

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.040

IDH1/2 突变诱导急性髓系白血病基因组高甲基化的研究进展*

阮经艳¹综述,曾云^{1△},狄勇²审校

(1. 昆明医科大学第一附属医院血液科云南省血液病研究中心,昆明 650032;

2. 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系,昆明 650500)

[关键词] 异柠檬酸脱氢酶 1/2 突变;白血病,髓样,急性;甲基化;2-羟基戊二酸

[中图分类号] R733

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1552-04

大量研究提示异柠檬酸脱氢酶 1/2(isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)基因突变能诱导急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)基因组和组蛋白高甲基化,这些表观遗传学的改变会影响分化相关基因的表达,导致肿瘤细胞分化程度降低,出现恶性表现。同时以 IDH1/2 突变为靶点的小分子药物能促进肿瘤细胞的分化。本文就该方向的研究进展作一综述,期望能为 AML 的诊断、治疗及预后评估提供新的思路。

AML 是一组异质性恶性血液系统疾病,无论在形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学及临床特点上都存在很大的差异。近几年,表观遗传学范畴的基因突变包括异柠檬酸脱氢酶-1(IDH1)、异柠檬酸脱氢酶-2(IDH2)、TET 甲基胞嘧啶双加氧酶 2(ten-eleven-translocation methylcytosine dioxygenase 2, TET 2)、DNA 甲基化转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)在 AML 中都被陆续检测到^[1]。IDH 突变在成人 AML 尤其是正常核型 AML 中有较高的发生率^[2],该突变与 AML 的治疗应答、预后等相关,由于其突变使体内过度累积的 2-羟基戊二酸(2-HG)可以作为 AML 的一种检验标志物,并可作为其治疗应答,评估预后的监测手段。IDH 突变有可能逐渐成为一种新的判断 AML 预后和指导治疗的指标。

1 IDH 的生物学特性

IDH 在哺乳类动物细胞中存在 3 种同工酶:细胞质的 NADP⁺依赖性 IDH1,线粒体的 NADP⁺依赖性 IDH2 和线粒体的 NAD⁺依赖性 IDH3。人类 IDH1 基因位于 2 号染色体 q33.3,并且定位在细胞质和过氧化物酶体中;IDH2 基因位于 15 号染色体 q26.1;而 IDH3 基因位置尚未明确^[3-4]。IDH 基因编码的 IDH 酶以 NAD⁺或 NADP⁺作为辅因子,催化异柠檬酸氧化脱酸变成 α-酮戊二酸(α-KG)。IDH1 和 IDH2 均参与了细胞内氧化损伤的防御机制^[5],除此之外 IDH1 还在脂质的代谢机制中起了重要作用^[6]。因此,细胞中 IDH 功能障碍将会导致 DNA 的损伤及基因的不稳定。体内野生型 IDH 功能及突变 IDH 的活性^[7],见图 1。

2 AML 中 IDH 的基因突变

现发现 IDH 突变包括有 IDH1 和 IDH2 两种突变。经测序证实, IDH 基因 4 号外显子存在有突变,导致其编码的精氨酸被其他氨基酸替代,最终影响蛋白质功能,其包括 3 种主要突变即 IDH1 R132、IDH2 R140、IDH2 R172 突变^[8]。在这 3 种突变中 IDH1 R132 突变的位点为 132 密码子,可检测到精

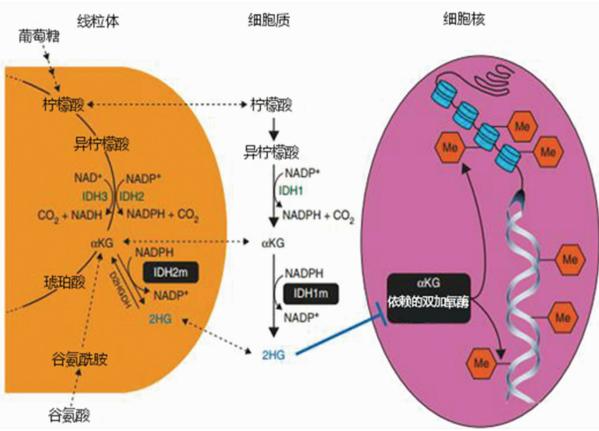
氨酸被 5 种不同的氨基酸替代,分别为半胱氨酸(R132C, C394T, CGT-TGT),亮氨酸(R132L, G395T, CGT-CTT),甘氨酸(R132G, C394G, CGT-GGT),组氨酸(R132H, G395A, CGT-CAT)和丝氨酸(R132S, C394A, CGT-AGT),其中以 R132H 多见(约 40%),其次为 R132C(约 30%)。IDH2 R140 突变的位点为 140 密码子,可检测到 3 种不同的氨基酸替代精氨酸,分别为谷氨酸盐(R140Q, G419A, CGG-CAG)、亮氨酸(R140L)和色氨酸(R140W)。IDH2 R172 突变的位点为 172 密码子,除了个别为蛋氨酸取代精氨酸(R172M)之外,其余均为赖氨酸(R172K, G515A, AGG-AAG)取代精氨酸,其中 R140 突变约占 80%^[9]。在成人急性白血病中 IDH1/2 突变的共占 5%~30%^[10],通常为染色体核型正常的患者^[2]。Dinardo 等^[8]对 826 例 AML 患者进行分析,其中有 167 例患者出现 IDH 突变(占 20%),进一步对这 167 例患者分析发现,老年人居多,中位年龄为 67 岁;与未突变 IDH 患者相比,白细胞总数无差别,但中性粒细胞绝对值较低,且 IDH1 突变患者比 IDH2 突变的患者中性粒细胞绝对值更低;血小板相对较高;同时在这些患者中常伴有 FMS 样酪氨酸激酶 3-内部串联重复(FLT3-ITD)或核仁磷酸蛋白 1(NPM1)突变,且伴有 NPM1 而不伴 FLT3-ITD 的患者预后较好^[2]。目前临床 IDH 靶向药物只用于临床试验阶段,其治疗主要依赖一些传统的化疗药物,特别是年龄大于 60 岁的患者。对于年龄小于 60 岁的患者尚可采用去甲基化药物治疗^[11]。但有数据显示, IDH 突变型的患者和野生型患者使用去甲基化药物相比及 IDH 突变型患者和未使用去甲基化药物相比,形态学的完全缓解、部分缓解没有差别,这说明去甲基化药物对 IHD 突变的患者没有明显的治疗优势^[12],Im 等^[13]也持有相近观点。

3 IDH 突变与 AML 组蛋白及基因组甲基化改变相关

为了证实 IDH1/2 突变与髓系白血病细胞基因组甲基化之间的关系,Sasaki 等^[14]使用 lox-stop-lox(LSL)系统将 IDH1(R132H)引入到小鼠 IDH 基因位点,建立突变 IDH1 基因敲入小鼠(IDH1 LSL/WT)。再通过与 LysMCre 小鼠交配繁殖,得到了生长发育良好,具有正常的生命周期和繁殖能力的 LysM-KI 小鼠。在 LysM-KI 小鼠中发现突变 IDH 的表达引起早期造血细胞的数量升高,髓系血细胞的组蛋白明显高甲基化,DNA 甲基化状态与含突变 IDH1/2 的 AML 细胞基因甲基化

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060046);云南省卫生科技计划资助项目(2014NS167)。作者简介:阮经艳(1990—),在读硕士,主要从事血液系统疾病的研究。△ 通信作者,E-mail:zengyun_fyy@sina.com.cn。

化状态极为相似。该动物模型实验说明 IDH 突变与导致基因组高甲基化相关,而这种表观遗传学改变对造血细胞的分化产生了影响。



Me: 甲基化;m: 突变。

图 1 体内野生型 IDH 功能及突变 IDH 的活性

4 IDH 突变致肿瘤基因组高甲基化的机制

IDH 的突变导致酶与底物结合能力下降并形成异二聚体,与正常 IDH 酶竞争底物,使细胞内的 α -KG 水平下降。最初的猜想是 α -KG 的下降而激活低氧诱导因子 1 α (HIF1 α)信号通路,促使肿瘤形成^[15]。近年,Dang 等^[16]对有 IDH1(R132H)突变肿瘤细胞进行代谢及生物化学结构的分析,指出突变的 IDH 蛋白产物可出现催化 $\text{NADPH}^+ \text{H}^+$ 依赖的还原反应能力,将 α -KG 还原为 2-HG,随后陆续的证实, IDH2 R172、IDH2 R140 突变也会导致 2-HG 的过度积累^[17-18],后者被形象地称之为癌代谢物^[19],其过度积累会直接竞争性抑制多种 α -KG 依赖的双加氧酶,包括组蛋白去甲基化酶和 5-甲基胞嘧啶(5-mC)羟化酶 TET 家族,使细胞内组蛋白甲基化,而 TET 酶被抑制使细胞内 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)减少,相应的 5-mC 的过度积累最终使 DNA 高甲基化并降低相关基因的表达,进而影响造血干细胞的分化,促进肿瘤的形成^[20]。

5 IDH 突变导致细胞分化阻滞

近年来的大量研究结果提示, IDH 突变导致肿瘤细胞分化受阻,使肿瘤细胞保持在低分化状态,干性特征增强。如前述 Sasaki 等^[14]在其建立的 LysM-KI 小鼠模型中,观察到突变 IDH 的表达阻滞了造血细胞的正常分化。Losman 等^[21]报道在红细胞白血病肿瘤细胞系 TF-1 的培养中加入 R-2-HG 或在基因组外表达突变 IDH,可以使肿瘤细胞的表观遗传特征发生改变,细胞的分化能力降低,总体上恶性特征增强。关于突变 IDH 影响细胞分化的具体分子机制目前还不是很清楚,但可以肯定的是,基因组甲基化的改变是其中十分重要的途径之一。值得注意的是,突变 IDH 引起 DNA 的 CpG 岛甲基化表型(CpG Island Methylator Phenotype,CIMP)和组蛋白的抑制性甲基化标记水平升高,这两种表观遗传学的改变均能使大量基因的表达异常,包括一系列分化调节基因。Lu 等^[22]进一步对 IDH1/2 突变软骨肉瘤标本中的启动子表现高度甲基化的基因进行 DAVID 分析发现,甲基化最显著的基因包括维甲酸受体 α (retinoic acid receptor α ,RARA),血小板源生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α ,PDGFRA),B 细

胞淋巴瘤 6 蛋白辅阻遏物(BCL6 corepressor,BCOR)等分化相关的重要调节基因,说明 IDH1/2 突变在软骨肉瘤中可能通过改变基因的表观遗传特征,对肿瘤细胞的干性维持有着重要作用。因此可以推测 IDH 突变导致的直接病理结局是:阻滞细胞的分化功能,促使细胞转化和肿瘤发生。

6 靶向抑制突变的 IDH 可促进肿瘤细胞分化

从上述知道 IDH 突变致肿瘤的机制在于使表观遗传学调控异常,从而导致细胞分化受阻,使肿瘤细胞出现恶性表现,由此推测,如果能找到 IDH 突变的靶向抑制剂,是否有可能使肿瘤细胞重新分化。Kernytsky 等^[23]及 Rohle 等^[24]在人类红系白血病细胞中过表达 IDH2 R149Q、IDH1 R132H 突变,发现过度表达 IDH2 R149Q、IDH1 R132H 突变的 TF-1 细胞其组蛋白与基因组 DNA 过度甲基化,并且这种超甲基化能够被 IDH1 R132H 的抑制剂(AGI-5198)和 IDH2 R149Q 的抑制剂(AGI-6780)逆转,进而阻止肿瘤的生长并且促进肿瘤细胞的分化,并且细胞内的 2-HG 水平下降。近年, IDH 突变的抑制剂已经进入到了临床试验。2015 年欧洲血液学协会(European Hematologic Association,EHA)年度会议提出:AG-221(选择性 IDH2 突变的抑制剂)、AG-120(选择性 IDH1 的突变抑制剂)运用于血液系统恶性肿瘤的 I 期临床试验证明了这两种抑制剂的安全性和有效性。同样由 Adios 制药公司推出的 AG881,一种非选择性 IDH 突变的抑制剂,它最大的优点是血脑屏障渗透性强,进而进入脑组织发挥作用,目前也处于 I 期临床试验阶段。

7 血清及尿液中 2-HG 的水平可作为一种非侵袭性的指标来评估伴 IDH 突变的 AML 的疾病活动及治疗应答

由于 2-HG 作为 IDH 突变致肿瘤的重要中间产物,所以从 2-HG 入手,对其进行深入的探讨显得尤为重要。国外学者利用液相色谱-质谱分析法检测含 IDH 突变的 AML 患者血清、尿液、骨髓液及原始粒细胞中 2-HG 水平,发现其可作为 AML IDH 突变蛋白的生物学活性检测指标,并且可作为对该类患者进行化学治疗的应答情况及预后评价一种非侵袭性、较简便的指标。他们指出伴有 IDH 突变的急性白血病的未治疗患者血清 2-HG 的水平均大于 1 000 ng/mL,或者大于 1 000 ng/ 2×10^6 个原始粒细胞数。对于化学药物治疗后的患者血清中 2-HG 水平下降明显,并且 IDH 等位基因突变也随之下降,但是对于治疗失败的病例 2-HG 水平随之也会上升^[25],对于有 IDH 突变治疗后完全缓解的患者若血清 2-HG 的水平小于 200 ng/mL,提示具有较好的总体生存率。而且此浓度也可作为微小残留病灶患者接下来是否需要再治疗的判断指标。我国学者在 234 例细胞遗传学正常的 AML 患者的研究,评估总体生存和无事件生存上,高 2-HG 水平都是一个独立的预后不佳的因素^[26]。

8 结语

IDH 基因的突变能引起细胞代谢、表观遗传和分化特征的改变。本文系统综述了 AML 中 IDH1/2 突变引起相应基因表观遗传学改变,从而分化阻滞的作用及其相关机制。随着研究的深入, IDH1/2 突变抑制剂从动物实验到临床 I 期试验,证实了它们的有效性及可行性,很有希望在不远的将来使血液肿瘤患者受益。而 2-HG 作为 IDH 突变后的过量中间代

谢产物,亦可作为 AML 的疾病活动及治疗应答的一种生物标志物,但目前尚未建立一个统一的量化的最低分子标准,随着对 2-HG 不断地探索,将来势必成为应用于伴有 IDH1/2 突变的血液肿瘤诊断、治疗及预后的一种有效的、易检测的生物标志物。

参考文献

- [1] McDevitt MA. Clinical applications of epigenetic markers and epigenetic profiling in myeloid malignancies[J]. Semin Oncol, 2012,39(1):109-122.
- [2] Boissel N, Nibourel O, Renneville A, et al. Differential prognosis impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2011,117(13): 3696-3697.
- [3] Narahara K, Kimura S, Kikkawa K, et al. Probable assignment of soluble isocitrate dehydrogenase (IDH1) to 2q33.3[J]. Hum Genet, 1985,71(1):37-40.
- [4] Oh IU, Inazawa J, Kim YO, et al. Assignment of the human mitochondrial NADP(+)-specific isocitrate dehydrogenase (IDH2) gene to 15q26.1 by in situ hybridization [J]. Genomics, 1996,38(1):104-106.
- [5] Biaglow JE, Miller RA. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: novel redox targets for cancer therapy[J]. Cancer Biol Ther, 2005,4(1):6-13.
- [6] 孙明东, 郑永青. 异柠檬酸脱氢酶基因突变与急性髓系白血病的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(5): 1485-1489.
- [7] Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics [J]. Ann Oncol, 2016,27(4):599-608.
- [8] Dinardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML[J]. Am J Hematol, 2015,90(8):732-736.
- [9] Chotira S, Thongnoppakhun W. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients[J]. J Hematol Oncol, 2012,5:5.
- [10] Patel JP, Günen M, Figueredo ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2012,366(12):1079-1089.
- [11] Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. J Clin Oncol, 2010,28(22):3636-3643.
- [12] Benton C, Ravandi F. Case series of AML patients receiving hypomethylation therapy and retrospectively found to have IDH1 or IDH2 mutations [J]. Leuk Lymphoma, 2014,55(6):1431-1434.
- [13] Im AP, Sehgal AR, Carroll MP, et al. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies [J]. Leukemia, 2014, 28 (9): 1774-1783.
- [14] Sasaki M, Knobbe CB, Munger JC, et al. IDH1(R132H) mutation increases murine hematopoietic progenitors and alters epigenetics[J]. Nature, 2012,488(7413):656-659.
- [15] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha[J]. Science, 2009,324(5924):261-265.
- [16] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. Nature, 2009,462(7032):739-744.
- [17] Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. J Exp Med, 2010,207(2):339-344.
- [18] Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate[J]. Cancer Cell, 2010, 17 (3): 225-234.
- [19] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. Cancer Cell, 2011,19 (1): 17-30.
- [20] Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation[J]. Cancer Cell, 2010,18 (6): 553-567.
- [21] Losman JA, Looper RE, Koivunen P, et al. (R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible[J]. Science, 2013,339(6127):1621-1625.
- [22] Lu C, Venneti S, Akalin A, et al. Induction of sarcomas by mutant IDH2[J]. Genes Dev, 2013,27(18):1986-1998.
- [23] Kernytsky A, Wang F, Hansen E, et al. IDH2 mutation-induced histone and DNA hypermethylation is progressively reversed by small-molecule inhibition[J]. Blood, 2015,125(2):296-303.
- [24] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells[J]. Science, 2013,340(6132):626-630.
- [25] Fathi AT, Sadrzadeh H, Borger DR, et al. Prospective serial evaluation of 2-hydroxyglutarate, during treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, to assess disease

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

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

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.041

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

(收稿日期:2016-12-01 修回日期:2017-01-29)

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^{1,2},陈艺璐^{1,2}综述,洪芬芳³,杨树龙^{1△}审校

(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^[1]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^[2]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^[3-4]。

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^[5-6]。由此,内皮源性NO的保护可能是AD治疗的潜在靶点。

Wang等^[7]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(2016BBG70067);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。