

activity and therapeutic response [J]. Blood, 2012, 120 (23):4649-4652.

China[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (42): 17017-17022.

[26] Wang JH, Chen WL, Li JM, et al. Prognostic significance of 2-hydroxyglutarate levels in acute myeloid leukemia in

(收稿日期:2016-12-01 修回日期:2017-01-29)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.041

## 一氧化氮与阿尔茨海默病发病机制及治疗的研究进展\*

王家卉<sup>1,2</sup>, 陈艺璐<sup>1,2</sup>综述, 洪芬芳<sup>3</sup>, 杨树龙<sup>1△</sup> 审核

(南昌大学医学部:1. 基础医学院生理教研室;2. 临床医学 1203 班;3. 医学实验教学中心, 南昌 330000)

[关键词] 阿尔茨海默病;一氧化氮;淀粉样β蛋白;老年人

[中图分类号] R363.2+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1555-04

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种进行性发展的神经系统退行性疾病,以认知障碍、智力衰退和人格改变为特征。NO 是神经系统中的重要信号分子,参与了 AD 的发病过程。NO 与 Aβ 生成密切相关,并通过影响脑血管血流、氧化氮化应激、异常的相关信号通路以及炎症因子等影响 AD 发病,本文对 NO 参与 AD 的发病机制及治疗的相关研究最新进展进行了综述。

AD 即老年痴呆症,是一种弥漫性中枢神经退行性疾病。AD 的病因十分复杂,其发病机制尚不清楚。目前,已进入临床使用的药物和绝大部分处于研究阶段的药物都只能减缓 AD 发病进程,尚缺乏可完全逆转该疾病进程的药物。NO 是神经系统中的重要信号分子,生理条件下由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化生成。在病理条件下,NO 通过胞内各种信号通路调节与 AD 发病相关的 β 淀粉样蛋白沉积、tau 异常磷酸化等特征性病理改变。

1 外源性和内源性 NO 与 β 淀粉样蛋白(amyloid beta protein, Aβ)

Aβ 沉积形成的老年斑是 AD 的一个特征性病理改变。Aβ 学说认为 Aβ 从可溶状态到不溶状态的转变是 AD 发病机制的关键环节,但其具体作用机制还不清楚。目前很多研究认为,NO 是 Aβ 与 AD 间联系的中间环节。Aβ 可以通过 3 种 NOS 影响 NO 的生成,其对诱生型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和神经型一氧化氮合成酶(neuron nitric oxide synthase, nNOS)的作用各不相同, Aβ 所诱导的 NO 水平升高可以促进 AD 的延续与发展;同时 3 种亚型的 NOS 又是 Aβ 活性的主要调节剂。Won 等<sup>[1]</sup>报道:永久的双侧颈总动脉闭塞(bilateral common carotid artery occlusion, BCCAO)会造成学习和记忆功能下降, Aβ 和血管炎症标志物增多。外源性 NO 供体 S-亚硝基谷胱甘肽(GSNO)治疗可以提高内皮细胞和小神经胶质细胞对 Aβ 的摄取,抑制 β 分泌酶和 Aβ 的分泌,从而发挥抗炎和抗淀粉样变的作用,显著

提高 BCCAO 小鼠的学习记忆功能。Cai 等<sup>[2]</sup>发现低浓度 NO 供体硝普钠(SNP, 0.01 和 0.1 μmol/L)抑制淀粉样前体蛋白裂解酶 1(β-site APP-cleaving enzyme 1, BACE1)的表达,从而抑制淀粉样前蛋白(amyloid precursor protein, APP)裂解并减少 Aβ 产生;较高浓度 SNP(10 和 20 μmol/L)处理后 BACE1 表达增加, Aβ 产生增加。SNP 对 APP 加工的双向调节作用可由特定的 NO 清除剂 c-PTIO 完全阻断。因此低浓度(生理)NO 抑制 APP 淀粉样加工,而超高浓度(病理)NO 促进 APP 加工。这项研究为未来 AD 治疗提供了潜在分子靶点。

1.1 eNOS/NO 途径与 Aβ Aβ 可通过减少 NO 的生物利用度促进 AD 的发展。在血管内皮细胞中由 eNOS 产生的脂溶性 NO 可以很快经细胞膜向下扩散进入平滑肌细胞,使其松弛,扩张血管。Aβ 通过抑制 eNOS 依赖的 NO 生成使血管舒张功能失调,减少脑血流造成大脑灌注不足,导致 AD 患者认知降低和神经退化<sup>[3-4]</sup>。

eNOS 和 NO 缺乏或异常会增加 Aβ 沉积并产生认知能力受损。在缺乏 NO 的体外培养人血管内皮细胞中, APP 和 BACE1 的表达增多,导致 Aβ1-40 和 Aβ1-42 分泌增多。而在 eNOS 基因敲除小鼠脑微血管和脑组织内也常发生这种现象,并表现出认知能力受损。此外,先天性 eNOS 失活会导致小胶质细胞的活化并促进大脑的炎症反应。有研究利用 eNOS 缺乏的鼠模型证明了内皮源性 NO 的慢性丢失对 AD 有关病理如 APP 的表达和加工, Aβ 生成等的促进作用。然而这不是一个传统的 AD 鼠模型,鼠 Aβ 与人 Aβ 对相应机体的作用不完全相同,如鼠 Aβ 不形成原纤维,因此高浓度的鼠 Aβ 并不导致鼠脑斑块的形成。未来的研究需验证在缺乏 eNOS 的 AD 鼠模型中内皮源性 NO 对 AD 病程发展的影响<sup>[5-6]</sup>。由此,内皮源性 NO 的保护可能是 AD 治疗的潜在靶点。

Wang 等<sup>[7]</sup>观察到 AD、高血压和大脑淀粉样血管病常常同时发生,并具有相似之处,推测脯氨酸异构酶 1(Pin1)、eNOS、Aβ 三者之间可能存在反馈回路:Pin1 可抑制 Aβ 的产生并增强 eNOS 的活性, Aβ 和 eNOS 可以共同抑制这一回路。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660751,81660151,81260504);江西省重点研发计划项目(20161BBG70067);江西省卫生厅科技计划项目(20132018);南昌大学校级教学改革研究课题(NCUJGLX-14-1-111)。 作者简介:王家卉(1994-),本科,主要从事临床医学研究。 △ 通信作者, E-mail: slyang@ncu.edu.cn。

Pin1 和 eNOS 不但可以抑制 A $\beta$  的产生,还可以加速 A $\beta$  的消除,防止 A $\beta$  在微血管中沉积。另外,这两者还可以舒张血管,避免血压升高。然而这一精密的循环一旦被打破,就会导致 A $\beta$  沉积、微血管出血和血压升高,最后导致 AD 等。这一假说对三者的关系提出了一种新的观点:即三者之间存在分子级联关系,其预防、诊断和治疗可联合进行。这种观点有待进一步验证。

**1.2 nNOS/NO 途径与 A $\beta$**  nNOS 于神经元细胞中产生 NO。Molokanova 等<sup>[8]</sup>在原代培养的小鼠大脑皮层细胞中,发现 A $\beta$ 1-42 低聚物通过激活 NMDA 型谷氨酸受体(NMDAR),使细胞内 NO 显著增加,且暴露于低聚 A $\beta$  后,出现突触内谷氨酸受体减少和突触外谷氨酸受体增加的现象。突触内与突触外谷氨酸受体对神经元的存活起着相反的作用,研究发现,突触外谷氨酸受体(eNMDAR)是 A $\beta$  诱导神经元释放 NO 的关键。eNMDAR 介导的 NO 的增加会使动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)和细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, Cdk5)硝基化,损伤突触,造成 A $\beta$  诱导的突触损伤,导致 AD 患者脑中出现神经网络紊乱。因此,可减少突触损伤和神经毒性的 eNMDAR 拮抗剂或许对 AD 有治疗作用,但还需进一步研究。

**1.3 iNOS/NO 途径与 A $\beta$**  AD 的部分炎症应答是 iNOS 增加导致 NO 生成增多造成的,而 A $\beta$  可以促进 iNOS 表达及 NO 生成。小神经胶质细胞经 A $\beta$  激活后可以诱导炎症介质的合成和分泌,包括白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )、生长因子、趋化因子及巨噬细胞炎性蛋白等。组织在炎症反应中诱导表达 iNOS 生成大量 NO<sup>[9]</sup>。NO 促进血管扩张充血、水肿,促进细胞毒性作用及细胞因子依赖的介质作用等炎症反应,参与诱发神经系统炎症反应及突触丢失的过程,或直接损伤神经元,最终导致神经退行性改变。Dursun 等<sup>[10]</sup>发现了一种 A $\beta$  诱导产生 iNOS 的新机制,即维生素 D-VDR(vitamin D receptor, VDR)通路破坏。他们发现,A $\beta$  可诱导 iNOS 的表达,而维生素 D 处理后可以减轻 A $\beta$  诱导的皮层神经元的细胞毒性和抑制 iNOS 的表达上调。表明 A $\beta$  诱导 iNOS 表达是通过阻断维生素 D-VDR 通路介导的。维生素 D 可否用于 AD 治疗及维生素 D 缺乏可否看做 AD 的危险因素,有待证实。

同时,iNOS 的表达增加和 NO 水平的升高又会反作用于 A $\beta$ ,促进 A $\beta$  的聚集。Kummer 等<sup>[11]</sup>将鼠 A $\beta$  的酪氨酸 10 位点硝基化[(3NTyr(10)-A $\beta$ )].发现在过度表达 APP 或早老素 1(PS1)鼠和 AD 鼠大脑中,A $\beta$  的硝基化加快 A $\beta$  的聚集,并在 A $\beta$  斑块核心有硝基化反应。iNOS 缺乏或者口服 iNOS 抑制剂 L-NIL 会显著减少 APP/PS1 鼠中 3NTyr(10)-A $\beta$  和 A $\beta$  沉积,缓解意识紊乱。另外,将 3NTyr(10)-A $\beta$  注入 APP/PS1 小鼠的大脑中可诱发 A $\beta$  变性。表明 iNOS 在 AD 发病中具有修饰作用,是 AD 的一个潜在治疗靶点。Kummer 等<sup>[12]</sup>研究 AD 中 iNOS 的增加对两种 A $\beta$  降解酶[胰岛素降解酶(IDE)和脑啡肽酶]活性的影响。结果发现,体外 NO 供体 Sin-1 可以抑制 IDE 活性,但不影响脑啡肽酶。表明 iNOS 上调可通过对 IDE 的负调控破坏 A $\beta$  的降解,促进 A $\beta$  斑块形成。因此,iNOS 活性的缺失对 A $\beta$  的失活有积极作用,对 AD 有治疗意义。

## 2 NO 调节脑血流改善 AD 症状

NO 与脑血管的舒缩功能密切相关。去甲肾上腺素(NE)和乙酰胆碱(Ach)被认为分别是交感神经和副交感神经释放的具有代表性的收缩和舒张血管的物质。交感神经末梢释放的 NE 作用于邻近的副交感胆碱能神经突触前  $\beta$ 2-肾上腺素能受体,促进 NO 释放,增强血管舒张<sup>[13]</sup>。血管内皮的紧张度与 eNOS 有关。eNOS 生成的 NO 扩散至内皮下的平滑肌,激活可溶性鸟苷酸环化酶,使得 cGMP 含量增加,随后平滑肌松弛引起血管舒张。若局部脉管系统功能紊乱,会导致大脑灌注不足而诱发 AD 等疾病<sup>[14]</sup>。Tan 等<sup>[15]</sup>发现局部 eNOS 缺乏导致年龄相关的自发性血栓性脑梗死及渐进的大脑淀粉样血管病和认知障碍,并且局部 eNOS 缺乏引起的脑梗死与 AD 的脑血流量分布模式相匹配。脑灌注不足被认定为 AD 临床前阶段的一个标志,是否与 AD 发病有因果关系尚不清楚。相对于缺血致严重低灌注,eNOS 缺乏可能会导致轻微的但更多的慢性低灌注,这是 AD 血流障碍的新的病理生理机制。Jeynes 等<sup>[16]</sup>发现,在神经纤维缠绕(neurofibrillary tangles, NFTs)和老年斑(senile plaques, SPs)存在的情况下,毛细血管中 eNOS 的出现与 NFTs 和 SPs 的出现呈现明显的负相关。雷帕霉素是雷帕霉素靶蛋白(TOR)的抑制剂,可治疗 AD。Lin 等<sup>[17]</sup>发现改善大脑血流量(CBF)和血管密度,减少脑淀粉样血管病和微血管出血,可以提高认知功能。同 Ach 一样,雷帕霉素治疗可诱导大脑皮层中 eNOS 活化和 NO 释放,促进大脑血管内皮 NO 释放。给予 NOS 抑制剂(L-NG-硝基精氨酸甲酯),可逆转雷帕霉素的血管舒张和保护作用,表明雷帕霉素通过激活 NOS 改善 AD 鼠血管密度和大脑血流量。

## 3 氮氧化应激是 AD 发生的关键步骤

Malinski 等<sup>[18]</sup>认为 NO 能够引起氧化应激。NO 能够迅速与超氧阴离子(O $_2^{\cdot-}$ )反应生成过氧硝酸盐(ONOO $^-$ )。ONOO $^-$  是体内强氧化剂,能够氧化谷胱甘肽、蛋白硫醇等硫醇类物质;还能硝化酪氨酸残基;当二氧化碳存在时能与其反应生成 NO $_2$  及 CO $_3^{\cdot-}$ ,二者均为强氧化剂。NO $_2$  可与 NO 反应生成 N $_2$ O $_3$ ,从而生成 S-亚硝基参与亚硝化反应。ONOO $^-$ 、NO $_2$  和 N $_2$ O $_3$  统称为活性氮(reactive nitrogen species, RNS),与活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生混合效应,从而产生更为强烈的氧化氮化应激。生理情况下,活性氧自由基/活性氮自由基只有低水平的表达,调节神经营养和神经保护信号通路。然而在病理情况下,ROS/RNS 的产生显著增加,细胞的抗氧化机制失衡,损害正常的神经系统功能。Drechsel 等<sup>[19]</sup>认为氧化应激是神经退行性变的根源而非其次要附带现象,并提出 ROS 促成“年龄相关性神经退化”,即随着年龄增长,氧化损伤促进受影响大脑区域的蛋白质聚集、代谢障碍和炎症等特征性病变。氧化应激是 AD 的主要标志和治疗靶点。研究显示有如下几方面因素可能导致 AD 大脑发生氧化应激。(1)线粒体是产生 ROS 的关键部位,AD 患者中线粒体的功能紊乱可能增加 ROS 的产生和氧化应激。(2)A $\beta$  在金属离子(如 Fe $^{2+}$  和 Cu $^{2+}$ )存在时生成 ROS。(3)在 AD 大脑中活化的神经胶质细胞可能分别通过 NADPH 氧化酶和 iNOS 产生过多的超氧化物和 NO,增加的 ROS 可损害蛋白质、脂质和核酸<sup>[20]</sup>。

线粒体是 ROS 敏感的细胞器之一,线粒体功能退化与老龄化有关。细胞内增多的氧化剂与促氧化剂也会损伤线粒体。过量的 ROS 不仅影响线粒体“能量工厂”的正常功能,而且反馈性增加 ROS 和 RNS 的产生。氧化应激下,NO 水平升高可导致神经元线粒体介导的细胞凋亡。细胞的自我吞噬是一种细胞内的过程,它可以消除受损的细胞器,清除细胞质中的致病性蛋白。在 AD 的体内和体外模型中细胞自噬有对抗细胞凋亡的保护作用,NO 对自噬具有调节作用。Shariatpanahi 等<sup>[21]</sup>研究发现 NOS 抑制剂 L-NG-硝基精氨酸(L-NAME)可剂量依赖地抑制细胞凋亡,还可以激活细胞自噬,延缓 AD 鼠模型神经退化的过程。然而,细胞自噬的保护作用及凋亡的破坏作用可被很多因素影响,还需进一步研究(AD 鼠模型中应用细胞自噬的诱导剂或抑制剂及是否应用 L-NAME)证实 NO 信号中细胞自噬的确切作用。另外,NOS 抑制剂是否可作为 AD 的治疗方法也有待研究。

S-亚硝基化是一种由氧化还原介导的翻译后加工,NO 相关物质共价结合在靶蛋白的半胱氨酸残基上,从而形成亚硝基硫醇(SNOs)。正常情况下,蛋白质的 S-亚硝基化类似于蛋白质的磷酸化,是一种细胞信号机制。但蛋白质异常的 S-亚硝基化会导致蛋白质的错折叠、线粒体裂变、突触损伤和细胞凋亡等<sup>[22]</sup>。线粒体裂变蛋白 1(Drp1)是一种调节线粒体裂变的 GTP 酶。Haun 等<sup>[23]</sup>发现 S-亚硝基化的 DRP1 的形成会导致线粒体过度裂解,伴随树突棘损伤,这标志着突触的损伤。AD 大脑中 S-亚硝基化 DRP1 水平与对照组相比有所增加,这说明 S-亚硝基化 DRP1 的形成代表一种仅出现在神经退化时的异常信号旁路。另外,S-亚硝基化 DRP1 在 AD 患者外周血淋巴细胞也有增长。这些证据表明 S-亚硝基化 DRP1 可以看做是 AD 的生物标志物。而用 NOS 抑制剂抑制 NO 生成之后,这些神经毒性事件显著减少了。因此,对 S-亚硝基化 DRP1 合成的抑制或逆转可能成为治疗 AD 突触和神经元损伤的新靶点。

#### 4 突触稳态与 AD

AD 鼠模型中,突触功能异常出现在认知功能障碍前,仅当突触的内环境出现改变时突触抑制增加,如抑制利阿诺定受体(RyR)介导的钙离子信号。然而,在疾病早期阶段,突触的生理表型是正常的。这表明具有代偿机制以维持正常的海马电路的输出。NO 具有突触前促进囊泡释放和谷氨酸运输的作用。Chakroborty 等<sup>[24]</sup>发现在早期 AD 中抑制 NOS 后导致突触抑制的增加,突触的树枝状钙离子释放(这种释放由 RyR 介导)减少。因此,NO 在 AD 早期阶段具有增加突触传递性和可塑性的代偿作用。然而 NO 在神经保护和神经毒性中具有双面作用。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是突触后的谷氨酸受体,在记忆形成中起作用。Maher 等<sup>[25]</sup>发现在 AD 的炎症模型中 NMDAR2B 亚单位过度表达,应用 NOS 抑制剂及 iNOS 抑制剂可改善行为紊乱,抑制 A $\beta$  合成及 NMDAR 过度生成,降低 NO 在大脑中的浓度。NO 对突触的双重作用使 AD 的治疗更为复杂。

#### 5 展 望

AD 的发病机制复杂,各学说之间相互联系,至今没有定论。相应的,现有药物多是针对某一靶点,疗效并不理想。NO 在 AD 的多种发病机制中发挥重要作用,且可作为治疗的靶点

之一。然而 NO 与 AD 的关系复杂多变,在实验和临床方面均有必要进一步加强研究 NO 与 AD 之间的相关性,为开发治疗 AD 这一疑难病症新药提供新途径。

#### 参考文献

- [1] Won JS, Kim J, Annamalai B, et al. Protective role of S-nitrosoglutathione (GSNO) against cognitive impairment in rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(3): 621-635.
- [2] Cai ZX, Guo HS, Wang C, et al. Double-Edged Roles of Nitric Oxide Signaling on APP Processing and Amyloid- $\beta$  Production In Vitro: Preliminary Evidence from Sodium Nitroprusside[J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(1): 21-34.
- [3] Toda N, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(3): 569-578.
- [4] Lamoke F, Mazzone V, Persichini T, et al. Amyloid $\beta$  peptide-induced inhibition of endothelial nitric oxide production involves oxidative stress-mediated constitutive eNOS/HSP90 interaction and disruption of agonist-mediated Akt activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 1-14.
- [5] Katusic ZS, Austin SA. Endothelial nitric oxide: Protector of a healthy mind[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14): 888-894.
- [6] Austin SA, Santhanam AV, Hinton DJ, et al. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology[J]. *J Neurochem*, 2013, 127(5): 691-700.
- [7] Wang JZ, Zhu WD, Xu ZX, et al. Pin1, endothelial nitric oxide synthase, and amyloid- $\beta$  form a feedback signaling loop involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, hypertension, and cerebral amyloid angiopathy[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(2): 145-150.
- [8] Molokanova E, Akhtar MW, Sanz-Blasco S, et al. Differential effects of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors on A $\beta$ -induced nitric oxide production in cerebrocortical neurons[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(14): 5023-5028.
- [9] 蒋波, 楚正绪. 一氧化氮与炎症[J]. *国外医学生理、病理科学与临床分册*, 1998, 1(1): 44-47.
- [10] Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A new mechanism for amyloid- $\beta$  induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(3): 459-474.
- [11] Kummer MP, Hermes M, Delekarte A, et al. Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid  $\beta$  aggregation and plaque formation[J]. *Neuron*, 2011, 71(5): 833-844.
- [12] Kummer MP, Hülsmann C, Hermes M, et al. Nitric oxide decreases the enzymatic activity of insulin degrading enzyme in APP/PS1 mice[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(1): 165-172.
- [13] Lee TJ, Chang HH, Lee HC, et al. Axo-axonal interaction in autonomic regulation of the cerebral circulation[J]. *Ac-*

- ta Physiol (Oxf), 2011, 203(1): 25-35.
- [14] Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2011, 16(16): 1733-1745.
- [15] Tan XL, Xue YQ, Ma T, et al. Partial eNOS deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment[J]. Mol Neurodegener, 2015, 10(1): 1-14.
- [16] Jaynes B, Provias J. Significant negative correlations between capillary expressed eNOS and Alzheimer lesion burden[J]. Neurosci Lett, 2009, 463(3): 244-248.
- [17] Lin AL, Zheng W, Halloran JJ, et al. Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(9): 1412-1421.
- [18] Malinski T. Nitric oxide and nitroxidative stress in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2007, 11(2): 207-218.
- [19] Drechsel DA, Estévez AG, Barbeito L, et al. Nitric oxide-mediated oxidative damage and the progressive demise of motor neurons in ALS[J]. Neurotox Res, 2012, 22(4): 251-264.
- [20] Choi DY, Lee YJ, Hong JT, et al. Antioxidant properties
- of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2012, 87(2/3): 144-153.
- [21] Shariatpanahi M, Khodaghali F, Ashabi G, et al. Ameliorating of Memory Impairment and Apoptosis in Amyloid  $\beta$ -Injected Rats Via Inhibition of Nitric Oxide Synthase: Possible Participation of Autophagy [J]. Iran J Pharm Res, 2015, 14(3): 811-824.
- [22] Zhao QF, Yu JT, Tan L. S-Nitrosylation in alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(1): 268-280.
- [23] Haun F, Nakamura T, Shiu AD, et al. S-nitrosylation of dynamin-related protein 1 mediates mutant huntingtin-induced mitochondrial fragmentation and neuronal injury in Huntington's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(11): 1173-1184.
- [24] Chakroborty S, Kim J, Schneider C, et al. Nitric oxide signaling is recruited as a compensatory mechanism for sustaining synaptic plasticity in Alzheimer's disease mice [J]. J Neurosci, 2015, 35(17): 6893-6902.
- [25] Maher A, El-Sayed NS, Breitingner HG, et al. Overexpression of NMDAR2B in an inflammatory model of Alzheimer's disease: modulation by NOS inhibitors [J]. Brain Res Bull, 2014, 109: 109-116.

(收稿日期: 2016-11-22 修回日期: 2017-01-25)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.042

## 线粒体活性氧与肿瘤的研究进展\*

谢丽霞 综述, 叶小群<sup>△</sup> 审校

(南昌大学第二附属医院呼吸内科, 南昌 330006)

[关键词] 线粒体活性氧; 肿瘤; 信号通路; 抗氧化剂; 治疗

[中图分类号] R73 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)11-1558-05

线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 是线粒体电子传输链的有毒副产品, 同时 mROS 可作为一种信号分子促进细胞生长。肿瘤细胞内某些致癌基因激活, 抑癌基因受抑制及缺氧可诱导 mROS 升高, 从而激活与肿瘤细胞生存转移、代谢转变和血管形成相关的信号通路。本文就肿瘤细胞高 mROS 水平产生机制, mROS 在肿瘤细胞内参与调控的主要信号通路, 以及最新的 mROS 介导的靶向疗法研究进展作一综述。

正常生理条件下, 细胞内线粒体产生活性氧即 mROS 的水平被控制在很低的范围, 并在抗菌、消炎和抑制肿瘤等方面具有重要意义。一旦细胞内相关基因突变或缺失、致癌基因激活及肿瘤抑制因子表达减少等因素可促进 mROS 产生, 进而

激活与肿瘤细胞产生、生存转移、代谢转变和血管形成相关的信号通路发生。随后 mROS 可使肿瘤恶性表型增加, 细胞侵袭性变异累积加速。大量研究表明, mROS 水平升高已成为大多数肿瘤和肿瘤细胞系的重要特征之一, 高 mROS 水平联合抗氧化系统缺陷特性共同导致肿瘤对活性氧敏感性增强。因此靶向诱导肿瘤细胞 mROS 水平过度升高或降低促进肿瘤细胞凋亡有望成为肿瘤治疗的新策略。

### 1 mROS 生成与清除

线粒体为活性氧产生的主要场所, mROS 主要来源于线粒体氧化磷酸化电子漏。活性氧簇由  $O_2$  获得额外电子产生, 包括超氧阴离子 ( $O_2^{\cdot-}$ )、过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 和羟基自由基 ( $HO\cdot$ ), 其中  $H_2O_2$  是细胞内最重要的活性氧信号分子。蛋

\* 基金项目: 江西省自然科学基金资助项目(20143ACB20011)。  
△ 通信作者, E-mail: 511201663@qq.com。

作者简介: 谢丽霞(1990—), 在读硕士, 主要从事肺癌干细胞与肿瘤耐药