方面它同样作用广泛,有研究显示 LPA 与多种癌症、动脉粥样硬化、脑血管病、阿尔茨海默病、焦虑与精神分裂症等相关<sup>[2-4]</sup>;LPA 在体内通常以细胞间信号转导的形式发挥生理病理功能,具体来说是在作用于细胞膜上特殊的 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)也叫 LPA 受体,从而影响细胞内分子变化<sup>[5]</sup>。除了作为细胞外信使的作用外,细胞内生成的 LPA 同样也会影响一些疾病的发生发展,有研究提示细胞内通过线粒体 G3P 酰基转移酶 1(Mitochondrial G3P acyltransferase 1, GPAM)生成的 LPA 对卵巢癌细胞的迁移过程具有重要作用<sup>[6]</sup>;同时有报道指出通过 GPAM 生成的细胞内 LPA 在急性髓系白血病的发病过程同样意义非凡<sup>[7]</sup>。以上研究说明不同途径生成的 LPA(细胞外 LPA 和细胞内 LPA)都具有重要病理生理功能,鉴于 LPA 如此重要的研究意义,本研究着重分析 LPA 与常见神经精神疾病的联系。

## 1 LPA 与神经疾病

### 1.1 脑血管病

脑血管病是神经内科和神经外科常见的疾病,随着对脑血管早期诊断的加强和有效的危险因素管理,数十年来脑血管病所导致的病死率有所下降,目前关于脑血管病的研究仍在持续,在脑血管病相关的机制研究过程中 LPA 的研究仍是重要的话题之一。临床研究表明血液样本中 LPA 的水平与缺血性脑卒中的关系密切,具体来说是缺血性脑卒中后 LPA 水平增高,而且它与血管内斑块的形成和稳定性也存在着一定的联系<sup>[8]</sup>。有研究指出缺血性脑损伤后 LPA 水平上升通过增加天冬氨酸内肽酶的表达,进而导致具有神经毒性作用的 Tau N368 片段增多<sup>[3]</sup>;同时还有研究表示缺血性脑损伤后 LPA 会降低微循环区域的氧供和氧耗的平衡,从而减少脑缺血后细胞存活<sup>[9]</sup>;在脑血管病血脑屏障相关的研

究中 LPA 也扮演了重要角色;有学者指出缺血性脑损伤后 LPA 增加了血脑屏障的通透性并介导线粒体损伤<sup>[10-11]</sup>;出血性脑血管病相关的研究中有中国研究者表示脑出血后抑制 LPA 的生成可以通过减少 LPA1/血小板反应蛋白-1(Thrombospondin-1, TSP1)/CXC 趋化因子 2 型(CXC chemokine type 2, CXCR2)通路的激活而发挥神经保护作用<sup>[12]</sup>,以上结果显示 LPA 水平上升对脑血管病的发生和发展都有重要影响。

### 1.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的最常见类型<sup>[13-14]</sup>,也是世界上最常见的神经退行性疾病,年龄是它主要的危险因素<sup>[15]</sup>,其临床特征是认知功能逐渐下降,其病理特点是脑中异常聚集的毒性蛋白,即 Tau 和 A $\beta$ , Tau 是一种微管相关蛋白, Tau 在微管聚合、稳定和重塑中起重要作用,主要在轴突中表达<sup>[16]</sup>;病理情况下其异常的翻译后修饰影响了其天然的未折叠结构及其与微管结合的能力,形成细胞内神经纤维缠结(Neurofibrillary tangle, NFTs)<sup>[17]</sup>,而且异常 Tau 蛋白在脑中的水平与 AD 患者的认知功能障碍密切相关<sup>[18-19]</sup>;淀粉样斑块主要由聚集的 A $\beta$  组成, A $\beta$  破坏突触可塑性。在 AD 的发病机制中 ATX-LPA 轴相关的研究被越来越多的研究者所关注到,尤其是 ATX 抑制剂以及 LPA 受体拮抗剂的应用<sup>[20-22]</sup>。关于 AD 的发病机制中 LPA 能够通过上调  $\beta$ -分泌酶(Beta-secretase 1, BACE1)来促进 A $\beta$  的生成<sup>[23]</sup>;同时前面描述提到 LPA 能够促进天冬氨酸内肽酶的表达<sup>[3]</sup>,而天冬酰胺内肽酶被报道可以特异性剪切 Tau 蛋白导致 AD 的发生<sup>[24]</sup>。另外,二十年前就有研究者指出 LPA 能够增加 Tau 蛋白磷酸化,进而影响 AD 的发生<sup>[25]</sup>。由此可见,抑制 ATX-LPA 这一信号通路可能抑制阿尔茨海默病的发生发展,目前已有 ATX 的抑制剂进入三期临床试验,期待有好的结果。

### 1.3 帕金森病

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种进行性的神经退行性疾病,涉及到多种神经递质通路的紊乱<sup>[26]</sup>,临床上主要表现为运动症状和非运动症状,两类症状都严重影响患者的生活质量以及带来巨大的家庭和社会负担, PD 的病理生理仍不完全清楚,世界上神经科学家为此付出了无法估量的财力和物力,其中多巴胺缺乏是不可或缺的研究重点;研究者指出 LPA-LPA 受体相关的信号是多巴胺能神经元发育所必须的,同时在帕金森病模型中发现 LPA-LPA 受体相关信号减少<sup>[27]</sup>。另外,有神经学家报道 Gintonin(LPA 受体配体)可以介导帕金森病模型的保护作用,显示出明显改善

基金项目:国家自然科学基金项目(批准号为 U21A20364)

作者单位:430060 武汉大学人民医院[王超 冯雨琪 李宁远 刘忠纯(通信作者)]

神经功能障碍的效果,而且这种神经保护作用可以被 LPA 受体 1/3 的拮抗剂 Ki16425 所阻断<sup>[28]</sup>;上述提到 LPA 能够促进天冬氨酸内肽酶的表达<sup>[3]</sup>,而天冬氨酸内肽酶在帕金森病中能够特异性剪切突触结合蛋白 1(Synaptobrevin 1)并发突触功能障碍<sup>[29]</sup>;还有报道指出天冬酰胺内肽酶能直接裂解突触核蛋白( $\alpha$ -Synuclein)并介导帕金森病的病理活动<sup>[30]</sup>,这也高度提示 LPA 在帕金森病发病过程中可能占有一席之地,颅内 LPA 的水平过高或过低都可能引发 PD 的发生,可以推测 LPA 水平的稳态对正常神经功能至关重要,针对 ATX-LPA 的药物研究需要考虑到 LPA 水平或高或低都有可能对机体不利。

#### 1.4 多发性硬化

多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统的慢性自身免疫性疾病,表现为神经炎症、脱髓鞘和轴突丢失<sup>[31]</sup>,其发病机制被认为涉及到遗传和环境等多重因素的相互作用;有研究表明多发性硬化的轴突和神经元丢失开始于疾病的早期阶段,从而导致认知功能障碍和其他神经功能异常<sup>[32]</sup>;法国科学家指出 LPA 通过 LPA 受体 1 激活巨噬细胞是多发性硬化发病的关键机制,LPA 通过 LPA 1 诱导巨噬细胞的促炎反应,为 LPA 和 LPA 1 失调导致 MS 炎症提供了一种途径<sup>[33]</sup>;Tegeder 等研究者发现多发性硬化患者脑脊液和血液中 LPA 明显减少<sup>[34]</sup>,且 LPA 受体 2 激动剂可部分缓解多发性硬化模型小鼠的相关症状<sup>[35]</sup>;Balood 等研究者指出多发性硬化患者血清中 LPA 水平增高<sup>[36]</sup>;有意思的是 Dongxiao Jian 的研究显示复发的多发性硬化患者血清和脑脊液 LPA 水平均增高,同时推断 LPA 可以反映疾病的活动情况;造成这些研究结果不一样的原因可能是患者疾病分期和样本来源不同;从中枢神经系统的特点来看,脑脊液的结果可能更能显示颅内的真实情况。针对 LPA 上游分子 ATX 也有相关的研究,Siroos 等报道多发性硬化患者血清和脑脊液中的 ATX 活性明显升高<sup>[37]</sup>;动物试验发现 ATX 抑制剂可以有效减轻 MS 模型小鼠的症状<sup>[21]</sup>;与帕金森病类似的是也有研究者研究了 LPA 受体配体 Gintonin 对 MS 的影响,并指出 Gintonin 可以通过刺激 LPA 受体来稳定核因子 $\kappa$ B 相关因子 2(Nuclear factor  $\kappa$ B-related factor 2, Nrf2)信号,减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎(一种多发性硬化模型)<sup>[38]</sup>。关于 LPA 在多发性硬化中的研究形式多样,结果也不尽相同,读者需要根据自己的目的区别分析相关文献。

## 2 LPA 与精神疾病

### 2.1 焦虑症

随着社会不断发展,目前国内不同年龄段可能都面临着难以自我调和的压力,伴随而来的是焦虑症患者愈发增多,焦虑症通常表现为持续的担忧和忧虑、身体不适、焦虑发作、恶劣情绪、感觉紧张和疲惫、睡眠障碍等,LPA 在焦虑症的基础研究中历来备受青睐;Yamada 等研究者直接指出 LPA 可以诱导小鼠产生焦虑样行为<sup>[4]</sup>;在 Castilla-Ortega 等研究者看来 LPA 是一种相关的递质,可能参与正常和病理情绪反应,包括焦虑和抑郁<sup>[39]</sup>;在 LPA 受体相关研究中 LPA 受

体 1 缺乏小鼠表现为焦虑样行为和空间记忆缺陷<sup>[40]</sup>;对此进一步研究显示 LPA 1 缺失小鼠的海马表达  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Aminobutyric acid, GABA)、钙结合蛋白和神经肽(如生长抑素和神经肽 Y)的神经元数量减少,这可能是相关焦虑发生的机制之一<sup>[41]</sup>;对 LPA 受体 1 缺陷小鼠做急性应激处理后杏仁核皮质酮和原癌基因 FOS(c-Fos)表达增加<sup>[42]</sup>;杏仁核是焦虑密切相关的脑区,同时也有文献报道 LPA 受体 3 基因在调节斑马鱼焦虑方面具有重要作用<sup>[43]</sup>。目前的研究主要集中在 LPA 和 LPA 受体与焦虑样表型的相关研究,缺乏更深入的机制探讨,这也是未来研究者可以探索的方向,同时关于 LPA 上游分子 ATX 对焦虑的影响也缺乏相关研究,ATX 相关抑制剂在治疗神经退行性疾病的研究正如火如荼进行,而 ATX 抑制剂的应用可能对精神系统带来什么改变值得广大研究者深入分析。

### 2.2 抑郁症

抑郁症是一种情绪障碍,其临床特征为情绪低落、思维迟钝,可能伴有精神运动迟缓症状,包括对正常活动失去兴趣<sup>[44]</sup>。目前临床上对于抑郁症的治疗存在着有效药物少以及很多患者对现有药物反应不佳的问题,即使在多次治疗后大约三分之一的重度抑郁症患者没有达到足够的临床效果而被认定为难治性抑郁<sup>[45]</sup>;国内抑郁症患者遍布各个年龄段,数量庞大,因此需要更深入地理解抑郁症的发病机理,为临床药物研究提供更多更可靠的思路。近年来有学者多次提出抑郁症患者脑脊液和血液样本中 ATX 及 LPA 水平相对下降<sup>[46-47]</sup>,但同时也有学者未发现 ATX 和 LPA 与抑郁症患者的关系,认为 LPA 可能不能作为重度抑郁症患者的潜在生物标志物<sup>[48-49]</sup>;基础研究方面针对这一现象也进行了一些研究,发现 LPA 可以通过激活小胶质细胞防止系统性红斑狼疮小鼠的抑郁样行为<sup>[50]</sup>;Morioka 等研究者指出药物米氮平可以通过 LPA1 受体介导的细胞外信号来调节激酶信号,以增加胶质细胞源性神经营养因子的产生<sup>[51]</sup>。另外,我们课题组最近也对这一问题开展了深入研究,发现 ATX 和 LPA 补充可以有效缓解抑郁症的发生发展,具体机制是抑郁症发生过程中颅内海马的 ATX 和 LPA 水平下降对突触相关蛋白产生负性作用;正常情况下海马中的 LPA 可以通过 LPA 受体激活细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号通路来增加突触素(Synaptophysin, SYP)、突触蛋白 I(Synapsin I, SYN)、脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的生成,而抑郁症患者中缺乏的 LPA 会导致 SYP, SYN, BDNF 产生相对不足,从而促进抑郁症的发生。LPA 与抑郁症的关系可能十分紧密,目前研究范围较小,仅描述了 LPA 通过小胶质细胞影响抑郁症和通过突触相关蛋白影响抑郁症,后续的研究应该扩大范围,在更多病因上予以阐述 LPA 与抑郁症的联系。

### 2.3 精神分裂症

精神分裂症是一种慢性、严重困扰患者的精神疾病,全球的终身发病率约 1%,具体患病率根据地区和诊断标准而有所不同,尽管目前临床上有相应的药物,但多数患者仍有

药效不良的情况<sup>[52]</sup>;有研究提示精神分裂症的膜脂稳态受损与过度氧化应激引起的磷脂重塑增加有关,提示鞘磷脂可能参与了精神分裂症的发病机制<sup>[53]</sup>。作为一类重要的磷脂,LPA与精神分裂症的相关研究也异常火热,有临床研究对健康对照组和精神分裂症患者脑脊液进行比较,发现在所有溶血磷脂种类中精神分裂症患者的LPA 22:6(LPA-二十二碳六烯酸)水平明显低于健康对照组<sup>[47]</sup>。基础研究方面,Mirendil等研究者观察到LPA信号在小鼠产前脑出血模型中引发类似精神分裂症的大脑和行为改变<sup>[54]</sup>;Thalman等研究者探讨LPA生成酶ATX的作用,发现药物ATX抑制是逆转皮质兴奋性的一种方法,在精神分裂症氯胺酮模型中应用了ATX抑制,从而挽救了精神分裂症样的电生理和行为表型<sup>[55]</sup>。在LPA受体方面的研究中LPA1受体的缺失导致了一些与精神分裂症患者部分重叠的表型缺陷,LPA受体1敲除小鼠表现出N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体亚基的表达、磷酸化的变化<sup>[56]</sup>。从精神分裂症患者死后的大脑转录组学结果数据中分析出异常表达的基因集主要涉及到氨基酸转运、突触、神经递质释放、氧化应激、一氧化氮合酶生物合成、免疫应答、蛋白质折叠、LPA介导的信号转导和糖酵解,这些研究高度提示LPA与精神分裂症的联系异常密切,目前关于这一情况的基础研究尚缺乏深度,需要将LPA与精神分裂的各种病理生理表现做进一步研究,为LPA相关药物进入临床做充足准备。

## 2.4 酒精依赖症

据WHO发布的数据显示,全世界300万的死亡由酒精依赖症引起,约占所有死亡人数的5.3%<sup>[57]</sup>,为无数个家庭带来了沉重的灾难,目前国内尚无准确的统计数据,但精神科门诊时有相关患者前来就诊,目前国家对这一问题的研究也颇为支持,国外临床研究对比了对照组和酒精依赖患者的血清LPA水平,发现酒精依赖患者组血清LPA水平显著低于健康对照组<sup>[58-59]</sup>;另一研究不仅对比LPA水平,还增加了ATX,结果显示酒精依赖组LPA [ $F(1131) = 10.677, P = 0.001$ ]水平明显低于对照组,而ATX [ $F(1131) = 8.327, P = 0.005$ ]水平明显高于对照组<sup>[60]</sup>;针对这一临床现象,也开展了相关基础研究,Castilla-Ortega等发现LPA受体1缺失的雄性小鼠表现出了对酒精更大的偏好<sup>[61]</sup>。这高度提示LPA是通过LPA受体1来影响酒精依赖患者的生理病理变化的,而目前的研究并未对LPA受体1变化后的机制做进一步研究,这也给我们提供了研究方向。

## 3 总结与展望

目前神经精神疾病的临床困境在于治疗方法有限,有效药物开发进程缓慢,而多数患者对现有药物的药效不佳或副作用较大,同时面临着患者群体愈发庞大,所以研究新药物迫在眉睫,而新药物的研发必然需要充足的基础研究作为依据,目前的基础和临床研究都表明LPA与多种神经精神疾病关系密切,总体来说关于ATX-LPA轴与神经精神疾病的研究尚处于起始阶段,后续可能会有更多的相关研究发表,

比如LPA与神经炎症、突触可塑性、神经损伤、突触功能障碍、神经电生理、神经环路等,期待LPA相关的研究为临床药物研发带来新一轮曙光。

## 参 考 文 献

- [1] Lin KH, Chiang JC, Ho YH, et al. Lysophosphatidic acid and hematopoiesis: from microenvironmental effects to intracellular signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2015.
- [2] Tabuchi S. The autotaxin-lysophosphatidic acid-lysophosphatidic acid receptor cascade: proposal of a novel potential therapeutic target for treating glioblastoma multiforme[Z], 2015: 56.
- [3] Wang C. Lysophosphatidic acid induces neuronal cell death via activation of asparagine endopeptidase in cerebral ischemia-reperfusion injury[Z], 2018: 1-9.
- [4] Yamada M. Lysophosphatidic acid induces anxiety-like behavior via its receptors in mice[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(3): 487-494.
- [5] Balijepalli P, Sitton CC, Meier KE. Lysophosphatidic acid signaling in cancer cells: what makes LPA so special? [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2059.
- [6] Marchan R. Glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 promotes tumor cell migration and poor survival in ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(17): 4589-4601.
- [7] Irifune H. GPAM mediated lysophosphatidic acid synthesis regulates mitochondrial dynamics in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3247-3258.
- [8] Chen X. Correlation between Lpa, APO-A, APO-B, and stenosis of middle cerebral artery in patients with cerebral ischemic stroke[Z], 2022: 6403645.
- [9] Weiss RH. Lysophosphatidic acid reduces microregional oxygen supply/consumption balance after cerebral ischemia-reperfusion[J]. *J Vasc Res*, 2020, 57(4): 178-184.
- [10] Bhattarai S. Disrupted blood-brain barrier and mitochondrial impairment by autotaxin-lysophosphatidic acid axis in postischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(18): e021511.
- [11] Chi ZO. Lysophosphatidic acid increased infarct size in the early stage of cerebral ischemia-reperfusion with increased BBB permeability[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10): 105029.
- [12] Gao L. Inhibition of lysophosphatidic acid receptor 1 relieves PMN recruitment in CNS via LPA1/TSP1/CXCR2 pathway and alleviates disruption on blood-brain barrier following intracerebral haemorrhage in mice [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 33.
- [13] Pasic D M. Alzheimer disease: advances in pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(5): 664-669.
- [14] Sharma P. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies[Z], 2019: 53-89.
- [15] Wang LH. Age-related alterations of neuronal excitability and voltage-dependent  $Ca^{2+}$  current in a spontaneous mouse model of Alzheimer's disease[Z], 2017: 209-213.
- [16] Campese N. Progress regarding the context-of-use of tau as biomarker of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2021, 18(1): 27-48.

- [17] Balmik AA, Chinnathambi S. Methylation as a key regulator of Tau aggregation and neuronal health in Alzheimer's disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):51.
- [18] Jevtic S. The role of the immune system in Alzheimer disease: etiology and treatment [Z], 2017; 84-94.
- [19] Chen YKYF, Ip NY. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies [Z], 2019; 186-198.
- [20] Ramesh S, Govindarajulu M, Suppiramaniam V, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid signaling in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):1827.
- [21] Herr DR, Ong JHJ, Ong WY. Potential therapeutic applications for inhibitors of autotaxin, a bioactive lipid-producing lysophospholipase D, in disorders affecting the nervous system [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(3):398-400.
- [22] Herr RD. Pleiotropic roles of autotaxin in the nervous system present opportunities for the development of novel therapeutics for neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1):372-392.
- [23] Shi J. Lysophosphatidic acid induces increased BACE1 expression and A $\beta$  formation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(1):29-38.
- [24] Zhang ZT, Song MK, Liu X, et al. Cleavage of Tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1254-1262.
- [25] Sayas LC. The neurite retraction induced by lysophosphatidic acid increases Alzheimer's disease-like Tau phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(52):37046-37052.
- [26] Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies [Z], 2022; 104749.
- [27] Yang YX. LPA signaling is required for dopaminergic neuron development and is reduced through low expression of the LPA1 receptor in a 6-OHDA lesion model of Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(11):2027-2033.
- [28] Choi HJ. Multi-target protective effects of gintonin in 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-mediated model of Parkinson's disease via lysophosphatidic acid receptors [Z], 2018; 515.
- [29] Zou L. Asparagine endopeptidase cleaves synaptotagmin 1 and triggers synaptic dysfunction in Parkinson's disease [Z], 2021; 105326.
- [30] Zhang ZT, Kang SS, Liu X, et al. Asparagine endopeptidase cleaves  $\alpha$ -synuclein and mediates pathologic activities in Parkinson's disease [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(8):632-642.
- [31] Oh JA, Vidal-Jordana, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects [J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(6):752-759.
- [32] Sand K, Classification I. And differential diagnosis of multiple sclerosis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(3):193-205.
- [33] Fransson J. Activation of macrophages by lysophosphatidic acid through the lysophosphatidic acid receptor 1 as a novel mechanism in multiple sclerosis pathogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2):470-482.
- [34] Shimizu Y. Quantitative determination of cyclic phosphatidic acid and its carba analog in mouse organs and plasma using LC-MS/MS [Z], 2018; 15-21.
- [35] Schmitz K. Dysregulation of lysophosphatidic acids in multiple sclerosis and autoimmune encephalomyelitis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1):42.
- [36] Balood M. Elevated serum levels of lysophosphatidic acid in patients with multiple sclerosis [J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(5):411-413.
- [37] Zahednasab H. Increased autotaxin activity in multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 273(1/2):120-123.
- [38] Choi HJ. Gintonin mitigates experimental autoimmune encephalomyelitis by stabilization of Nrf2 signaling via stimulation of lysophosphatidic acid receptors [Z], 2021; 384-398.
- [39] Castilla-Ortega E, Escuredo L, Bilbao A, et al. 1-Oleoyl lysophosphatidic acid: a new mediator of emotional behavior in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85348.
- [40] Santin JL. Behavioral phenotype of malLPA1-null mice: increased anxiety-like behavior and spatial memory deficits [J]. *Genes Brain Behav*, 2009, 8(8):772-784.
- [41] Rosell-Valle C, Martínez-Losa M, Matas-Rico E, et al. GABAergic deficits in absence of LPA1 receptor, associated anxiety-like and coping behaviors, and amelioration by interneuron precursor transplants into the dorsal hippocampus [J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(5):1479-1495.
- [42] Pedraza C. Fear extinction and acute stress reactivity reveal a role of LPA(1) receptor in regulating emotional-like behaviors [J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(5):1659-1672.
- [43] Lin YN, Audira G, Malhotra N, et al. A novel function of the lysophosphatidic acid receptor 3 (LPAR3) gene in zebrafish on modulating anxiety, circadian rhythm locomotor activity, and short-term memory [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2837.
- [44] Zhang YC, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding [Z], 2018; 1-5.
- [45] Amasi-Hartoonian AN. Understanding treatment-resistant depression using "omics" techniques: a systematic review [Z], 2022; 423-455.
- [46] Itagaki K. Reduced serum and cerebrospinal fluid levels of autotaxin in major depressive disorder [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(4):261-269.
- [47] Omori W. Reduced cerebrospinal fluid levels of lysophosphatidic acid docosahexaenoic acid in patients with major depressive disorder and schizophrenia [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(12):948-955.
- [48] Riya S. Evaluation of serum lysophosphatidic acid and lysophosphatidylcholine levels in major depressive disorder patients [J]. *Cureus*, 2020, 12(12):e12388.
- [49] Gotoh L. Lysophosphatidic acid levels in cerebrospinal fluid and plasma samples in patients with major depressive disorder [J]. *Heliyon*, 2019, 5(5):e01699.
- [50] Nagata W. Treatment with lysophosphatidic acid prevents microglial activation and depression-like behaviours in a murine model of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 212(2):81-92.
- [51] Hisaoka-Nakashima HK. Mirtazapine increases glial cell line-derived neurotrophic factor production through lysophosphatidic acid 1 receptor-mediated extracellular signal-regulated kinase signaling in astrocytes [Z], 2019; 172539.

- [52] Faden J, Citrome L. Schizophrenia: one Name, many different manifestations[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(1): 61-72.
- [53] Stamou O'Brien C, Kroumpouzos G. The role of lipids in vitiligo and schizophrenia[J]. *Clin Dermatol*, 2023, 41(1): 89-94.
- [54] Mirendil H. LPA signaling initiates schizophrenia-like brain and behavioral changes in a mouse model of prenatal brain hemorrhage[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(4): e541.
- [55] Thalman C. Synaptic phospholipids as a new target for cortical hyperexcitability and E/I balance in psychiatric disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(8): 1699-1710.
- [56] Musazzi L. Abnormalities in  $\alpha/\beta$ -CaMKII and related mechanisms suggest synaptic dysfunction in hippocampus of LPA1 receptor knockout mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(7): 941-953.
- [57] Stokłosa I, Więckiewicz G, Stokłosa M, et al. Medications for the treatment of alcohol dependence-current state of knowledge and future perspectives from a public health perspective[J]. *Int*

*J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 1870.

- [58] Garcia-Marchena N, Pizarro N, Pavón FJ, et al. Potential association of plasma lysophosphatidic acid (LPA) species with cognitive impairment in abstinent alcohol use disorders outpatients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17163.
- [59] Flores-López M, García-Marchena N, Araos P, et al. Sex differences in plasma lysophosphatidic acid species in patients with alcohol and cocaine use disorders[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 588.
- [60] Flores-López M, García-Marchena N, Pavon FJ, et al. Plasma concentrations of lysophosphatidic acid and autotaxin in abstinent patients with alcohol use disorder and comorbid liver disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1207.
- [61] Castilla-Ortega CE. Both genetic deletion and pharmacological blockade of lysophosphatidic acid LPA1 receptor results in increased alcohol consumption[Z], 2016: 92-103.

(2023-09-10 收稿)

(上接第 311 页)

## 参 考 文 献

- [1] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 555-565.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南 2019[J]. *中华神经科志*, 2020, 53(9): 648-663.
- [3] Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3375-3377.
- [4] Field TS, Hill MD. Cerebral venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1598-1604.
- [5] Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107(5): 371-378.
- [6] Irarrázaval S, Allard C, Campodónico J, et al. Oxidative stress in acute hypobaric hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 128-134.
- [7] Pichler Hefti J, Leichtle A, Stutz M, et al. Increased endothelial microparticles and oxidative stress at extreme altitude[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116(4): 739-748.
- [8] Kim M, Alapan Y, Adhikari A, et al. Hypoxia-enhanced adhesion of red blood cells in microscale flow[J]. *Microcirculation*, 2017, 24(5): 10.
- [9] 肖迪, 时莹庆, 关巍, 等. 高原环境在血栓形成及血栓栓塞性疾病发病中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(47): 102-106.
- [10] 冯霞, 廖霞, 杨超, 等. 高原不同血红蛋白水平人群血液流变特征与组织供氧的研究[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(3): 219-223.
- [11] Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 579-584.
- [12] 张友宏, 杨江河, 张岩峰, 等. 驻 5000m 以上高原官兵颅内静脉窦血栓 3 例[J]. *人民军医*, 2021, 64(10): 959-970.

- [13] Kalita J, Bhoi SK, Chandra S, et al. Reversible parkinsonian features in deep cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(5): 740-742.
- [14] José M Ferro, Patrícia Canhão, Jan Stam, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis (ISCVT) [J]. *Stroke*, 2004, 35(3): 664-670.
- [15] Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 540-543.
- [16] Bhojo A Khealani, Mohammad Wasay, Mohammed Saadah, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East[J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2707-2711.
- [17] Jonathan M Coutinho, Jan Stam, Patricia Canhão, et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 245-247.
- [18] Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis[J]. *Seizure*, 2014, 23(2): 135-139.
- [19] Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Seizure*, 2012, 21(8): 639-642.
- [20] De Herdt V, Dumont F, Hénon H, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome[J]. *Neurology*, 2011, 77(20): 1794-1800.
- [21] Yongxiang Yang, Jingmin Cheng, Yuping Peng, et al. Clinical features of patients with cerebral venous sinus thrombosis at plateau areas[J]. *Brain and Behavior*, 2023, 13(6): e2998.
- [22] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 582-589.
- [23] Yaxi Luo, Xin Tian, Xuefeng Wang. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: a review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 2.

(2023-12-28 收稿)