



朱东亚

1982年毕业于蚌埠医学院。南京医科大学干细胞与神经再生研究所所长。长期从事情感障碍性疾病及脑损伤的治疗靶点和创新药物研究。主要科学发现：(1) 抑郁症、焦虑症的新治疗靶点和创新药物发现，突破了抑郁症、焦虑症发病机制的传统理论，为抗抑郁和抗焦虑药研究提供了新方向。(2) 卒中治疗的新靶点和创新药物发现，为卒中的病理机制及药物研究提供了新方向。

近年来，承担“973”、科技部重大新药创制、科技部重大研发计划、国家自然科学基金重点、国家自然科学基金重大研究计划重点支持等国家重大项目10余项。在Nat Med、Nat Protoc、PNAS等国际著名期刊发表通信作者论文50多篇，获得10件国际和中国新药发明专利授权。2013年度获教育部自然科学奖二等奖，2017度获江苏省科学技术奖一等奖。2013年获得国家优秀科技工作者荣誉称号。

[文章编号] 1000-2200(2018)10-1279-06

· 述 评 ·

nNOS 及其耦联蛋白:重大神经精神疾病的新治疗靶标

朱东亚

[关键词] 神经精神疾病;耦联蛋白;一氧化氮合酶

[中图法分类号] R 74

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.004

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种以气体分子形式存在的生物信使,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)具有重要生理功能。NO由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化L-精氨酸与分子氧结合生成。NOS有三种同工酶,分别为神经元型(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、内皮型(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱生型(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。nNOS在CNS主要表达在神经元,极少量表达在星形胶质细胞和神经干细胞。nNOS的mRNA经选择性剪切表达5种亚型的nNOS蛋白,分别为nNOS- α 、nNOS- β 、nNOS- γ 、nNOS- μ 和nNOS-2。二聚体是nNOS的活性形式,单聚体是无活性的。nNOS二聚体形成需要结合四氢生物喋呤、血红素和L-精氨酸。nNOS的表达主要受cAMP反应原件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)活性调节。nNOS激活依赖 Ca^{2+} ,同时,nNOS蛋白分子847位和1412位丝氨酸(Ser847和Ser1412)的磷酸化和

去磷酸化、钙调素、热休克蛋白(heat shock protein, HSP90/HSP70)和nNOS蛋白抑制子(protein inhibitor of nNOS, PIN)均参与调控nNOS活性。nNOS的结构特征有别于其同工酶iNOS和eNOS,其氮端含有PDZ(psot-synaptic density protein, discs-large, ZO-1)结构域,介导多种类型的蛋白-蛋白相互作用。能够与nNOS耦联的蛋白有很多种,最重要的包括突触后致密蛋白95(post-synaptic density 95, PSD-95)、nNOS羧基端PDZ配体蛋白(carboxy-terminal PDZ ligand of nNOS, CAPON)和肌肉型6-磷酸果糖激酶(6-phosphofructokinase, muscle type, PFK-M)等^[1-3]。我们近年来围绕nNOS及其耦联蛋白在卒中、抑郁症、焦虑症和早老性痴呆等重大神经精神疾病中的作用展开研究(见图1),发现多个新治疗靶点和创新药物,本文将我们获得的主要研究结果概要介绍,以兹向母校汇报,恭贺母校60周年华诞。

1 nNOS 及其耦联蛋白与脑卒中

卒中在我国发病率、死亡率、复发率和致残率极高,对生命健康及社会和家庭危害性很大。早先我们的研究^[4]发现iNOS表达是缺血再灌注损伤的重要病理机制,与卒中后期半影区转变成梗死区有关。

[收稿日期] 2018-08-01

[作者单位] 南京医科大学 干细胞与神经再生研究所,江苏 南京 210029

[作者简介] 朱东亚(1956-),男,博士研究生导师,教授。

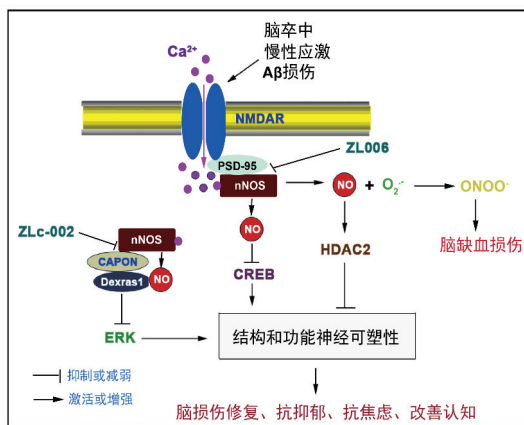


图1 nNOS及其耦联蛋白在重大神经精神疾病的作用及机制

并且我们还观察到姜黄素通过抑制 iNOS 表达而保护血脑屏障,改善脑缺血损伤^[5]。鉴于 iNOS 在生理情况下表达较少,在缺血损伤时大量表达,该蛋白分子有望成为卒中治疗的新靶点。然而,后来发现 iNOS 在海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 促进脑缺血诱导的神经细胞发生^[6],这些新生的海马神经元具有生理功能^[7],提示卒中后 iNOS 表达可能参与脑损伤修复。此外,我们还注意到 L-型钙通道开放通过诱导 iNOS 表达而促进神经细胞发生,L-型钙通道阻滞剂对受损脑组织的再生修复的作用是负面的^[8]。显然,iNOS 在卒中缺血损伤和再生修复中的作用是矛盾的,作为卒中的治疗靶点并不理想。于是,我们把目光转向 nNOS,因为早有研究^[9]证实,nNOS 抑制有非常显著的脑缺血保护作用。我们与美国的几个实验室均证明 nNOS 是神经细胞发生的内源性抑制分子^[10-12]。并且,在卒中的亚急性期,nNOS 表达下调,进而诱导 iNOS 表达,刺激神经细胞发生,nNOS 抑制促进了神经细胞发生与存活,改善了缺血损伤^[13]。我们还证明,CREB 磷酸化及其调控的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达是卒中后新生神经元能否存活的决定性分子^[14]。卒中后无论是 iNOS 表达上调,还是 nNOS 表达下调,其所介导的神经细胞发生都是通过 CREB 磷酸化实现的。环境丰富化、学习、自主运动等因素均通过上调 CREB 磷酸化促进神经细胞发生,进而促进脑损伤的修复^[15]。然而,由于 nNOS 有广泛的生理功能,尤其对突触可塑性及认知的重要调控作用,直接抑制 nNOS 可能带来很多副作用,不适合作为卒中的治疗靶点。

兴奋毒性学说认为,缺血缺氧后兴奋性神经递质谷氨酸大量释放,从而激活突触后的谷氨酸受体,神经元过度兴奋,NO 及自由基大量产生,导致神经

元坏死和凋亡^[16]。谷氨酸受体包括代谢型和离子型两大类。离子型谷氨酸受体有 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate receptors, NMDA) 受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑 (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate, AMPA) 受体和海人藻酸 (Kainic acid receptor, KA) 受体,它们与离子通道耦联,形成受体离子通道复合物,介导快信号传递。另一类属于代谢型受体 (mGluRs),与膜内 G-蛋白耦联,这些受体被激活后通过 G-蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用,产生较缓慢的生理反应。虽然早先我们非常关注 AMPA 受体在脑缺血损伤中的作用^[17-18],但 NMDA 受体才是脑缺血神经元死亡的最关键受体。NMDA 受体是由多个 NR2 亚单位与一个 NR1 亚单位共同形成的异四聚体。NR1 是构成离子通道的基本亚单位;NR2 是调节亚单位,不同 NR2 组成的 NMDA 受体表现出不同的脑内分布与生理学特性。NR2 亚单位有四种,分别为 NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D。NMDA 受体既受电压门控也受递质门控,是一种独特的双重门控通道。AMPA 受体使得突触后膜去极化,将堵塞通道的 Mg^{2+} 移开后,谷氨酸与 NMDA 受体结合,导致 Ca^{2+} 通道打开。我们发现 NMDA 受体的 NR2A 和 NR2B 双向调控 nNOS 活性,在神经元损伤和神经细胞发生方面起到相反作用^[19-20]。

众所周知,nNOS 是 NMDA 受体激活的下游信号分子,承接 NMDA 受体的兴奋信号,介导兴奋毒性^[21]。于是我们提出一个大胆的科学假设:脑缺血时 NMDA 受体过度激活,诱导 nNOS 通过其 PDZ 结构域与 PSD-95 结合,将 nNOS 拉入 NMDA 受体的 Ca^{2+} 通道内口,强烈激活 nNOS 酶,催化产生大量 NO,后者与氧自由基 O_2^- 反应,形成毒性强大的亚硝酸阴离子自由基 $ONOO^-$,从而导致神经元死亡。假如这些事件发生的话,设计一种药物分子结合在 nNOS 分子上,即可阻断 nNOS-PSD-95 耦联,保护脑缺血损伤。的确,我们发现脑缺血诱导胞浆内的 nNOS 向细胞膜移动,在那里与衔接蛋白 PSD-95 耦联,形成 NMDA 受体-PSD-95-nNOS 三元复合物,介导强烈的兴奋毒性,阻断这种 NMDA 受体过度激活诱导的 nNOS-PSD-95 耦联,对脑缺血损伤有很好的保护作用,可作为治疗脑卒中的药物新靶点。基于我们发现的新靶点,设计了多系列药物分子,经筛选获得有较好抗脑缺血损伤药效的创新药物 ZL006。由于该药不直接阻断 NMDA 受体,也不直接抑制

nNOS 酶活性,从而避免了神经保护药物常有的毒副作用^[22]。该新靶点和创新的小分子药物的发现不仅为卒中及神经退行性疾病的治疗带来希望^[23-24],而且国际上多个实验室跟踪研究证明 nNOS-PSD95 耦联和创新药物 ZL006 在抑郁症、慢性疼痛等疾病也有重要价值^[25-28]。

我们知道,卒中的临床治疗极其复杂,不仅急性期的神经保护,后期的功能修复也至关重要。长久以来,关于卒中治疗靶点的研究主要集中在急性期神经保护,迄今鲜有促进后期功能修复的治疗靶点报道。为了深入探索脑损伤后的再生修复,我们研究了神经元对神经干细胞命运调控的机制,发现神经干细胞的 nNOS 存在于细胞核,其对自身的增殖、向神经元分化和存活是必需的;而神经元的 nNOS 存在于细胞浆,对神经干细胞的增殖、向神经元分化和存活起到负调控作用。这种不同来源的 nNOS 对神经干细胞命运的双向调控的分子机制涉及到端粒酶激活和 CREB 磷酸化,该发现为解决神经干细胞的定向分化与存活问题提供了新思路^[29]。继而我们又发现,缺血损伤诱导兴奋神经元的 nNOS-PSD-95 耦联,产生的过量 NO 弥散到毗邻的神经干细胞,通过组蛋白乙酰化酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 介导的表观遗传学调节,抑制神经干细胞扩增、存活、向神经元分化、迁移、神经突起生长和树突复杂性,从而阻碍卒中后的再生修复。因此, nNOS-PSD-95 耦联也是卒中功能修复的新治疗靶点^[30-31]。同时,我们还发现用 Tat-NR2B9c 迟发性阻断 NMDA 受体-PSD-95 耦联,也有类似的作用^[32]。

由于 nNOS-PSD-95 耦联的效应涉及到 HDAC2 介导的表观遗传学机制,我们采用 loxP-Cre 技术和工具病毒基因过表达和敲减技术深入研究了 HDAC2 在卒中后神经再生修复中的作用。出乎预料的是,我们发现卒中后存在一个由 HDAC2 介导的为期约一周的继发损伤期。实际上,这种继发损伤临床十分常见,表现为入院后症状有所减轻,但从第三/第四天开始症状突然加重。然而令人遗憾的是,无论是基础研究还是临床研究,均未重视该现象。我们的研究^[33-34]证实,在继发损伤期和恢复期,HDAC2 阻碍了神经可塑性等相关基因的表达,选择性抑制 HDAC2 或特异敲除 HDAC2 能显著促进卒中后的功能修复。在 HDAC2 调控的众多靶基因中, γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 功能

的调节特别引起我们的注意,因为有报道称在卒中后期阻断 GABA 受体有利于功能修复^[35]。于是,我们研究了 nNOS-PSD-95 耦联在卒中后期与 GABA 的关系,发现在卒中后期,激活的星型胶质细胞释放过量的 GABA,在神经元的突触外产生很强的 tonic 电流,抑制神经元的兴奋性,从而降低了神经可塑性,阻碍再生修复和功能重建^[36]。因此,GABA 功能的调节在卒中后再生修复中的作用及机制值得深入探讨。

2 nNOS 及其耦联蛋白与情感障碍性疾病

随着社会发展,尤其城镇化水平的逐年提高,抑郁症、焦虑症、双向情感障碍等疾病的发病率逐年上升,其危害性也越来越受到重视^[37]。慢性应激是情感障碍疾病的主要病因。早期我们发现,慢性不可预测性应激刺激可以诱导海马 nNOS 高表达,通过抑制海马神经细胞发生导致抑郁行为^[38]。继而又观察到外源性 NO 在慢性应激诱导的抑郁行为中的作用与内源性 NO 不同,前者能够促进海马神经细胞发生,产生抗抑郁作用,其原因可能是外源性 NO 对外周产生系统作用,尤其对血液循环的调节^[39]。卒中后抑郁非常常见,一年内的发生率可高达 50%。我们观察到在卒中后使用抗抑郁药物治疗,能够促进海马神经细胞新生,防止抑郁行为,改善卒中后的认知能力^[40]。

应激诱导的 HPA 轴亢进是抑郁症和焦虑症发病的关键生物学因素,但应激刺激糖皮质激素分泌导致 HPA 轴亢进的信号通路一直未能阐明。我们发现,糖皮质激素通过激活海马内的盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR),上调 nNOS 表达,后者通过 NO/cGMP 和 ONOO⁻/ERK 通路抑制了海马糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 表达,削弱了 GR 对 HPA 轴的负控制作用,因而导致 HPA 轴亢进和抑郁行为^[41]。流行病学研究发现抑郁症、焦虑症等疾病,有非常显著的性别差异,女性的发病率一般是男性的 2 倍,但其分子机制并不清楚。我们的研究^[42]发现,脑内性激素水平不同,导致海马组织 nNOS 催化产生的 NO 水平有显著的性别差异,决定了抑郁和焦虑行为的性别差异,揭示了情绪行为性别差异的生物学基础。

海马神经细胞新生是抗抑郁药物发挥抗抑郁作用的神经基础^[43],但海马神经细胞发生障碍是否构成抑郁或焦虑行为的神经结构基础未得到特异性证

明。由于端粒酶激活参与 nNOS 对神经干细胞命运的调控^[29],于是我们研究了端粒酶在抑郁行为中的作用。通过使用端粒酶抑制剂和海马 DG 区放射线照射等方法,证明端粒酶介导的海马神经细胞新生参与抑郁行为的调控,删除海马神经细胞新生导致抑郁行为^[44]。敲除端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)导致抑郁和攻击行为,如果再活化海马和内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的 TERT 能够营救 TERT 基因敲除动物的攻击和抑郁行为^[45],充分证明端粒酶在抑郁行为中的重要作用。进一步深入研究发现,TERT 不仅影响海马神经细胞发生,而且还影响新生神经元的发育过程以及成熟神经元的结构可塑性,改变学习记忆的加工过程^[46]。快感缺失是抑郁症最典型的症状,在动物模型上表现为对糖水偏好的降低,但测定过程的稳定性是长期困扰该领域的问题。我们通过多年的不断探索,建立了标准的模型检测方法^[47]。

5-羟色胺 1A (hydroxytryptamine 1A, 5-HT1A) 受体在焦虑行为的调控中起重要作用,但其下游分子机制并不清楚。我们发现海马 nNOS 是突触后 5-HT1A 受体的胞内效应分子,nNOS 通过调控 CREB 磷酸化介导 5-HT 系统的焦虑行为调控作用^[48]。其实,早先已有研究发现 nNOS 基因敲除动物有很强的攻击性^[49]。这些发现都提示 nNOS 对焦虑行为的调控是关键。至于 5-HT1A-CREB 通路如何调节焦虑行为,我们发现 CREB 磷酸化能够促进突触发生和神经细胞发生,增强了海马神经结构可塑性,从而控制焦虑行为^[50]。

新近,我们深入研究了 nNOS 调控焦虑行为的分子和神经机制,发现在慢性应激等不良因素的作用下,nNOS 与 CAPON 及 CAPON 的耦联蛋白地塞米松诱导的 ras 蛋白 1 (dexamethasone-induced ras protein 1, Dexas1) 结合,形成在空间上密切接触的 nNOS-CAPON-Dexas1 三元复合体,易于 nNOS 产生的 NO 将 Dexas1 亚硝基化,从而激活 Dexas1。被激活的 Dexas1 抑制了胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化,导致神经元之间突触发生障碍和电生理功能异常,进而引发焦虑行为。因此,阻断 nNOS 与 CAPON 的结合可以作为抗焦虑的新治疗靶点^[51]。后来发现慢性应激可通过 NF- κ B 通路诱导 nNOS-CAPON 耦联,介导焦虑行为^[52]。在深入分析了 CAPON 的羧基端肽与

nNOS 的 PDZ 结构域结合的分子力学和化学机制后,利用计算机辅助等手段设计了多系列的小分子化合物,筛选出药理作用较强且选择性阻断 nNOS-CAPON 结合的 ZLc-002。ZLc-002 是一种机制全新的药物,且药物代谢动力学研究发现,ZLc-002 是一种前药,在血循环中迅速水解成 ZLc-002-1,并极易透过血脑屏障在脑内发挥作用^[51]。这一发现为抗焦虑药研究提供了新的方向。此外,nNOS-CAPON 耦联,通过下游 Dexas1 亚硝基化和 ERK-CREB-BDNF 信号通路,介导 A β 诱导的早期海马神经元树突发育障碍,造成认知障碍,是早老性痴呆的新干预靶点^[53]。

[参 考 文 献]

- [1] ZHOU L, ZHU DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications [J]. Nitric Oxide, 2009, 20(4): 223.
- [2] LUO CX, ZHU DY. Research progress on neurobiology of neuronal nitric oxide synthase [J]. Neurosci Bull, 2011, 27(1): 23.
- [3] HU Y, ZHU DY. Hippocampus and nitric oxide [J]. Vitam Horm, 2014(96): 127.
- [4] ZHU DY, DENG Q, YAO HH, *et al.* Inducible nitric oxide synthase expression in the ischemic core and penumbra after transient focal cerebral ischemia in mice [J]. Life Sci, 2002, 71(17): 1985.
- [5] JIANG J, WANG W, SUN YJ, *et al.* Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood-brain barrier damage [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 561(1/3): 54.
- [6] ZHU DY, LIU SH, SUN HS, *et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus [J]. J Neurosci, 2003, 23(1): 223.
- [7] LIU S, WANG J, ZHU D, *et al.* Generation of functional inhibitory neurons in the adult rat hippocampus [J]. J Neurosci, 2003, 23(3): 732.
- [8] LUO CX, ZHU XJ, ZHANG AX, *et al.* Blockade of L-type voltage-gated Ca channel inhibits ischemia-induced neurogenesis by down-regulating iNOS expression in adult mouse [J]. J Neurochem, 2005, 94(4): 1077.
- [9] HUANG Z, HUANG PL, PANAHIAN N, *et al.* Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase [J]. Science, 1994, 265(5180): 1883.
- [10] PACKER MA, STASIV Y, BENRAISS A, *et al.* Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(16): 9566.
- [11] MORENO-LO'PEZ B, ROMERO-GRIMALDI C, NOVAL JA, *et al.* Nitric oxide is a physiological inhibitor of neurogenesis in the adult mouse subventricular zone and olfactory bulb [J]. J Neurosci, 2004, 24(1): 85.
- [12] ZHU XJ, HUA Y, JIANG J, *et al.* Neuronal nitric oxide synthase-

- derived nitric oxide inhibits neurogenesis in the adult dentate gyrus by down-regulating cyclic AMP response element binding protein phosphorylation[J]. *Neuroscience*,2006,141(2):827.
- [13] LUO CX,ZHU XJ,ZHOU QG,*et al.* Reduced neuronal nitric oxide synthase is involved in ischemia-induced hippocampal neurogenesis by up-regulating inducible nitric oxide synthase expression[J]. *J Neurochem*,2007,103(5):1872.
- [14] ZHU DY, LAU L, LIU SH,*et al.* Activation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult dentate gyrus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101(25):9453.
- [15] LUO CX,JIANG J,ZHOU QG,*et al.* Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke[J]. *J Neurosci Res*,2007,85(8):1637.
- [16] GEORGE PM,STEINBERG GK. Novel stroke therapeutics:unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments[J]. *Neuron*,2015,87(2):297.
- [17] LIU S, LAU L, WEI J,*et al.* Expression of Ca²⁺-permeable AMPA receptor channels primes cell death in transient forebrain ischemia[J]. *Neuron*,2004,43(1):43.
- [18] PENG PL,ZHONG X,TU W,*et al.* ADAR2-dependent RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neurons in forebrain ischemia[J]. *Neuron*,2006,49(5):719.
- [19] HU M,SUN YJ,ZHOU QG,*et al.* Negative regulation of neurogenesis and spatial memory by NR2B-containing NMDA receptors[J]. *J Neurochem*,2008,106(4):1900.
- [20] HU M,SUN YJ,ZHOU QG,*et al.* Reduced spatial learning in mice treated with NVP-AAM077 through down-regulating neurogenesis[J]. *Eur J Pharmacol*,2009,622(1-3):37.
- [21] AARTS M,LIU Y,LIU L,*et al.* Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions[J]. *Science*,2002,298(5594):846.
- [22] ZHOU L,LI F,XU HB,*et al.* Treatment of cerebral ischemia by disrupting ischemia-induced interaction of nNOS with PSD-95[J]. *Nat Med*,2010,16(12):1439.
- [23] LAI TW,WANG YT. Fashioning drugs for stroke[J]. *Nat Med*,2010,16(12):1376.
- [24] JONES N. Disruption of the nNOS - PSD-95 complex is neuroprotective in models of cerebral ischemia[J]. *Nat Rev Neurol*,2011,7(2):61.
- [25] DOUCET MV,LEVINE H,DEV KK,*et al.* Small-molecule inhibitors at the PSD-95/nNOS interface have antidepressant-like properties in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*,2013,38(8):1575.
- [26] LEE WH,XU Z,ASHPOLE NM,*et al.* Small molecule inhibitors of PSD95-nNOS protein-protein interactions as novel analgesics[J]. *Neuropharmacology*,2015,97:464.
- [27] DEYAMA S,SUGANO Y,MORI S,*et al.* Activation of the NMDA receptor-neuronal nitric oxide synthase pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain[J]. *Neuropharmacology*,2017,118:59.
- [28] CAREY LM,LEE WH,GUTIERREZ T,*et al.* Small molecule inhibitors of PSD95-nNOS protein-protein interactions suppress formalin-evoked Fos protein expression and nociceptive behavior in rats[J]. *Neuroscience*,2017,349:303.
- [29] LUO CX,JIN X,CAO CC,*et al.* Bidirectional regulation of neurogenesis by neuronal nitric oxide synthase derived from neurons and neural stem cells[J]. *Stem Cells*,2010,28(11):2041.
- [30] LUO CX,LIN YH,QIAN XD,*et al.* Interaction of nNOS with PSD-95 negatively controls regenerative repair after stroke[J]. *J Neurosci*,2014,34(40):13535.
- [31] WANG DL,QIAN XD,LIN YH,*et al.* ZL006 promotes migration and differentiation of transplanted neural stem cells in male rats after stroke[J]. *J Neurosci Res*,2017,95(12):2409.
- [32] ZHOU HH,TANG Y,ZHANG XY,*et al.* Delayed administration of Tat-HA-NR2B9c promotes recovery after stroke in rats[J]. *Stroke*,2015,46(5):1352.
- [33] LIN YH,DONG J,TANG Y,*et al.* Opening a new time window for treatment of stroke by targeting HDAC2[J]. *J Neurosci*,2017,37(28):6712.
- [34] TANG Y,LIN YH,NI HY,*et al.* Inhibiting histone deacetylase 2 (HDAC2) promotes functional recovery from stroke[J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(10):e007236.
- [35] CLARKSON AN,HUANG BS,MACISAAC SE,*et al.* Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke[J]. *Nature*,2010,468(7321):305.
- [36] LIN YH,LIANG HY,XU K,*et al.* Dissociation of nNOS from PSD-95 promotes functional recovery after cerebral ischaemia in mice through reducing excessive tonic GABA release from reactive astrocytes[J]. *J Pathol*,2018,244(2):176.
- [37] LEDERBOGEN F,KIRSCH P,HADDAD L,*et al.* City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans[J]. *Nature*,2011,474(7352):498.
- [38] ZHOU QG,HU Y,HUA Y,*et al.* Neuronal nitric oxide synthase contributes to chronic stress-induced depression by suppressing hippocampal neurogenesis[J]. *J Neurochem*,2007,103(5):1843.
- [39] HUA Y,HUANG XY,ZHOU L,*et al.* DETA/NONOate, a nitric oxide donor, produces antidepressant effects by promoting hippocampal neurogenesis[J]. *Psychopharmacology*,2008,200(2):231.
- [40] LI WL,CAI HH,WANG B,*et al.* Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke[J]. *J Neurosci Res*,2009,87(1):112.
- [41] ZHOU QG,ZHU LJ,CHEN C,*et al.* Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor[J]. *J Neurosci*,2011,31(21):7579.
- [42] HU Y,WU DL,LUO CX,*et al.* Hippocampal nitric oxide contributes to sex difference in affective behaviors[J]. *Proc Natl Acad*

- Sci USA, 2012, 109(35):14224.
- [43] VOGEL G. Neuroscience. Depression drugs' powers may rest on new neurons[J]. Science, 2003, 301(5634):757.
- [44] ZHOU QG, HU Y, WU DL, *et al.* Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors[J]. J Neurosci, 2011, 31(34):12258.
- [45] ZHOU QG, WU HY, ZHOU H, *et al.* Reactivation of Tert in the medial prefrontal cortex and hippocampus rescues aggression and depression of Tert(-/-) mice[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(6):e836.
- [46] ZHOU QG, LIU MY, LEE HW, *et al.* Hippocampal TERT regulates spatial memory formation through modulation of neural development[J]. Stem Cell Reports, 2017, 9(2):543.
- [47] LIU MY, YIN CY, ZHU LJ, *et al.* Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. Nat Protoc, 2018, 13(7):1686.
- [48] ZHANG J, HUANG XY, YE ML, *et al.* Neuronal nitric oxide synthase alteration accounts for the role of 5-HT1A-receptor in modulating anxiety-related behaviors [J]. J Neurosci, 2010, 30(7):2433.
- [49] NELSON RJ, DEMAS GE, HUANG PL, *et al.* Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase[J]. Nature, 1995, 378(6555):383.
- [50] ZHANG J, CAI CY, WU HY, *et al.* CREB-mediated synaptogenesis and neurogenesis is crucial for the role of 5-HT1a receptors in modulating anxiety behaviors[J]. Sci Rep, 2016(6):29551.
- [51] ZHU LJ, LI TY, LUO CX, *et al.* CAPON-nNOS coupling can serve as a target for developing new anxiolytics[J]. Nat Med, 2014, 20(9):1050.
- [52] ZHU LJ, NI HY, CHEN R, *et al.* Hippocampal NF-κB accounts for stress-induced anxiety behaviors via enhancing nNOS-CAPON-Dexas1 coupling [J]. J Neurochem, 2018, doi: 10.1111/jnc.14478.
- [53] ZHANG Y, ZHU Z, LIANG HY, *et al.* nNOS-CAPON interaction mediates amyloid-β-induced neurotoxicity, especially in the early stages[J]. Aging Cell, 2018, 17(3):e12754.

(本文编辑 赵素容)