

蒋可莹,刘莹,刘佳颖,等.一氧化氮合酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J].中国比较医学杂志,2025,35(6):151-158.

Jiang KY, Liu Y, Liu JY, et al. Role of nitric oxide synthase in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(6): 151-158.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.06.016

一氧化氮合酶在阿尔茨海默病发病机制中的作用

蒋可莹^{1,2,3}, 刘莹^{1,2,3}, 刘佳颖^{1,2,3}, 李静怡^{1,2,3}, 吴治奎^{1,2,3}, 杨美雯^{2,3},
洪芬芳^{4*}, 杨树龙^{1,2,3*}

(1.南昌大学抚州医学院生理学教研室,江西 抚州 344100;2.南昌大学抚州医学院慢性病研究
重点实验室,江西 抚州 344100;3.抚州市慢性病研究技术创新中心,江西 抚州 344100;
4.南昌大学基础医学院病原生物学实验中心,南昌 330031)

【摘要】 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)及其催化生成的一氧化氮(NO)参与学习和记忆发生机制。越来越多的证据表明 NOS 通过影响 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积、神经炎症、氧化应激、小胶质细胞的异常激活、突触损伤、自噬、神经细胞线粒体功能异常及脑血流灌注不足或血管内皮细胞损伤等阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病因,在 AD 的发生发展中发挥重要作用。本文总结了近年来 NOS 在 AD 发病机制中的作用进展,将为临床预防与治疗 AD 提供新靶点。

【关键词】 阿尔茨海默病;一氧化氮合酶;发病机制;一氧化氮

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 06-0151-08

Role of nitric oxide synthase in the pathogenesis of Alzheimer's disease

JIANG Keying^{1,2,3}, LIU Ying^{1,2,3}, LIU Jiaying^{1,2,3}, LI Jingyi^{1,2,3}, WU Zhikui^{1,2,3},
YANG Meiwen^{2,3}, HONG Fenfang^{4*}, YANG Shulong^{1,2,3*}

(1. Department of Physiology, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344100, China.
2. Key Research Laboratory of Chronic Disease, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344100.
3. Technology Innovation Center of Chronic Disease Research in Fuzhou City, Fuzhou 344100.
4. Experimental Center of Pathogen Biology, Basic College of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330031)

【Abstract】 Nitric oxide synthase (NOS) and its product nitric oxide are involved in learning and memory functions. Increasing evidence shows that NOS plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease, influencing β -amyloid protein (A β) deposition, neuroinflammation, oxidative stress, abnormal microglia activation,

【基金项目】 国家自然科学基金(82360880,82060661);江西省自然科学基金(20232ACB206057,20212BAB206092);江西省教育厅科技研究重点项目(GJJ218104);江西省高等学校教学改革研究课题(JXJG-22-130-1);南昌大学抚州医学院校级重点项目(fykj202301)。

【作者简介】 蒋可莹(2003—),女,在读本科,研究方向:临床医学和医学影像学。E-mail:Keyingjiang1207@163.com

【通信作者】 洪芬芳(1974—),女,硕士,高级实验师,研究方向:炎症和免疫药理学。E-mail:hongfenfang@126.com

杨树龙(1966—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:心脑血管生理学和炎症药理学。

E-mail:yangshulong315@139.com * 共同通信作者

synapse damage, autophagy, abnormal mitochondrial function of nerve cells, and cerebral hypoperfusion or vascular endothelial cell injury. This review summarizes the recent evidence for the role of NOS in the pathogenesis of Alzheimer's disease and provides new feasible targets for the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

【Keywords】 Alzheimer's disease; nitric oxide synthase; pathogenesis; nitric oxide

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

老年痴呆症,也称阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种与一氧化氮合酶相关的进行性神经退行性疾病^[1]。患者常在意识良好的情况下,症状表现为记忆力减退、语言和沟通障碍、定向力障碍、理解力和判断力下降、情绪和行为改变、日常生活能力下降等。其病理学主要特征为 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β) 沉积,并出现 tau 蛋白则反映脑神经元等损伤,另外还发现神经元的减少和死亡,出现永久性病变和神经功能障碍,血管病变和脑血流量的改变等^[2]。当前治疗 AD 的方法越来越多,但仅有乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors, AChEIs)是唯一获批用于治疗 AD 的药物类别^[3]。随着老龄化社会的来临,老年痴呆症对患者及其家庭造成巨大负担,需要长期的医疗和护理,并严重影响患者的生活质量和社会交往。因此通过探究 NOS 在 AD 发病机制中的作用,为临床治疗 AD 提供新的思路。

1 NOS 的功能

AD 中可表达的 NOS 分为 3 种亚型,内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、神经元一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),主要在人体的学习和记忆中起作用^[1]。nNOS 和 eNOS 主要存在于大脑的神经元中,依赖钙离子维持其活性,nNOS 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)相连,通过 Ca^{2+} 内流而被激活。但 iNOS 在大脑中通常不表达,主要存在于小胶质细胞中,被细胞因子、脂多糖或其他任意形式的炎症诱导产生^[4]。

eNOS 衍生的 NO 是脑血流量的主要调节因子,因此也是脑血管动力学的关键参与者^[5]。eNOS 被激活产生的 NO 能够作用于血管平滑肌细胞,使得血管扩张,并促进血管生成,调节血流

量^[6]。AUSTIN 等^[5]证实 eNOS 衍生的 NO 能直接调节 A β 生成,防止 A β 过度增加,延缓 AD 进展。

nNOS 主要在人脑广泛表达,是中枢神经系统中 NO 的主要来源^[6]。有关 nNOS 功能障碍在阿尔茨海默病 GABA 能神经元变性及相关认知和神经精神障碍中的具体作用目前尚不清楚^[7]。

iNOS 作为先天免疫反应的一部分,不同于其他两种 NOS,健康的大脑中,仅散布在梨状和内嗅皮层、杏仁核、丘脑内侧部分、下丘脑、齿状回和小脑的神经元中可见 iNOS 瞬时表达。在小胶质细胞中很少检测到 iNOS 表达^[8]。出现损伤后,iNOS 主要通过脂多糖,细胞因子及其他形式的炎症因子在小胶质细胞和部分星形胶质细胞表达上调,且不依赖于细胞内的钙离子产生大量 NO^[9-10]。当 iNOS 过度表达时,NO 的合成异常增多,与 AD 等复杂的多因素疾病关联。因此治疗这类复杂的疾病的有效途径之一是选择性地抑制 iNOS^[11]。虽然上述 3 种 NOS 亚型都通过不同途径影响着 AD,但值得注意的是,nNOS 缺乏会导致小鼠大脑中 iNOS 和 eNOS 水平上调(分别为两倍和三倍),表明 NOS 的 3 种亚型之间为互补关系^[6]。

在最新研究中表明除了上述 3 种 NOS 亚型之外,还存在一种不同的 NOS 酶,即线粒体 NOS(mito-chondrial nitric oxide synthase, mt NOS)。有研究在大鼠和小鼠的肝、胸腺、骨骼肌、心脏和脑等线粒体较多的器官或组织中发现了 mt NOS 的存在其能促进 NO 的产生和 ONOO⁻的形成,导致线粒体功能障碍。但其与其他 NOS 亚型的关系及其调控方式目前尚不清楚^[9]。

2 NOS 在 AD 发病机制中的作用

最近的研究发现,NOS 在 AD 发病机制中有重要作用^[12]。NOS 在 AD 中的作用涉及炎症调节、突触保护和氧化应激抑制等多个方面,对于

AD 的发展和治疗具有重要意义。因此,研究 NOS 在 AD 发病机制中的作用,可能为未来 AD 治疗策略提供新的思路 and 方向。

2.1 调节小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中主要的免疫细胞。激活的小胶质细胞通过释放神经营养因子、清除毒性物质和吞噬衰老细胞起神经保护作用。但是在持续病理刺激下,激活的小胶质细胞生成大量氧自由基、iNOS 以及细胞因子等促炎性因子,从而导致神经损伤。一系列研究证实了 AD 患者和 AD 小鼠模型脑中存在激活的小胶质细胞和星型胶质细胞可表达 iNOS 进而参与 AD 的发生^[13-15]。

通过多种途径调节小胶质细胞影响 iNOS 的表达可达到治疗 AD 的作用。RACHELLE 等^[16]研究表明,iNOS 的基因抑制对 AD 转基因小鼠的过早死亡和小胶质细胞的增生等具有显著的保护作用。电针通过调节小胶质细胞使 iNOS mRNA 表达降低,iNOS 减少,进而改善 AD 大鼠的认知功能障碍^[17]。

黄牛脑苷脂和免疫球蛋白抑制 NLRP3 和 M1 小胶质细胞标志物 iNOS 的表达,减轻 A β 1-42 介导的神经毒性,进而减慢 AD 的进展^[18]。中药复方芪附饮也可通过下调小胶质细胞中的 iNOS 来改善神经炎症,进而改善 AD^[19]。胡椒碱可显著抑制脂多糖刺激的 BV2 小胶质细胞中促炎介质 NO、iNOS 的产生,最终减少促炎反应,提示胡椒碱可能是治疗炎症相关神经退行性疾病的候选药物^[20]。

另外 AHMED 等^[21]首次证实部分 eNOS 缺乏可加重 APP/PS1 AD 小鼠的行为障碍、A β 脑沉积和小胶质细胞病理改变,进一步提示内皮功能障碍参与了 AD 的发病机制。

2.2 参与神经系统炎症

慢性神经炎症作为神经系统疾病的标志,一直被认为是加速 AD 进展的核心因素。BOURGOGNON 等^[22]表明,在朊病毒小鼠中,iNOS 在促进氧化和氮能应激导致神经炎症,从而在神经元功能损伤和突触强度下降中发挥重要作用,进而在 AD 的发生发展中发挥作用。DUMONT 等^[15]证实在 APP/PS 小鼠上运用 iNOS 抑制剂可以减轻神经炎症,明显延缓模型鼠发病

进程。

通过 NOS 途径来减少神经炎症,可达到防治 AD 的作用。纯化的毛囊菌提取物能下调 iNOS 和 CALM1 的表达,同时上调 eNOS 的表达,使得细胞内钙离子浓度降低,发挥其抗神经炎症作用,具有潜在的抗 AD 活性^[23];薄荷可显著降低 NO 产量和 iNOS 水平,减少了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 介导的炎症信号,也具有预防神经炎症延缓 AD 进展的作用^[24]。远志素 (tenuifolin, TEN) 通过抑制 iNOS 的产生和抑制 NF- κ B 信号通路的传导减轻了淀粉样蛋白- β 42 诱导的小胶质细胞神经炎症,因此, TEN 具有抗神经炎症作用,可能成为 AD 的天然治疗剂^[12]。LIU 等^[25]表明罗汉果苷能明显抑制 LPS 诱导的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、iNOS 和 HMGB1 等促炎因子在 BV-2 细胞中的产生,从而减少神经炎症,进而改善 AD 症状。

咪康唑与 iNOS 结合会抑制转录活性,阻断 iNOS 的表达,可用于改善神经炎症介导 AD 的进展^[26]。在 AD 小鼠模型中,通过丙酸钠治疗,显著抑制了海马体中 iNOS 的过表达,并增加突触素和突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density, PSD95) 的水平,恢复突触的可塑性,来减轻神经炎症反应,改善 AD 小鼠的学习记忆能力。因此丙酸钠可作为 AD 的一个有希望的治疗途径^[27]。

同时 A β 激活的小胶质细胞从静息状态转变为 M1 和 M2 状态,可向周围环境释放促炎细胞因子,导致神经炎症。SUN 等^[28]研究永生化小胶质细胞用中药枸杞 (*L. barbarum*, LB) 经处理后结果表明 LB 提取物能明显提高寡聚 A β 诱导的小胶质细胞的存活率,下调 M1 促炎标志物 (iNOS 等) 的表达,并促进 M2 极化并减少小胶质细胞中寡聚 A β 诱导的炎症反应,进而能够改善 AD。同时发现 ppparg 和 iNOS 均为 AD 基因,它们驱动巨噬细胞和小胶质细胞异质极化,可作为治疗全身性炎症诱导的神经功能障碍的潜在靶点^[29]。

当前的研究进展表明,通过抑制 NOS 促炎因子的产生,减少神经炎症可能是预防和治疗 AD 的一个重要策略,但仍需要更深入的研究来揭示二者之间的具体机制以及有效的干预手段。

2.3 参与神经系统自噬

自噬是细胞内部的一种重要清除和再利用机制,有助于清除受损蛋白质和细胞器,维持细胞的稳态。自噬激活能有效地清除 A β 聚集体,当自噬功能障碍时,可能会增加 A β 的沉积^[30],从而导致 AD 的发展。YI 等^[31]表明方哌啉(fangchinoline, Fan) 治疗法减少了 iNOS 等的产生,继而诱导自噬和抑制氧化应激显著改善了 A β ₁₋₄₂ 诱导的 AD 小鼠模型中的认知障碍,表明 Fan 可能是 AD 的潜在治疗剂。 α -生育酚可降低 iNOS 水平,参与调节自噬和细胞周期的基因表达,从而延缓 AD^[32]。因此可通过 NOS 水平调节神经系统自噬途径对 AD 进行干预和治疗。

2.4 参与神经系统氧化应激

由 iNOS 引起的 NO 合成增加是氧化应激导致神经退行性病变的关键因素^[4]。iNOS 可生成的过量过氧亚硝酸盐,使得过氧亚硝酸盐形式的硝基酪氨酸将蛋白质结合和游离酪氨酸残基硝化,从而导致蛋白质的结构破坏和功能障碍。过氧亚硝酸盐促进晚期糖基化终产物(AGE)的积累,并激活 NF- κ B 信号,导致氧化应激和神经炎症,进而影响 AD 的发生。且 iNOS 可在朊病毒小鼠中发挥氧化应激的作用,使得神经元功能损伤和突触强度下降^[33]。但 AD 小鼠中 iNOS 减少时,也会使得 A β 水平升高,进一步促进 AD 的发生^[6]。同时 A β 使小胶质细胞中的 iNOS mRNA 水平升高,因此 A β 沉积可促进氧化应激的产生,导致神经斑块的形成,形成脑损伤的恶性循环,加速 AD 的进展^[33]。

大脑最易受氧化损伤的部位是海马 CA1 区^[33]。一些传统中草药可通过减少氧化应激运用于神经退行性疾病中。在 CHIU 等^[34]发现中药芍药甘草汤(SG-Tang,由芍药和甘草按 1:1 比例制成)可通过抑制 A β 的过表达,降低 iNOS 水平,使 NLRP1/NLRP3 通路的表达正常化,减慢脑的氧化损伤,因此其可能延缓 AD。焦红丸由果皮花椒和熟地组成,ZHANG 等^[35]发现果皮花椒的酒精提取物可显著降低 NO 和 iNOS 的水平,同时焦红丸通过靶向 MAPK/NF- κ B 信号通路减少了神经元损伤,并丰富了海马体中的 Nissl 小体,降低 AD 小鼠的神经氧化应激反应。

同时一些临床西药也对 AD 的治疗展现出来

极大的潜力。双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A, Dyrk1A) 抑制剂三尖杉酯碱(harmine),可降低 AD 小鼠大脑皮层和海马中 ROS、环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 和 iNOS 的表达,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减弱神经元的氧化应激损伤,因此 Dyrk1A 可能为治疗 AD 新靶点^[36]。

2.5 参与神经突触损伤过程

nNOS 在学习记忆和突触可塑性中起到了关键作用,同时 nNOS 表达产生的 NO 是中枢神经系统中产生 NO 的主要途径^[37]。AD 状态下,由于低聚淀粉样蛋白 b 肽、神经元高兴奋性和 nNOS 兴奋使得 NO 过量产生,从而导致多种蛋白质的异常 s-亚硝基化。这种亚硝基化反应会导致 AD 的突触损伤^[38]。

在机体功能失调的情况下,iNOS 可被过度刺激导致 NOS 二聚体解偶联,产生大量的过氧亚硝酸盐,而使蛋白失活。高水平的过氧亚硝酸盐似乎已经成为 AD 的一个重要发病机制。同时,过氧亚硝酸盐可与 β -淀粉样蛋白反应,使其硝化,这对神经元具有高毒性,同时也诱导突触损伤导致突触传递障碍并促进 β -淀粉样肽的聚集^[33]。KIM 等^[39]证实灵芝(Linderae Radix, LR)可减轻细胞对 A β 毒性的损伤,通过抑制 p38 MAPK 通路抑制 iNOS 和 COX-2 表达,最终减少 NO 的产生,同时也可抑制小胶质细胞增生和突触损伤,从而预防记忆障碍。因此 LR 可作为对抗神经炎症和突触损伤治疗 AD 的潜在候选药物。海带叶对 NO 产生具有保护作用,但不会改变细胞活力,同时可使 BV2 细胞中 iNOS 的 JNK 磷酸化和 iNOS 蛋白水平降低,抑制了小胶质细胞增生,从而抑制了 A β 寡聚体诱导的突触毒性,改善记忆障碍,因此其可作为一种功能食品预防或延缓 AD 的发生^[24]。BOURGOGNON 等^[22]发现 iNOS mRNA 过表达与突触损伤和神经功能障碍相关,在使用 NOS 抑制剂 L-NAME 治疗后,小鼠突触和神经活动得到恢复。这项研究也为 AD 的治疗提供了新的靶点。

2.6 引发神经元或神经胶质细胞线粒体功能障碍

KIM 等^[40]通过实验证实,线粒体功能异常可

诱导 AD 的发生。在细胞线粒体内膜内存在一种 mt NOS, 当其产生过量 NO 时, 会导致线粒体基质内的蛋白质硝化, 同时产生过氧亚硝酸盐 (ONOO), 使得线粒体功能障碍和收缩失败^[41]。mt NOS 形成的 NO 可氧化多巴胺在线粒体基质中形成副产物 3,4-二羟基苯乙酸 (DOPAC), 抑制细胞色素 c 氧化酶 (复合体 IV), 损害线粒体。同时 NO 与多巴胺代谢产物超氧阴离子结合可形成过氧脒, 这是一种含有多种毒性的有害化合物, 它能导致 DNA 损伤、蛋白质错误折叠、线粒体抑制, 对细胞造成不可逆的影响, 并可能加速 AD 的发展^[4]。

MANCZAK 等^[42]证实线粒体功能障碍是 AD 患者大脑氧化应激的重要原因, 当多巴胺过量时, 会增加超氧化物浓度, 同时 mtNOS 被大量激活使得 NO 水平升高, 进而形成更多的过氧脒, 导致线粒体功能障碍, 最后导致细胞死亡, 促进 AD 的发生^[4]。亚甲蓝具有抗炎抗凋亡的作用, 其能在电子传递链功能失调的情况下, 作为线粒体呼吸链中的替代电子载体, 抑制单胺氧化酶和 NOS 活性, 激活参与线粒体池更新 (线粒体生物发生和自噬) 的信号通路, 并防止错误折叠蛋白质的聚集, 因此可用于 AD 的治疗^[43]。

2.7 影响 A β 形成

AD 的标志是细胞外淀粉样蛋白斑块, 由淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 加工衍生的 A β 聚集体形成, 以及神经元内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles), 由过度磷酸化的 tau 蛋白形成。NOS 的含量和活性可以影响 A β 的代谢和沉积, 同时 A β 可以影响 NOS 的水平。因此通过 NOS 系统调节 A β 的产生、清除或聚集及其对神经元的毒性作用可以影响 AD 发展进程。

影响 NOS 的水平可影响 A β 的代谢和沉积。eNOS 产生的 NO 在维持脑血管功能中起重要作用, 并能调节 A β 的产生和清除。AHMED 等^[21]证实了部分 eNOS 缺乏可加重 APP/PS1 小鼠的行为障碍、脑 A β 沉积, 进一步提示 eNOS 参与了 AD 的发病。COLTON 等^[44]证明 AD 小鼠缺乏 iNOS 会使 A β 水平升高, 并促进神经退行性变。用丙酸钠处理显著抑制了海马区 iNOS 的水平, 从而显著改善 A β 1-42 诱导的空间学习记忆障

碍, 提示丙酸钠对 AD 的治疗具有积极的作用和潜力^[27]。还有天然成分, 如蛹虫草处理的神经胶质细胞中降低了 iNOS 的表达水平, 从而具有保护 A β 诱导的神经损伤的潜力^[45]。CHEN 等^[46]发现小檗碱 (Ber) 在 AD 中通过调节 miR-188/NOS1 减轻 A β 诱导的神经元损伤。

A β 可以影响 NOS 的含量和活性。柑橘皮中的川陈皮素抑制 A β 刺激的 iNOS 和 COX-2 的表达, 从而影响 AD^[47]。BEREZUTSKY 等^[48]证明了各种草药煎剂在海马细胞中的各种神经生物学效应—抑制淀粉样 β 肽聚集, 增加了正常形态的神经元数量并减少凋亡细胞, 减少了 iNOS 产生, 从而改善了 AD。丹参酮 IIA 磺酸钠可以预防 AD。STS 通过调节 A β 过程保护 A β 诱导的细胞毒性, 降低了 iNOS 的浓度。说明丹参酮 IIA 磺酸钠有望成为治疗 AD 的候选药物^[49]。还有间充质干细胞衍生的细胞外囊泡 (EV) 在 AD 小鼠模型中具有有益作用, 可能是通过抑制 A β 诱导 iNOS 的表达, 从而改善 AD^[50]。NOS 和 A β 之间的相互作用在 AD 的发病机制中起着重要作用, 但具体的机制和影响仍需要进一步的研究来明确。

2.8 影响脑血流量或血管状态

血管功能障碍是衰老的普遍特征, 脑血流量减少已被确定为是 AD 发病机制中的早期事件^[51]。当 eNOS 与高钙浓度的 CaM 结合时产生的 NO 是影响脑血流动力学的关键因素^[52]。由于脑具有灵活的记忆和思维能力, 因此大脑对精细的血液供应要求极高, 当 eNOS 水平降低或活性减弱时, 都会导致 NO 的生成减少, 脑血流量异常, 从而诱发 AD。为此 AHMED 等^[21]通过利用 eNOS 缺乏开发出了 APP/PS1 小鼠中 eNOS 部分缺陷新模型, 用以研究 eNOS 减少对 AD 发病的影响。表明了 eNOS 缺乏会导致 APP/PS1 小鼠的认知功能障碍, 同时也对大脑中 A β 沉积和小胶质细胞病理改变产生影响。硝酸甘油可在脑中转化为 NO, 用以补充由于 eNOS 缺乏所导致的脑血流动力学改变, 并减弱 BACE1 蛋白水平, 从而增强 eNOS 活性, 减少 A β 的沉积。因此, 硝酸甘油可用于治疗因 NO 减少导致的脑血流量减少的早期 AD。

ZHOU 等^[53]证实 BACE 升高时, 会过度切割

导致小窝蛋白-1 膜积聚,小窝蛋白-1 会使紧密连接蛋白的溶酶体降解,增加了与 eNOS 的结合,使得 eNOS 活性减弱,且由 BACE1 升高产生的循环 A β ,也使 eNOS 减低,导致内皮功能障碍。而最初的内皮损伤会引起慢性脑血流量减少、血脑屏障渗漏、小出血、tau 过度磷酸化、突触丢失和认知功能障碍,从而诱发 AD。除了硝酸甘油外,利格列汀也能显著增加脑血流量并恢复空间记忆能力,但与之不同的是,利格列汀可在不影响脑内 tau 蛋白或 eNOS 磷酸化水平的情况下,通过增加 eNOS 非依赖途径的脑灌注,改善脑内供氧,从而改善 AD 的认知障碍^[54]。同时低强度脉冲超声(LIPUS)疗法能够在激活 eNOS 的同时无创的改善脑血流以及相关的认知障碍^[55]。在研究机械/哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)减弱能逆转 AD 中的脑血功能障碍和记忆缺陷时发现, mTOR 通过抑制 AD 中脑血管功能障碍的神经血管偶联(neurovascular coupling, NVC)的神经元 nNOS 和非 NOS 依赖性成分来驱动 AD 模型中的 NVC 损伤,并且当 mTOR 减弱时,足以恢复 NVC。同时 mTOR 在对 nNOS 以及 NVC 的非 NOS 成分产生广泛的负面影响时,也促使了 AD 中的脑血管功能障碍,从而诱发 AD。且 mTOR 还会导致 NO 介导的 NVC 成分发生类似 AD 的变性。因此, mTOR 减弱可能有助于治疗 AD 及其他脑血管功能障碍疾病^[51]。

3 小结和展望

综上所述, AD 发病的相关因素均与 NOS 的表达有关。因此通过研究 NOS 在 AD 发病机制中的关键作用,探索以 NOS 为靶点的 AD 治疗策略逐渐成为该领域研究热点。在多种临床前疾病模型中发现, SFK-iNOS-NOX2 信号通路及其抑制剂可作为 AD 潜在治疗靶点,具有治愈或改变 AD 进展的作用^[56]。也有研究认为 iNOS 可能是比 nNOS 或 eNOS 更潜在的 AD 治疗靶点^[56]。寻找新的靶点或药物调控 NOS 活性进而改善神经系统炎症、氧化应激、自噬等将可能成为治疗 AD 的潜在治疗策略,有望延缓 AD 的进展和发展。

参考文献:

[1] DUBEY H, GULATI K, RAY A. Alzheimer's disease; a

contextual link with nitric oxide synthase [J]. Curr Mol Med, 2020, 20(7): 505-515.

[2] CHEN Z R, HUANG J B, YANG S L, et al. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease [J]. Molecules, 2022, 27(6): 1816.

[3] REICHMAN W E. Current pharmacologic options for patients with Alzheimer's disease [J]. Ann Gen Hosp Psychiatry, 2003, 2(1): 1.

[4] IOVA O M, MARIN G E, LAZAR I, et al. Nitric oxide/nitric oxide synthase system in the pathogenesis of neurodegenerative disorders-an overview [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3): 753.

[5] AUSTIN S A, SANTHANAM A V, HINTON D J, et al. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology [J]. J Neurochem, 2013, 127(5): 691-700.

[6] POLIS B, GUREVICH V, ASSA M, et al. Norvaline restores the BBB integrity in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4616.

[7] CHOI S, WON J S, CARROLL S L, et al. Pathology of nNOS-expressing GABAergic neurons in mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neuroscience, 2018, 384: 41-53.

[8] BÉCHADE C, COLASSE S, DIANA M A, et al. NOS2 expression is restricted to neurons in the healthy brain but is triggered in microglia upon inflammation [J]. Glia, 2014, 62(6): 956-963.

[9] AKTAN F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation [J]. Life Sci, 2004, 75(6): 639-653.

[10] MACCALLINI C, AMOROSO R. Neuronal nitric oxide synthase and post-translational modifications in the development of central nervous system diseases: implications and regulation [J]. Molecules, 2023, 28(18): 6691.

[11] MINHAS R, BANSAL Y, BANSAL G. Inducible nitric oxide synthase inhibitors: a comprehensive update [J]. Med Res Rev, 2020, 40(3): 823-855.

[12] CHEN S, JIA J. Tenuifolin attenuates amyloid- β 42-induced neuroinflammation in microglia through the NF- κ B signaling pathway [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(1): 195-205.

[13] FERNÁNDEZ-VIZARRA P, FERNÁNDEZ A P, CASTRO-BLANCO S, et al. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Dis, 2004, 15(2): 287-305.

[14] RODRIGO J, FERNÁNDEZ-VIZARRA P, CASTRO-BLANCO S, et al. Nitric oxide in the cerebral cortex of amyloid-precursor protein (SW) Tg2576 transgenic mice [J]. Neuroscience, 2004, 128(1): 73-89.

[15] DUMONT M, WILLE E, CALINGASAN N Y, et al. N-iminoethyl-L-lysine improves memory and reduces amyloid

- pathology in a transgenic mouse model of amyloid deposition [J]. *Neurochem Int*, 2010, 56(2): 345–351.
- [16] RACHELLE B, LEZANNE O. Getting to NO Alzheimer's disease: neuroprotection versus neurotoxicity mediated by nitric oxide [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3806157.
- [17] 李真, 李梦醒, 覃云鹏, 等. 电针通过调控小胶质细胞改善阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2023, 48(11): 1069–1078.
LI Z, LI M X, QIN Y P, et al. Electroacupuncture improves cognitive dysfunction in rats with Alzheimer's disease by regulating microglial cells [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(11): 1069–1078.
- [18] GAO Y, LI S, ZHANG Y, et al. Cattle encephalon glycoside and ignotin attenuates A β 1-42-mediated neurotoxicity by preventing NLRP3 inflammasome activation and modulating microglial polarization via TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(6): 1802–1811.
- [19] NGO F Y, WANG W, CHEN Q, et al. Network pharmacology analysis and molecular characterization of the herbal medicine formulation Qi-Fu-Yin for the inhibition of the neuroinflammatory biomarker iNOS in microglial BV-2 cells: implication for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5780703.
- [20] KIM N, DO J, BAE J S, et al. Piperlongumine inhibits neuroinflammation via regulating NF- κ B signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(2): 195–201.
- [21] AHMED S, JING Y, MOCKETT B G, et al. Partial endothelial nitric oxide synthase deficiency exacerbates cognitive deficit and amyloid pathology in the APP^{swe}/PS1 Δ E9 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7316.
- [22] BOURGOGNON J M, SPIERS J G, ROBINSON S W, et al. Inhibition of neuroinflammatory nitric oxide signaling suppresses glycation and prevents neuronal dysfunction in mouse prion disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(10): e2009579118.
- [23] JIN S, LI Y, LUO C, et al. *Corydalis tomentella* Franch. Exerts anti-inflammatory and analgesic effects by regulating the calcium signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117499.
- [24] EO H, LEE S, KIM S H, et al. *Petasites japonicus* leaf extract inhibits Alzheimer's-like pathology through suppression of neuroinflammation [J]. *Food Funct*, 2022, 13(20): 10811–10822.
- [25] LIU Y, ZHANG B, LIU J, et al. Mogroside V alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation via inhibition of TLR4-MyD88 and activation of AKT/AMPK-Nrf2 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5521519.
- [26] YEO I J, YUN J, SON D J, et al. Antifungal drug miconazole ameliorated memory deficits in a mouse model of LPS-induced memory loss through targeting iNOS [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 623.
- [27] LANG W, LI X, WANG Y, et al. Sodium propionate improves cognitive and memory function in mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 791: 136887.
- [28] SUN Z Q, LIU J F, LUO W, et al. *Lycium barbarum* extract promotes M2 polarization and reduces oligomeric amyloid- β -induced inflammatory reactions in microglial cells [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(1): 203–209.
- [29] DONG L, SHEN Y, LI H, et al. Shared genes of *PPARG* and *NOS2* in Alzheimer's disease and ulcerative colitis drive macrophages and microglia polarization: evidence from bioinformatics analysis and following validation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5651.
- [30] NTSAPI C, LUMKWANA D, SWART C, et al. New insights into autophagy dysfunction related to amyloid beta toxicity and neuropathology in Alzheimer's disease [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 336: 321–361.
- [31] YI L, LUO M, WANG M, et al. Fangchinoline alleviates cognitive impairments through enhancing autophagy and mitigating oxidative stress in Alzheimer's disease models [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1288506.
- [32] GUGLIANDOLO A, CHIRICOSTA L, SILVESTRO S, et al. α -tocopherol modulates non-amyloidogenic pathway and autophagy in an *in vitro* model of Alzheimer's disease: a transcriptional study [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(8): 196.
- [33] JUSTO A F O, SUEMOTO C K. The modulation of neuroinflammation by inducible nitric oxide synthase [J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(2): 155–158.
- [34] CHIU Y J, LIN C H, LEE M C, et al. Formulated Chinese medicine Shaoyao Gancan Tang reduces NLRP1 and NLRP3 in Alzheimer's disease cell and mouse models for neuroprotection and cognitive improvement [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11): 15620–15637.
- [35] ZHANG H, CAI W, DONG L, et al. Jiaohong pills attenuate neuroinflammation and amyloid- β protein-induced cognitive deficits by modulating the mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa-B pathway [J]. *Anim Model Exp Med*, 2024, 7(3): 222–233.
- [36] JU C, WANG Y, ZANG C, et al. Inhibition of Dyrk1A attenuates LPS-induced neuroinflammation via the TLR4/NF- κ B P65 signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2375–2387.

- [37] GU Y, ZHU D. nNOS-mediated protein-protein interactions: promising targets for treating neurological and neuropsychiatric disorders [J]. J Biomed Res, 2020, 35(1): 1–10.
- [38] NAKAMURA T, OH C K, LIAO L, et al. Noncanonical transnitrosylation network contributes to synapse loss in Alzheimer's disease [J]. Science, 2021, 371(6526): eaaw0843.
- [39] KIM S H, JU I G, KIM J H, et al. *Linderae Radix* ameliorates cognitive dysfunction by inhibiting neuroinflammation and synaptic damage in Alzheimer's disease models [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(12): 7196–7207.
- [40] KIM D H, GIM J A, YOON D, et al. Metabolomics and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Genes Genom, 2017, 39(3): 295–300.
- [41] BOVERIS A, ALVAREZ S, NAVARRO A. The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(9): 1186–1193.
- [42] MANCZAK M, PARK B S, JUNG Y, et al. Differential expression of oxidative phosphorylation genes in patients with Alzheimer's disease: implications for early mitochondrial dysfunction and oxidative damage [J]. Neuromolecular Med, 2004, 5(2): 147–162.
- [43] GUREEV A P, SADOVNIKOVA I S, POPOV V N. Molecular mechanisms of the neuroprotective effect of methylene blue [J]. Biochemistry (Mosc), 2022, 87(9): 940–956.
- [44] COLTON C A, WILCOCK D M, WINK D A, et al. The effects of NOS2 gene deletion on mice expressing mutated human A β PP [J]. J Alzheimers Dis, 2008, 15(4): 571–587.
- [45] HE M T, PARK C H, SHIN Y S, et al. Caterpillar medicinal mushroom, *Cordyceps militaris* (ascomycetes), protects A β 1-42-induced neurologic damage in C6 glial cells [J]. Int J Med Mushrooms, 2020, 22(12): 1203–1213.
- [46] CHEN M, LI L, LIU C, et al. Berberine attenuates A β -induced neuronal damage through regulating miR-188/NOS1 in Alzheimer's disease [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 474(1/2): 285–294.
- [47] YOUN K, LEE S, JUN M. Discovery of nobiletin from *Citrus* peel as a potent inhibitor of β -amyloid peptide toxicity [J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2648.
- [48] BEREZUTSKY M A, DURNOVA N A, ANDRONOVA T A, et al. Alzheimer's disease: experimental and clinical researches of Chinese herbal medicine neurobiological effects (a review) [J]. Adv Gerontol, 2020, 33(2): 273–281.
- [49] ZHANG D P, LU X Y, HE S C, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects against A β -induced cell toxicity through regulating A β process [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6): 3328–3335.
- [50] WANG S S, JIA J, WANG Z. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppresses iNOS expression and ameliorates neural impairment in Alzheimer's disease mice [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(3): 1005–1013.
- [51] VAN SKIKE C E, HUSSONG S A, HERNANDEZ S F, et al. mTOR attenuation with rapamycin reverses neurovascular uncoupling and memory deficits in mice modeling Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2021, 41(19): 4305–4320.
- [52] MALIK A, IQBAL M N, ASHRAF S, et al. In silico elucidation of potential drug targets against oxygenase domain of Human *ENOS* Dysfunction [J]. PLoS One, 2023, 18(4): e0284993.
- [53] ZHOU H, GAO F, YANG X, et al. Endothelial BACE1 impairs cerebral small vessels *via* tight junctions and *ENOS* [J]. Circ Res, 2022, 130(9): 1321–1341.
- [54] NAKAOKU Y, SAITO S, YAMAMOTO Y, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin ameliorates high-fat induced cognitive decline in tauopathy model mice [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2539.
- [55] EGUCHI K, SHINDO T, ITO K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia-Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase [J]. Brain Stimul, 2018, 11(5): 959–973.
- [56] GAGE M C, THIPPESWAMY T. Inhibitors of src family kinases, inducible nitric oxide synthase, and NADPH oxidase as potential CNS drug targets for neurological diseases [J]. CNS Drugs, 2021, 35(1): 1–20.

[收稿日期]2024-12-21