

辛靖怡, 杨美雯, 洪芬芳, 等. 一氧化氮对血脑屏障的影响研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(6): 122–133.
Xin JY, Yang MW, Hong FF, et al. Research advances in the impact of nitric oxide on the blood-brain barrier [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(6): 122–133.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.06.012

一氧化氮对血脑屏障的影响研究进展

辛靖怡^{1,2,3}, 杨美雯^{1,2,4}, 洪芬芳^{5*}, 杨树龙^{1,2,3*}

(1.南昌大学抚州医学院慢性病研究重点实验室, 江西 抚州 344100; 2.抚州市慢性病研究技术创新中心, 江西 抚州 344100; 3.南昌大学抚州医学院生理学教研室, 江西 抚州 344100; 4.南昌大学抚州医学院外科学教研室, 江西 抚州 344100; 5.南昌大学基础医学院病原生物学实验中心, 南昌 330031)

【摘要】 血脑屏障(BBB)在维持脑稳态方面发挥重要作用,其功能障碍与多种神经退行性疾病以及急性脑损伤密切相关,不仅影响大脑的防御机制,还可能加剧病理状态的进展。一氧化氮(NO)作为一种重要的生物信号分子,在中枢神经系统中作用广泛,其影响不仅局限于生理状态,还包括多种病理状态的调节作用。本文综述了 NO 的生成与代谢及其对 BBB 通透性的影响,分别介绍 NO 在脑缺血再灌注损伤、神经退行性疾病及脑肿瘤等病理条件中的作用,并着重强调 NO 通过紧密连接蛋白、血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)等对 BBB 完整性的调节。进一步探讨 NO 作为治疗靶点在药物递送和基因治疗中的潜力以及 NO 在增强药物跨越 BBB 方面的可能性,为未来相关治疗策略提供了新思路。

【关键词】 血脑屏障;一氧化氮合酶;血管内皮细胞;紧密连接蛋白

【中图分类号】 R743;R-33;R741.02 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 06-0122-12

Research advances in the impact of nitric oxide on the blood-brain barrier

XIN Jingyi^{1,2,3}, YANG Meiwen^{1,2,4}, HONG Fenfang^{5*}, YANG Shulong^{1,2,3*}

(1. Key Research Laboratory of Chronic Disease, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344100, China.
2. Technology Innovation Center of Chronic Disease Research in Fuzhou City, Fuzhou Science and Technology Bureau, Fuzhou 344100. 3. Department of Physiology, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344100. 4. Department of Surgery, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344100. 5. Experimental Center of Pathogen Biology, Basic College of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330031)

【Abstract】 The blood-brain barrier (BBB) plays a critical role in maintaining brain homeostasis. BBB dysfunction is closely associated with various neurodegenerative diseases and acute brain injuries, which impair brain defense mechanisms and can exacerbate the progression of pathological conditions. Nitric oxide (NO), an important

【基金项目】 国家自然科学基金(82360880);江西省自然科学基金(20232ACB206057, 20212BAB206092);江西省教育厅科技研究重点项目(GJJ218104);江西省高等学校教学改革研究课题(JXJG-22-130-1);南昌大学抚州医学院校级重点项目(fykj202301)。

【作者简介】 辛靖怡(2005—),女,本科,研究方向:心脑血管心理学。E-mail:2212610484@qq.com

【通信作者】 洪芬芳(1974—),女,高级实验师,研究方向:炎症药理学。E-mail:hongfenfang@126.com

杨树龙(1966—),男,教授,博士生导师,研究方向:心脑血管生理学与炎症药理学。E-mail:yangshulong315@139.com

* 共同通信作者

biological signaling molecule, exerts a wide range of effects on the central nervous system, influencing both physiological and pathological states. This review summarizes the production and metabolism of NO and their effects on BBB permeability, followed by an introduction to the role of NO in pathological conditions such as cerebral ischemia-reperfusion injury, neurodegenerative diseases, and brain tumors. NO regulates BBB integrity through the regulation of tight junction proteins and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2). The review also delves into the potential of NO as a therapeutic target in drug delivery and gene therapy, and explores its potential to enhance drug penetration across the BBB. These explorations provide novel perspectives for future therapeutic strategies.

【Keywords】 blood-brain barrier; nitric oxide synthase; endothelial cells; tight junction proteins

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞终足以及周细胞构成的一种动态功能性复合结构,它通过紧密连接蛋白和转运系统来选择性的调控物质入脑,维持脑部神经微环境稳态。BBB 功能障碍与脑缺血、神经退行性疾病、脑肿瘤等中枢神经系统疾病的发生密切相关。一氧化氮(nitric oxide, NO)是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化 L-精氨酸生成的脂溶性信号分子,通过调节血管张力、炎症反应与细胞连接,在生理和病理状态下动态影响 BBB 通透性。近年来,随着对 NO 代谢动力学、NO 对 BBB 双向调控作用机制的深入研究,揭示了 NO 在神经保护和靶向药物递送中的重要潜力。本文系统综述 NO 在调节 BBB 功能中的作用机制,并对它作为潜在治疗靶点在调节相关中枢神经系统疾病中的应用潜力进行评价。

1 NO 的生成与代谢

1.1 NOS 的分类与分布

NOS 是一种可将 L-精氨酸转化为 NO 的合成酶,其活性与代谢产物对 BBB 稳态调控至关重要。按照结构特征与调控机制, NOS 可分为神经元型(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、内皮型(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱导型(inducible nitric oxide synthase, iNOS)3 种亚型,在中枢神经系统中具有组织特异性分布,并且通过多样机制参与 BBB 功能调节。nNOS 高表达于皮层、海马等神经组织,产生的 NO 可在神经发生、突触可塑性、学习和记忆等认知功能中发挥重要作用,它对认知功能和突触可塑性的调节并不直接通过 BBB 实现,而是通过其在神经系统

中的作用调节谷氨酸神经递质释放、突触连接以及神经突触的可塑性反应来实现;eNOS 以同源二聚体的形式存在于脑血管内皮中,通过动态调控 NO 合成调节血管张力和维持 BBB 结构完整性,内皮细胞功能障碍会导致 BBB 受损,而 eNOS 的活性与内皮功能密切相关^[1];iNOS 在生理状态下低表达,但在缺血再灌注、感染性休克等病理性刺激下可被免疫细胞和神经胶质细胞诱导显著表达。这种诱导型酶具有高活性特征,能够产生过量 NO 分子参与炎症级联反应,并且与 BBB 通透性改变及继发性神经损伤相关^[2]。三者之间通过时间-空间特异性表达与协同作用构成脑血管稳态调控网络,对于明确 BBB 病理生理机制和相关神经疾病的治疗具有重要意义。

1.2 NO 的生成途径

NO 在体内的来源主要包括内源性 L-精氨酸途径和外源性吸入或药物途径,前者是其主要生理来源。

1.2.1 内源性 L-精氨酸途径

在哺乳动物中,内源性 NO 由 NOS 催化 L-精氨酸代谢生成。该酶由 eNOS、nNOS 及 iNOS 3 种亚型组成,是一个十分庞大的代谢系统。SERRELI 等^[3]研究发现 eNOS 与 nNOS 作为结构性同工酶,催化活性严格依赖于 Ca^{2+} /钙调蛋白复合物,两者通过生成适宜浓度的 NO,在维持微循环稳态、调控突触可塑性等一系列生命活动的重要生理过程中发挥核心作用。而 iNOS 活性独立于钙信号通路,研究人员通过纯化重组 iNOS 蛋白,在体外测定其酶动力学参数及激活条件等方式从分子层面证实了这一点^[4]。由此可见,内源性 NO 的生成过程在维持血管功能、促进神经保护等方面具有至关重要的作用(见图 1)。

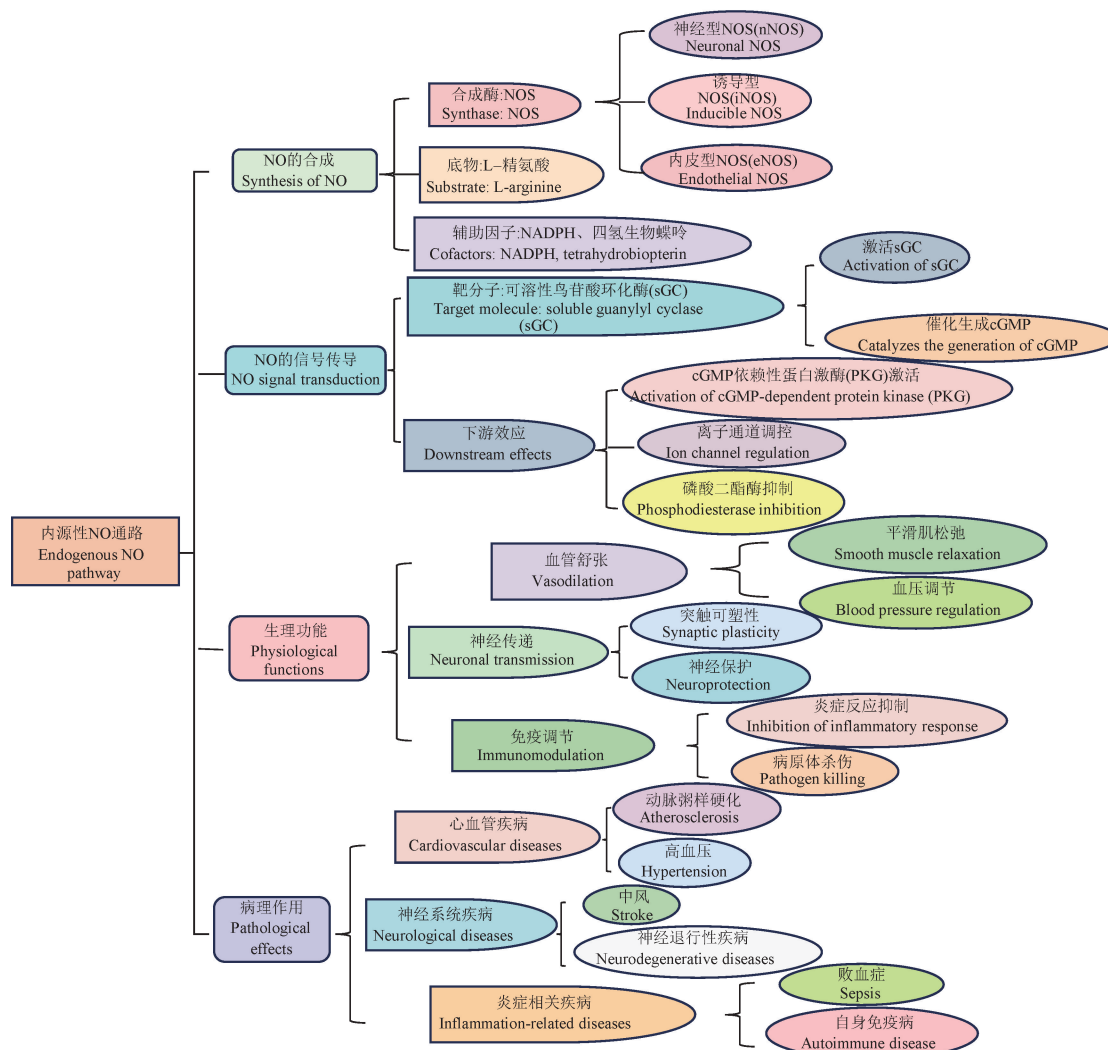


图 1 内源性 NO 通路相关内容要点

Figure 1 Key points of endogenous NO signaling pathway

1.2.2 外源性吸入或药物途径

外源性 NO 主要来源于吸入气体和 NO 供体药物的使用。吸入性 NO 手段已用于临床上多种疾病,如新生儿持续性肺动脉高压^[5]、成人急性呼吸窘迫综合征(adult acute respiratory distress syndrome, ARDS)等的治疗,它经扩散入血从而发挥扩张血管的作用,并进一步影响 BBB 通透性^[6]。NO 供体药物(如硝普钠(SNP)、亚硝酸盐(NO_2^-)和硝酸甘油等)通过体内代谢过程释放 NO,达到治疗高血压、心血管疾病等效果,近年来在神经及脑血管疾病中的价值逐渐被揭示^[7]。总之,外源性 NO 途径可以作为一种 NO 补充及疾病治疗的手段(见图 2)。

1.3 NO 的代谢

NO 代谢动力学研究也成功激起了学者们对

NO 在中枢神经系统界面调控中双重作用的兴趣。NO 作为一种气态递质,可通过氧化应激、共价修饰等机制参与调控细胞信号。在体内稳态条件下,NO 被氧化生成 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$,后者作为 NO 的终末代谢产物,主要通过肾脏排泄(随尿液排出体外)来维持稳态。NO 亦可以与超氧阴离子反应形成强氧化性 ONOO^- ,通过硝基化修饰 ZO-1 等蛋白酪氨酸残基,削弱其与肌动蛋白结合,进而诱发 BBB 结构解体与通透性改变^[8]。进一步研究发现, ONOO^- 诱导的氧化应激可造成膜脂过氧化、蛋白硝化与 DNA 损伤,从而导致细胞代谢紊乱及屏障功能障碍,在神经退行性病变和脑血管疾病中具有关键的病理作用^[9]。尤其在缺血再灌注损伤模型中,此代谢通路异常活化是 BBB 破坏的重要分子机制。

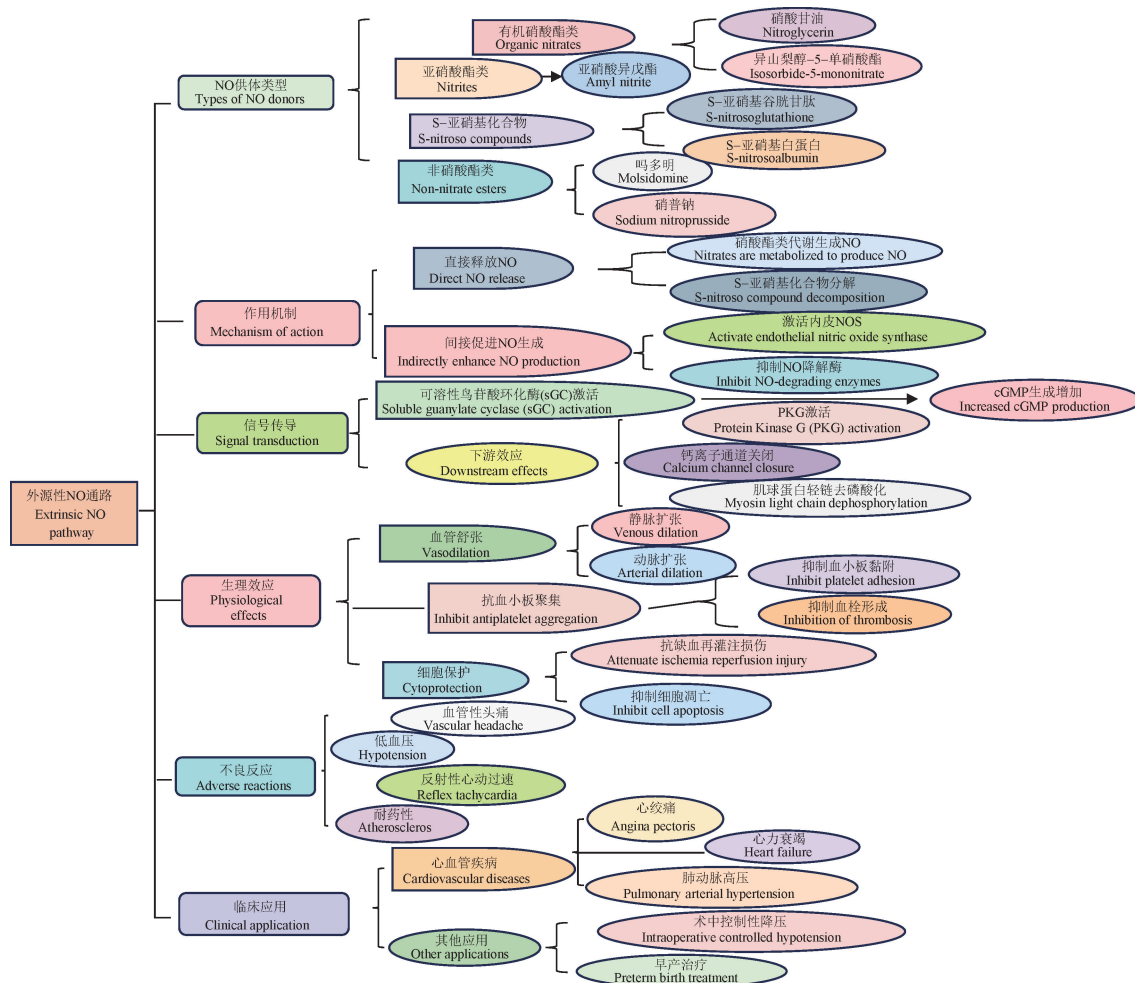


图2 外源性NO通路相关内容要点

Figure 2 Key points of exogenous NO signaling pathways

除了经典的氧化代谢,NO 还可由巯基介导,对蛋白质进行 S-亚硝基化。该修饰是一种重要的翻译后修饰,参与调控神经递质释放、血管张力与免疫反应等关键生理过程^[10]。具体通过选择性修饰靶蛋白的活性位点来精确调控酶催化效率、离子通道门控特性以及信号转导级联反应。例如在神经突触微环境中,S-亚硝基化通过对突触相关蛋白进行动态修饰来改变其构象,进而调控神经递质释放的可塑性^[11]。还原性代谢是 NO 在低氧微环境中被激活后的主要途径,此时 NO 可以经酶促反应转化为 N_2O 等代谢中间体,这些次级产物在调节微循环灌注效率、改善组织氧化还原平衡等方面具有特殊生理价值。这些代谢产物的动态变化也被认为与缺血性损伤的病理进程相关,特别是在大鼠模型中,通过小动物影像学技术、活体成像和血流动态检测等

方法,揭示了这些代谢产物在微循环中的重要作用。

综合来看,NO 代谢终产物通过多机制参与稳态调控。近年研究证实这些代谢产物的浓度水平变化和多种疾病表型有关,尤其在动脉粥样硬化、神经退行性病变与肿瘤微环境等过程中,特定代谢通路异常激活已被确定为关键致病因素,为靶向代谢调控的精准治疗策略提供了理论依据^[12]。

2 NO 对 BBB 通透性的影响

2.1 NO 调节血管张力的作用

NO 主要由 NOS 系统催化合成,它是血管内皮细胞舒张因子的核心成分。其中,eNOS 是维持血管功能的关键调节因子,其活性直接影响内皮细胞的功能与整体血管健康。在分子作用机

制层面, NO 可激活 sGC-cGMP-PKG 级联信号传导体系, 诱导血管平滑肌细胞超极化反应, 不仅可降低细胞内钙离子浓度, 而且抑制肌球蛋白轻链磷酸化进程, 利用双重机制协同实现血管舒张的持续调控^[13]。具体过程为 NO 通过激活 sGC, 促进 cGMP 生成, 从而激活 PKG。PKG 主要通过磷酸化多种靶蛋白来调控血管平滑肌细胞功能, 从而实现血管张力的精细调节。这些靶蛋白的磷酸化作用导致细胞内钙离子水平降低, 并增强肌球蛋白轻链去磷酸化, 最终引起血管平滑肌细胞松弛和血管舒张^[14]。这些研究多在小鼠、大鼠和人类内皮细胞模型中进行, 用来评估 NO 的合成及其对血管功能的影响。

而 NO 的代谢产物, 特别是 ONOO⁻ 和 S-亚硝基化蛋白, 通过氧化还原反应和蛋白质 S-亚硝基化途径, 深度参与血管张力及局部血流的动态平衡调控。当 eNOS 解偶联或活性受到抑制时, 会减少 NO 的生物利用度, 导致血管功能受损。例如, 在病理条件下, eNOS 可能生成超氧化物 (O₂⁻) 而非 NO, 增加活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的产生。超氧化物可迅速与有限的 NO 反应, 生成剧毒的 ONOO⁻。可导致 PKG 的硝化, 进而引起血管收缩, 而非正常的血管舒张^[15]。这种 ONOO⁻ 介导的细胞信号通路异常, 诱导蛋白质活性改变或功能丧失, 会对血管平滑肌的收缩/舒张能力造成直接影响。

除了经典的 eNOS 途径外, 低氧或酸性环境下的硝酸盐-亚硝酸盐-NO 途径也在调节血管张力方面中发挥重要作用。例如, 在 SIervo 等^[7]探讨膳食硝酸盐对脑部的健康作用研究上, 饮食中的硝酸盐 (如甜菜或菠菜中所含) 首先被口腔共生细菌还原为亚硝酸盐, 随后在血管内皮细胞或红细胞中转化为 NO。该硝酸盐-亚硝基化-NO 通路通过改善局部微循环 (尤其在缺血性脑血管疾病中), 有助于增强血脑屏障的保护功能^[16]。其保护作用主要源于 NO 本身的功能: 通过抗炎、抗氧化等机制, NO 能帮助维持 BBB 内皮细胞的完整性, 减少有害物质的渗漏, 从而为大脑提供一个更稳定的内在环境。

2.2 NO 调节细胞间连接的作用

BBB 的完整性依赖于内皮细胞之间的紧密

连接和黏附连接, 而 NO 可以通过多种途径动态调控连接蛋白的表达和功能。紧密连接主要由跨膜蛋白 (如 occludin、claudin-5) 及支架蛋白 (如 ZO-1) 组成。在生理浓度下的 NO 通过激活 sGC-cGMP-PKG 通路促进 occludin 和 claudin-5 磷酸化, 从而增强紧密连接的稳定性并维持 BBB 的低通透性。而在炎症或氧化应激条件下, iNOS 的异常激活导致 NO 过量生成, 进而通过氧化应激间接激活转录因子 NF- κ B 的核转位, 诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达而破坏紧密连接结构, 最终可导致 BBB 通透性升高^[17]。如在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 动物模型中, β -淀粉样蛋白诱导 iNOS 活化, 导致紧密连接蛋白降解并增加 BBB 通透性^[18]。VEGFR2 是血管生成和血管生理学中的关键受体酪氨酸激酶, 内皮细胞功能, 包括屏障完整性、细胞增殖和迁移, 均会受 VEGFR2 信号的精细调控。NO 作为一种重要的信号分子, 通过调节 VEGFR2 信号通路来影响内皮细胞功能和紧密连接结构从而调控 BBB。WANG 等^[19]研究表明高渗盐水能够通过 VEGFR2/eNOS (内皮型一氧化氮合酶) 途径下调内皮细胞来源的 VEGF 表达并减少脑缺血引起的 BBB 通透性。

同时 NO 还可调控黏附连接的稳定性, 生理水平下的 NO 可以抑制 RhoA/ROCK 途径发生, 减少肌动蛋白收缩, 稳定血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 在细胞膜上的定位, 增强细胞黏附连接稳定性^[13]。然而在缺血再灌注等病理状态下, ROS 诱导的氧化应激反应会激活过量 NO 生成, 使 VE-cadherin 胞内结构酪氨酸磷酸化, 破坏黏附连接造成血管渗漏和白细胞外渗, 进而加剧 BBB 的通透性^[20]。此外, NO 也可通过 S-亚硝基化修饰 ZO-1 等连接蛋白的半胱氨酸残基, 从而调节它们的构象与功能。适度的 S-亚硝基化有助于稳定连接复合体, 但过度修饰则反而会抑制 ZO-1 寡聚化削弱 BBB 功能。由此可见, NO 对细胞间连接的影响显著依赖于浓度及微环境氧化还原状态。

2.3 NO 对 BBB 通透性的双重调节作用

NO 对 BBB 通透性的调控具有浓度依赖性与时空特异性, 在生理与病理状态下表现出保护和损伤的双重效应。

2.3.1 生理效应

正常生理状况下,低浓度的 NO 主要由 eNOS 和 nNOS 生成,通过激活 sGC-cGMP 信号通路维持 BBB 的动态平衡。该通路保护 BBB 的具体表现为:NO 能促进血管舒张、抑制血小板聚集,并通过调节紧密连接蛋白(如 ZO-1 和 claudin-5)的磷酸化与锚定作用来增强内皮细胞连接性,从而维持 BBB 的完整性。宋文婷等^[21]发现他们在 SD 大鼠脑缺血再灌注模型中应用红景天苷能通过提高 NO 水平并上调紧密连接蛋白表达,最终显著减轻 BBB 的破坏。此外,以药物干预维持 eNOS 表达,旨在通过促进脑血管扩张并恢复血流,进而增强脑内废物清除率,最终达到减少 BBB 损伤和强化神经保护功能的目的^[22,23]。但另一些研究则发现生理浓度下的 NO 可能轻微增加 BBB 通透性^[24],这种与上述描述看似矛盾的结论,实际上可能源于多种实验条件、模型选择、NO 浓度定义以及下游信号通路激活方式的差异。如在研究过程中研究者可能使用的 NO 供体种类、浓度范围以及给药方式不同,导致实际作用于 BBB 的 NO 浓度和持续时间有所区别。例如,YAMAUCHI 等^[25]研究发现组胺(20~100 $\mu\text{mol/L}$)可以诱导 MBEC4 细胞产生 NO(约 1.5~7 $\mu\text{mol/L}$),并且 NO 溶液(14 和 28 $\mu\text{mol/L}$)能剂量依赖性地增加 MBEC4 细胞的荧光素钠通透系数和罗丹明 123 细胞积累。这表明,即使在相对较低浓度范围(μmol)内,NO 也能对 BBB 通透性产生影响。

2.3.2 病理效应

病理状态下,NO 浓度异常会破坏 BBB 的完整性。炎症、缺血、神经退行性疾病等病理因素常引起 iNOS 过度活化,过度生成 NO 损害 BBB 功能。例如,高浓度的 erastin 通过使 iNOS 的过度激活,产生过量的 NO 进而抑制 P-糖蛋白活性并加剧氧化应激^[26]。类似地,在 AD 中, β -淀粉样蛋白沉积通过上调 NOS(特别是 iNOS)的活性会导致生成过量的 NO 与 O_2^- 反应生成 ONOO^- ,进而造成氧化应激与神经毒性。 ONOO^- 能破坏 BBB 内皮细胞的紧密连接蛋白,同时刺激炎症介质释放,最终形成一个驱动疾病恶化的正反馈循环^[27]。此外,在癫痫等病理模型中,NO 经 nNOS 过度产生引发内质网应激和线粒体功能障碍,来

加剧神经元损伤并间接影响 BBB 的稳定性。NO 不足也被证实可以引起继发性损伤,在血管性痴呆(vascular dementia, VD)晚期 NO 的含量显著降低,通过抑制 NO-sGC-cGMP 途径导致氧化应激、神经炎症和内质网应激的加剧,破坏 BBB 功能并加速认知能力的衰退^[20]。病理情况中无论 NO 浓度的异常增多或降低,它都可能会影响到 BBB 的完整性,进而影响相应的功能。

3 NO 在 BBB 相关疾病中的作用

3.1 NO 与脑缺血再灌注损伤

在脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)大鼠大脑动脉阻塞模型中,NO 发挥着复杂的时空依赖性双向调节特性,其效应与 NOS 亚型、浓度和作用时间密切相关^[28]。首先,NO 在生理浓度下通常被认为是具有保护作用的分子。它通过激活鸟苷酸环化酶(GC)促进血管舒张,从而增加血流量,改善组织灌注。在缺血前或缺血早期阶段(通常 $\leq 6\text{ h}$),eNOS 催化生成 NO,激活 NO-sGC-cGMP 信号通路来促进脑血管的扩张,抑制血小板聚集,从而改善脑微循环灌注,减轻组织缺氧状态和 ATP 消耗;同时通过维持 ZO-1、occludin 等紧密连接蛋白磷酸化来维持 BBB 的结构稳定。然而,在 CIRI 的病理条件下,NO 的产生模式和浓度发生显著变化,可能导致其由保护性向损伤性的转变。随后的再灌注晚期阶段(通常 $\geq 24\text{ h}$),iNOS 在促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$)的刺激下被过度地激活表达,会导致 NO 过度释放^[29]。过量 NO 会迅速与 O_2^- 发生反应,生成具有高度细胞毒性的 ONOO^- ,诱发包括脂质过氧化、线粒体复合物 I 的抑制以及 DNA 链断裂等一系列有害的生物化学反应^[30]。 ONOO^- 能够硝化紧密连接蛋白的酪氨酸残基,破坏残基与细胞骨架蛋白(如 F-肌动蛋白)的相互作用,从而加剧 BBB 的损伤。

如何精确控制 NO 的浓度和释放时机,使其发挥保护作用,同时避免过量 NO 造成的损伤是 CIRI 治疗中的一大难题。研究者尝试联合使用 iNOS 抑制剂(如氨基胍)与抗氧化剂(如依达拉奉)以减轻 ONOO^- 毒性来更好地干预 NO 在 CIRI 中的复杂作用。此外,基于纳米颗粒递送的 eNOS 激活剂(如 AVE3085)和基因编辑技术(如

CRISPR-Cas9 介导的 iNOS 敲低) 的开发, 为精确调控 NO 的时空分布和浓度提供了新的可能性^[31]。其他分子在 NO 调控中的作用亦是研究焦点, 例如, 针对毛蕊花苷 (calycosin-7-o- β -d-glucoside) 的研究表明其治疗机制旨在调控 NO/caveolin-1/基质金属蛋白酶通路, 且该途径能在实验性 CIRC 中保护 BBB 完整性^[32]。药物人参皂苷可通过 PI3K/Akt-eNOS 通路抑制炎症反应和氧化应激, 对脑缺血模型有潜在神经保护作用^[33]。当发生 CIRC 时, G 蛋白偶联受体和蛋白酪氨酸激酶被激活, 进而激活 PI3K; PI3K 将 PIP2 转化为 PIP3, 并激活 Akt; 活化的 Akt 可以向上游调节 Nrf2, 促进抗氧化酶的表达, 从而对抗氧化应激; 并且活化的 Akt 还可以磷酸化并激活 eNOS, 产生 NO^[34]。这些研究从不同方面着手提供了基于 NO 调控的新策略, 特别是在小鼠、大鼠和细胞模型中取得了显著成果, 为精准干预 CIRC 提供了新方向。

总而言之, NO 和其代谢产物在 CIRC 和 BBB 功能障碍的病理生理过程中具有举足轻重的作用。深入理解其精确机制, 并开发特异性地调节 NO 信号通路或清除其有害代谢产物的治疗策略, 对于改善 CIRC 患者的预后具有重要意义。

3.2 NO 与神经退行性疾病

BBB 具有高度选择性的通透性, 严格控制着血液与脑组织之间的物质交换。它的损伤可由多种因素导致, 包括氧化应激、炎症反应、遗传因素等。在神经退行性疾病中, 这些因素常常相互作用, 形成恶性循环, 加速 BBB 的破坏^[35]。如 AD、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等, 这类神经退行性疾病是具有脑细胞结构和功能进行性退化的特点的一组异质性疾病^[36]。它们的 BBB 损伤的特点可能有所不同, 但 NO 可在这些病理生理状态下发挥复杂多效作用:

3.2.1 AD

AD 中, A β 在血管壁上的沉积是 BBB 损伤的重要原因^[37]。此外, 载脂蛋白 E 与 A β 的相互作用也可能影响 BBB 的功能^[38]。NO 过量生成与 β -淀粉样蛋白蓄积相关, 且 NO 可能通过提高神经元兴奋性加剧 β -淀粉样蛋白毒性, 导致神经元和突触功能损害^[39]。研究发现, NO 通过激活环磷

酸鸟苷信号通路, 影响神经元的存活。然而, 在 β -淀粉样蛋白聚集的情况下, NO 的过量产生可能引发氧化应激, 导致神经退行性病变, 加重 BBB 损伤并加速疾病进展。此外, BONOMI 等^[40]用 AD 患者与健康人员作对照实验揭示了 AD 病理, 通过 APOE 依赖性机制抑制脑内 nNOS 表达以及 NO 信号紊乱可能介导 BBB 功能障碍及神经炎症放大, 加速神经退行性病变。临床研究集中在 NO 信号通路干预上, 几种针对 NO 通路的临床试验已经开展。NO 供体药物 (如硝酸甘油) 通过扩张血管改善血液流动治疗心血管疾病, 但其在 AD 中的作用研究尚未定论仍需进一步验证。过量产生 NO 可能加剧神经退行性损伤, 因此, 当前的研究策略倾向于开发能调节 NO 生成、减轻其有害效应的药物。

3.2.2 PD

PD 是一种以多巴胺能神经元进行性死亡为主要特征的神经退行性疾病^[36]。NO 在黑质多巴胺能神经元退行中具双重性作用: 既可通过血管扩张和抑制氧化损伤保护神经元, 也可通过与 O₂⁻, 加剧氧化应激导致神经炎症和神经元损伤并造成 BBB 损伤。它似乎还通过一种常见的毒性途径参与多巴胺代谢, 该途径涉及线粒体功能受损、氮氧化应激和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭, 并且可能在这种疾病中发挥作用, 最终引发所观察到的神经退行性病变^[41]。针对这些调控网络的干预策略, 当前研究聚焦于双重调节模式的开发: 通过外源性 NO 供体增强生理性信号, 或采用选择性抑制剂阻断病理性生成通路。在临床 PD 治疗研究中, 硝普钠等 NO 供体已进入 II 期试验阶段, 通过激活 sGC-cGMP 通路 (cGMP 水平提升几倍) 改善运动迟滞症状^[42]。特异性 iNOS 抑制剂 (如 GW274150) 在 MPTP 诱导的 PD 模型中也展现出神经保护作用^[43]。另外, 纳米技术的发展应用为 NO 的靶向转运提供了一种思路, 研究人员正在探索如何将 NO 供体利用纳米颗粒精准输送至大脑的特定区域从而缓解症状^[44]。

3.2.3 HD

HD 属于典型的常染色体显性遗传性神经退行性病变, 以进行性舞蹈样不自主运动及认知功能进行性衰退作为其临床特征表现^[45]。BBB 的

功能是维持中枢神经系统的稳态,防止有害物质进入脑组织。研究表明,BBB 的破坏是 HD 早期存在危害之一。在 HD 中,BBB 的完整性受到损害会导致脑微环境改变,包括氧化应激、炎症和免疫细胞激活等^[46]。而通过免疫组织化学结合电生理学方法,在 HD 患者死后脑组织中发现 NO 介导的谷氨酸能信号异常激活损伤纹状体中型多棘神经元^[47]。具体而言,NO 通过促进 NMDA 受体过度激活(Ca^{2+} 内流量增加),导致线粒体钙超载及自由基瀑布式释放,最终诱发神经元兴奋性毒性死亡^[48]。目前 NO 的治疗策略仍处于实验阶段,以 NOS 抑制剂和 NO 供体调节 NO 水平为主。由于 NO 在不同的病理状态下作用复杂,未来的治疗方案可能需要个体实际情况调整以达到最大化疗效并减少副作用^[48]。

综上所述,NO 在神经退行性疾病中的作用存在差异性,这是由于疾病各自独特的病理生理学特征所决定的,包括 ROS 的产生和代谢、特定神经元的易感性、细胞信号通路的变化以及 BBB 功能障碍的程度和机制,理解这些差异对于开发针对性的治疗策略至关重要。

3.3 NO 与脑肿瘤

BBB 是化疗药物无法进入脑组织的主要原因,也是导致治疗效果不佳及肿瘤产生耐药性的关键因素之一。在脑肿瘤环境中,血脑屏障会发生显著改变,形成血脑肿瘤屏障(blood-tumor barrier, BTB),其通透性具有异质性^[49]。部分区域的 BTB 通透性增加,理论上可以促进药物渗透,但这种增加往往不足以实现有效的药物递送,且肿瘤内部的高压和药物泵(如 P-gp)的存在进一步阻碍了药物进入^[50]。正常的神经血管单元与受损的神经血管单元在分子通透性、紧密连接和转运蛋白表达上存在显著差异。正常 BBB 对 >0.5 kDa 的分子几乎完全阻隔,对 <0.5 kDa 的分子也有 98% 的阻隔率,而 BTB 的完整性降低,允许小分子和大分子运输^[51]。此外, MMP-9 的表达上调可降解 BBB 的 ECM,进一步导致通透性增加^[52]。

因此,若要利用 NO 调控 BBB 通透性辅助脑肿瘤化疗,就要精准控制 NO 的生成和作用。例如,开发能靶向肿瘤局部,并在肿瘤微环境中受控释放 NO 的纳米药物递送系统可能是一种可行

策略。纳米颗粒如介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)、氧化锰掺杂介孔二氧化硅纳米颗粒(manganese-doped mesoporous silica nanoparticles, MMSN),可通过表面修饰(如红细胞膜和 T7 肽、血浆活性成分)实现脑肿瘤靶向,并能携带化疗药物(如阿霉素 DOX 或紫杉醇 PTX)穿过 BBB,在肿瘤部位实现 pH 响应性释放,并诱导肿瘤细胞凋亡^[53]。此外,一些纳米颗粒还可抑制 P-gp 外排泵的活性,进一步提高药物疗效。由于 NO 会影响肿瘤免疫逃逸和细胞凋亡,在开展脑肿瘤治疗时,需把 NO 在其中的应用和 BBB 通透性调控结合起来。例如,NO 可以诱导肿瘤细胞凋亡,并影响肿瘤免疫微环境,纳米载体递送的阿霉素可以促进 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化,增强抗肿瘤免疫反应^[54]。如果 NO 的释放能够同时增强 BBB 通透性,则可以更有效地将免疫调节剂和化疗药物递送到肿瘤部位,协同发挥抗肿瘤作用。

总而言之,将 NO 在肿瘤免疫逃逸和细胞凋亡中的作用,与 BBB 通透性调控机制相结合,是脑肿瘤治疗的重要研究方向。未来研究应着重于开发能够精准控制 NO 释放、协同调控 BBB 通透性和有效递送化疗药物及免疫调节剂的纳米系统,以克服 BBB 障碍,提高脑肿瘤治疗的疗效

4 NO 调控 BBB 的治疗潜力

4.1 NO 作为治疗靶点

NO 作为一种多效应分子,在神经退行性疾病的病理生理学过程中发挥着复杂的双重作用,是一个极具潜力的治疗靶点。一方面,NO 在炎症信号的刺激下会过量产生,而这种情况与神经退行性疾病中出现的神经毒性密切相关^[9]。在这种情况下,抑制 NO 的过度生成可能具有治疗意义,例如,在神经退行性疾病和中枢神经系统损伤等病理状况下, iNOS 是炎症和氧化应激的关键介导因子,其产生的过量 NO 会导致细胞损伤^[55]。因此,开发选择性诱导型的一氧化氮合酶抑制剂以减少 NO 过度生成,可作为一种潜在的神经保护策略^[56]。另一方面,NO 在维持脑血管功能和神经元存活方面也起着关键作用。由 eNOS 产生的 NO 是调节脑血流量的关键信号分子,对于脑血管疾病的防治至关重要。在某些神

经退行性疾病中, NO 信号通路受损可能导致 CBF 减少和神经功能障碍^[57]。因此, 提高 NO 的生物利用度或恢复 NO 信号通路的功能, 在神经退行性疾病中可能具有治疗潜力。例如, 使用 NO 供体增加 NO 浓度以改善脑血流量, 或者通过光生物调节刺激 eNOS 的活性来提高 NO 的生物利用度, 都是可行的治疗方法^[58]。此外, 靶向 NO 信号通路的下游分子(如可溶性鸟苷酸环化酶), 也可能为治疗神经退行性疾病提供新的途径^[57]。

4.2 NO 与药物递送

BBB 严格限制了大多数治疗药物进入中枢神经系统(central nervous system, CNS), 这是神经系统疾病治疗中的一大难题。NO 可以通过多种机制调节 BBB 的通透性, 从而影响药物递送效率, 开发能够有效穿透 BBB 的 NO 调节剂, 或者使用纳米技术等手段将药物递送至大脑, 是该领域的一个关键研究方向^[44]。

研究表明, 使用 NO 供体可以增强药物向脑部的递送, NO 供体释放 NO 扩张脑血管, 增加血流量, 从而增强药物向肿瘤或其他病变部位的递送^[59]。此外, NO 还可以通过影响细胞间连接来直接调节 BBB 的通透性。例如, 在脑肿瘤模型中, 将 NO 供体与化疗药物结合可以提高化疗的治疗效果^[60]。具体来说, 已有研究对短效 NO 供体 PROLI/NO 调节 BBB 完整性以及血流量的能力进行了探究。在脑肿瘤模型中, 通过颈动脉输注缓激肽、NO 供体、可溶性鸟苷酸环化酶或钙依赖性钾通道激动剂可以增强药物向脑肿瘤的递送^[61]。此外, NO 前药 JS-K, 可通过脂质体递送系统(S1P/JS-K/Lipo)递送至胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)肿瘤处, 从而靶向 GBM 血管系统, 并主动增强 BBTB 的通透性^[62]。上述研究表明, NO 供体不仅能促进药物递送, 还有助于提高药物的治疗效果。

纳米技术也为克服 BBB 对药物递送造成的障碍提供了一种具有前景的策略, 因此受到广泛关注。通过将 NO 相关的分子整合到纳米载体中, 可以实现更精确有效的药物递送, 例如, 负载有 S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO, 一种 NO 供体)的介孔硅包覆的上转换纳米粒子(upconversion nanoparticles, UCNPs), 经过红细胞膜修饰后可以靶向脑部, 为 PD 的治疗提

供了潜在方案^[63]。纳米技术在脑部疾病治疗中的临床应用仍处于早期阶段, 但已有一些临床试验正在进行中。例如, 一些研究正在评估使用纳米载体递送化疗药物或基因治疗药物治疗多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)患者的安全性和有效性^[64-66]。此外, 聚焦超声联合微泡技术也被用于暂时打开 BBB, 以提高纳米载体的递送效率^[67]。NO 在纳米药物递送中的应用前景广阔, 在靶向治疗方面的优势尤为突出。

4.3 NO 与药物递送的挑战与前景

尽管 NO 递送体系在神经疾病治疗领域展现独特优势, 但其临床应用仍面临多重技术瓶颈。该分子极短的半衰期(约 2~30 s)及高反应活性, 导致现有递送系统难以实现时空特异性的精准调控, 并且 NO 的释放可能会对机体产生一些不良反应, 例如引起局部炎症或氧化应激等。因此, 未来需要进一步研究如何提高 NO 的稳定性、选择性释放以及如何与其他药物递送技术相结合, 以期更好地发挥 NO 的潜力, 为神经系统疾病的治疗提供更有力的支持。

5 小结与展望

NO 作为多效性信号分子, 通过调节血管张力、细胞间连接以及内皮功能维持 BBB 动态平衡, 并在病理状态下促进药物或基因的跨屏障运输。尽管已有诸多研究, NO 作用的浓度依赖性、时间窗口及疾病特异性机制仍不明确。未来研究应聚焦于 NO 调控的精细机制与靶向调节策略, 结合成像技术与药物递送系统, 开发可控释放的 NO 供体或 NOS 类抑制剂, 以实现 BBB 功能的精准干预。NO 作为治疗靶点兼具挑战与潜力, 值得深入探索。

参考文献:

- [1] XU W, ERZURUM S C. Endothelial cell energy metabolism, proliferation, and apoptosis in pulmonary hypertension [J]. Compr Physiol, 2011, 1(1): 357-372.
- [2] ZHOU L, ZHU D Y. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications [J]. Nitric Oxide, 2009, 20(4): 223-230.
- [3] SERRELI G, DEIANA M. Role of dietary polyphenols in the activity and expression of nitric oxide synthases: a review [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 147.

- [4] AKTAN F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation [J]. *Life Sci*, 2004, 75(6): 639–653.
- [5] CARROLL J, RAO R, STEINHORN R H. Targeted therapies for neonatal pulmonary hypertension: beyond nitric oxide [J]. *Clin Perinatol*, 2024, 51(1): 113–126.
- [6] OH Y J, YON D K, CHOI Y S, et al. Induction of nitric oxide and its role in facial nerve regeneration according to the method of facial nerve injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(6): 741.
- [7] SIERVO M, BABATEEN A, ALHARBI M, et al. Dietary nitrate and brain health. Too much ado about nothing or a solution for dementia prevention [J]. *Br J Nutr*, 2022, 128(6): 1130–1136.
- [8] KHAN M, DHAMMU T S, SAKAKIMA H, et al. The inhibitory effect of S-nitrosoglutathione on blood-brain barrier disruption and peroxynitrite formation in a rat model of experimental stroke [J]. *J Neurochem*, 2012, 123 (Suppl 2): 86–97.
- [9] TAO R R, JI Y L, LU Y M, et al. Targeting nitrosative stress for neurovascular protection: new implications in brain diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(2): 272–284.
- [10] MAO X W, PECAUT M J, STANBOULY S, et al. Oxidative stress, neuroinflammation, and the blood-brain barrier biomarkers on the brain response to spaceflight [J]. *Life Sci Space Res*, 2024, 43: 22–28.
- [11] LOCHHEAD J J, RONALDSON P T, DAVIS T P. The role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption during ischemic stroke: antioxidants in clinical trials [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 228: 116186.
- [12] ZHAO Z, SHAN X, ZHANG H, et al. Nitric oxide-driven nanotherapeutics for cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2023, 362: 151–169.
- [13] CARLSTRÖM M, WEITZBERG E, LUNDBERG J O. Nitric oxide signaling and regulation in the cardiovascular system: recent advances [J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(6): 1038–1062.
- [14] LINCOLN T M, DEY N, SELLAK H. Invited review: cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2001, 91(3): 1421–1430.
- [15] FAVOINO E, PRETE M, LIAKOULI V, et al. Idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (PAH): Similarities, differences and the role of autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(4): 103514.
- [16] GAO J Q, WANG P, YAN J W, et al. Shear stress rescued the neuronal impairment induced by global cerebral ischemia reperfusion via activating PECAM-1-ENOS-NO pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 631286.
- [17] 程舒芬, 邓莉, 嵇富海. 术后认知功能障碍与中枢神经系统炎症的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(6): 633–637.
- CHENG S F, DENG L, JI F H. Research progress of postoperative cognitive dysfunction and inflammation of central nervous system [J]. *Jiangsu Med J*, 2022, 48(6): 633–637.
- [18] WANG L, LU D, WANG X, et al. The effects of nitric oxide in Alzheimer's disease [J]. *Med Gas Res*, 2024, 14(4): 186–191.
- [19] WANG Q, DENG Y, HUANG L, et al. Hypertonic saline downregulates endothelial cell-derived VEGF expression and reduces blood-brain barrier permeability induced by cerebral ischaemia via the VEGFR2/ENOS pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 1078–1090.
- [20] ZHANG X, CHEN Z, XIONG Y, et al. The emerging role of nitric oxide in the synaptic dysfunction of vascular dementia [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(2): 402–415.
- [21] 宋文婷, 曹慧, 张业昊, 等. 红景天苷对脑缺血再灌注模型大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5284–5291.
- SONG W T, CAO H, ZHANG Y H, et al. Protection of salidroside on endothelial cell barrier in cerebral ischemia-reperfusion model rats [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(19): 5284–5291.
- [22] CHENG Y, MA X, BELFIELD K D, et al. Biphasic effects of ethanol exposure on waste metabolites clearance in the CNS [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(8): 3953–3967.
- [23] ASANO T, XUAN M, IWATA N, et al. Involvement of the restoration of cerebral blood flow and maintenance of *ENOS* expression in the prophylactic protective effect of the novel ferulic acid derivative FAD012 against ischemia/reperfusion injuries in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9663.
- [24] HASARMEH M, ITZIK A, WEIDENFELD J, et al. Modulation of hyperosmotic and immune-induced disruption of the blood-brain barrier by the nitric oxide system [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(1): 1–7.
- [25] YAMAUCHI A, DOHGU S, NISHIOKU T, et al. An inhibitory role of nitric oxide in the dynamic regulation of the blood-brain barrier function [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2007, 27(3): 263–270.
- [26] BROWN S M, SINHA B K, CANNON R E. A role for iNOS in erastin mediated reduction of P-glycoprotein transport activity [J]. *Cancers*, 2024, 16(9): 1733.
- [27] 甘小葵, 宋校伟, 孟帆, 等. 神经元型一氧化氮合酶在脑功能性疾病中的研究进展 [J]. *临床神经外科杂志*, 2024, 21(4): 448–451.

- GAN X K, SONG X W, MENG F, et al. Research progress of neuronal nitric oxide synthase in brain functional diseases [J]. *J Clin Neurosurg*, 2024, 21(4): 448–451.
- [28] WANG Y, HONG F, YANG S. Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4243.
- [29] YANG N, YANG X, FANG Y, et al. Nitric oxide promotes cerebral ischemia/reperfusion injury through upregulating hypoxia-inducible factor1- α -associated inflammation and apoptosis in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 795: 137034.
- [30] FENG J, CHEN X, LU S, et al. Naringin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibiting peroxynitrite-mediated mitophagy activation [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(12): 9029–9042.
- [31] WU L, XIONG X, WU X, et al. Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 28.
- [32] ZHENG T, JIANG T, MA H, et al. Targeting PI3K/Akt in cerebral ischemia reperfusion injury alleviation: from signaling networks to targeted therapy [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 7930–7949.
- [33] LI Z, LI Y, LIU C, et al. Research progress of the mechanisms and applications of ginsenosides in promoting bone formation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155604.
- [34] MOGI M. Effect of adrenomedullin on obesity-related hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(8): 2221–2222.
- [35] KIM S, JUNG U J, KIM S R. Role of oxidative stress in blood-brain barrier disruption and neurodegenerative diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(12): 1462.
- [36] KUMARI N, DARAM N, ALAM M S, et al. Rationalizing the use of polyphenol nano-formulations in the therapy of neurodegenerative diseases [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(10): 966–976.
- [37] BASHIR S, AIMAN A, SHAHID M, et al. Amyloid-induced neurodegeneration: a comprehensive review through aggregomics perception of proteins in health and pathology [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 96: 102276.
- [38] HANSEN S B, WANG H. The shared role of cholesterol in neuronal and peripheral inflammation [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108486.
- [39] PETROVSKAYA A V, TVERSKOI A M, BARYKIN E P, et al. Distinct effects of beta-amyloid, its isomerized and phosphorylated forms on the redox status and mitochondrial functioning of the blood-brain barrier endothelium [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 183.
- [40] BONOMI C G, MARTORANA A, FIORELLI D, et al. Constitutive NOS production is modulated by Alzheimer's disease pathology depending on APOE genotype [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3725.
- [41] NUNES C, LARANJINHA J. Nitric oxide and dopamine metabolism converge via mitochondrial dysfunction in the mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 704: 108877.
- [42] ZHU W, NEUWIRTH L S, CADET P. Regulation of the endogenous opiate signaling pathway against oxidative stress and inflammation: a considerable approach for exploring preclinical treatment of Parkinson's disease [J]. *Pharmacology*, 2023, 108(6): 550–564.
- [43] BROOM L, MARINOVA-MUTAFCHIEVA L, SADEGHIAN M, et al. Neuroprotection by the selective iNOS inhibitor GW274150 in a model of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(5): 633–640.
- [44] HUANG Z, HU B, XIANG B, et al. Biomimetic biomembrane encapsulation and targeted delivery of a nitric oxide release platform for therapy of Parkinson's disease [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(5): 2545–2557.
- [45] TALUKDER P, JANA A, DHAR S, et al. Huntington's chorea-a rare neurodegenerative autosomal dominant disease: insight into molecular genetics, prognosis and diagnosis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2021, 193(8): 2634–2648.
- [46] YU S, CHEN X, YANG T, et al. Revealing the mechanisms of blood-brain barrier in chronic neurodegenerative disease: an opportunity for therapeutic intervention [J]. *Rev Neurosci*, 2024, 35(8): 895–916.
- [47] ESTRADA SÁNCHEZ A M, MEJÍA-TOIBER J, MASSIEU L. Excitotoxic neuronal death and the pathogenesis of Huntington's disease [J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(3): 265–276.
- [48] UPADHAYAY S, KUMAR P. Mitochondrial targeted antioxidants as potential therapy for Huntington's disease [J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(4): 693–713.
- [49] KAWAUCHI D, NARITA Y. The curse of blood-brain barrier and blood-tumor barrier in malignant brain tumor treatment [J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 30(7): 1276–1286.
- [50] LIAO J, FAN L, LI Y, et al. Recent advances in biomimetic nanodelivery systems: new brain-targeting strategies [J]. *J Control Release*, 2023, 358: 439–464.
- [51] WANG Q, XIN X, DAI Q, et al. Medulloblastoma targeted therapy: from signaling pathways heterogeneity and current treatment dilemma to the recent advances in development of therapeutic strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 250: 108527.
- [52] DANG Q, WU D, LI Y, et al. Walnut-derived peptides ameliorate D-galactose-induced memory impairments in a mouse model via inhibition of MMP-9-mediated blood-brain barrier disruption [J]. *Food Res Int*, 2022, 162 (Pt

- A): 112029.
- [53] LIU Y, YU S, JIANG X, et al. Functional paclitaxel-manganese-doped mesoporous silica nanoparticles for orthotopic brain glioma targeted therapy [J]. *Mater Des*, 2024, 238: 112715.
- [54] JI N, WANG F, WANG M, et al. Engineered bacterial extracellular vesicles for central nervous system diseases [J]. *J Control Release*, 2023, 364: 46–60.
- [55] BEHL T, RANA T, SEHGAL A, et al. Phytochemicals targeting nitric oxide signaling in neurodegenerative diseases [J]. *Nitric Oxide*, 2023, 130: 1–11.
- [56] ALSHEHRI B, VIJAYAKUMAR R, SENTHILKUMAR S, et al. Therapeutic potential of nitric oxide synthase inhibitor from natural sources for the treatment of ischemic stroke [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(2): 984–991.
- [57] CORREIA S S, IYENGAR R R, GERMANO P, et al. The CNS-penetrant soluble guanylate cyclase stimulator CY6463 reveals its therapeutic potential in neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656561.
- [58] YOKOMIZO S, ROESSING M, MORITA A, et al. Near-infrared II photobiomodulation augments nitric oxide bioavailability via phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *FASEB J*, 2022, 36(9): e22490.
- [59] LI Y, YOON B, DEY A, et al. Recent progress in nitric oxide-generating nanomedicine for cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2022, 52: 179–198.
- [60] LIU Y, WANG X, LI J, et al. Sphingosine 1-phosphate liposomes for targeted nitric oxide delivery to mediate anticancer effects against brain glioma tumors [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(30): e2101701.
- [61] DO H T, LI H, CHREIFI G, et al. Optimization of blood-brain barrier permeability with potent and selective human neuronal nitric oxide synthase inhibitors having a 2-aminopyridine scaffold [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(5): 2690–2707.
- [62] QIAO R, FU C, FORGHAM H, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles for brain imaging and drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197: 114822.
- [63] SHARMA H S, MURESANU D F, NOZARI A, et al. Neuroprotective effects of nanowired delivery of cerebrolysin with mesenchymal stem cells and monoclonal antibodies to neuronal nitric oxide synthase in brain pathology following Alzheimer's disease exacerbated by concussive head injury [J]. *Adv Neurobiol*, 2023, 32: 139–192.
- [64] HSU J F, CHU S M, LIAO C C, et al. Nanotechnology and nanocarrier-based drug delivery as the potential therapeutic strategy for glioblastoma multiforme: an update [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 195.
- [65] RAHMAN MA, JALOULI M, YADAB MK, et al. Progress in drug delivery systems based on nanoparticles for improved glioblastoma therapy: addressing challenges and investigating opportunities [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(4): 701.
- [66] KHAN S, HAIDER MF, RAB SO. Nanocarrier Strategies in glioblastoma: overcoming barriers to effective brain tumor therapy [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2025, 7(1): 40.
- [67] CHEN K T, HUANG C Y, PAI P C, et al. Focused ultrasound combined with radiotherapy for malignant brain tumor: a preclinical and clinical study [J]. *J Neurooncol*, 2023, 165(3): 535–545.

[收稿日期]2025-08-31