

[20] Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev*, 2002, 3(10): 824-828.

[21] Ferrer I, Boada RM, Sanchez Guerra, et al. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid β immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2004, 14(1):

11-20.

[22] Terrence T, Martina V, Anant P, et al. Reduced Th1 and enhanced Th2 immunity after immunization with Alzheimer's β -amyloid 1-42. *J Neuroimmunol*, 2002, 132(1): 49-59.

NOX2 与中枢神经系统关系的研究进展

黄碧霞 综述 叶钦勇 审校

福建医科大学协和临床医学院/福建医科大学附属协和医院 /
福建医科大学脑血管病研究室,福建省福州市 350001

摘要: NOX2 是 NADPH 氧化酶的一个亚型,通过质膜传递电子,产生活性氧,从而发挥着各种生理和病理作用。NOX2 与神经细胞的发育、增殖、活化、凋亡等过程密切相关,在中枢神经系统中各种疾病的发生、发展中具有重要作用,通过抑制 NOX2,减少活性氧,可有效防治神经系统疾病。本文对 NOX2 在神经系统中的生理及病理作用的研究进展进行了阐述。

关键词: NOX2;活性氧;氧化应激

氧化应激在中枢神经系统是一个主要导致疾病和老化的原因。至今,线粒体仍被认为是活性氧(ROS)的主要来源,但是,越来越多的证据表明 NADPH 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase)可能在中枢神经系统 ROS 的产生中发挥重要作用。NADPH 氧化酶体系现在已基本确定:7 种 NOX 同源异构体(NOX1-5、DUOX1、DUOX2),两种组织亚基(p47^{phox}、NOXO1),两种激活亚基(p67^{phox}、NOXA1)和两种 DUOX 特定的成熟因素(DUOXA1 和 DUOXA2)^[1]。NOX 酶家族广泛分布在各种组织,但高表达水平分布发现于特殊的器官或细胞类型(如 NOX1 在结肠、NOX2 在吞噬细胞、NOX3 在内耳、NOX4 在肾脏)。最近研究数据表明,NOX 酶在神经系统中也广泛表达,可能参与大量的生理功能和神经系统各种疾病的过程。至今,有研究表明 NOX 酶参与脑血管疾病方面的作用^[2]和 NOX2 调节小神经胶质细胞炎症过程^[3]。本文主要对中枢神经系统中 NOX2 的作用进行总结。

1 NOX2 概述

NADPH 氧化酶 2 即还原型烟酰胺腺嘌呤二核

苷酸氧化酶 2,该氧化酶是由 gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} 和 GTP 酶 Rac 这 6 种亚基组成的复合体,其中 gp91^{phox} 是其主要的功能亚单位(gp 表示糖蛋白,phox 代表吞噬细胞氧化酶成分)。上世纪 80 年代末,吞噬细胞 NADPH 氧化酶催化亚基的基因密码 gp91^{phox} 被 Teahan 等^[4]克隆出来的,从此 gp91^{phox} 也被称为 NOX2。然而,相关研究很快发现,NOX2 并非吞噬细胞 NADPH 氧化酶的唯一的部分,它还包括跨膜蛋白 p22^{phox} (与 NOX2 结合的膜亚基)、细胞质亚基 p40^{phox}、p47^{phox} 和 p67^{phox},以及小 GTP 结合蛋白 Rac1 和 Rac2。

1.1 NOX2 的结构

多数已知的 NOX 家族的形状和结构是从对吞噬细胞 NOX2 的结构研究而形成的。NOX 家族的所有成员都是跨膜蛋白,穿过生物细胞膜传递电子,从而促进超氧化物的形成。NOX2 的结构从羧基端开始,其保守的结构特征包括:①一个 NADPH 结合端,存在于羧基端的极端处;②一个 FAD 结合区域是最接近羧基端的跨膜区;③N 端有 6 个保守的跨膜结构域;④4 个高度保守含铁血黄素结合组氨酸,各有 2 个分别存在于第三和第五两个跨膜

基金项目:福建省青年科技人才创新项目(2007F3035)

收稿日期:2011-09-13;修回日期:2012-01-06

作者简介:黄碧霞(1987-),女,硕士,主要从事帕金森病的基础研究。

通讯作者:叶钦勇(1970-),男,主任医师,副教授,博士,主要从事帕金森病的基础和临床研究。E-mail:unionqy@163.com。

区^[5]。NOX 家族包括 NOX1-5、DUOX1 和 DUOX2, 这 7 种同源异构体的结构各不相同, 其蛋白结构的特异性决定了该家族各成员的活化和功能上的差异。

1.2 NOX2 的活化

NOX2 位于胞质内和质膜上, 与膜蛋白 p22^{phox} 紧密结合在一起, 事实上, NOX2 蛋白在缺乏 p22^{phox} 的情况下是不稳定的, 从 p22^{phox} 缺陷患者的巨噬细胞中没有检测到 NOX2 蛋白。6 种亚基都是 NOX2 活化所必须的, 激活 NOX2 是通过一系列复杂的蛋白质/蛋白质相互作用而发生, 激活

NOX2 还需要细胞质亚基易位形成 NOX2/p22^{phox} 复合体(见图 1)^[1], p47^{phox} 的磷酸化引起构象改变后与 p22^{phox} 相互作用, p47^{phox} 移位到细胞膜时引起“激活亚基”p67^{phox}, 并与 NOX2 接触, 同时也致小亚基 p40^{phox} 结合于复合体, 另一方面, 结合于 Rac 的 GDP 磷酸化成 GTP 从而使 Rac 与 NOX2 结合, 即 GTP 酶 Rac 通过两步法机制直接与 NOX2 相互作用, 随后再与 p67^{phox} 相互作用。通过复杂的组装后形成复合体, 复合体一旦形成便立即活化 NOX2, 并通过从胞浆转移 NADPH 中的电子到胞腔或细胞外间隙中的氧产生超氧化物^[1]。

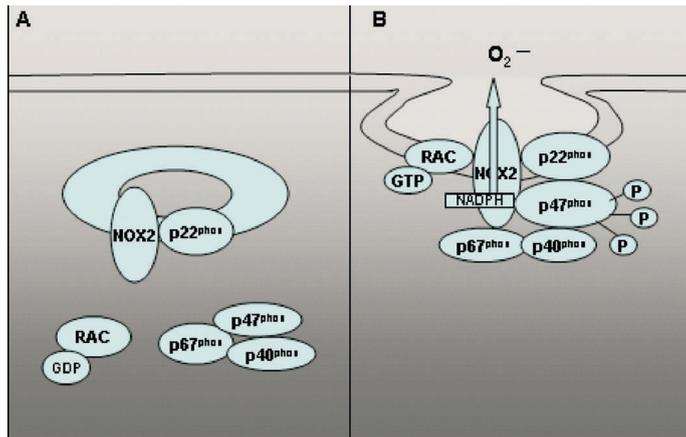


图 1 吞噬细胞 NADPH 氧化酶 NOX2 的组装 (Karen Bedard 等^[1])。在静息的吞噬细胞中, NOX2 和 p22^{phox} 是主要存在于细胞内囊泡膜上, 二者存在紧密相连。激活后, 细胞质亚基 p47^{phox} 的磷酸化引起自身构象变化后与 p22^{phox} 相交连, p47^{phox} 的迁移带来了其他细胞质亚基 p67^{phox} 和 p40^{phox}, 同时结合于 Rac 的 GDP 转换成 GTP 从而使 Rac 与 NOX2 结合, 形成活化的 NOX2 酶复合物。一旦激活, 使含有 NOX2 的囊泡与细胞膜融合。活化的复合酶从细胞质 NADPH 传递电子到细胞外从而形成超氧化物。

1.3 NOX2 的分布

人类和小鼠的 NOX2 基因位于 X 染色体上。当对不同器官中的总 mRNA 组织分布进行研究得知, NOX2 分布在多数器官中, 是各种 NOX 酶亚型中分布最为广泛的, 包括胸腺、小肠、结肠、脾、胰脏、卵巢、胎盘、前列腺和睾丸, 而这些组织中多存在吞噬细胞和 / 或含有血液, 而且在非吞噬细胞中也存在 NOX2 蛋白和 mRNA 的表达, 包括神经元、心肌细胞、骨骼肌细胞、肝细胞、内皮细胞和造血干细胞^[6]。大量研究表明, 在成人脑中可检测到 NOX2 的表达, 如胼胝体、脊髓、培养脊髓片、海马、大脑皮质、脑干、杏仁核、纹状体、丘脑、小脑、背内侧孤束核、下丘脑后核、下丘脑室旁核、蓝斑、髓质、延髓腹外侧头端区、背根神经节等处^[7]。

2 NOX2 与 ROS 的关系

2.1 NOX2 酶依赖的 ROS 产生过程

在外来因素刺激下 NOX2 被激活或失活, 从而迅速升高或降低细胞内的 ROS 水平。NOX2 为一种跨膜氧化还原链即连接电子供体, NADPH 在膜电子受体的胞质侧, 而氧分子在膜外侧。它通过一系列级联反应传递电子: 第一步, 电子从 NADPH 传递至 FAD, 这个过程被激活结构域 p67^{phox} 调节, NOX2 对以 NADPH 作为底物提供电子的选择性高于 NADH, 两者 Km 值分别为 40 ~ 45 μM 和 2.5 mM。第二步, 一个单电子从黄素 FADH2 转移到内部含铁血红素核心的铁。因含铁血红素中的铁只能接受一个电子, 故内部含铁血红素在接受下一个电子之前, 必须将它的电子转移到外侧含铁血红素

中,然而,从内侧含铁血红素到外侧含铁血红素的电子转移实际上需对抗两组之间的电动势,为利于电子转移,氧分子必须结合在外侧亚铁血红素随时等待接受电子^[8],从而产生 ROS。

2.2 NOX2 产生 ROS 的生理功能

宿主防御反应是吞噬细胞 NOX2 的主要作用,ROS 直接杀死细菌与钾离子流的依赖杀死细菌进行比较的研究表明,在低 NOX2 活性时,钾离子流更为重要,而在高 NOX2 活性时,ROS 依赖直接杀伤是占主导地位^[9]。在 X 连锁慢性肉芽肿病(X-linked CGD)患者体内 NOX2 缺陷,ROS 依赖性凋亡的炎性细胞可能被破坏、ROS 依赖性 Ca^{2+} 信号衰减,故 NOX2 缺陷突变吞噬细胞其 ROS 依赖信号缺乏,从而减弱了机体的抗炎作用^[10]。

3 NOX2 在神经细胞中的生理和病理作用

3.1 神经元

ROS 介导的蛋白活性和基因表达可调节神经细胞的发育。已经有报道表明 NOX 酶产生 ROS 参与神经突生成,因此,NOX 酶在大脑发育中可能参与神经元成熟和分化。

由 NOX 酶产生的 ROS 参与穿透生物膜的电子传递,从而引起细胞去极化。为了避免 H^+ 堆积和细胞质环境酸化,通过膜传递出一个电子即有一个 H^+ 离开细胞质,而 H^+ 通过质子通道排出,这个机制在吞噬细胞中的 NOX2 已有研究,而且,这个机制可能存在于神经元,这有助于调节神经元 pH 稳定。神经系统调节着心血管反应,大脑血管内皮细胞中血管紧张素 II (AngII) 信号有赖于神经元中 NOX 酶活化,NOX2 引起的 ROS 影响血管紧张素 II 型 1 受体(AT1R)信号级联反应和神经元活性,阻断 AT1R 能保护内皮细胞免受 AngII 应激导致的氧化应激和神经性高血压^[11]。在一个研究中,非特异性 NOX 抑制剂 DPI 保护 NMDA 受体免受丢失^[12],这表明 NOX 抑制剂可增强 NMDA 受体的作用。NMDA 受体活化可能导致在神经元中依赖 NOX2 的 ROS 产生,但矛盾是,有研究表明 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮可增加 NOX2 活性^[13]。

3.2 小胶质细胞

小胶质细胞在神经系统参与免疫防御,他们对数种损伤产生积极的反应,释放细胞毒素和炎症介质(如 ROS、NO 和细胞因子)。在各种刺激下激活的小胶质细胞产生 ROS 与 NOX2 表达关系密切,小胶质细胞活化参与的生理过程是受 NOX 酶依赖产

生的 ROS 的调节,包括炎症反应、细胞增殖、神经元发育过程中细胞凋亡诱导和释放神经递质^[14]。但当过度激活,它也可能导致疾病的恶化,小胶质细胞产生的过多 ROS 会加重中风或神经退行性疾病后的神经元损伤^[15],小胶质细胞源性 ROS,尤其是当 NOX 酶的激活时结合 NO,通过产生过氧亚硝酸盐导致广泛神经细胞死亡。此外,在感染(如人类免疫缺陷病毒、结核分枝杆菌)、脂多糖(LPS)和化学物质(如百草枯、林丹、狄氏剂、柴油废气颗粒或 Zn^{2+})作用下,小胶质细胞 NOX 酶依赖产生的 ROS 具有神经毒性作用。

3.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞可为神经元提供营养素和调节神经元活动。星形胶质细胞有 NOX2 表达,NOX 酶依赖的 ROS 产生在星形胶质细胞信号肽、存活和炎症介质等方面发挥着作用。但在病理条件下,星形胶质细胞也能促进炎症过程和神经细胞死亡,在毒物刺激下,星形胶质细胞 NOX 酶的活化可导致自身细胞或邻近神经元的损伤^[16]。

4 NOX2 在神经系统疾病中的作用

4.1 阿尔茨海默病(AD)

一些研究表明,NOX 酶参与 AD 的病理机制过程,在 AD 患者脑中 NOX2 的激活已被证明。典型的 AD 微观标志是突触神经原纤维缠结和细胞外老年斑的存在。老年斑的产生由 β -淀粉样肽($A\beta$)纤维沉积引起的, $A\beta$ 又可导致 NOX2 源性 ROS 的产生。此外,AD 早期患者额叶和颞叶皮质中检测到 NOX2 转录水平增加,其中 NOX2 亚基 p67^{phox}、p47^{phox} 和 p40^{phox} 在疾病进展过程中表达显著提高,而 gp91^{phox} 和 p22^{phox} 却保持在相对稳定的水平^[17]。因此,AD 患者中 NOX2 被活化但其他 NOX 酶也上调,可能同时导致氧化应激。

有动物研究表明,NOX2 在 AD 的发展过程中的作用是至关重要的,NOX2 缺陷小鼠中 NOX2 的缺失具有保护作用,可防止 $A\beta$ 堆积引起的负面影响^[18]。 $A\beta$ 片段刺激引起小胶质细胞和/或星形胶质细胞质膜 NOX2 复合体的复杂装配并激活 NOX2,从而产生的 ROS 可导致神经细胞功能改变或死亡。 $A\beta$ 诱导激活 NOX2 不仅发生在神经胶质细胞,而且也直接存在于神经元中,促进神经退行性变。老年斑的明显毒性作用是通过依赖 NOX2 的 ROS 产生而放大的。此外,在老年小鼠,NOX2 抑制肽(gp91 ds-tat)减轻了氧化应激和 AD 小鼠大

脑病理学改变,这一结果表明,NOX2 抑制剂可作用于 AD 的老化阶段,可能成为治疗 AD 的候选药物。

4.2 帕金森病 (PD)

氧化应激被认为是 PD 多巴胺神经元变性的一个重要的发病机制因素。线粒体功能失调是引起 PD 氧化应激的一个主要来源,但近来有逐渐增多的证据表明 NOX 酶在其中的作用。

多数关于在 PD 发病机制中 NOX 酶作用的信息来自体外研究。小神经胶质细胞中 NOX2 参与多巴胺神经毒性作用已被连续观察到,如暴露于鱼藤酮、LPS、MPTP/MPP⁺、6-OHDA 和血管紧张素 II,诱导初级中脑环境选择性的使 TH-阳性神经元死亡^[7]。NADPH 氧化酶是介导 PD 患者多巴胺神经毒性的主要因素^[19]。NOX2 缺陷小鼠实验中,这种缺陷小鼠对 MPTP 致帕金森病模型具有保护作用,在 MPTP 处理后 NOX2 缺陷组的多巴胺神经元的退变比野生型对照组减弱了 20%^[20]。因此,小神经胶质细胞介导的 NOX2 活化可能使多巴胺神经元丢失发挥作用,也可能是多巴胺神经元中 NOX2 的活化直接引起损伤作用。但是,NOX 酶在 PD 患者体内的作用目前仍未被研究。

4.3 肌萎缩侧索硬化症 (ALS)

在散发型 ALS 的患者脊髓中 NOX2 的 mRNA 和蛋白表达水平均增加,特别是,小胶质细胞中 NOX2 的表达导致 ROS 的产生和氧化损伤^[21]。NOX2 缺陷小鼠杂交 SOD1 突变小鼠的研究中证明了 NOX2 关键作用,因 NOX2 缺失而 ALS 小鼠延长了寿命、改善症状、降低组织学严重程度^[22]。即使小胶质细胞激活的发生与 ALS 发病机制高度相关,也观察到超氧化物歧化酶 (SOD1) 基因突变的星形胶质细胞也能通过 NOX2 活化促成运动神经元的损失,SOD1 基因突变蛋白引起运动神经元损伤,导致 NOX2 释放和依赖 NOX2 的 ROS 产生^[23]。在成熟的 SOD1 突变小鼠的前列腺素受体 EP2 的缺失改善了运动强度和生存状况,EP2 缺失减少了 NOX2 复合体亚基 p47^{phox}、p22^{phox}、p67^{phox} 和 p40^{phox} 的表达^[24]。但是,也有人怀疑持续 NOX2 激活是一种常见的 ALS 其他潜在的病理机制的下游通路。

4.4 脑血管疾病

有研究报告,蛛网膜下腔出血大鼠 NOX2 表达水平的增加,同时用抑制剂 DPI 或夹竹桃麻素处理后减少氧化应激、血管痉挛和神经缺损^[25]。也有

人认为,蛛网膜下腔出血高压氧治疗后减少神经元的损伤是由于 NOX2 表达减少^[26]。在全脑缺血再灌注损伤沙鼠模型,夹竹桃麻素 (NADPH 酶非特异性抑制剂) 抑制 NOX2 的表达,显著减小对海马的损害^[27]。常压氧治疗可以抑制短暂性局部缺血后脑微血管 NOX2 的表达和活性,减少基质金属蛋白酶-9 的诱导、减轻血脑屏障破坏和脑水肿^[28]。

4.5 脱髓鞘疾病

脱髓鞘疾病的发病过程也涉及到活性氧的产生。小胶质细胞中由 NOX2 产生的 ROS 是髓鞘细胞吞噬功能所必须的,但过量的 ROS 也可以损伤髓鞘细胞。脑室周围白质软化病是白质部分在大脑中局灶性坏死,最终导致脑性麻痹,对 NOX2 源性超氧化物与诱导型一氧化氮合酶源性一氧化氮结合导致了过氧化物硝化,从而引起少突胶质细胞死亡^[29]。一些关于患者数据表明,在多发硬化疾病背景下 NOX2 也显示出保护效应。一个最近的基因研究提出,p47^{phox} 基因组模式个体差异可能关系到多发硬化患者发病年龄^[30]。

5 结语

越来越多的证据显示 NOX2 源性 ROS 有助于神经发育和信号转导,也对星形胶质细胞和小胶质细胞的生理功能发挥着重要作用。近年来逐渐增多的研究也证明 NOX2 参与了中枢神经系统疾病的发生发展过程,但对其具体作用机制的了解仍非常有限。抗氧化药物可减少氧化应激,已被提出用于治疗神经退行性疾病 (如 AD 和 PD)。在中枢神经系统,NOX2 有望成为治疗疾病的药物靶点。非特异性清除 NOX 酶的方法未取得很好的效果,但 NOX 酶具体亚型 (如 NOX2) 特异性抑制剂有望得到良好的效果。

参 考 文 献

- [1] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH Oxidases Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245-313.
- [2] Chrissobolis S, Faraci FM. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. *Trends Mol Med*, 2008, 14(11): 495-502.
- [3] Brown GC. Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35 (Pt 5): 1119-1121.
- [4] Teahan C, Rowe P, Parker P, et al. The X-linked chronic granulomatous disease gene codes for the beta-chain of cytochrome b-245. *Nature*, 1987, 327(6124): 720-721.

- [5] Lambeth JD, Kawahara T, Diebold B. Regulation of Nox and Duoxenzymeric activity and expression. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(3): 319-331.
- [6] Piecoli C, Ria R, Scrima R, et al. Characterization of mitochondrial and extra-mitochondrial oxygen consuming reactions in human hematopoietic stem cell: Novel evidence of the occurrence of NAD(P)H oxidase activity. *J Biol Chem*, 2005, 280(28): 26467-26476.
- [7] Sorce S, Krause KH. NOX Enzymes in the Central Nervous System: From Signaling to Disease. *Antioxid Redox Signaling*, 2009, 11(10): 2481-2504.
- [8] Cross AR, Segal AW. The NADPH oxidase of professional phagocytes-prototype of the NOX electron transport chain systems. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1657(1): 1-22.
- [9] Rada BK, Geiszt M, Kaldi K, et al. Dual role of phagocytic NADPH oxidase in bacterial killing. *Blood*, 2004, 104(9): 2947-2953.
- [10] Carrichon L, Picciocchi A, Debeurme F, et al. Characterization of superoxide overproduction by the D-Loop (Nox4)-Nox2 cytochrome b (558) in phagocytes-Differential sensitivity to calcium and phosphorylation events. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1808(1): 78-90.
- [11] Thakur S, Du J, Hourani S, et al. Inactivation of adenosine A2A receptor attenuates basal and angiotensin II-induced ROS production by Nox2 in endothelial cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40104-40113.
- [12] Shelat PB, Chalimoniuk M, Wang JH, et al. Amyloid beta peptide and NMDA induce ROS from NADPH oxidase and AA release from cytosolic phospholipase A2 in cortical neurons. *J Neurochem*, 2008, 106(1): 45-55.
- [13] Behrens MM, Ali SS, Dao DN, et al. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science*, 2007, 318(5856): 1645-1647.
- [14] Harrigan TJ, Abdullaev IF, Jourdain D, et al. Activation of microglia with zymosan promotes excitatory amino acid release via volume-regulated anion channels: the role of NADPH oxidases. *J Neurochem*, 2008, 106(6): 2449-2462.
- [15] Brown GC. Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 5): 1119-1121.
- [16] Reinehr R, Gorg B, Becker S, et al. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia*, 2007, 55(7): 758-771.
- [17] Ansari MA, Scheff SW. NADPH-oxidase activation and cognition in Alzheimer disease progression. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(1): 171-178.
- [18] Park L, Zhou P, Pitstick R, et al. Nox2-derived radicals contribute to neurovascular and behavioral dysfunction in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(4): 1347-1352.
- [19] Wang XJ, Zhang S, Yan ZQ, et al. Impaired CD200-CD200R-mediated microglia silencing enhances midbrain dopaminergic neurodegeneration: roles of aging, superoxide, NADPH oxidase, and p38 MAPK. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(9): 1094-1106.
- [20] Zhang W, Wang T, Qin L, et al. Neuroprotective effect of dextromethorphan in the MPTP Parkinson's disease model: role of NADPH oxidase. *FASEB J*, 2004, 18(3): 589-591.
- [21] Wu DC, Re DB, Nagai M, et al. The inflammatory NADPH oxidase enzyme modulates motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(32): 12132-12137.
- [22] Marden JJ, Harraz MM, Williams AJ, et al. Redox modifier genes in amyotrophic lateral sclerosis in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2913-2919.
- [23] Marchetto MC, Muotri AR, Mu Y, et al. Non-cell-autonomous effect of human SOD1 G37R astrocytes on motor neurons derived from human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(6): 649-657.
- [24] Liang X, Wang Q, Shi J, et al. The prostaglandin E2 EP2 receptor accelerates disease progression and inflammation in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2008, 64(3): 304-314.
- [25] Zheng JS, Zhan RY, Zheng SS, et al. Inhibition of NADPH oxidase attenuates vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*, 2005, 36(5): 1059-1064.
- [26] Ostrowski RP, Tang J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen suppresses NADPH oxidase in a rat subarachnoid hemorrhage model. *Stroke*, 2006, 37(5): 1314-1318.
- [27] Wang Q, Tompkins KD, Simonyi A, et al. Apocynin protects against global cerebral ischemia-reperfusion-induced oxidative stress and injury in the gerbil hippocampus. *Brain Res*, 2006, 1090(1): 182-189.
- [28] Liu W, Sood R, Chen Q, et al. Normobaric hyperoxia inhibits NADPH oxidase-mediated matrix metalloproteinase-9 induction in cerebral microvessels in experimental stroke. *J Neurochem*, 2008, 107(5): 1196-1205.
- [29] Li J, Baud O, Vartanian T, et al. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(28): 9936-9941.
- [30] Greve B, Hoffmann P, Vonthein R, et al. PG. NCF1 gene and pseudogene pattern: association with parasitic infection and autoimmunity. *Malar J*, 2008, 7: 251.