

· 精神分裂症专题 ·

一氧化氮合酶1受体蛋白与精神分裂症相关性的研究进展

韩玉烁 汤富年 栗克清 张云淑 张丽丽

071000 保定,河北大学第六临床医学院(韩玉烁); 063210 唐山,华北理工大学研究生院(汤富年); 071000 保定,河北省精神卫生中心 河北大学第六临床医学院(栗克清、张云淑、张丽丽)

通信作者: 栗克清, Email: like2125@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.006

【摘要】 精神分裂症是一组病因未明的慢性且严重的精神障碍,其病因学一直是精神医学的重点研究方向。一氧化氮合酶1受体蛋白(NOS1AP)是一种通过N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体/神经元型一氧化氮合酶(nNOS)途径调节神经元功能的衔接蛋白。近年来,越来越多的证据表明NOS1AP在精神分裂症的发生发展中具有一定的作用。本文通过综述NOS1AP与精神分裂症的关系及其在精神分裂症中发挥的作用机制,以期为进一步探讨NOS1AP在精神分裂症发生发展过程中的作用及精神分裂症患者的治疗提供思路。

【关键词】 精神分裂症; 一氧化氮合酶1受体蛋白; 神经元型一氧化氮合酶; 综述

基金项目: 2018年政府资助专科能力建设和专科带头人培养项目(361014)

Research progress on the correlation between NOS1AP and schizophrenia Han Yushuo, Tang Funian, Li Keqing, Zhang Yunshu, Zhang Lili

The Sixth Clinical Medical College of Hebei University, Baoding 071000, China(Han YS); Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China(Tang FN); Hebei Provincial Mental Health Center, The Sixth Clinical Medical College of Hebei University, Baoding 071000, China(Li KQ, Zhang YS, Zhang LL)

Corresponding author: Li Keqing, Email: like2125@sina.com

【Abstract】 Schizophrenia is a chronic and severe mental disorder with unknown etiology. The etiology of schizophrenia has always been a key research direction in psychiatry. Nitric oxide synthase 1 adaptor protein (NOS1AP) is an adaptor protein that regulates neuronal function through the N-methyl-D-aspartate-receptor NMDAR / neuronal nitric oxide synthase (nNOS) pathway. In recent years, more and more evidence has shown that NOS1AP plays a certain role in the occurrence and development of schizophrenia. This article reviews the correlation between NOS1AP and schizophrenia, as well as its mechanism in schizophrenia, in order to further explore the role of NOS1AP in the occurrence and development of schizophrenia and provide ideas for the treatment of schizophrenia patients.

【Key words】 Schizophrenia; NOS1AP; Neuronal nitric oxide synthase; Review

Fund program: The 2018 Government Funded Programs for the Development of Specialist Capacity and the Training for Specialist Leaders (361014)

精神分裂症是一组病因未明的精神疾病,多在青壮年亚急性或慢性起病,其发病机制迄今尚未完全阐明,临床多表现为症状各异的症状群^[1]。精神分裂症患者一般早期意识清楚,智能基本正常,但随着病程迁延,部分患者会出现认知功能的损害,最终出现精神残疾^[2]。

一氧化氮合酶1受体蛋白(nitric oxide synthase 1 adaptor protein, NOS1AP)基因于1998年首次在大

鼠大脑中被发现,可以编码神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的受体蛋白。突触或神经可塑性的变化与许多神经精神疾病有关,例如精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症和AD等^[3]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)产生的一种气态递质。研究表明气体神经递质,如硫化氢(H₂S)、NO和一氧化碳(CO)在维持突触可塑性以及恢复中枢神经系统

神经元结构的可塑性方面发挥重要作用^[4]。另外,研究发现精神分裂症易感基因位于含有 *NOS1AP* 的1号染色体区域,并且在精神分裂症患者死后的样本中可以观察到 *NOS1AP* 的表达增加^[5]。*NOS1AP* 与 nNOS 和突触蛋白结合,通过破坏 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体复合物的信号转导,导致该系统功能减退,而该系统已经被大量研究证明与精神分裂症的发生发展有关^[6]。因此,有理由推测 *NOS1AP* 可能与精神分裂症的发生、发展相关联,但目前国内外针对 *NOS1AP* 与精神分裂症之间相关机制的文献较少。本文通过对 *NOS1AP* 与 NOS-1 相互作用、介导的 NO 水平、Hippo 信号通路以及神经元发育等过程进行综述,分析 *NOS1AP* 的调控机制,以期了解精神分裂症的发病机制、临床诊断提供证据,也为干预治疗提供一定的理论依据。

一、*NOS1AP* 概述

NOS1AP 基因位于染色体 1q22, 在结构方面, *NOS1AP* 由其 N 端的磷酸酪氨酸(phospho-tyrosine binding, PTB) 结构域和其 C 端的 PDZ 配体序列组成^[5, 7]。*NOS1AP* 的 PDZ 配体序列可以与 NOS-1 的 PDZ 结构域结合,其中 NOS-1 是负责神经系统中 NO 合成的酶,其 PTB 结构域可以与各种突触蛋白相互结合发挥作用,并参与神经元细胞死亡和神经毒性过程^[8-9]。*NOS1AP* 通过与这些区域结合与 Dexas1(地塞米松诱导的 ras 蛋白 1) 激活、神经元 NO 产生、Hippo 通路信号传导和树突发育有关。

NMDA 是谷氨酸盐门控的钙离子通道,在神经系统发育、调控神经元与突触可塑性形成中至关重要,NMDA 受体功能的下降与精神分裂症的发生、发展密切相关^[10-11]。有观点认为, *NOS1AP* 是通过激活精神分裂症中的 NMDA 受体的低活性而起到神经保护作用或者引起神经系统兴奋^[12]。另外,过度表达的 *NOS1AP* 可通过影响 C 端的 PDZ 区域的活性改变树棘突的形态学,进而引起树棘突的发育异常,影响神经元的分化、迁移和成熟过程,从而与精神分裂症的发生有关^[13-14]。胡国芹等^[15]将 333 例早发性精神分裂症、491 例非早发性精神分裂症患者以及 901 名健康对照的 *NOS1AP* 基因阳性多态性位点变异引起的 RNA 和蛋白质的二级结构改变进行预测,发现 *NOS1AP* 的 *rs12742393* 位点 A 等位基因变异成 C 等位基因后,其 RNA 和蛋白质的二级结构发生改变,导致空间稳定性下降,从而与早发精神分裂症相关。尽管现在已经有观点认为 *NOS1AP* 是

精神分裂症的易感基因之一,但其在精神分裂症发生、发展中起到的作用仍存在一些矛盾和争议。因此,更加深入地分析 *NOS1AP* 调控的过程与机制可以更好地了解精神分裂症的发病机制。

二、*NOS1AP* 在精神分裂症发生发展中可能参与的调控机制

1. *NOS1AP* 与 NOS-1 相互作用: nNOS 又称 NOS-1, 对体内各种生理过程至关重要,包括调节神经元内 NO 的合成以及相应递质的合成与释放,影响突触可塑性、神经元兴奋性、大脑的学习和记忆等,从而对部分神经精神疾病的形成及发展产生影响^[7]。研究表明, NOS-1-NOS1AP 耦联的破坏可以减少啮齿动物的焦虑抑郁行为,氟西汀诱导的 5-HT 水平升高可以激活其受体,并通过影响 NOS-1-NOS1AP 的相互作用促使海马神经干细胞产生新的神经元,进而调节焦虑和抑郁行为^[16]。Candemir 等^[17]发现,破坏内侧前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC) 中 nNOS/*NOS1AP* 的相互作用会损害小鼠的社交识别和空间工作记忆,证明 *NOS1AP* 在 PFC 中的表达和活性可能在精神分裂症和其他精神障碍相关表型的出现中起关键作用。NOS-1 还可以被多种上游信号级联激活,具体而言, NOS-1 携带 PDZ 结构域,该结构域与突触后密度蛋白 -95(postsynaptic density-95, PSD-95) 以及 -93(PSD-93) 的 PDZ 区域相互作用,紧密结合在一起。既往有研究表明, NMDA 受体的 GluN2 亚基也可以与 PSD-95 的 PDZ 结构域结合, PSD-95 可以促使 NOS-1 与 NMDA 受体互相接近,通过 NOS-1/PSD-95/NMDA 受体复合物三者之间的相互作用使 NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流,一方面可能会影响 NOS-1 的生理完整性,继而反过来调节 NOS-1 的活性;另一方面 NOS-1 激活后会影响到 NO 的水平产生相应的影响^[18]。*NOS1AP* 被认为是 PSD-95/-93 的竞争体,其与 NOS-1 的相互作用可以直接与 NOS-1 和 PSD-93/-95 之间的相互作用竞争,从而改变 NOS-1 的亚细胞定位,允许 NOS-1 与其他蛋白质相互作用,减少 NOS-1 与 PSD-93/-95 的结合,进而调节神经发育和突触的可塑性,与精神分裂症的形成和发展密切相关^[19-20]。NMDAR 的激活还会增加 NOS-1 的活性,继而催化 L-精氨酸产生内源性 NO,增强神经元释放 NO 引起神经毒性作用;而 *NOS1AP* 通过引起 NMDA 受体的低活性发挥保护神经的作用^[10, 21]。但是也有观点指出,当 NMDA 受体高活性时, NOS-1/PSD-95/NMDA 受体复合物介导的信号可通过抑制 NOS-1 的功能调节 *NOS1AP* 的活性,表现为神经

保护或者与兴奋毒性相似的作用^[22]。目前,有相当多证据表明NMDA受体功能降低与精神分裂症的发生、发展密切相关,而NOS1AP可以破坏通过NMDA受体复合物的信号转导,导致NMDA受体功能减退^[23]。因此,有理由推测NOS1AP会通过破坏NMDA受体间相互作用对精神分裂症产生影响,但目前国内外相关研究还比较少,未来需要对这一方面高度关注与重视。此外,Kano等^[24]曾在1998年敲除小鼠体内*NOS-1*基因后,通过刺激小鼠的大脑发现谷氨酸和GABA释放显著减少。GABA作为成熟哺乳动物大脑中的主要抑制性神经递质,在维持神经系统的功能及稳定性中至关重要,体内GABA减少被认为是多种神经精神疾病的潜在致病机制,包括精神分裂症、孤独症谱系障碍等^[25-26]。有研究发现,由母体免疫激活诱导表现出精神分裂症相关行为小鼠的体内GABA传递减少^[27]。这一结论进一步证明了GABA与精神分裂症的病理机制密切相关。ErbB4是一种表皮生长因子受体家族的酪氨酸激酶受体,具有表皮生长因子结构域,神经调节蛋白1(neuregulin-1, NRG1)通过与其结合进而将该受体激活。NRG1-ErbB4信号转导通过调节GABA释放影响GABA活性^[28],在神经发育中起到关键作用,包括神经元迁移、神经分化、髓鞘以及突触和神经肌肉接头的形成^[29]。值得注意的是,既往研究指出ErbB4和NOS-1在小鼠海马体的一些GABA中间神经元中共同表达^[30]。由上述研究推论,NOS-1可能是ErbB4调节GABA神经元转导的一个下游靶点。Wan等^[31]对小鼠海马体获得的单细胞RNA进行测序,并在小鼠的海马体中进行了抗nNOS抗体的免疫染色,发现小鼠海马体中大多数ErbB4神经元表达nNOS,同时发现nNOS对GABA释放的调节与NRG1-ErbB4信号转导有关,表明ErbB4神经元中的nNOS的缺乏可能会降低GABA的释放,引起成年小鼠的精神分裂症相关行为缺陷,包括多动症、感觉运动门控受损以及工作记忆和社交互动不足,这一结果有助于未来更深入地去了解精神分裂症的病理生理机制。

2. NOS1AP调节NO水平: NO是具有双原子自由基的高效气体递质,由L-精氨酸通过NOS和诱导型NOS(inducible Nos, iNOS)转化为L-瓜氨酸而产生,可以通过被动扩散穿过细胞膜,在哺乳动物中枢和周围神经系统中具有重要功能^[10]。NO的多重生理作用和其生理屏障穿透性能够有效调节周围神经的炎症反应和氧化应激,促进神经血管化和神经

再生对接,从而加速神经再生过程^[31-32]。NOS1AP的PDZ区域可以通过调节NO与神经元靶细胞内的nNOS间的相互作用进而影响到NO的释放^[22]。研究表明,破坏PFC中的nNOS/NOS1AP相互作用会损害小鼠的社交识别和空间工作记忆^[17],而包括氯氮平、氟哌啶醇和利培酮在内的一些抗精神病药物可使PFC中的NO水平正常化,从而改善小鼠的精神分裂症相关行为缺陷^[33]。另外,NO可以作为突触的逆行信使,将信号从靶神经元传递回突触并维持突触可塑性^[34]。总而言之,NO与大脑中的许多过程有关,例如突触可塑性的维持和神经组织的发育在维持神经系统中正常神经元活动和功能中起到重要作用,而NOS1AP通过与其相互作用影响神经元的分化和成熟以及突触的可塑性,从而导致精神分裂症的发生。NO可以与谷胱甘肽以及氧进行反应,通过与靶蛋白竞争,从而与NOS1AP的N端PTB结构域绑定Dexras1的G蛋白反应,形成NOS-1、NOS1AP和Dexras1三元复合体,促使NOS-1将Dexras1亚硝酸化,抑制NMDA受体介导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化,进而实现对ERK信号的负向调控^[7, 35]。NO还参与一些神经递质的储存、摄取和释放,如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、GABA、牛磺酸和甘氨酸^[36]。体内NO的过量释放会导致活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)的产生,尤其是ONOO⁻,被认为是毒性最强的NO衍生物。该衍生物由含氮的氧化剂形成,可以通过影响线粒体功能和许多与神经元生理功能相关的蛋白质引起氧化应激反应^[37]。硝普钠作为NO供体可以调节NMDA-nNOS-cGMP通路,放大利培酮对PFC中多巴胺释放的刺激作用可能与缓解精神分裂症患者的认知障碍和阴性症状有关^[38]。另外,Mednova等^[39]对来自西伯利亚的489例精神分裂症患者进行研究,发现*NOS1AP*基因的多态性可能与精神分裂症患者代谢综合征有关,而NO水平的失衡在其中发挥重要作用。

3. NOS1AP与Hippo通路信号传导: 研究发现,精神分裂症患者的大脑区域常伴有细胞损伤以及凋亡的增加^[40],例如精神分裂症患者脑内往往伴有少突胶质细胞发育、分化及功能异常^[41]。此外,精神分裂症患者长期处于精神紧张的应激状态也会导致神经细胞凋亡速度加快。Hippo信号通路在调控细胞组织增殖、生长、凋亡、维持组织稳态以及再生修复等过程中均扮演重要角色^[42]。Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)作为一种转录共激活

因子,是Hippo信号通路的主要效应蛋白。Hippo-YAP信号传导级联反应最先在黑腹果蝇中发现^[43],由一系列的蛋白质激酶和相关的转录因子组成,其中YAP是该信号通路中的重要转录因子,通过转位至细胞核而被激活,介导下游基因转录并通过调节细胞增殖和细胞分化控制组织生长^[44-45]。Hippo信号通路可以通过控制YAP发生磷酸化,限制其出入细胞质,从而与TEAD转录因子结合后广泛参与细胞增殖与分化,发挥多种生物学作用^[46]。Scribble是一种多结构域极性蛋白,富含亮氨酸重复序列和PDZ结构域,通过这些结构,Scribble与其他蛋白质相互作用,在细胞极性、分化和迁移过程中至关重要^[47]。有研究发现,Scribble与NOS1AP直接相关,NOS1AP通过与Scribble结合形成NOS1AP-scribble-YAP三元复合物,影响YAP的磷酸化进而影响其生物学功能^[48];而NOS1AP的过表达会促进YAP和大肿瘤抑制激酶1(large tumor suppressor kinase 1, LATS1)发生磷酸化,使YAP被滞留在细胞质被蛋白酶水解而失活,从而导致YAP靶基因转录活性降低和细胞增殖受限^[49]。有研究发现,谷氨酰胺代谢反应受到YAP的调控,YAP可以直接增强谷氨酰胺合成酶的表达和活性提高谷氨酰胺的稳态水平^[50],进而引起谷氨酰胺代谢异常。上述证据表明,NOS1AP可能通过Hippo信号通路与Scribble蛋白影响YAP磷酸化过程,从而影响脑内谷氨酸水平以及神经细胞增殖和迁移,进而与精神分裂症相关联。但是目前国内针对Hippo信号通路的相关研究大多聚焦在神经退行性疾病及肿瘤方面,关于NOS1AP调控Hippo信号通路在精神分裂症中的研究较少,且缺乏以基础研究为依据的深层次机制探索,未来研究可以更深入探讨Hippo信号通路与精神分裂症发生发展之间的机制,这可能为精神分裂症的治疗开辟新的途径。

4. NOS1AP调控神经元发育过程:树突棘对于神经元中正确信号的整合与传导至关重要,树突形态的正常建立和维持的中断都会导致功能缺陷。PFC是负责高级皮质功能的区域,研究发现精神分裂症小鼠模型在PFC中表现出树突及树突棘形状和功能异常^[51]。Carrel等^[52]的团队对不同年龄的小鼠前脑(海马体和皮层)蛋白质提取物进行了蛋白质印迹分析,发现NOS1AP-L和NOS1AP-S可能在神经元发育中发挥重要作用;并且通过构建针对NOS1AP-L的shRNA发现,与shRNA结合的NOS1AP-L和初级及次级树突数量增加有关,表明

NOS1AP-L可能具有维持海马神经元中未成熟树突形态的作用。另外,在研究中通过使用NOS-1抑制剂发现阻断NOS-1活性并不能完全抑制NOS1AP-L的作用,但会引起NOS1AP-L诱导的初级树突数量减少的趋势变弱,由此推断NOS-1与NOS1AP相互作用可能是其调节树突形态与功能的机制之一。Fan等^[53]的研究发现,与对照组相比,敲除羧肽酶E(carboxypeptidase E, CPE)基因的模型小鼠出现海马体变性和神经的退行性变,从而导致海马功能(学习和记忆)受损。NOS1AP上的PTB结构域可以通过中间区域与CPE结合,从而在调节树突的形态以及海马功能方面发挥重要作用。既往大量研究表明,突触活动和树突棘密度降低是精神分裂症的病理特征,而丝状足样树突的数量增加可能指向脊柱连续性的中断或谷氨酸能神经递质的减少,这两者都是精神分裂症中观察到的重要病理生理特征。Candemir等^[13]通过构建多种表达NOS1AP不同亚型和缺失突变体的小鼠模型,发现NOS1AP亚型、NOS1AP缺失突变体和NOS-IN133的过表达均会导致小鼠树突棘形态的高度改变以及丝状足样树突数量的增加。另外,在发育过程中,神经元在大脑中的位置决定了大脑正常发挥功能所需的神经元回路以及信号通路。这个过程发生异常可能会导致认知障碍,并引起各种疾病^[54]。Freudenberg等^[55]的团队利用重组腺病毒在小鼠海马中过表达全长NOS1AP或NOS1AP羧基端从而构建NOS1AP过表达的小鼠模型,其研究在行为学方面发现背侧海马区NOS1AP过表达的小鼠会出现社交记忆和空间工作记忆能力的缺陷,而其他领域不受影响(如感觉运动门控、快感缺乏、空间参考记忆);在形态学方面发现海马区NOS1AP的过表达降低了树突棘密度,这与以往的相关研究一致。但是Zhu等^[56]也曾对小鼠进行研究,发现海马区过表达NOS1AP-L会增加体外NOS1AP-L/NOS-1复合物的数量,引起类似焦虑样行为,并破坏与NOS1AP C端区域(具有PDZ结合基序)之间的相互作用,进而产生类似焦虑的作用。Freudenberg等^[55]的研究发现,背侧海马区NOS1AP的过度表达并不影响小鼠的焦虑相关行为,这可能是由于脑内海马区域的特异性以及海马体沿背腹侧轴引起不同的作用结果导致。NOS1AP水平可以调节皮质神经元迁移,引起异常的神经元连接,进而导致精神分裂症的发生。有研究表明,NOS1AP过表达会破坏皮层发育过程中的神经元迁移,导致中间区细胞增多,皮层板细胞减少,并减少

树突的数量;反之,当NOS1AP表达减少时会使迁移增加,更多的细胞到达皮层板^[57]。另外,该研究还发现了NOS1AP与NOS-1相互作用所必需的PDZ结构域的缺失不会影响NOS1AP对皮质神经元迁向迁移的抑制作用,而对树突生成及形态有调节作用的CPE区域的过表达也不会对皮层神经元迁移产生任何影响,表明NOS1AP介导的树突生成调节与皮质神经元迁移可能是通过不同的机制发生^[57]。已有部分动物研究证明了NOS1AP基因的过表达可能会通过影响突触活动与树突棘密度等神经元发育过程与动物分裂样行为相关,但存在研究结果的不一致,上述结果的可靠性未来仍需更多的试验加以证实。

三、小结

综上所述,精神分裂症是一种高度遗传的多基因疾病,病因复杂多样,受到神经生物学、生物化学和遗传变异等多种因素共同作用。尽管目前国内已经有少数针对NOS1AP与精神分裂症之间的研究,但研究受到多种因素的影响,比如患者的年龄、性别、疾病的进展以及严重程度,甚至近年来研究发现童年时期的创伤应激通过影响NOS1AP的表达也会对精神分裂症的发生发展产生影响。另外,NOS1AP通过与NOS-1相互作用、调节NO水平、Hippo通路信号以及神经元发育等多个过程影响精神分裂症的发生和发展,导致研究的困难程度增加。NOS1AP与精神分裂症的发生发展密切相关,但目前无论是基础试验还是临床研究,对两者之间关系的探讨均较少,同时NOS1AP的作用在不同的研究之间具有不一致性。尽管已有研究证明了NOS1AP相关靶点的药物在精神分裂症治疗中具有较大的潜力,但针对NOS1AP相关靶点的药物在精神分裂症治疗中的研究屈指可数。未来需要更多的临床试验进一步对该基因进行研究,深入研究其中存在的相关信号通路,为改善精神分裂症患者的症状及预后方面提供治疗干预靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思与撰写为韩玉烁,文献收集与整理为韩玉烁、汤富年,论文修订为张云淑、张丽丽,栗克清审核

参 考 文 献

- [1] Jauhar S, Johnstone M, Mckenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.
- [2] Harvey PD, Isner EC. Cognition, social cognition, and functional capacity in early-onset schizophrenia[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2020, 29(1): 171-182. DOI: 10.1016/j.chc.2019.08.008.
- [3] Ruggiero RN, Rossignoli MT, Marques DB, et al. Neuromodulation of hippocampal-prefrontal cortical synaptic plasticity and functional connectivity: implications for neuropsychiatric disorders[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 732360. DOI: 10.3389/fncel.2021.732360.
- [4] Scarpellino G, Brunetti V, Berra-Romani R, et al. The unexpected role of the endothelial nitric oxide synthase at the neurovascular unit: beyond the regulation of cerebral blood flow[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 9071. DOI: 10.3390/ijms25169071.
- [5] Xie W, Xing N, Qu J, et al. The physiological function of nNOS-associated CAPON proteins and the roles of CAPON in diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15808. DOI: 10.3390/ijms242115808.
- [6] Mativ AB, Moskalenko SE, Sergeeva OS, et al. NOS1AP interacts with α -synuclein and aggregates in yeast and mammalian cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): e23169102. DOI: 10.3390/ijms23169102.
- [7] Cappelli S, Spalloni A, Feiguin F, et al. NOS1AP is a novel molecular target and critical factor in TDP-43 pathology[J]. Brain Commun, 2022, 4(5): eac242. DOI: 10.1093/braincomms/fcac242.
- [8] Freudenberg F, Althoff A, Reif A. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factor for psychiatric disorders[J]. Genes Brain Behav, 2015, 14(1): 46-63. DOI: 10.1111/gbb.12193.
- [9] Nasyrova RF, Moskalova PV, Vaiman EE, et al. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): e1604. DOI: 10.3390/ijms21051604.
- [10] Isomura Y, Ohno M, Sudo S, et al. Associations among plasma markers for N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction, redox dysregulation, and insufficient myelination in patients with schizophrenia[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e30193. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30193.
- [11] Okubo R, Okada M, Motomura E. Dysfunction of the NMDA receptor in the pathophysiology of schizophrenia and/or the pathomechanisms of treatment-resistant schizophrenia[J]. Biomolecules, 2024, 14(9): 1128. DOI: 10.3390/biom14091128.
- [12] Courtney MJ, Li LL, Lai YY. Mechanisms of NOS1AP action on NMDA receptor-nNOS signaling[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 252. DOI: 10.3389/fncel.2014.00252.
- [13] Candemir E, Kollert L, Weißflog L, et al. Interaction of NOS1AP with the NOS-I PDZ domain: Implications for schizophrenia-related alterations in dendritic morphology[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(4): 741-755. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.01.008.
- [14] Ni HY, Song YX, Lin YH, et al. Dissociating nNOS (neuronal nitric oxide synthase)-CAPON (carboxy-terminal postsynaptic density-95/discs large/zona occludens-1 ligand of nNOS) interaction promotes functional recovery after stroke via enhanced structural neuroplasticity[J]. Stroke, 2019, 50(3): 728-737. DOI: 10.1161/strokeaha.118.022647.
- [15] 胡国芹, 吕钦渝, 赵静, 等. NOS1AP基因非编码区位点多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(1): 29-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.01.005. Hu GQ, Lyu QY, Zhao J, et al. Association study of non-coding variant of NOS1AP gene with schizophrenia[J]. Journal of

- Shanghai Jiao Tong University (Medical Science), 2021, 41(1): 29-34.
- [16] Shi HJ, Wu DL, Chen R, et al. Requirement of hippocampal DG nNOS-CAPON dissociation for the anxiolytic and antidepressant effects of fluoxetine[J]. *Theranostics*, 2022, 12(8): 3656-3675. DOI: 10.7150/thno.70370.
- [17] Candemir E, Fattakhov N, Leary AO, et al. Disrupting the nNOS/NOS1AP interaction in the medial prefrontal cortex impairs social recognition and spatial working memory in mice[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, 67: 66-79. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.11.006.
- [18] Araki S, Osuka K, Takata T, et al. Coordination between calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and neuronal nitric oxide synthase in neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7997. DOI: 10.3390/ijms21217997.
- [19] Kourosch-Arami M, Hosseini N, Mohsenzadegan M, et al. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(6): 617-636. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0111.
- [20] Hossen E, Funahashi Y, Faruk MO, et al. Rho-kinase/ROCK phosphorylates PSD-93 downstream of NMDARs to orchestrate synaptic plasticity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 404. DOI: 10.3390/ijms24010404.
- [21] Stein IS, Park DK, Flores JC, et al. Molecular mechanisms of non-ionicotropic NMDA receptor signaling in dendritic spine shrinkage[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(19): 3741-3750. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0046-20.2020.
- [22] Iova OM, Marin GE, Lazar I, et al. Nitric oxide/nitric oxide synthase system in the pathogenesis of neurodegenerative disorders-an overview[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 753. DOI: 10.3390/antiox12030753.
- [23] Adell A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 947. DOI: 10.3390/biom10060947.
- [24] Kano T, Shimizu-Sasamata M, Huang PL, et al. Effects of nitric oxide synthase gene knockout on neurotransmitter release in vivo[J]. *Neuroscience*, 1998, 86(3): 695-699. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00179-1.
- [25] Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(1): 22-35. DOI: 10.1038/s41582-023-00904-0.
- [26] Wu T, Cai W, Chen X. Epigenetic regulation of neurotransmitter signaling in neurological disorders[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 184: 106232. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106232.
- [27] Xia Y, Zhang Z, Lin W, et al. Modulating microglia activation prevents maternal immune activation induced schizophrenia-relevant behavior phenotypes via arginase 1 in the dentate gyrus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(11): 1896-1908. DOI: 10.1038/s41386-020-0743-7.
- [28] Shi L, Bergson CM. Neuregulin 1: an intriguing therapeutic target for neurodevelopmental disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 190. DOI: 10.1038/s41398-020-00868-5.
- [29] Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ ErbB network: an emerging modulator of nervous system injury and repair[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 180: 101643. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101643.
- [30] Yau HJ, Wang HF, Lai C, et al. Neural development of the neuregulin receptor ErbB4 in the cerebral cortex and the hippocampus: preferential expression by interneurons tangentially migrating from the ganglionic eminences[J]. *Cereb Cortex*, 2003, 13(3): 252-264. DOI: 10.1093/cercor/13.3.252.
- [31] Wan C, Xia Y, Yan J, et al. nNOS in ErbB4-positive neurons regulates GABAergic transmission in mouse hippocampus[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 167. DOI: 10.1038/s41419-024-06557-1.
- [32] Jiang T, Wan G, Zhang H, et al. Probing protein dynamics in neuronal nitric oxide synthase by quantitative cross-linking mass spectrometry[J]. *Biochemistry*, 2023, 62(15): 2232-2237. DOI: 10.1021/acs.biochem.3c00245.
- [33] Morales-Medina JC, Aguilar-Alonso P, Di Cerbo A, et al. New insights on nitric oxide: focus on animal models of schizophrenia[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409: 113304. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113304.
- [34] Gao X, Jin B, Zhou X, et al. Recent advances in the application of gasotransmitters in spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 277. DOI: 10.1186/s12951-024-02523-3.
- [35] Fang M, Jaffrey SR, Sawa A, et al. Dexas1: a G protein specifically coupled to neuronal nitric oxide synthase via CAPON[J]. *Neuron*, 2000, 28(1): 183-193. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)00095-7.
- [36] Fu X, Lu H, Gao M, et al. Nitric oxide in the cardio-cerebrovascular system: Source, regulation and application [J]. *Nitric Oxide*, 2024, 152: 48-57. DOI: 10.1016/j.niox.2024.09.005.
- [37] Morris G, Gevezova M, Sarafian V, et al. Redox regulation of the immune response[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(10): 1079-1101. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0.
- [38] Titulaer J, Malmerfelt A, Marcus MM, et al. Enhancement of the antipsychotic effect of risperidone by sodium nitroprusside in rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(11): 1282-1287. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.08.302.
- [39] Mednova IA, Pozhidaev IV, Tiguntsev VV, et al. NOS1AP gene variants and their role in metabolic syndrome: a study of patients with schizophrenia[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 627. DOI: 10.3390/biomedicines12030627.
- [40] Wiesner D, Feldengut S, Woelfle S, et al. Neuropeptide FF (NPFF)-positive nerve cells of the human cerebral cortex and white matter in controls, selected neurodegenerative diseases, and schizophrenia[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 108. DOI: 10.1186/s40478-024-01792-1.
- [41] Yap CX, Vo DD, Heffel MG, et al. Brain cell-type shifts in Alzheimer's disease, autism, and schizophrenia interrogated using methylomics and genetics[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(21): eadn7655. DOI: 10.1126/sciadv.adn7655.
- [42] Koinis F, Chantzara E, Samarinas M, et al. Emerging role of YAP and the Hippo pathway in prostate cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2834. DOI: 10.3390/biomedicines10112834.
- [43] Justice RW, Zilian O, Woods DF, et al. The *Drosophila* tumor suppressor gene *warts* encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation [J]. *Genes Dev*, 1995, 9(5): 534-546. DOI: 10.1101/gad.9.5.534.

- [44] Zhu N, Yang R, Wang X, et al. The Hippo signaling pathway: from multiple signals to the hallmarks of cancers[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(6): 904-913. DOI: 10.3724/abbs.2023035.
- [45] Sadri F, Hosseini SF, Rezaei Z, et al. Hippo-YAP/TAZ signaling in breast cancer: reciprocal regulation of microRNAs and implications in precision medicine[J]. Genes Dis, 2024, 11(2): 760-771. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.01.017.
- [46] Zhang L, Yang YY, Xie L, et al. JCAD deficiency delayed liver regenerative repair through the Hippo-YAP signalling pathway[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(3): e1630. DOI: 10.1002/ctm2.1630.
- [47] Thü ring EM, Hartmann C, Maddumage JC, et al. Membrane recruitment of the polarity protein Scribble by the cell adhesion receptor TMIGD1 [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 702. DOI: 10.1038/s42003-023-05088-3.
- [48] Richier L, Williton K, Clattenburg L, et al. NOS1AP associates with Scribble and regulates dendritic spine development[J]. J Neurosci, 2010, 30(13): 4796-4805. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3726-09.2010.
- [49] Clattenburg L, Wigerius M, Qi J, et al. NOS1AP functionally associates with YAP to regulate Hippo signaling[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(13): 2265-2277. DOI: 10.1128/MCB.00062-15.
- [50] Cox AG, Hwang KL, Brown KK, et al. Yap reprograms glutamine metabolism to increase nucleotide biosynthesis and enable liver growth[J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(8): 886-896. DOI: 10.1038/ncb3389.
- [51] Comer AL, Jinadasa T, Sriram B, et al. Increased expression of schizophrenia-associated gene C4 leads to hypoconnectivity of prefrontal cortex and reduced social interaction[J]. PLoS Biol, 2020, 18(1): e3000604. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000604.
- [52] Carrel D, Du Y, Komlos D, et al. NOS1AP regulates dendrite patterning of hippocampal neurons through a carboxypeptidase E-mediated pathway[J]. J Neurosci, 2009, 29(25): 8248-8258. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5287-08.2009.
- [53] Fan FC, Du Y, Zheng WH, et al. Carboxypeptidase E conditional knockout mice exhibit learning and memory deficits and neurodegeneration[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 135. DOI: 10.1038/s41398-023-02429-y.
- [54] Goo BS, Mun DJ, Kim S, et al. Schizophrenia-associated mitotic arrest deficient-1 (MAD1) regulates the polarity of migrating neurons in the developing neocortex[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(2): 856-870. DOI: 10.1038/s41380-022-01856-5.
- [55] Freudenberg F, Candemir E, Chen X, et al. Hippocampal overexpression of NOS1AP promotes endophenotypes related to mental disorders[J]. EBioMedicine, 2021, 71: e103565. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103565.
- [56] 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): 1050-1054. DOI: 10.1038/nm.3644.
- [57] Carrel D, Hernandez K, Kwon M, et al. Nitric oxide synthase 1 adaptor protein, a protein implicated in schizophrenia, controls radial migration of cortical neurons[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(11): 969-978. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.016.

(收稿日期: 2024-07-29)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部