



电子版



语音版

·综述·

NADPH 氧化酶及其抑制剂与脑缺血再灌注损伤

许莉莉¹, 高雅然^{2,3}, 任晓玲², 吕佩源^{1,2,3}

1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000

2. 河北医科大学神经病学教研室, 河北 石家庄 050017

3. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051

摘要:缺血性脑血管病中活性氧(ROS)释放量过多,而再灌注后超过身体的抗氧化能力,最终导致脑组织损伤。因此,抗氧化治疗被认为是缺血性脑血管病的治疗方法,但临床实验尚未能将这一概念转化为患者的治疗方案。作为这一概念的转化,目前最主要研究是ROS的来源,而不是ROS本身。在此背景下,NADPH氧化酶(NOX)已被确定为在一般生理条件下和缺血再灌注的脑血管系统中ROS的主要产生者,其主要参与氧化应激、介导自噬、炎症等。抑制NOX可显著减少脑卒中的缺血性损伤,但是NOX家族各亚型的分布和激活机制不同,需要明确其机制及使用抑制剂治疗的重要意义。该文分别对NOX的结构、在脑缺血再灌注损伤中作用机制及抑制剂的研究进展进行综述。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 554-558.]

关键词:脑缺血;NADPH氧化酶;再灌注损伤;抑制剂;氧化应激

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.013

Role of NADPH oxidase and its inhibitor in cerebral ischemia/reperfusion injury

XU Li-Li¹, GAO Ya-Ran^{2,3}, REN Xiao-Ling², LV Pei-Yuan^{1,2,3}

1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

2. Department of Neurology, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

3. Department of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: Lv Pei-Yuan, Email: peiyuanlu@163.com

Abstract: Excessive reactive oxygen species (ROS) is released in ischemic cerebrovascular disease, which exceeds the body's antioxidant capacity after reperfusion and finally leads to brain tissue damage. Therefore, antioxidant treatment has been considered a therapeutic method for ischemic cerebrovascular disease, but clinical trials have not yet been able to promote the translation of this concept into patient treatment regimens. As the translation of this concept, current studies mainly focus on the source of ROS, rather than ROS itself. In this context, NADPH oxidases (NOX) have been identified as important generators of ROS in the cerebrovascular system under general physiological conditions and during ischemia/reperfusion, and they mainly participate in oxidative stress and mediate autophagy and inflammation. Inhibition of NOX can significantly reduce ischemic injury in stroke, but the subtypes of the NOX family vary in distribution and activation mechanism, so it is necessary to clarify its mechanism and the significance of using inhibitors for treatment. This article reviews the research advances in the structure of NOX, its mechanism of action in cerebral ischemia/reperfusion injury, and related inhibitors. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 554-558.]

基金项目:2019、2020河北省高端人才资助项目(6833452, 83587216);2019河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社2019-139-5);2020年河北省引智项目(冀科专函2020-19-2)

收稿日期:2021-06-02; **修回日期:**2021-09-12

作者简介:许莉莉(1993—),女,硕士在读,主要从事认知障碍相关研究。

通信作者: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。Email:peiyuanlu@163.com。

Keywords: cerebral ischemia; NADPH oxidase; reperfusion injury; inhibitors; oxidative stress

目前缺血性卒中已成为世界范围内广泛关注的健康难题,治疗该类疾病最有效手段是尽早恢复脑血流灌注。但是血流再灌注可能会引发脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)。氧化应激反应引起的过氧化损伤是缺血性脑损伤发生的重要机制,其产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致蛋白质、脂质、DNA等损伤,并可直接作用于生物膜上的不饱和脂肪酸,损伤生物膜。ROS有多种来源途径,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX)被认为是CIRI后ROS水平异常升高的一个关键因素。NOX产生大量ROS,通过参与炎症、介导自噬、产生兴奋性氨基酸、增强神经毒性、参与糖代谢、破坏血脑屏障等机制引起神经损伤。

1 NOX的结构及调节

NOX是一种膜结合蛋白,其主要功能是将电子穿过质膜转移到分子氧上,从而产生超氧阴离子和随后的ROS,包括过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($OH\cdot$)。NOX家族有7种亚型,分别为NOX1-5和2种双氧化酶DUOX1-2。该家族在全身不同组织中有不同的分布模式和表达水平,其中中枢神经系统的ROS主要通过NOX1、NOX2、NOX4催化产生。吞噬细胞NOX2是最早发现和研究最多的NOX亚型。由于其中性粒细胞和巨噬细胞中的高水平表达,NOX2被称为“吞噬细胞NADPH氧化酶”。其亚基中gp91phox亚基代表了酶的催化核心,直接参与电子传递,而p22phox起着NOX2稳定剂的作用,并与组织者亚基p47phox结合,p67phox亚基是激活子亚基,p40phox是调节子亚基。NOX1、NOX3活性依赖于p22phox,与胞质组织亚基(p47phox, NOXO1)、激活亚基(p67phox/NOXA2, NOXA1, p40phox)和Rac相互作用。相反,NOX4只需要p22phox激活,并被认为是具有组成性活性。NOX5、DUOX1和DUOX2的激活则直接依赖于细胞内游离钙^[1-2]。

2 NOX在CIRI中的作用机制

2.1 参与炎症反应

机体内ROS主要由NOX和呼吸链的线粒体酶产生。在小胶质细胞中,ROS主要由NOX2产生。生理条件下,细胞内NOX介导的ROS对细胞、组织、血管等有调节作用,然而暴露于高浓度不能被机体内抗氧化剂解毒的ROS会引起应激反应,直接导致蛋白质、脂质、DNA等大分子不可逆性损伤,进而导致细胞周期停滞和凋亡^[3]。小胶质细胞被称为“脑内的巨噬细胞”,使用NOX2抑制剂可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和趋化因子配体2(CCL2)的诱导,有助于小胶质细胞的活化,减轻炎症引起的认知障

碍^[4]。有研究证实,NOX4诱导的ROS激活NLRP3炎症小体,并加剧心肌缺血再灌注损伤,当有效抑制NOX4,减少ROS的产生,抑制NLRP3、caspase-1和IL-1 β 的表达,从而减轻心肌缺血再灌注的氧化应激及炎症损伤^[5]。此外,在NOX2基因敲除小鼠中观察到IL-6、IL-1 β 的水平降低,而抗炎细胞因子白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)的水平显著升高^[6]。因此,NOX通过调节ROS生成,参与炎症反应,诱导神经元凋亡,加重脑血管损伤、认知功能障碍。

2.2 参与细胞凋亡

当大脑缺血时,会逐渐出现大量神经细胞凋亡现象。CIRI的损伤过程有诸多原因如氧自由基增加、炎症、自噬、能量代谢障碍、 Ca^{2+} 超载等加剧细胞凋亡。细胞凋亡是多种基因控制的过程,这些基因包括B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)家族、Caspases家族、癌基因(如C-myc、抑癌基因P53)等,虽然已对多种细胞凋亡的过程有初步了解,但至今为止凋亡过程的确切机制仍不完全清楚。Caspases蛋白酶的级联激活是凋亡过程的中心环节,Bcl-2是一种抗凋亡蛋白,是细胞程序性死亡(PCD)通路的关键调控因子。当CIRI大鼠在使用保护神经药物后能减少神经细胞凋亡,提高细胞存活率,明显上调凋亡相关蛋白及caspase-3蛋白表达^[7]。Yuan等^[8]发现减轻氧化应激发生,下调NOX、caspase-3活性,可以减轻神经元凋亡。当细胞存活率升高时,Bcl-2水平明显升高,而caspase-3、NOX和SOD活性降低,说明氧化应激与凋亡之间存在着复杂的关系^[9]。抑制氧化应激,激活抗凋亡通路可以增强细胞存活率,从而对CIRI的神经起到保护作用,但是NOX通过何种机制或途径参与细胞凋亡,仍需进一步明确。

2.3 介导自噬

自噬是人体内自然生理现象,在正常生理条件下,其表达水平很低,可降解、去除机体内有害物质,当机体处于强烈应激如生长因子缺乏、缺氧、ROS增加等反应下,为了维持机体稳态,其表达水平会升高。目前认为ROS是自噬的典型诱导剂,而自噬可以用多种途径清除ROS,如线粒体自噬、选择性自噬接头P62传递途径、分子伴侣介导的自噬等,分子机制错综复杂。目前认为磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路是氧化应激、自噬和凋亡中重要的调节途径,该通路对自噬有负调控作用。NOX衍生的ROS,介导PI3K/Akt信号通路参与炎症反应,上调NOX2,增加Akt和mTOR磷酸化水平,增强缺血再灌注损伤;下调NOX2,ROS的产生降低,激活Akt/mTOR信号通路抑制癌细胞的增殖和迁移^[10-11]。此外,治疗CIRI时,一些自噬因子如Beklin-1、Atg5、AtgLC3 II/LC3 I的比值显著减轻,同时抗氧化蛋白

如SOD、CAT和谷胱甘肽过氧化物酶1(GPX-1)的水平增加,故激活PI3K/Akt/mTOR可增加抗氧化应激水平,减少反应性胶质增生以消除ROS以及减少氧化应激相关的自噬,改善脑缺血损伤^[12]。因此,NOX的激活可能会通过PI3K/Akt/mTOR信号通路介导发生自噬,是治疗CIRI的潜在靶点。

2.4 诱导兴奋性毒性

谷氨酸是中枢神经系统兴奋性神经元释放的神经递质,在细胞外间隙的谷氨酸具有神经毒性,星形胶质细胞可以通过摄取谷氨酸,从而降低谷氨酸兴奋性毒性^[13]。在生理条件和轻度缺血条件下,胶质细胞的谷氨酸转运体可以吸收谷氨酸,保护神经元,而在严重缺血或长期缺血则导致细胞外谷氨酸浓度增加,介导ROS生成增加,加重细胞损伤,导致神经元通讯功能障碍,从而影响学习和记忆。此外,谷氨酸转运体在脑缺血的时期不同、程度不同或部位不同,发挥神经保护或神经退行性作用不同^[14]。研究认为NOX2表达增加,可介导complexin II的表达,导致可溶性N-己基顺丁烯二酰亚胺敏感因子结合蛋白复合体释放谷氨酸,引起神经元兴奋性毒性和坏死^[15]。在CIRI发生时,氧化应激的增强诱导谷氨酰胺合成酶增加,产生兴奋性毒性致使细胞损伤和凋亡。利用谷氨酰胺合成酶靶点对CIRI进行治疗,抑制ROS的生成,可以保护谷氨酰胺合成酶蛋白稳定性,降低兴奋性毒性,保护星形胶质细胞不受兴奋性毒性的影响^[16]。NOX可能是控制谷氨酸释放的ROS产生的主要来源。

2.5 参与糖代谢

NOX的活化会增加细胞凋亡,其产生的谷胱甘肽是大脑中主要内源性自由基清除剂。参与糖代谢的葡萄糖-6-磷酸酶是氧化还原蛋白限速酶,主要由NADPH/NADP⁺比值控制,在CIRI后其比值上调。CIRI后,大脑中糖酵解速率及乳酸水平显著增加,过量的葡萄糖可以增加NADPH水平并激活NOX^[17]。此外,Maqbool等^[18]利用缺血后高血糖大鼠模型发现,NOX2增加诱导细胞凋亡。所以,葡萄糖作为一种NOX的底物,在CIRI的发病机制中起着至关重要的作用,抑制NOX有可能减轻高血糖对脑组织的有害影响。

2.6 参与血脑屏障破坏、水肿形成

血脑屏障在通过调节循环和大脑之间的物质交换维持中枢神经系统稳态方面起着关键作用,并保护神经组织免受有害物质如神经毒性成分、病原体的影响。缺血后,Na⁺积累使膜去极化和Na⁺-Ca²⁺交换器功能障碍,导致Ca²⁺外流和钙超载,从而促进兴奋性神经递质和ROS的释放,诱导炎症发生并破坏血脑屏障,血脑屏障的破坏会加重脑水肿,加重缺血性卒中^[19]。有研究认为TNF- α 可能是水肿形成的部分原因,缺血后小胶质细胞中的芳香烃受体通过NOX表达上调,增加TNF- α 的表达,破坏血脑屏

障引起血管源性水肿,恶化脑组织及神经系统^[20]。Bao等^[21]设计载有依达拉奉的二氧化铈纳米粒子,该纳米粒子能清除人工免疫系统产生的ROS,并有效保护血脑屏障。虽然NOX5在中枢神经系统的的作用尚未发现,但有研究者以NOX5抑制剂与再灌注治疗(溶栓或血栓清除术)结合使用,结果提示其可减少ROS的产生,并改善血脑屏障损伤^[22]。此外,该团队利用带有NOX5基因小鼠发现,NOX5介导的ROS是钙超载、血脑屏障破坏、加重脑组织损伤的关键因素。所以NOX引起的氧化应激异常导致血脑屏障破坏,钙离子超载,脑组织水肿,NOX5的发现可能是未来治疗CIRI具有潜力的靶点。

3 NOX抑制剂

在生理条件下,通过调节复杂的信号转导途径,对NOX产生的ROS的调节影响各种细胞功能。目前,NOX抑制剂被认为是氧化应激相关疾病最有潜力的治疗方法,但其特异性和选择性较低,具有多种不良的非目标效应。然而,一些特定的抑制剂被发现是安全的,更安全的替代品正在开发中,目前二苯碘鎓(DPI)是NOX最常用的抑制剂,DPI是针对所有异构体的最有效的NOX抑制剂,通过抑制NOX保护大脑免受脑卒中,且降低细胞外基质MMP-2和MMP-9的表达,保护血脑屏障^[23]。夹竹桃毒素(APO)、厚朴酚和白花丹素等均属于经典型抑制剂,在缺血再灌注损伤中抑制大脑超氧化物的生成,脂质过氧化减少,明显降低脑梗死面积,改善神经预后^[24-25]。下面一些新型抑制剂大部分通过高通量筛选技术获得。多肽类抑制剂如Nox2ds-tat是最具选择性的NOX抑制剂,但不能区分吞噬细胞和非吞噬细胞,几乎没有口服生物利用度^[26]。三唑并嘧啶衍生物如VAS2870,注射该药物可显著减少实验性脑卒中的组织损伤^[27]。

近年来,一些具有NOX抑制特性的化合物被研究用于治疗急性和慢性中枢神经系统疾病,其中具有代表性的NOX抑制剂作用位点及选择性总结(表1)^[28-29]。但是这些化合物的低特异性、选择性和相对毒性阻碍了它们在人类中的应用。

4 结论与展望

目前已在很多人体和动物模型上发现NOX在CIRI中可能参与的机制有:产生大量ROS、炎症因子,对组织细胞直接损伤;参与细胞凋亡;介导自噬从而引起神经损伤;产生兴奋性氨基酸,加重神经毒性;参与糖代谢;破坏血脑屏障、参与Ca²⁺超载、导致脑水肿等,是治疗脑血管疾病具有吸引力的研究靶点。然而,NOX作用机制复杂,其不同疾病或者在不同诱因导致的同一疾病、同一细胞中的作用机制可能不相同,且在脑血管疾病中的下游信号通路及作用机制也有待进一步研究。研究通过阻断NOX活化,可以改善疾病的进展,降低脑损伤的严重程度,是一种强有力的治疗策略,具有研究意义和广泛应用

表1 各类抑制剂对NADPH氧化酶的作用位点及选择性

抑制剂名称	作用位点	抑制NOX类型
二苯基碘(DPI)	黄素蛋白抑制剂,抑制超氧化物的产生	非特异性NOX抑制剂
夹竹桃麻素(APO)	阻止p47phox和p67phox易位,过氧化氢清除剂	非特异性NOX抑制剂
厚朴酚和白花丹素	增加细胞溶质p47phox 减少膜p22phox 阻断p47phox与NOX2的相互作用	非特异性NOX抑制剂
4-(2-氨基乙基)-苯磺酰氟(AEBSF)	丝氨酸蛋白酶抑制剂,中断胞质成分p47phox和p67phox的结合,直接影响存在于质膜中的NOX成分	非特异性NOX抑制剂
胍霉毒素(GT)	阻断p47磷酸化阻断细胞骨架融合抑制p67phox、p47phox和p40phox易位	非特异性NOX抑制剂
依布诺啉	阻断p47phox和p67phox向质膜的转运	非特异性NOX抑制剂
GKT136901	-	NOX4,NOX5
GKT137831	-	NOX1,NOX4
VAS2870	抑制佛波醇-12-肉豆蔻酸13-乙酸盐依赖的NOX刺激(干扰下游装配过程,但不干扰p47phox)	NOX2、NOX4
GSK2795039	-	NOX2、NOX4
GLX351322	-	NOX4
Nox2ds-tat	阻断p47phox与NOX2的相互作用	NOX2
氧化苯腈(PAO)	中断胞质p47phox和p67phox结合与邻近的半胱氨酸残基相互作用并抑制NOX2的形成	NOX2
M13	-	NOX4
吡克昔林	抑制超氧化物的形成,作用于酪氨酸蛋白激酶,与NOX4相互作用	NOX2、NOX4
HMGCoA还原酶抑制剂 (他汀类药物)	-	间接抑制NOX

前景。但很多抑制剂缺乏特异性,其有效性和安全性尚未达到临床水平。因此,设计并研发出能够靶向干扰NOX蛋白与其亚基相互作用的抑制剂,是未来研究的重点和难点。

参 考 文 献

[1] BUVELOT H, JAQUET V, KRAUSE KH. Mammalian NADPH oxidases[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1982: 17-36.

[2] TARAFDAR A, PULA G. The role of NADPH oxidases and oxidative stress in neurodegenerative disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3824.

[3] MAGNANI F, MATTEVI A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 59: 91-97.

[4] HUANG WY, LIU KH, LIN S, et al. NADPH oxidase 2 as a potential therapeutic target for protection against cognitive deficits following systemic inflammation in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 84: 242-252.

[5] WANG FH, WANG H, LIU XJ, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1783-1795.

[6] RAVELLI KG, SANTOS GD, SANTOS NBDOS, et al. Nox2-dependent neuroinflammation in an EAE model of multiple sclerosis[J]. *Transl Neurosci*, 2019, 10: 1-9.

[7] DAI YY, ZHANG HJ, ZHANG JP, et al. Isoquercetin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis after ischemia/reperfu-

sion injury via Nrf2-mediated inhibition of the NOX4/ROS/NF-κB pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284: 32-40.

[8] YUAN ZR, PAN R, LIU WL, et al. Extended normobaric hyperoxia therapy yields greater neuroprotection for focal transient ischemia-reperfusion in rats[J]. *Med Gas Res*, 2014, 4: 14.

[9] XIA CF, YIN H, BORLONGAN CV, et al. Kallikrein gene transfer protects against ischemic stroke by promoting glial cell migration and inhibiting apoptosis[J]. *Hypertension*, 2004, 43(2): 452-459.

[10] WANG ZQ, TANG T, WANG SN, et al. Aloin inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by regulating NOX2-ROS-mediated pro-survival signal pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 145-155.

[11] ZHANG LL, WANG XY, WU Y, et al. Maternal diabetes up-regulates NOX2 and enhances myocardial ischaemia/reperfusion injury in adult offspring[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2200-2209.

[12] YAN BC, WANG J, RUI YG, et al. Neuroprotective effects of gabapentin against cerebral ischemia reperfusion-induced neuronal autophagic injury via regulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2019, 78(2): 157-171.

[13] MAHMOUD S, GHARAGOZLOO M, SIMARD C, et al. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 184.

[14] ZHANG LN, HAO L, GUO YS, et al. Are glutamate transporters

- neuroprotective or neurodegenerative during cerebral ischemia? [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 281-289.
- [15] WANG ZY, WEI XB, LIU K, et al. NOX2 deficiency ameliorates cerebral injury through reduction of complexin II-mediated glutamate excitotoxicity in experimental stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 942-951.
- [16] SONG XR, GONG ZX, LIU KL, et al. Baicalin combats glutamate excitotoxicity via protecting glutamine synthetase from ROS-induced 20S proteasomal degradation[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101559.
- [17] SHEN JM, RASTOGI R, GENG XK, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation and neuronal death after ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(6): 948-953.
- [18] MAQBOOL A, WATT NT, HAYWOOD N, et al. Divergent effects of genetic and pharmacological inhibition of Nox2 NADPH oxidase on insulin resistance-related vascular damage[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(1): C64-C74.
- [19] XIAO MJ, XIAO ZJ, YANG BB, et al. Blood-brain barrier: more contributor to disruption of central nervous system homeostasis than victim in neurological disorders[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 764.
- [20] TANAKA M, FUJIKAWA M, OGURO A, et al. Involvement of the microglial aryl hydrocarbon receptor in neuroinflammation and vasogenic edema after ischemic stroke[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 718.
- [21] BAO QQ, HU P, XU YY, et al. Simultaneous blood-brain barrier crossing and protection for stroke treatment based on edaravone-loaded ceria nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(7): 6794-6805.
- [22] CASAS AI, KLEIKERS PW, GEUSS E, et al. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1772-1778.
- [23] NAGEL S, GENIUS J, HEILAND S, et al. Diphenyleneiodonium and dimethylsulfoxide for treatment of reperfusion injury in cerebral ischemia of the rat[J]. *Brain Res*, 2007, 1132(1): 210-217.
- [24] KAPOOR M, SHARMA N, SANDHIR R, et al. Effect of the NADPH oxidase inhibitor apocynin on ischemia-reperfusion hippocampus injury in rat brain[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 458-472.
- [25] CHEN CM, LIU SH, LIN-SHIAU SY. Honokiol, a neuroprotectant against mouse cerebral ischaemia, mediated by preserving Na⁺, K⁺-ATPase activity and mitochondrial functions[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101(2): 108-116.
- [26] REY FE, CIFUENTES ME, KIARASH A, et al. Novel competitive inhibitor of NAD(P)H oxidase assembly attenuates vascular O₂⁻ and systolic blood pressure in mice[J]. *Circ Res*, 2001, 89(5): 408-414.
- [27] KLEINSCHNITZ C, GRUND H, WINGLER K, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration[J]. *PLoS Biol*, 2010, 8(9): e1000479.
- [28] BARUA S, KIM JY, YENARI MA, et al. The role of NOX inhibitors in neurodegenerative diseases[J]. *IBRO Rep*, 2019, 7: 59-69.
- [29] FRAGOSO-MORALES LG, CORREA-BASURTO J, ROSALES-HERNÁNDEZ MC. Implication of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and its inhibitors in Alzheimer's disease murine models[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(2): 218.

责任编辑:龚学民