

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.01239

• 综述 •

NADH 和 NADPH 代谢和功能的研究进展

张姗姗[△], 王彦[△], 李德东, 曹永兵, 姜远英*

第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433

[摘要] 近年来的研究发现, NADH 和 NADPH 在机体生理与病理条件下都发挥重要的功能, 本文综述了 NADH 和 NADPH 的合成和降解, 重点阐述了 NADH、NADPH 和 NADPH 氧化酶的功能, 并按炎症、心血管疾病、肿瘤、神经退行性疾病等不同病理状况分别叙述。当前对细胞内 NADH(NADPH)作用和代谢的研究已成为国际性的研究热点, 其相关机制的探讨将逐步深入。

[关键词] NAD; NADP; 代谢; 功能

[中图分类号] R 349.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)11-1239-05

Metabolism and function of NADH and NADPH

ZHANG Shan-shan[△], WANG Yan[△], LI De-dong, CAO Yong-bing, JIANG Yuan-ying*

Research and Development Center of New Drugs, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] In recent years, researchers have discovered that NADH and NADPH have important functions in physiological and pathological conditions. In this paper we discussed the synthesis and degradation of NADH and NADPH, focused on the function of NADH, NADPH and NADPH oxidase, and described their functions in various pathological conditions such as inflammation, cardiovascular disease, cancer, neurodegenerative diseases. Nowadays, the functions and metabolism of NADH (NADPH) have evoked international research interest; and the underlying mechanism will be better understood.

[Key words] NAD; NADP; metabolism; function

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(11):1239-1243]

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)及其磷酸化形式(NADP)在所有生物的新陈代谢中都发挥着重要的作用。NADH及NADPH是细胞内重要的辅酶,参与糖、脂、蛋白质三类物质代谢的绝大部分氧化还原反应。NAD/NADH和NADP/NADPH分别是其对应的氧化还原对。除了细菌寄生虫外,所有的生物体都可以通过NAD合成NADP,即使在低级的原核生物中,缺失这种合成转化所依赖的转化酶NAD激酶也是致命的^[1]。NADPH是细胞内抗氧化防御系统的重要组成成分,在细胞防御活性氧(ROS)损伤方面起着重要的作用。

1 NAD(P)H的合成

同许多磷酸化产物一样, NAD由一些更小的单位从头

合成,如图1^[2]所示,色氨酸在一系列酶(如吡啶胺双加氧酶 Ido 或色氨酸双加氧酶 Tdo 等)的作用下,转变为烟酰胺单核苷酸(NaMN)^[3]。NaMN被烟酰胺单核苷酸腺苷酰基转移酶(Nmnats)腺苷化后转变为烟酰胺腺嘌呤辅酶(NaAD), NaAD在NAD谷氨酰胺合成酶(Nadsyn1)的作用下转变为NAD⁺^[4]。

NADP的合成由NAD激酶催化,将ATP上的磷酸基团转移到NAD腺苷核糖的2'-羟基上。NADH激酶利用ATP作为磷酸供体,催化NAD⁺和NADH发生磷酸化,生成NADP⁺和NADPH。这构成了NADP(H)从头生物合成的最后一步,也是目前已知的惟一的催化NAD(H)生成NADP(H)的反应。因此, NADP的合成与NAD激酶的活性密切相关, NADP的合成是NAD依赖型反应,也是NAD的主要消耗

[收稿日期] 2011-03-19

[接受日期] 2011-06-11

[基金项目] 国家自然科学基金(81072678, 30825041, 30630071, 30672626), 上海市教育发展基金会晨光计划(2007CG51), 国家科技部科技重大专项(2011ZX09102-002-01), 上海市科委科技重点项目(10431902200). Supported by National Natural Science Foundation of China (81072678, 30825041, 30630071, 30672626), "Chen Guang Project" of Shanghai Municipal Education Commission (2007CG51), National Science and Technology Major Project of Ministry of Science & Technology of China (2011ZX09102-002-01), and Major Project of Science & Technology Commission of Shanghai (10431902200).

[作者简介] 张姗姗, 硕士生. E-mail: ssdora@yahoo.cn; 王彦, 副教授. E-mail: wangyansmmu@126.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871357, E-mail: jiangyy@smmu.edu.cn

反应之一。近年来,第一个在 2 种细菌中编码 NAD 激酶 (NADKs) 的基因被确认,标志着对 NADK 的研究正式进入分子水平^[8]。在生物体内,生成 NADK 是维持细胞存活的一项

基本功能。除细菌寄生虫外,所有的生物体内都至少存在一种编码 NADK 的基因^[6]。在革兰阴性菌中,NADK 以 NADP 和 NAD 为底物,而大多数的 NADK 则以 NAD⁺ 为底物^[7]。

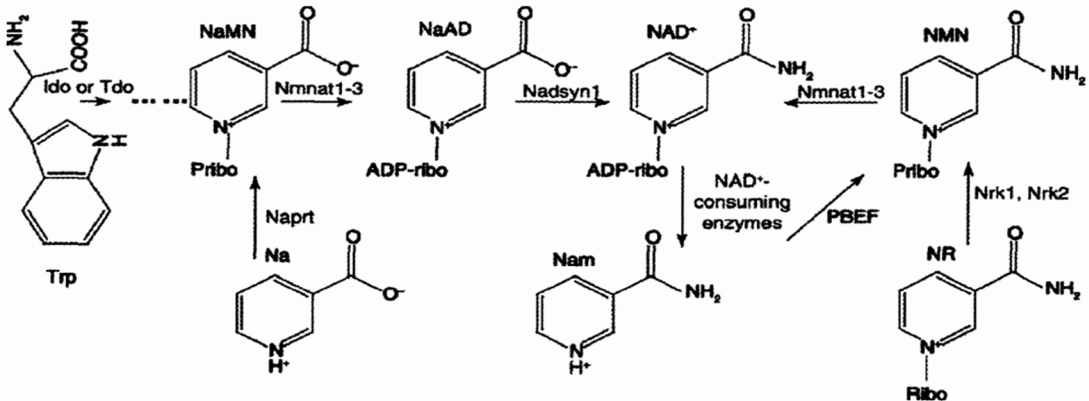


图 1 NADH 的合成和代谢^[2]

Fig 1 The synthesis and metabolism of NADH^[2]

NADK 可以通过作用于 NAD 保护氧化应激状态下的细胞,其另外一个同等重要的作用就是合成 NADPH。通过构建表达小分子的干扰 RNA,使 NADK 水平下调 30%^[8], NADK 表达的抑制会导致细胞内 NADPH 水平下调 70%,导致细胞对过氧化氢的敏感性增强。

NADPH 的合成也受到基因的调控,如细胞内 NADH 激酶分别由 UTR1 和 YEF1 基因编码。而线粒体中 NAD(H) 激酶(异柠檬酸脱氢酶)则是由 POS5 基因编码,NADP 依赖性脱氢酶由 IDP1 基因编码。如果这些基因缺失会导致相关激酶表达失调,影响 NADPH 的合成和代谢。通过构建线粒体中 NAD(H) 激酶 POS5 基因缺失菌株和细胞质中 NADH 激酶 UTR1 基因缺失菌株,验证的 $\Delta pos5$ 和 $\Delta utr1$ 菌株中没有 mRNA 生成,通过检测基因缺失菌株中 NAD(H)/NADP(H) 浓度,结果显示胞内的 NAD(H) 浓度与野生型菌株相比基本没有影响,而胞内 NADP(H) 的水平确实有显著下降,同时 $\Delta pos5$ 和 $\Delta utr1$ 菌株与野生型相比抗氧化能力显著降低,这很可能与胞内 NADP(H) 的水平下降有关^[9-10]。有文献表明,POS5 基因和 UTR 基因的表达有温度敏感性,而相比于单一突变的 $\Delta pos5$ 菌株, $\Delta utr1 pos$ 菌株对温度的敏感性更强^[11]。另外,CPR 基因,编码细胞色素 P450(CYPs) 还原酶,也可以调节 NADPH 的合成和再生,CPR 基因突变会使 CPR 酶本身的活性发生变化,造成了人体生理的代谢合成紊乱。而在肿瘤细胞中转入 CPR 基因,还有助于提高抗肿瘤药物的细胞毒作用^[12-13]。

2 NAD(P) 的降解

NAD(P)H 作为细胞内最为重要的电子供体,在参与生化反应的过程中会产生大量氧化态的 NAD⁺ 以及 NADP⁺,然而事实上,细胞内 NAD⁺ 和 NADP⁺ 的水平远远低于理论预期值,其原因在于 NAD(P)⁺ 可以降解成若干的衍生物(图 2)。目前研究已经在许多生物如燕麦^[14] 以及大鼠肝脏^[15] 中

发现了 NADP 磷酸酶(NADPase),可以将 NADP⁺ 的磷酸基团转移。在酸性条件下,NAD⁺ 核糖水解酶(NADase)可将 NADP⁺ 转化为烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)^[16]。在哺乳动物中,有 2 种 NADases 已经被确定,分别是淋巴细胞抗原标记物 CD38 和 CD157^[17]。在这些酶的作用下,细胞内的 NADP 可以保持其还原态,而氧化形式的 NADP⁺ 也可以维持在一个较低的水平,使二者保持平衡。NAD⁺ 在体内的含量能够维持恒定,应归功于 3 种消化酶,即 ADP-核糖基转移酶、CADP-核糖基合酶和依赖 NAD⁺ 的去乙酰化酶,它们将 NAD⁺ 分解为 Nam 和 ADP^[18](图 2)。

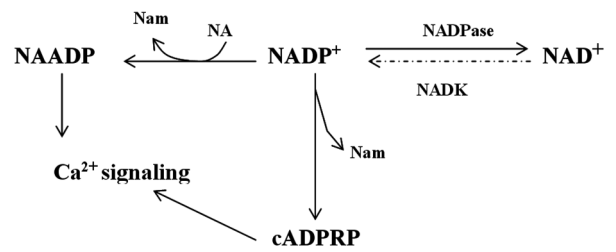


图 2 NADPH 的转化降解

Fig 2 The conversion and degradation of NADPH

3 NAD(P)H 的功能

NADP 在细胞内的主要功能是电子转移反应共同的辅酶。生物体通过体内代谢减少氧化型化合物,维持其氧化还原体系,NADPH 利用解毒细胞的电子供体,在氧化防御系统发挥重要作用,但 NADPH 氧化酶(NOX)则可以引起氧化损伤(图 3)。

线粒体内的 NAD(P)/NAD(P)H 和磷酸肌酸水平会在药物、毒素、外源性化学物质、防腐剂等的作用下降低,从而抑制细胞生长和分化,诱导自由基产生和细胞凋亡。而肝脏

可以利用单氧化酶系统 CYPs 缓解药物、毒素、外源性化学物质、防腐剂等其他可能有害物质对细胞组织的伤害, 会将这些有害物质羟基化, 使其变为亲水性化合物, 从而促进它们的裂解和排除^[19]。CYPs 的循环再生需要 NADPH 依赖性的 CYPs 还原酶使其重新还原成还原态 (CPRs), 电子从 NADPH 转移到 FAD-FMN 的电子传递链, 然后转移到 CYPs。在小鼠体内敲除编码 CPR 的基因会导致胚胎的死亡^[20]。CPR 还可以转移电子到血红素氧化酶, 参与血红素分子中胆红素的降解^[20]。细胞内的 NADH 除了与线粒体膜电位、Ca²⁺ 水平和 ROS 水平等有关外, 还可以下调 p53 抑癌基因和上调 bcl-2 凋亡抑制基因表达, 抑制 caspase-3 和 caspase-8 的激活, 保护 PARP, 阻止 CytC 释放到胞质, 阻断顺铂等药物引起的凋亡损伤^[21]。

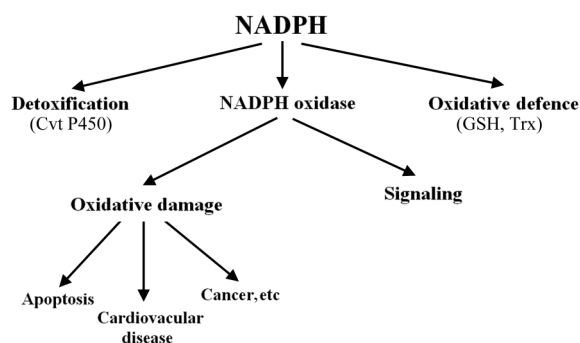


图 3 NADPH 的功能

Fig 3 Function of NADPH

3.1 NOX 氧化酶家族 NADPH 氧化酶 (NOX) 可以将细胞内 NADPH 的电子转移而形成 NADP⁺ 和过氧化物, 其化学反应如下:



NOX 家族具有相似的分子结构, 但组织器官分布具有显著差别, 参与炎症、宿主防御、促进多种细胞增殖及组织修复、创伤愈合等过程, 分别为 NOX1、NOX2、NOX3、NOX4、NOX5、DUOX1 和 DUOX2, 统称为 NADPH 氧化酶家族。NOX1 在 Ras 癌基因转化过程中起着重要的作用^[22]。DUOX1 (dual oxidase 1) 最早在甲状腺中被发现, 参与甲状腺激素的合成, 又称甲状腺氧化酶 (thyroid oxidase 1, THOX)。DUOX1 可能是选择性抑癌基因。DUOX1 正常在肺组织和甲状腺中表达, 发挥抑癌基因作用, 而 DNA 甲基化可导致其失表达。在肝癌中, DUOX1 异常激活, 产生较多的 ROS, 细胞氧化还原平衡被破坏, 导致肝癌细胞中 ROS 浓度升高, 从而发挥一系列的致癌作用^[23]。有研究证实 NOX4 基因的表达在体内胶质细胞瘤组织的明显上调, 多种胶质细胞瘤中都有 NOX4 的大量表达, NOX4 基因对胶质细胞瘤的恶性表型有着决定性作用^[24]。

3.2 NOX 氧化酶对炎症的影响 NOX 催化的反应是内皮细胞活性氧产生的主要来源^[25]。在炎症因子、生长因子、钙离子信号等因素的刺激下, NOX 活化细胞产生活性氧, 并且以该种形式合成的活性氧作为主要的细胞因子参与各种细胞病理活动的调节^[26]。NOX 的亚单位 p22phox、gp91phox、p47phox、p67phox 和小 G 蛋白都有很强的催化活性氧生成

的能力, 过去笼统认为活性氧自由基全都有害健康, 现在有不同的见解。通过 NOX 产生的活性氧可以诱导内皮细胞的 p38MARK 的磷酸化, 借此参与细胞凋亡。ROS 抑制酪氨酸磷酸酶以激活 p38MAPK 通路, 而 MAPK 通路的激活抑制中性粒细胞的呼吸爆发。总之, 一定浓度的 ROS 能抑制凋亡因子 caspases, 抑制细胞凋亡。ROS 作为一种抗凋亡信号能激活 NF-κB、Akt/ASK1 途径, NF-κB 被激活诱发炎症反应, 炎症反应又可进一步激活 NADPH 酶, 引起吞噬细胞的增殖、分化及凋亡能力降低而抑制机体的非特异性免疫功能^[27]。

3.3 NOX 氧化酶对心血管疾病的影响 因为 NOX 氧化酶会促进细胞内 ROS 水平升高, 因此对心血管疾病的发生和发展有很大影响。在肿瘤坏死因子 (TNF-α)、转化生长因子 (TGF-β)、内皮素 (ET-1) 以及机械张力等的刺激下通过激活 Rac 和磷酸化 p47phox 通路可以使 NOX 表达上调, 产生的 ROS 促进内源性一氧化氮的失活和亚硝酸盐的产生, 后者参与抑制心肌细胞的呼吸链而抑制心肌收缩力^[28-29]。有研究表明氧化应激是心血管疾病发生发展的重要因素^[30]。血管局部的肾素-血管紧张素系统在血管重构的发生发展过程中占有十分重要的地位, 动物实验证实血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导血管重构的同时伴有 NADPH 氧化酶的活性增加及活性氧物质的生成增多, 活性氧清除剂能削弱 Ang II 的促增殖反应^[31]。而 NADPH 氧化酶抑制剂能够削弱 Ang II 诱导的增殖反应和活性氧物质的生成^[32]。最近又有研究表明, 有些活性氧自由基对心脏有保护作用。不同的 NOX 酶在不同的细胞组织中会发挥不同的作用。其中, 不同于其他辅酶的是, NOX4 持续产生活性氧而且其活性直接受到对应 mRNA 水平的调节^[33]。Kuroda 等^[34]研究表明, NOX4 产生的活性氧对于病理状况的心脏和血管有保护作用。研究人员通过改变实验鼠的基因使得实验鼠体内的 NOX4 酶含量有区别, 结果发现, 相比于普通鼠, 体内 NOX4 含量高的老鼠在心脏面临高血压等压力时, 对各类有害刺激的抵抗力更强。

3.4 NOX 氧化酶对肿瘤细胞的影响 NOX 对于肿瘤的发生有着重要的影响。在正常情况下, 在细胞各种氧化还原酶的作用下, ROS 处于细胞的氧化还原平衡状态中低水平状态, 发挥正常的作用, 当平衡状态被打破, ROS 浓度升高则发挥致癌作用^[35]。在多种肿瘤中发现 NADPH 氧化酶的表达要高于组织来源相同的正常组织。NADPH 氧化酶在卵巢癌和前列腺癌中表达, 通过催化产生 ROS 诱导低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 促进肿瘤血管发生和肿瘤生长^[36-37]。又有研究表明, 姜黄素^[38]和二硝基氯苯 (DNCB)^[39]等物质可以通过作用于 thioredoxin reductase (TrxR) 使其转变成特定的 TrxR* 升高 NADPH 氧化酶的活性, 产生活性氧, 这些活性氧的产生使某些恶性肿瘤对姜黄素更加敏感^[40]。

3.5 NOX 氧化酶对神经退行性疾病的影响 NOX 家族通过 ROS 介导细胞内许多信号通路, 参与调控细胞的生长、分裂、分化、迁移、凋亡及衰老等许多生命活动, 也与疾病的发

生密切相关^[41]。各种生长因子、细胞因子、趋化因子及其他刺激可活化 NOX,消耗 NADPH,产生大量的 ROS^[42],促进细胞凋亡和衰老的过程。因此,维持 NADH(NADPH)的固定浓度,或者外加辅助的 NADH(NADPH),可以对抗细胞的凋亡和衰老过程,延缓机体衰老^[43]。

神经退行性疾病(neurodegenerative disease,ND)是原发性神经元退行性病变或凋亡,影响患者的认知功能和运动功能乃至导致死亡为主要特征的一类疾病,ND 主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)、帕金森病(Parkinson disease,PD)、亨廷顿病(Huntington disease,HD)等疾病,其中多数发病较晚,进展缓慢。有研究表明,轴突变形是 ND 发病的重要原因和新型治疗靶点,而 NADH 在延缓轴突变性的方面发挥着重要的作用^[41]。但是有人认为抑制 NADPH 氧化酶有助于治疗血管紧张素 II 过表达所导致的神经退行性疾病^[44]。AD 以进行性痴呆为主要临床表现,是大脑变性疾病中最常见的疾病。有研究提示,细胞过度凋亡可能是 AD 中神经退行性改变的原因^[45]。而利用辅酶 NADH 对 AD 细胞模型进行作用,可以明显改善细胞存活率,降低细胞膜通透性、细胞凋亡率及死亡率,减轻细胞核损伤及膜脂质过氧化程度,提高抗氧化酶类活性,对细胞具有良好的保护作用^[45]。此外,有文献表明,NADPH 醌氧化还原酶(NQO1)基因 609 序列 C 等位基因对散发性 AD 发病可能有保护作用^[46]。PD 的主要临床表现是肌强直、震颤及运动减少为三大主要症状,而现今社会对其发病机制仍知之甚少,但是近年研究认为氧化应激和线粒体呼吸障碍在 PD 发病原因中起着重要的作用。升高体内的 NADH 水平以改善线粒体呼吸水平并升高 ATP 含量已被证实可对 PD 临床患者以及动物模型均起到有益的影响^[47]。

4 药物对 NADH(NADPH)的影响

许多药物都可以通过作用于线粒体影响 NADH 和 NADPH 的功能,这种影响可以表现在 NADH(NADPH)以及与之相关的各种酶类的含量和活性的改变上。例如五味子可以升高 NADH(NADPH)脱氢酶的活性,维持能量代谢,从而延缓衰老小鼠脑粒体的代谢改变^[48]。N-乙酰半胱氨酸(NAC)作用于糖尿病大鼠,能够影响 NADPH 氧化酶的表达,降低糖尿病大鼠肾脏氧化应激水平,减轻氧化应激对肾脏组织的损伤,产生肾脏保护作用^[49]。使用阿托伐他汀预处理能抑制再灌注 2 h 后缺血半暗区的 NADPH 氧化酶活性和超氧阴离子增高,对缺血再灌注脑组织 NADPH 氧化酶源性超氧阴离子的抑制作用,是其脑保护作用机制之一^[50]。而枳黄方能改善急性酒精性肝损伤之肝脏病理变化;下调肝脏 NADPH 氧化酶 gp-91phox mRNA 的表达,对抗酒精性肝损伤大鼠肝脏脂质过氧化^[51]。

综上所述,NADH、NADPH 及其氧化酶 NOX,在机体生理与病理条件下都发挥重要的作用,当前在很多方面都有新的研究进展,对 NADH、NADPH 及其氧化酶 NOX 的研究正在逐步深入。

[参考文献]

[1] Grose J H, Joss L, Velick S F, Roth J R. Evidence that feedback

inhibition of NAD kinase controls responses to oxidative stress [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:7601-7606.

- [2] Li D, Lun Y Z, Zhou S S. Recent progress of NAD⁺/NADH metabolism[J]. Lett Biotechnol, 2010, 2:98-101.
- [3] Hassanain H H, Chon S Y, Gupta S L. Differential regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase gene expression by interferons-gamma and -alpha. Analysis of the regulatory region of the gene and identification of an interferon-gamma-inducible DNA-binding factor[J]. J Biol Chem, 1993, 268:5077-5084.
- [4] Berger F, Lau C, Dahlmann M, Mathias Z. Subcellular compartmentation and differential catalytic properties of the three human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isoforms [J]. J Biol Chem, 2005, 280:36334-36341.
- [5] Kawai S, Mori S, Mukai T, Suzuki S, Yamada T, Hashimoto W, et al. Inorganic polyphosphate/ATPNAD kinase of *Micrococcus flavus* and *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 276:57-63.
- [6] Shi F, Li Y F, Li Y, Wang X Y. Molecular properties, functions, and potential applications of NAD kinases [J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2009, 41:352-361.
- [7] Kawai S, Murata K. Structure and function of NAD kinase and NADP phosphatase: key enzymes that regulate the intracellular balance of NAD(H) and NADP(H) [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2008, 72:919-930.
- [8] Pollak N, Niere M, Ziegler M. NAD kinase levels control the NADPH concentration in human cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282:33562-33571.
- [9] Outten C E, Culotta V C. A novel NADH kinase is the mitochondrial source of NADPH in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. EMBO J, 2003, 22:2015-2024.
- [10] Strand M K, Stuart G R, Longley M J, Graziewicz M A, Dominick O C, Copeland W C. POS5 gene of *Saccharomyces cerevisiae* encodes a mitochondrial NADH kinase required for stability of mitochondrial DNA [J]. Eukaryot Cell, 2003, 2:809-820.
- [11] Shi F, Kawai S, Mori S, Kono E, Murata K. Identification of ATP-NADH kinase isozymes and their contribution to supply of NADP(H) in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. FEBS J, 2005, 272:3337-3349.
- [12] Shackle C, Marcos J, Arlt W, Hauffa B T. Prenatal diagnosis of P450 oxidoreductase deficiency (ORD): a disorder causing low pregnancy estriol, maternal and fetal virilization, and the Antly-Bixler Syndrome phenotype [J]. Am Med Genet, 2004, 129:105-112.
- [13] Bartoszek A. Metabolic activation of adriamycin by NADPH-cytochrome P450 reductase: overview of its biological and biochemical effect [J]. Acta Biochim Pol, 2002, 49:323-331.
- [14] Gallais S, de Crescenzo M A, Laval-Martin D L. Evidence of active NADP⁺ phosphatase in dormant seeds of *Avena sativa* L [J]. J Exp Bot, 2000, 51:1389-1394.
- [15] Richter C. NADP⁺ phosphatase: a novel mitochondrial enzyme [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1987, 146:253-257.
- [16] Guse A H, Lee H C. NAADP: a universal Ca²⁺ trigger [J]. Sci Signal, 2008, 1:10.
- [17] Schuber F, Lund F E. Structure and enzymology of ADP-ribosyl cyclases: conserved enzymes that produce multiple calcium mo-

- bilizing metabolites[J]. *Curr Mol Med*, 2004, 4: 249-261.
- [18] Sauve A A, Wolberger C, Schramm V L, Boeke J D. The biochemistry of sirtuins[J]. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75: 435-465.
- [19] Myasoedova K N. New findings in studies of cytochromes P450 [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2008, 73: 965-969.
- [20] Iyanagi T. Structure and function of NADPH-cytochrome P450 reductase and nitric oxide synthase reductase domain[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338: 520-528.
- [21] Xu M, Zhang J R. The reduced coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) prevents hepatic cells from apoptosis by mitochondria-dependent signal pathway[J]. *Int J Modern Cancer Ther*, 2000, 3: 38.
- [22] Mitsushita J, Lambeth J D, Kamata T. The superoxide-generating oxidase Nox1 is functionally required for Ras oncogene transformation[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 3580-3585.
- [23] 卢灿亮, 黄品助, 李斌奎, 洪健, 黄亮, 王莉, 等. NADPH 氧化酶 DUOX 1 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. *中华普通外科学文献 (电子版)*, 2010, 14: 8-12.
- [24] Shono T, Yokoyama N, Uesaka T, Kuroda J, Takeya R, Yamasaki T, et al. Enhanced expression of NADPH oxidase Nox4 in human gliomas and its roles in cell proliferation and survival [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123: 787-792.
- [25] Terashima M, Ohashi Y, Azumi H, Otsui K, Kaneda H, Awano K. Impact of NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species on coronary arterial remodeling: a comparative intravascular ultrasound and histochemical analysis of atherosclerotic lesions [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 196-204.
- [26] Gianni D, Bohl B, Courtneidge S A, Bokoch G M. The involvement of the tyrosine kinase c-Src in the regulation of reactive oxygen species generation mediated by NADPH oxidase-1 [J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 2984-2994.
- [27] Alba G, El Bekay R, Alvarez-Maqueda M, Chacón P, Vega A, Monteseirín J, et al. Stimulators of AMP-activated protein kinase inhibit the respiratory burst in human neutrophils [J]. *FEBS Lett*, 2004, 573: 219-225.
- [28] Ushio-Fukai M. Compartmentalization of redox signaling through NADPH oxidase-derived ROS [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11: 1289-1299.
- [29] Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology [J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 1007: 1060-1074.
- [30] Goettsch C, Goettsch W, Müller G, Seebach J, Schnittler H J, Morawietz H. Nox4 overexpression activates reactive oxygen species and p38 MAPK in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380: 355-360.
- [31] Zhou M S, Jaimes E A, Raji L. Vascular but not cardiac remodeling is associated with superoxide production in angiotensin II hypertension [J]. *J Hypertens*, 2005, 23: 1737-1743.
- [32] Li P G, Xu J W, Ikeda K, Kobayakawa A, Kayano Y, Mitani T. Caffeic acid inhibits vascular smooth muscle cell proliferation induced by angiotensin II in stroke spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28: 367-369.
- [33] Zhang L, Sheppard O R, Shah A M, Brewer A C. Positive regulation of the NADPH oxidase NOX4 promoter in vascular smooth muscle cells by E2F [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45: 679-685.
- [34] Kuroda J, Ago T, Matsushima S, Zhai P. NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 15565-15570.
- [35] Clerkin J S, Naughton R, Quincy C, Cotter T G. Mechanisms of ROS modulated cell survival during carcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2008, 266: 30-36.
- [36] Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2008, 266: 53-59.
- [37] Xia C, Meng Q, Liu L Z, Rojanasakul Y, Wang X R, Jiang B H. Reactive oxygen species regulate angiogenesis and tumor growth through vascular endothelial growth factor [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 10823-10830.
- [38] Fang J, Lu J, Holmgren A. Thioredoxin reductase is irreversibly modified by curcumin: a novel molecular mechanism for its anti-cancer activity [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 25284-25290.
- [39] Arner E S. Focus on mammalian thioredoxin reductases—important selenoproteins with versatile functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 179: 495-526.
- [40] Javvadi P, Herten L, Kosoff R, Datta T, Kolev J, Mick R, et al. Thioredoxin reductase-1 mediates curcumin-induced radiosensitization of squamous carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 1941-1950.
- [41] Urtasun R, Nieto N. Hepatic stellate cells and oxidative stress [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2008, 99: 223-230.
- [42] Lambeth J D. NOX enzymes, ROS, and chronic disease, an example of antagonistic pleiotropy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43: 332-347.
- [43] Yan T, Feng Y, Zhai Q. Axon degeneration: mechanisms and implications of a distinct program from cell death [J]. *Neurochem Int*, 2010, 56: 529-534.
- [44] Mertens B, Vanderheyden P, Michotte Y, Sarre S. The role of the central renin-angiotensin system in Parkinson's disease [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone System*, 2010, 11: 49-56.
- [45] Lambeth J D, Kawahara T, Diebold B. Regulation of NOX and Duox enzymatic activity and expression [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46: 319-331.
- [46] 张琳. 辅酶 NADH 对阿尔茨海默病细胞模型作用机制研究 [D]. 吉林大学博士论文, 2005.
- [47] Abdulwahid Arif I, Ahmad Khan H. Environmental toxins and Parkinson's disease: putative roles of impaired electron transport chain and oxidative stress [J]. *Toxicol Ind Health*, 2010, 26: 121-128.
- [48] 李尽贺, 张涛. 五味子纳米微粒水提液对衰老小鼠脑线粒体能量代谢的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28: 667-669.
- [49] 郭志新. N-乙酰半胱氨酸对糖尿病大鼠肾脏 NADPH 氧化酶表达的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16: 544-547.
- [50] 洪华, 曾进胜. 阿托伐他汀对大鼠缺血再灌注组织中 NADPH 氧化酶源性超氧阴离子的抑制作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24: 1345-1350.
- [51] 朱锐, 杨玲. 枳椇方对急性酒精性肝损伤大鼠肝脂质过氧化水平的影响及其机制研究 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2008, 18: 280-282.