综 述

# 脂质运载型前列腺素D合成酶在围手术期认知功能障碍中的作用

刘　婷　综述　张　英　审校
西南医科大学附属中医医院 麻醉科(泸州 646000)

【摘　要】围手术期神经认知功能障碍(perioperative neurocognitive disorders,PND)是手术和麻醉后一种常见的并发症,包括记忆力的下降和行为、性格、认知功能的改变。PND可延长病人的住院时长,影响病人的生活质量,并可增加死亡风险。随着老龄化社会的到来,PND的发病率也随之增高,防治PND以缓解其带来的经济负担和社会负担已成为临床研究热点。尽管针对PND的研究已取得重大进展,但其发病机制仍不清楚,研究表明海马神经元的凋亡可能是潜在机制之一。脂质运载型前列腺素D合成酶(lipocalin-type prostaglandin D synthase,L-PGDS)是β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein,Aβ)主要的分子伴侣,可通过调控神经元凋亡改善认知功能。本文就L-PGDS在PND中的作用进行综述,旨在为防治PND提供新的思路。

【关键词】围手术期认知功能障碍;前列腺素D合成酶;凋亡;炎症;β-淀粉样蛋白
【中图分类号】R459.9　　文献标志码 A　　DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.017

# The role of lipocalin-type prostaglandin D synthase in perioperative neurocognitive dysfunction

*LIU Ting* reviewing　*ZHANG Ying* checking
*Department of Anesthesiology,the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University,Luzhou 646000,China*

**【Abstract】** Perioperative neurocognitive disorders (PND) is a common complication after surgery and anesthesia,often manifesting as memory loss and changes in behavior,personality,and cognitive function. PND can prolong the length of staying in hospital,affect the quality of life of patients,and increase the risk of death. With the advent of the aging society,the incidence of PND is also rising gradually. Therefore,prevention and treatment of PND to alleviate the economic and social burden has become a research hotspot. Although significant progress has been made in the study of PND,its pathogenesis remains unclear. Studies have shown that apoptosis of hippocampal neurons may be one of the underlying mechanisms. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) is the main molecular chaperone of β-amyloid protein (Aβ),which can indirectly improve cognitive function by regulating neuronal apoptosis. This article reviewed the role of L-PGDS in PND,aiming to provide new ideas for the treatment for PND.

**【Key words】** Perioperative neurocognitive disorders(PND);L-PGDS; Apoptosis; Inflammation; Aβ

围手术期神经认知功能损害(PND)指经历手术和麻醉的病人在数周到数月出现的认知功能损害[1],表现为认知和感觉方面的神经认知功能的下降[2],PND可延长病人的住院时长,影响病人的生活质量,并可增加死亡风险[3-4]。年龄和术前存在的神经认知损害是重要的危险因素[4-8]。术后短期内发生的PND表现为术后谵妄(postoperative delirium,POD),长期影响表现为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD)[3,9]。在接受麻醉和非心脏手术的术前认知良好的病人中,约有12%会在手术后出现认知功能障碍的症状[10]。虽然近年来对于PND的研究较多,但PND的机制尚不完全清楚。L型前列腺素D合成酶(lipocalin-type prostaglandin D synthase,L-PGDS)是脂质运载蛋白超家族成员的一种分泌性脂质转运蛋白,在人脑脊液中含量丰富,数量仅次于白蛋白的蛋白质[11]。L-PGDS已被证实可表达于多种神经细胞,且在多种神经

**基金项目:**四川省卫计委科研课题(17PJ220)
**第一作者简介:**刘　婷,硕士生。
**通信作者:**张　英,教授,主任医师。E-mail: zhangying021210@163.com
**引用本文:**刘婷,张英.脂质运载型前列腺素D合成酶在围手术期认知功能障碍中的作用[J].西南医科大学学报,2022,45(5):451-455.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.017

退行性疾病中表达增高，具有抗胶质细胞毒性及神经毒性分子的“清道夫”作用[12]。鉴于其在中枢神经系统疾病中的作用，推测其在PND的疾病进程中可能也起着重要作用。

## 1 L-PGDS、PND与Aβ

### 1.1 PND伴随Aβ的升高

Aβ是一种由36～43个氨基酸组成的肽，通过β-分泌酶和γ-分泌酶裂解淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）产生[13-15]。近年来，研究证实术后发生PND的病人血液或脑脊液中的Aβ水平增高[16-18]，并表明Aβ是术后认知功能下降的独立危险因素[19-20]。在一项随机双盲对照研究中，在不同麻醉药物作用下接受手术的病人血浆中Aβ水平均较术前有不同程度的升高，且异氟烷麻醉较异丙酚、七氟烷引起的Aβ升高更明显，同样的，在术后第1 d和术后第3 d，接受异氟烷麻醉的病人POCD发生率较接受异丙酚、七氟烷麻醉的病人高[16]，提示Aβ的升高与PND的发生有关，并与全麻药物种类有相关性。ZHANG等[21]也证实接受异氟烷麻醉的手术病人手术后24 h脑脊液Aβ水平升高，此外，XIE等[22-23]的动物实验发现异氟烷可能诱导caspase活化和凋亡，增加β淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶（β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme，BACE）活性，增加Aβ水平并引起神经损伤，七氟烷也有类似作用，但异丙酚可抑制异氟醚引起的Aβ升高，从而减少神经毒性。

### 1.2 Aβ毒性的可能机制

Aβ组装的寡聚物具有很强的神经毒性[24-25]，可损害突触，影响神经元的信号传递，还可诱导形成神经元突触长时程抑制[26-27]。除Aβ自身毒性作用外还可通过影响tau蛋白产生神经毒性。tau是一种微管相关蛋白，磷酸化异常的tau蛋白聚集使神经纤维缠结，微管稳定性降低[28-29]，进而导致神经元死亡和严重的认知能力下降[30]。在“tau轴假说”中，tau蛋白可通过与非受体酪氨酸激酶FYN相互作用使N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）敏感，并使一直与Aβ接触的神经元产生毒性反应[31]。

Aβ还可通过引起线粒体功能障碍造成神经元损伤。Aβ可能造成线粒体裂变，从而介导一氧化氮NO引起的神经元死亡，而线粒体分裂是神经退行性变的早期上游事件[32]。当线粒体受损时，神经元中的ATP产生减少，Aβ诱导的氧化应激对神经传递、突触功能和认知功能（例如记忆力）产生负面影响，同时，线粒体功能障碍会使Aβ的积累增加，形成恶性循环[33]。

### 1.3 L-PGDS抑制Aβ聚集并清除过多的Aβ，介导线粒体功能

L-PGDS又名β印迹蛋白（β-trace），是Aβ蛋白主要的分子伴侣，与Aβ的折叠、和清除存在密切关系。KANEKIYO等[34]在他的研究中用硫黄素T荧光法检测Aβ聚集的结果表明L-PGDS/β-迹线在其生理范围（1-5 μM）内抑制Aβ的自发聚集。LOW等[35]的实验发现抗胆碱通过抑制L-PGDS直接修饰Aβ淀粉样蛋白形态可增强对神经细胞的毒性。KANNAIAN等[11]的细胞实验也表明L-PGDS可抑制Aβ的初级和次级成核从而降低原纤维含量，并发现L-PGDS通过分解预先形成的Aβ原纤维表现出一种去聚合酶特性，推测可能是L-PGDS与区域G25-G29建立了特定的相互作用从而分解Aβ原纤维。

有文献报道L-PGDS可能通过解偶联线粒体中的氧化磷酸化链抑制星形胶质细胞的增殖和星形胶质细胞ATP的产生[36]。而迁移的神经胶质细胞也可能有助于Aβ的迁移[14]，但本文中并未检测海马区Aβ沉积情况，且尚无文献报告L-PGDS对于神经元尤其是海马神经元的线粒体功能的影响。

## 2 L-PGDS、PND与炎症

### 2.1 炎症参与PND

手术和麻醉可引起机体的氧化应激，并可导致神经炎症，神经炎症可通过释放炎症因子导致神经元凋亡从而引起术后认知功能障碍和术后谵妄[11]。炎症可以干扰正常的海马神经功能并导致海马神经的损伤，从而影响记忆功能。已有大量研究证实炎症可能为PND病理机制之一[37-38]。

许多实验证实术后发生PND的病人血清和/或海马组织中IL-1β，IL-6和TNF-α等炎症因子有升高[16,39-41]，并伴随海马区神经元凋亡增加[42]。WANG等在POCD模型大鼠给予了COX-2抑制剂帕瑞昔布后，海马组织中的TNF-α、IL-1β和IL-6等炎症介质较少，且大鼠海马区神经元病理改变较对照组轻、凋亡数量较少[43]，说明炎症在引起认知损伤中发挥作用。孙啸云等[40]的动物实验中，麻醉和手术后IL-1β、活化的caspase-3含量明显升高，神经核抗原阳性细胞数量减少，提示麻醉、手术会增加海马炎症反应和细胞凋亡，并减少神经元的数量。

ZHANG等[2]发现手术可以引起海马CA1区肥大细胞的显著增加，而脑肥大细胞激活后可通过MAPK信号转导途径使小胶质细胞活化，产生炎症因子，导致神经元死亡，从而引起大鼠记忆和认知功能的损害。另外，手术后的小鼠星形胶质细胞中趋化因子CCL2上调，增加了活化小胶质细胞中趋化因子CCR2的表达，并诱导了学习和记忆障碍[44]，该研究证明星形胶质细胞可诱导小胶质细胞活化导致中枢炎症，在PND的发

生中有着重要的作用。

### 2.2 L-PGDS介导炎症

L-PGDS可以促进前列腺素D2（prostaglandin D2，PGD2）的合成[45]，PGD2及其代谢产物（prostaglandin J2，PGJ2）参与炎症过程。前列腺素是具有生理功能的不饱和脂肪酸，存在于哺乳动物组织和体液中，与细胞增殖分化凋亡有关，参与炎症、心血管疾病等病理过程[46]。L-PGDS可以通过减少中性粒细胞向肺的浸润而减轻肺部炎症[47]。在对冠心病的一项研究中表明，流体剪切应力引起COX-2和L-PGDS的表达增高从而引起PGJ2的显著释放，PGJ2通过降低IL-1β的转录，显著减少了单核细胞的迁移，并对迁移的单核细胞产生了明显的抗炎作用[48]。而HOKARI的动物模型研究表明某些细胞表达L-PGDS，生成的PGD2在结肠炎中起促炎作用[49]。

另外，L-PGDS可通过MARCKS/Akt/Rho/Jnk途径诱导神经胶质细胞迁移，从而导致肌动蛋白丝的形成增加和粘着斑[50]，增强神经胶质迁移和在大脑中的积累[51-52]，对神经胶质驱动的神经炎症具有病理学意义。然而，L-PGDS也可能通过介导线粒体功能抑制星形胶质细胞的增殖[36]。

在目前的研究中，L-PGDS表现出了抗炎和促炎两种作用，具体表现作用可能与作用的细胞和组织有关。但就PND而言，它在中枢神经系统中的作用，尤其是对于海马区神经元的影响，以及是否会通过调控胶质细胞引发海马组织的炎症是重点关注的问题，而这些需要实验进行进一步的探究。

## 3 L-PGDS、PND与神经元凋亡

PND的发生与神经元的凋亡密切相关[2,53]，炎症因子、脑缺血缺氧、Aβ的沉积等都会引起神经元的损伤，而L-PGDS可以通过多个途径发挥抗神经元凋亡作用。

L-PGDS可在多种神经细胞中表达增多，特别是成熟的少突胶质细胞，且在抑制神经细胞凋亡中有着重要作用[12]。如前述，它可通过抑制Aβ的聚集、清除过多的Aβ、抗炎等作用抗神经元凋亡，从而改善认知。此外，GONZALE等[51]的研究发现地塞米松可以通过激活L-PGDS-PGD2-DP1信号通路的激活上调pERK-44从而在新生儿脑缺血/再灌注损伤中发挥脑神经保护作用。但目前没有在老龄脑缺血/再灌注大鼠模型中进行研究。另有一项研究也表明，迷走神经刺激可以通过增强L-PGDS的表达，使促凋亡因子Bax和Caspase-3裂解水平降低以及抗凋亡因子Bcl-2水平升高，减少神经元凋亡[52]。FUJIMORI[54]的研究表明，L-PGDS通过NF-κB上调L-PGDS的表达来保护百草枯处理过的神经瘤细胞的凋亡，并认为L-PGDS可能潜在地用于预防由氧化应激和凋亡引起的人类神经退行性疾病。L-PGDS还可通过清除活性氧来保护神经元细胞，可用于抑制氧化应激介导的神经退行性疾病[55]。TANIIKE [56]的研究发现L-PGDS是一种抗凋亡分子，可保护抽搐小鼠的神经元和少突胶质细胞免受凋亡。TANIGUCHI的研究推测L-PGDS具有防止神经元变性的保护作用，并认为L-PGDS在退化神经元中的表达提示L-PGDS作为早期应激蛋白起作用，以防止新生儿缺血缺氧性脑病脑中神经元死亡[56]。

虽然大量研究证实L-PGDS具有神经元保护作用，但也有文献发现L-PGDS可能通过催化PGD2的形成及其代谢产物PGJ2而发挥神经毒作用。有研究认为，用PGD2处理富含神经元的原代培养物可诱导细胞死亡，并且通过破坏L-PGDS基因来阻断PGD2的合成可保护神经元免受低氧损伤[57]。L-PGDS对于神经元的不同作用可能取决于细胞的类型以及L-PGDS的浓度，尚需更多实验研究L-PGDS的作用。

## 4 小结

随着医疗技术的发展和人口老龄化的进程，手术量越来越多，PND也成为了医疗工作者不可忽视的问题。深入研究和阐明PND的发病机制，寻找行之有效、经济的防治药物和各种措施，以期加快发生PND的病人的康复，减少住院时长和经济负担，也是医疗工作者的研究目的。L-PGDS作为与多种中枢神经系统疾病有关联的酶，在目前的研究中已发现它可以通过协助Aβ进行折叠、清除沉积的Aβ、抑制神经元凋亡等功能改善认知和记忆功能。但目前尚无L-PGDS如何参与PND的病理过程、它对于PND是否具有治疗作用以及改善PND具体机制的临床研究和基础研究。未来可通过相关研究进一步探究和炎症L-PGDS在中枢神经系统中的作用机制，以期为进一步了解PND的机制提供新思路，同时也为PND的防治提供新的策略，从而减轻PND带来的经济负担和社会负担。

**（利益冲突：无）**

## 参 考 文 献

[1] URITS I, ORHURHU V, JONES M, *et al*. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2019, 47(6): 439-447.

[2] ZHANG X, DONG HQ, LI NN, *et al*. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 127.

[3] MIAO MR, XU YH, SUN MY, *et al*. BIS index monitoring and perioperative neurocognitive disorders in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(12):

2449-2458.
[4] RUNDSHAGEN I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. Dtsch Arztebl Int,2014,111(8): 119-125.
[5] EVERED LA, SILBERT BS. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery[J]. Anesth Analg, 2018, 127(2): 496-505.
[6] KOTEKAR N, SHENKAR A, NAGARAJ R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies[J]. Clin Interv Aging,2018,13: 2267-2273.
[7] TANG YJ, WANG XQ, ZHANG SB, *et al*. Pre-existing weakness is critical for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in mice of the same age[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182471.
[8] ZHANG XX, LI H, LV YT, *et al*. Premorbid alterations of spontaneous brain activity in elderly patients with early post-operative cognitive dysfunction: a pilot resting-state functional MRI study [J]. Front Neurol,2019,10: 1062.
[9] TASBIHGOU SR, ABSALOM AR. Postoperative neurocognitive disorders[J]. Korean J Anesthesiol,2021,74(1): 15-22.
[10] NEEDHAM MJ, WEBB CE, BRYDEN DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do [J]. Br J Anaesth,2017,119(suppl_1): i115-i125.
[11] KANNAIAN B, SHARMA B, PHILLIPS M, *et al*. Abundant neuroprotective chaperone lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) disassembles the amyloid-β fibrils[J]. Sci Rep, 2019,9(1): 12579.
[12] 陈小华,谷俊朝. L-PGDS与中枢神经系统疾病[J]. 中国病原生物学杂志,2013,8(3): 278-280.
[13] DEL CARMEN SLM, LAURA GV, LEONARDO OL, *et al*. Aβ40 oligomers promote survival and early neuronal differentiation of dentate gyrus-isolated precursor cells through activation of the Akt signaling pathway[J]. Neurotox Res, 2020, 38(3): 611-625.
[14] THAL DR, WALTER J, SAIDO TC, *et al*. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol,2015,129(2): 167-182.
[15] 刘志安,林燕玲,韩爱东. Aβ寡聚体与阿尔茨海默病[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文),2022,61(3):1-10.
[16] GENG YJ, WU QH, ZHANG RQ. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial[J]. J Clin Anesth,2017,38: 165-171.
[17] ZUO CL, WANG CM, LIU J, *et al*. Isoflurane anesthesia in aged mice and effects of A1 adenosine receptors on cognitive impairment[J]. CNS Neurosci Ther,2018,24(3): 212-221.
[18] WU ZP, ZHANG M, ZHANG ZH, *et al*. Ratio of β-amyloid protein (Aβ) and tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery[J]. Exp Ther Med,2018,15(1): 878-884.
[19] WANG B, SUN XJ, WANG JH, *et al*. Potential value of cerebrospinal fluid progranulin in the identification of postoperative delirium in geriatrics patients undergoing knee replacement: the perioperative neurocognitive disorder and biomarker LifestylE study[J]. Front Aging Neurosci,2021,13: 772795.
[20] ZHANG Y, LIN Y, LIU Q, *et al*. The effect of dexmedetomidine on cognitive function and protein expression of Aβ, p-tau, and PSD95 after extracorporeal circulation operation in aged rats [J]. Biomed Res Int,2018,2018: 4014021.
[21] ZHANG B, TIAN M, ZHENG H, *et al*. Effects of anesthetic isoflurane and desflurane on human cerebrospinal fluid Aβ and τ level[J]. Anesthesiology,2013,119(1): 52-60.
[22] XIE ZC, CULLEY DJ, DONG YL, *et al*. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid β-protein level in vivo[J]. Ann Neurol, 2008, 64(6): 618-627.
[23] XIE ZC, XU ZP. General anesthetics and β-amyloid protein[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2013,47: 140-146.
[24] BENILOVA I, KARRAN E, DE STROOPER B. The toxic Aβ oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes [J]. Nat Neurosci,2012,15(3): 349-357.
[25] KREUTZER AG, YOO S, SPENCER RK, *et al*. Stabilization, assembly, and toxicity of trimers derived from Aβ[J]. J Am Chem Soc,2017,139(2): 966-975.
[26] MUCKE L, SELKOE DJ. Neurotoxicity of amyloid β-protein: synaptic and network dysfunction[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2012,2(7): a006338.
[27] 江瑞瑞,王丽,徐云云,等. Exendin-4对Aβ1-42所致大鼠在体海马长时程增强抑制的拮抗作用及机制[J]. 神经解剖学杂志,2015,31(3):344-350.
[28] BAKOTA L, BRANDT R. Tau biology and tau-directed therapies for Alzheimer's disease[J]. Drugs,2016,76(3): 301-313.
[29] 张颖,张春丽,冉芳,等. 血浆Aβ40、Aβ42及tau蛋白对老年广泛性脑萎缩的诊断价值及与认知功能的相关性[J]. 中国老年学杂志,2022,42(1):83-86.
[30] ASHE KH, ZAHS KR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice[J]. Neuron,2010,66(5): 631-645.
[31] ITTNER LM, GÖTZ J. Amyloid-β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(2): 67-72.
[32] BARSOUM MJ, YUAN H, GERENCSER AA, *et al*. Nitric oxide-induced mitochondrial fission is regulated by dynamin-related GTPases in neurons[J]. EMBO J, 2006, 25(16): 3900-3911.
[33] SHIN SJ, JEON SG, KIM JI, *et al*. Red ginseng attenuates Aβ-induced mitochondrial dysfunction and aβ-mediated pathology in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 3030.
[34] KANEKIYO T, BAN T, ARITAKE K, *et al*. Lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace is a major amyloid beta-chaperone in human cerebrospinal fluid[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104(15): 6412-6417.
[35] LOW KJY, PHILLIPS M, PERVUSHIN K. Anticholinergic drugs interact with neuroprotective chaperone L-PGDS and modulate cytotoxicity of Aβ amyloids[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 862.
[36] XIN XR, HUBER A, MEYER P, *et al*. L-PGDS (betatrace protein) inhibits astrocyte proliferation and mitochondrial ATP production in vitro[J]. J Mol Neurosci,2009,39(3): 366-371.
[37] 徐艳,陈婵,姜春玲,等. 围手术期神经认知障碍的炎症机制及治疗进展[J]. 中华危重病急救医学,2019,31(12):1559-1562.
[38] 庄国栋,陈艳艳,高明. 围术期神经认知障碍的炎症病因学研究进展[J]. 中国实验诊断学,2021,25(3):454-458.
[39] LI YC, XI CH, AN YF, *et al*. Perioperative inflammatory response and protein S-100β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand,2012,56(5): 595-600.

[40] 孙啸云,邱丽丽,徐建国,等. 金刚烷胺减轻海马炎症反应和细胞凋亡在小鼠术后认知功能障碍中的治疗作用[J]. 临床麻醉学杂志,2019,35(10): 1006-1010.
[41] 戴瑜彤,吴昊,陈颖,等. 术后认知功能障碍与中枢炎症之间的可能联系[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2020,41(2): 196-199.
[42] 尹正录,孟兆祥,林舜艳,等. 针刺对老年大鼠术后认知功能障碍的影响及机制研究[J]. 针灸临床杂志,2015,31(12): 68-70.
[43] WANG YB, CHEN Z, LI J, *et al*. Parecoxib improves the cognitive function of POCD rats via attenuating COX-2[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(11): 4971-4979.
[44] XU JW, DONG HQ, QIAN QQ, *et al*. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation[J]. Behav Brain Res, 2017, 332: 145-153.
[45] 王配配,闫涵,李清华,等. 脂质运载蛋白型前列腺素D合成酶水平在1型发作性睡病病人日间过度嗜睡中的作用研究[J]. 中国全科医学,2020,23(35):4454-4458.
[46] 汪悦,薛夫光,蒋林树,等. 前列腺素类及其受体在动物慢性炎症中的促炎及指示作用[J]. 动物营养学报,2019,31(6):2495-2501. DOI:10.3969/j.issn.1006?267x.2019.06.007.
[47] KIM KH, SADIKOT RT, XIAO L, *et al*. Nrf2 is essential for the expression of lipocalin-prostaglandin D synthase induced by prostaglandin D2[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 1134-1142.
[48] URBAN I, TURINSKY M, GEHRMANN S, *et al*. 15-deoxy-Δ12, 14-prostaglandin J2 reinforces the anti-inflammatory capacity of endothelial cells with a genetically determined NO deficit [J]. Circ Res, 2019, 125(3): 282-294.
[49] HOKARI R, KURIHARA C, NAGATA N, *et al*. Increased expression of lipocalin-type-prostaglandin D synthase in ulcerative colitis and exacerbating role in murine colitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300(3): G401-G408.
[50] LEE S, JANG E, KIM JH, *et al*. Lipocalin-type prostaglandin D2 synthase protein regulates glial cell migration and morphology through myristoylated alanine-rich C-kinase substrate: prostaglandin D2-independent effects[J]. J Biol Chem, 2012, 287(12): 9414-9428.
[51] GONZALEZ-RODRIGUEZ PJ, LI Y, MARTINEZ F, *et al*. Dexamethasone protects neonatal hypoxic-ischemic brain injury via L-PGDS-dependent PGD2-DP1-pERK signaling pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114470.
[52] ZHANG LN, MA JX, JIN XH, *et al*. L-PGDS mediates vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by suppressing the apoptotic response[J]. Neurochem Res, 2017, 42(2): 644-655.
[53] ZHENG J, MIN S, HU B, *et al*. Nrdp1 is involved in hippocampus apoptosis in cardiopulmonary bypass-induced cognitive dysfunction via the regulation of ErbB3 protein levels[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(4): 1747-1757.
[54] FUJIMORI K, FUKUHARA A, INUI T, *et al*. Prevention of paraquat-induced apoptosis in human neuronal SH-SY5Y cells by lipocalin-type prostaglandin D synthase[J]. J Neurochem, 2012, 120(2): 279-291.
[55] FUKUHARA A, YAMADA M, FUJIMORI K, *et al*. Lipocalin-type prostaglandin D synthase protects against oxidative stress-induced neuronal cell death[J]. Biochem J, 2012, 443(1): 75-84.
[56]TANIGUCHI H, MOHRI I, OKABE-ARAHORI H, *et al*. Early induction of neuronal lipocalin-type prostaglandin D synthase after hypoxic-ischemic injury in developing brains[J]. Neurosci Lett, 2007, 420(1): 39-44.
[57] LIU H, LI WJ, ROSE ME, *et al*. Prostaglandin D2 toxicity in primary neurons is mediated through its bioactive cyclopentenone metabolites[J]. Neurotoxicology, 2013, 39: 35-44.

（2021-07-01 收稿,2022-06-20 修回）

# 学术论文“讨论”的基本内容及注意事项

针对作者来稿讨论中存在的问题及对科技学术论文撰写的基本要求,现就有关论文中讨论的基本内容及注意事项简介于下:①讨论应围绕论文的主题、要旨及中心内容,阐明本研究的原理及创新性与价值。②解析选用方法的科学性、可行性、规范与标准及结果中各种数据或现象的理论根据。③对结果的理论或实践意义进行科学分析与评价,但切忌脱离主题,推理过远。④客观、恰当地评价研究成果的应用价值及历史地位,突出新发现、新发明、独特观点与见解,指出结果的可能误差和研究中有无例外或尚难解释的问题。⑤说明同类课题国内外的研究动态及与本文结果的关系和体会,尤应突出本文研究的创新性、亮点与重要价值,但切忌写成综述,也不要千篇一律写成本研究结果与××一致或符合××的结论。⑥指出存在的问题和教训,提出新的研究方向或展望与建议,给读者以启迪。⑦讨论用语应精炼,避免对前文内容、尤其方法与结果中相关数据的过多重复,切忌繁杂、冗长。⑧应重点突出、主次分明,切忌面面俱到,泛泛而谈。⑨切勿夸大自己的成果及其作用,尤应慎用或不用“国内外未见报告”、“首创”等一类语言。⑩不同类别、性质、体裁的论文,讨论的内容及重点与要求应有所不同。

**（本刊编辑部 何兴华）**