

- [23] Tromp PM, Grupe DW, Oathes DJ, et al. Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69: 925-934.
- [24] Breitner JC, Husain MM, Figiel GS, et al. Cerebral white matter disease in late-onset paranoid psychosis. Biol Psychiatry, 1990, 28: 266-274.
- [25] Shedlack KJ, McDonald WM, Laskowitz DT, et al. Geniculocalcarine hyperintensities on brain magnetic resonance imaging associated with visual hallucinations in the elderly. Psychiatry Res, 1994, 54: 283-293.
- [26] Lin SH, Yu CY, Pai MC. The occipital white matter lesions in Alzheimer's disease patients with visual hallucinations. Clin Imaging, 2006, 30: 388-393.
- [27] Barber R, Scheltens P, Gholkar A, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 67: 66-72.
- [28] Holroyd S, Shepherd ML, Downs JH 3rd. Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000, 12: 25-28.
- [29] Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al. Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Brain, 2010, 133: 557-567.
- [30] Lee DY, Choo IH, Kim KW, et al. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2006, 18: 191-198.
- [31] Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, et al. Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. Biol Psychiatry, 1995, 38: 438-449.
- [32] Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, et al. Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry, 2012, doi: 10.1002/gps.3781.
- [33] Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: A quantitative study. Stroke, 2000, 31: 2182-2188.
- [34] Reilly TJ, Staff RT, Ahearn TS, et al. Regional cerebral blood flow and aberrant motor behaviour in Alzheimer's disease. Behav Brain Res, 2011, 222: 375-379.
- [35] Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, et al. Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr, 2010, 22: 463-469.
- [36] Meguro K, Ueda M, Kobayashi I, et al. Sleep disturbance in elderly patients with cognitive impairment, decreased daily activity and periventricular white matter lesions. Sleep, 1995, 18: 109-114.
- [37] Kanda A, Matsui T, Ebihara S, et al. Periventricular white matter lesions and sleep alteration in older people. J Am Geriatr Soc, 2003, 51: 432-433.

## 糖原合成酶激酶-3、锂剂和神经精神性疾病

范鸣玥 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科,河北省石家庄市 050051

**摘要:** 锂剂是  $Mg^{2+}$  的竞争性抑制剂,具有抗躁狂、抗抑郁、抗自杀的临床效果。锂剂有众多的直接目标分子,其中,锂剂通过抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 发挥稳定情绪、改善行为、促进神经生长等作用。已有多项研究报道 GSK-3 参与神经变性疾病、脑血管性疾病、神经系统肿瘤等疾病的发生,本文就 GSK-3、锂剂和神经精神性疾病作一综述。

**关键词:** 糖原合成酶激酶-3; 锂剂; 神经精神性疾病

### 1 糖原合成酶激酶-3

糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3,

GSK-3) 作为锂剂治疗的靶分子吸引了广泛的关注,其有 GSK-3 $\alpha$  (51 kDa) 和 GSK-3 $\beta$  (46 kDa) 两

**基金项目:** 河北省自然科学基金 (C2009001483); 国家留学人员科技活动择优资助项目 (人力资源部与社会保障部 2009-11-6)

**收稿日期:** 2012-11-09; **修回日期:** 2013-01-18

**作者简介:** 范鸣玥 (1983-), 女, 在读博士生。主要从事认知障碍相关研究。

**通讯作者:** 吕佩源 (1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授。主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。

种不同亚型,两者由不同基因所编码,GSK-3 $\alpha$  广泛存在于哺乳动物细胞和组织中,GSK-3 $\beta$  主要存在于神经系统中。GSK-3 通过磷酸化、亚细胞(例如细胞质、细胞核和线粒体)迁移和与其它蛋白的相互作用发挥作用。胰岛素抵抗、糖尿病、肿瘤形成、炎症和神经精神性疾病及神经变性疾病与 GSK-3 $\beta$  的活性失调有关<sup>[1]</sup>,多种典型的神经精神性药物可抑制 GSK-3 $\beta$  的表达。

## 2 锂剂

锂剂是  $Mg^{2+}$  的竞争性抑制剂,因其具有抗躁狂、抗抑郁、抗自杀的临床效果,自 1970 年以后得到广泛使用。锂剂通过合成胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors, IGF-1)、IGF-2、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制  $Mg^{2+}$ -ATP-依赖的 GSK-3 催化活性,参与改变情绪、认知、神经可塑的多重机制。锂剂也可以通过增加 GSK-3 $\alpha$  和 GSK-3 $\beta$  两种亚型的丝氨酸磷酸化(Ser21/Ser<sup>9</sup>-p-GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$ )直接或间接抑制 GSK-3 活性。

## 3 GSK-3 和锂剂在神经精神性疾病中的作用

神经系统具有复杂精细的结构与功能。常见的神经精神性疾病主要包括变性疾病、血管性疾病、肿瘤、外伤、情感障碍和精神分裂等,以下对近几年发现的 GSK-3 和锂剂在神经精神性疾病中的作用做一具体介绍:

### 3.1 在阿尔茨海默病中的作用

研究发现 GSK-3 与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)关系密切,它能调节 AD 患者脑内两种主要的神经病理学标志物。 $A\beta$  (1-42) 是 AD 中认知受损的主要介质,与抑制海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)有关,这一作用通过 Akt1/GSK-3 $\beta$  信号通路介导<sup>[2]</sup>。在 AD 小鼠模型海马脑片中, $A\beta$  引起的突触可塑性受损与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的抑制密切相关,GSK-3 的抑制剂能通过上调 mTOR 恢复 LTP<sup>[3]</sup>。 $\tau$  是 AD 神经纤维缠结的结构基础组成元件, $\tau$  的异常磷酸化在疾病进程的不同时期均可观察到,突触中  $\tau$  的磷酸化早于神经纤维缠结<sup>[4]</sup>。GSK-3 可使  $\tau$  的多个位点磷酸化,从而参与 AD 的形成。另外,AD 等神经退行性疾病都存在线粒体运输异常,抑制 GSK-3 $\beta$  可以调节组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)的活性,促进海马

神经元线粒体的运输<sup>[5]</sup>。

有学者测量了人类外周血白细胞 GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  蛋白水平和 GSK-3 $\beta$  活性,发现与 20 名健康同龄老年人相比,在 60 名 AD 患者和 33 名轻度认知障碍患者中,GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  蛋白水平增加,但是 p-GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 水平减少<sup>[6]</sup>。Zhang 等<sup>[7]</sup>研究了氯化锂对老年转基因小鼠( $A\beta$ PPSwe/PS1A246E)的作用,发现氯化锂治疗能减少  $A\beta$  蛋白前体  $\gamma$  裂解,减少  $A\beta$  产生和老年斑形成,改善空间学习和记忆能力。进一步研究发现自噬在 AD 的病理机制中起重要作用,氯化锂治疗能减弱自噬活性,给予长期氯化锂治疗,即使在 AD 的后期,也有治疗效果。

另外,乙酰胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体抑制剂已用于治疗阿尔茨海默病。小鼠腹腔注射乙酰胆碱酯酶抑制剂(如毒扁豆碱)能在大脑皮质、海马和纹状体以剂量依赖方式增加 p-GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  Ser/Ser, NMDA 受体抑制剂能产生相似的效果。但是,联合使用两种药物,增加 p-GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  Ser/Ser 的水平与单独使用任何一种药物相同<sup>[8]</sup>。

### 3.2 在脑缺血再灌注损伤中的作用

脑缺血再灌注损伤与缺血区的神经元丧失密切相关,凋亡作为细胞死亡的一种形式在这种损伤中起了重要作用,GSK-3 $\beta$  与凋亡的发生关系密切。在啮齿类动物缺血模型中,损伤后使用 GSK-3 $\beta$  的抑制剂锂治疗能降低梗死体积,减轻神经缺失,改善神经修复<sup>[9]</sup>。

在缺血性损伤中,GSK-3 $\beta$  抑制剂能通过增加自噬活性抑制刺激引起的炎症反应。实验证实,雄性大鼠经受永久性大脑中动脉阻塞后,使用 GSK-3 $\beta$  的抑制剂 SB216763 治疗能明显降低刺激引起的炎症反应,提高自噬水平<sup>[10]</sup>。表明在缺血性脑损伤后 GSK-3 $\beta$  抑制剂通过激活自噬抑制了神经炎症,为缺血性脑损伤的预防提供了新的靶点。

另外,GSK-3 $\beta$  与脑缺血损伤中突触可塑性和存活有关,并能维持和恢复脑功能的完整性,雌二醇可通过 PI3K/GSK3 $\beta$  通路发挥脑保护作用<sup>[11]</sup>。

### 3.3 在帕金森病中的作用

帕金森病在神经退行性疾病中排第二位是一种常见的神经系统变性疾病,以黑质致密部多巴胺能神经元丢失为特征。多巴胺是一种神经递质,能控制运动、情感、认知和奖赏。研究发现在野生型小鼠腹腔注射苯丙胺或在多巴胺受体敲除小鼠中,多巴胺神经递质过度增加能引起过度活动和刻板

运动,这与脑纹状体 GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  活性增加有关。在多巴胺受体敲除小鼠,腹腔注射 GSK-3 $\alpha$ /3 $\beta$  抑制剂(如氯化锂、SB216763)能以剂量依赖方式对抗多巴胺引起的异常运动行为;另外,杂合子 GSK-3 $\beta$ (+/-)敲除小鼠与野生型小鼠在运动活性测试中未见差异,但与野生型小鼠相比,对苯丙胺反应程度较低。而另有研究发现,在 6-羟多巴胺引起大鼠帕金森病模型中,皮下使用锂剂能增加黑质致密部 GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 磷酸化水平而抑制 GSK-3 活性,但不能减轻 6-羟多巴胺引起的神经元变性<sup>[12]</sup>。可见, GSK-3 与锂剂在帕金森病中的作用机制非常复杂。

### 3.4 在周围神经病变中的作用

GSK-3 $\beta$  的抑制剂,尤其是氯化锂,具有神经保护和抗炎作用。Makoukji 等<sup>[13]</sup>探讨了氯化锂对周围神经的影响,发现成年大鼠面神经挤压伤后使用氯化锂治疗能刺激鞘磷脂基因的表达,恢复鞘磷脂结构,加速颈须运动的恢复;氯化锂治疗也能促进坐骨神经压伤后的再生。并且证实在雪旺氏细胞和坐骨神经及面神经细胞中, GSK-3 $\beta$  的抑制剂(氯化锂和 SB216763)能激活周围鞘磷脂基因 MPZ 和 PMP22 启动子活性、转录和蛋白水平。在雪旺氏细胞中,氯化锂可增加  $\beta$ -catenin 的水平和刺激它的核定位,并经进一步的通道内在蛋白实验发现氯化锂能通过引导  $\beta$ -catenin 结合到鞘磷脂基因的 T 细胞因子/淋巴增强因子反应元件上而发挥作用。因此,通过给予 GSK-3 $\beta$  抑制剂如氯化锂,可能为神经脱髓鞘疾病的治疗打开一个新视角。

### 3.5 在神经系统肿瘤中的作用

神经胶质瘤简称胶质瘤,是一种发生于神经外胚层的肿瘤,起源于神经间质细胞。它是一种侵袭性脑肿瘤,尽管目前有多种治疗手段,预后仍然较差。PI3k/Akt/GSK-3 $\beta$  和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在多种肿瘤中失调,这两条通路共享相同的节点蛋白——GSK-3 $\beta$ 。这个蛋白负责调节/降解  $\beta$ -catenin,因此能减少  $\beta$ -catenin 异位至细胞核,并能影响下游癌基因的转录。使用 GSK-3 $\beta$  的非特异小分子抑制剂氯化锂和 Akt 的特异性抑制剂 AktX 处理人类胶质细胞瘤细胞系 U87MG 和 U87MG.  $\Delta$ 2-7。Atkins 等<sup>[14]</sup>观察到,给予氯化锂处理能明显影响 U87MG 和 U87MG.  $\Delta$ 2-7 的细胞形态,并以剂量依赖方式增加 p-GSK-3 $\beta$  的水平。采用 MTT 法评估细胞生长时,低至中等浓度氯化锂能增加细胞增殖。另外给予 AktX 处理 U87MG 和 U87MG.  $\Delta$ 2-7

能降低 p-GSK-3 $\beta$  的水平,并以剂量依赖方式降低 p-Akt 水平。同时他们发现, GSK-3 $\beta$  的磷酸化是调节细胞形态和生长的重要方式,氯化锂能通过磷酸化抑制 GSK-3 $\beta$  而增加 U87MG 和 U87MG.  $\Delta$ 2-7 细胞的生长,而 AktX 可通过抑制 Akt 激酶活性激活 GSK-3 $\beta$  而减少细胞增长。

胶质母细胞瘤是星形细胞肿瘤中恶性程度最高的胶质瘤,呈浸润性生长。在胶质母细胞瘤中, Bcl2L12 参与了线粒体后凋亡的发生,但是 Bcl2L12 的剪接变体——Bcl2L12A 的作用仍不十分清楚。实验发现 Bcl2L12 和 Bcl2L12A 在多样性胶质母细胞瘤中过表达<sup>[15]</sup>。但是 GSK-3 $\beta$  只与 Bcl2L12 相互作用而不与 Bcl2L12A 相作用,因为后者的 c 羧基端缺少一个结合区,而定位在 C-末端 BH2 序列外的 Bcl2L12(153-191)片段负责与 GSK-3 $\beta$  结合。体外研究中, GSK-3 $\beta$  可以磷酸化 Bcl2L12 S156 位点(这个位点在 Bcl2L12A 中缺失)。给予表达 Bcl2L12 的 U87MG 细胞星状孢子素(STS)处理后,细胞出现凋亡,氯化锂可以逆转这一作用。证明在胶质母细胞瘤中 GSK-3 $\beta$  可以与 Bcl2L12 相作用并磷酸化 Bcl2L12 进而调节凋亡信号通路,这些都表明氯化锂对治疗恶性胶质瘤有很大前景。

神经母细胞瘤是儿童最常见的恶性实体肿瘤,主要起源于肾上腺,也可起源于肾上腺外的交感神经等其他部位,原发于中枢神经系统的神经母细胞瘤极少见。氯化锂和 STS 可使 p-GSK3 $\beta$  Tyr216 蓄积,导致 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞系中 GSK-3 $\beta$  激活。氯化锂能通过 PI3K/Akt 通路增加 p-GSK3 $\beta$  Ser<sup>9</sup>,抑制 GSK-3 $\beta$ 。而 Noel A 等<sup>[16]</sup>使用 SH-SY5Y 细胞和原代神经元培养,发现氯化锂除能增加 p-GSK3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 外,也能增加 STS 毒性 SH-SY5Y 细胞中 p-GSK3 $\beta$ Tyr216 水平,而在原代神经元培养中无此作用。这些结果表明在某些情况下,氯化锂能增加 p-GSK3 $\beta$ Tyr216,导致 GSK-3 $\beta$  激活,提示 p-GSK3 $\beta$  Ser<sup>9</sup>/p-GSK3 $\beta$ Tyr216 的比值对预测 GSK3 $\beta$  的活性更有意义。

### 3.6 在外伤性脑损伤中的作用

外伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)能导致神经学和心理学的功能障碍(如抑郁行为),激活凋亡和存活信号。近年研究发现由 75 g 重的降落装置造成的小鼠左侧半球局灶性损伤可增加海马 p-Akt Ser473、p-GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 水平;损伤前脑室内注射锂剂或 GSK-3 抑制剂(如 L803-mts)能阻止

外伤性脑损伤引起的损害;损伤后给予锂剂治疗仍能明显减少损伤体积。可能是因为锂剂能减弱 TBI 引起的神经元死亡、小神经胶质细胞激活和环氧化酶 2 的诱导。另外,锂剂治疗能减少 TBI 引起的基质金属蛋白酶 9 的表达并且能保持血脑屏障的完整性<sup>[17]</sup>。

### 3.7 在情感障碍中的作用

近年来,对神经精神性疾病的研究表明<sup>[18]</sup>:①情感障碍不仅仅源于神经传导功能的损害,也源于神经营养因子的异常下调以及由此导致的神经可塑性障碍,因此与神经变性疾病有共同的形态学改变;②抗抑郁治疗能阻止或逆转这些病理生理学改变。在一些稳定情绪药物的治疗机理中,抑制 GSK-3 可能起到了关键作用。过度表达 GSK-3 $\beta$  转基因小鼠能模拟在双向情感障碍躁狂相中看到的活动过度<sup>[19]</sup>,而双向情感障碍的患者服用锂剂可以控制躁狂和稳定情绪。另外,慢性刺激可以降低神经营养因子水平,加重抑郁;相反,抗抑郁治疗可以增加多种神经营养因子的表达,因此能通过促进神经再生阻止或逆转结构和功能的病理学改变。

在尸检患者脑组织(腹部额叶皮质)中检测 Akt 和 GSK-3 $\beta$  活性和蛋白水平,发现和对照组相比(10 名自杀患者和 10 名非自杀患者),抑郁患者组(10 名自杀患者和 10 名非自杀患者)Akt 活性下降 31%,GSK-3 $\beta$  活性升高 53%;而两组 Akt 和 GSK-3 $\beta$  蛋白水平没有改变<sup>[20]</sup>。最近研究发现,在 23 名健康受试者外周血单核细胞中,9 名双相情感障碍患者使用锂剂治疗,13 名使用非锂剂治疗,检测其 p-GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 水平发现:锂剂治疗患者是健康受试者的 8 倍,非锂剂治疗患者的水平介于健康受试者和锂剂治疗患者之间;非锂剂治疗组患者使用其它治疗药物已显示能增加动物模型和培养细胞的 p-GSK-3 $\beta$  Ser<sup>9</sup> 水平<sup>[21]</sup>。

### 3.8 在精神分裂症中的作用

GSK-3 $\beta$  是神经发育的重要因素,也是抗精神病药的重要靶点。有研究发现,在精神分裂症患者和精神分裂相关的新生大鼠模型中额叶 GSK-3 $\beta$  蛋白和 mRNA 水平下降超过 40%,但慢性刺激或各种慢性治疗(如锂剂或氟哌啶醇)不改变 GSK-3 $\beta$  蛋白水平,推测在精神分裂症患者中低 GSK-3 $\beta$  水平不是继发于刺激或药物治疗,且锂剂的作用有待进一步研究<sup>[22]</sup>。

综上所述,GSK-3 在神经系统中有重要作用,

参与了多种神经精神性疾病的发生,但其作用的形式及程度并不相同。锂剂可抑制 GSK-3 活性,发挥稳定情绪、改善行为、促进神经生长等作用,但其分子水平的治疗机制仍不完全清楚。对锂剂及 GSK-3 关系的深入研究,将对疾病的发生和治疗产生积极的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res*, 2007, 32(4-5): 577-595.
- [2] Jo J, Whitcomb DJ, Olsen KM, et al. A $\beta$ (1-42) inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3 $\beta$ . *Nat Neurosci*, 2011, 14(5): 545-547.
- [3] Ma T, Hoeffler CA, Capetillo-Zarate E, et al. Dysregulation of the mTOR pathway mediates impairment of synaptic plasticity in a mouse model of Alzheimer's disease. *PloS One*, 2010, 5(9): 12845.
- [4] Muntane G, Dalfo E, Martinez A, et al. Phosphorylation of tau and alpha-synuclein in synaptic-enriched fractions of the frontal cortex in Alzheimer's disease, and in Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies. *Neuroscience*, 2008, 152(4): 913-923.
- [5] 陆剑平,朱元贵,陈晓春. 组蛋白去乙酰化酶 6 在阿尔茨海默病中的作用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(4): 348-352.
- [6] Hye A, Kerr F, Archer N, et al. Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cells early in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2005, 373(1): 1-4.
- [7] Zhang X, Heng X, Li T, et al. Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid- $\beta$  production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(4): 739-749.
- [8] De Sarno P, Bijur GN, Zmijewska AA, et al. In vivo regulation of GSK3 phosphorylation by cholinergic and NMDA receptors. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(3): 413-422.
- [9] Tyagarajan SK, Ghosh H, Yevenes GE, et al. Regulation of GABAergic synapse formation and plasticity by GSK3 $\beta$ -dependent phosphorylation of gephyrin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 379-384.
- [10] Zhou X, Zhou J, Li X. GSK-3 $\beta$  inhibitors suppressed neuroinflammation in rat cortex by activating autophagy in ischemic brain injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(2): 271-275.
- [11] Barrera-Ocampo AA, Cespedes-Rubio AE, Cardona-Gomez GP, et al. A potential neuroprotective and synaptic plasticity mechanism induced by estradiol through PI3K/GSK3 $\beta$  in

cerebral ischaemia. *Rev , Neurol* , 2008 , 46 ( 1 ) : 32-39.

- [ 12 ] Yong Y , Ding H , Fan Z , et al. Lithium fails to protect dopaminergic neurons in the 6-OHDA model of Parkinson ' s disease. *Neurochem Res* , 2011 , 36 ( 3 ) : 367-374.
- [ 13 ] Makoukji J , Belle M , Meffre D , et al. Lithium enhances remyelination of peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2012 , 109 ( 10 ) : 3973-3978.
- [ 14 ] Atkins RJ , Dimou J , Paradiso L , et al. Regulation of glycogen synthase kinase-3 beta ( GSK-3 $\beta$  ) by the Akt pathway in gliomas. *J Clin Neurosci* , 2012 , 19 ( 11 ) : 1558-1563.
- [ 15 ] Chou CH , Chou AK , Lin CC , et al. GSK3 $\beta$  regulates Bcl2L12 and Bcl2L12A anti-apoptosis signaling in glioblastoma and is inhibited by LiCl. *Cell Cycle* , 2012 , 11 ( 3 ) : 532-542.
- [ 16 ] Noel A , Barrier L , Rinaldi F , et al. Lithium chloride and staurosporine potentiate the accumulation of phosphorylated glycogen synthase kinase 3 $\beta$ /Tyr216 , resulting in glycogen synthase kinase 3 $\beta$  activation in SH-SY5Y human neuroblastoma cell lines. *J Neurosci Res* , 2011 , 89 ( 5 ) : 755-763.
- [ 17 ] Yu F , Wang Z , Tchanchou F , et al. Lithium Ameliorates Neurodegeneration , Suppresses Neuroinflammation , and Improves Behavioral Performance in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* , 2012 , 29 ( 2 ) : 362-374.
- [ 18 ] Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics ; neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3 $\beta$  ,  $\beta$ -catenin , and neurotrophin cascades. *J Pharmacol Sci* , 2009 , 110 ( 1 ) : 14-28.
- [ 19 ] Prickaerts J , Moechars D , Cryns K , et al. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3 $\beta$  : a putative model of hyperactivity and mania. *J Neurosci* , 2006 , 26 ( 35 ) : 9022-9029.
- [ 20 ] Karege F , Perroud N , Burkhardt S , et al. Alteration in kinase activity but not protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* , 2007 , 61 ( 2 ) : 240-245.
- [ 21 ] Li X , Friedman AB , Zhu W , et al. Lithium regulates glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in human peripheral blood mononuclear cells ; implication in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* , 2007 , 61 ( 2 ) : 216-222.
- [ 22 ] Kozlovsky N , Nadri C , Agam G. Low GSK-3 $\beta$  in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult. *Eur Neuropsychopharmacol* , 2005 , 15 ( 1 ) : 1-11.