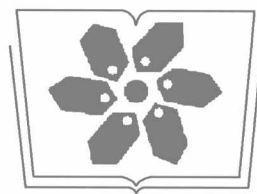


一氧化氮自由基

赵保路 编著



科学出版社
www.sciencep.com



中国科学院科学出版基金资助出版

一氧化氮自由基

赵保路 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书着重从自由基的角度论述了一氧化氮的性质和特点,系统地阐述一氧化氮自由基的一些基本理论、概念及研究结果。内容包括一氧化氮自由基的物理化学性质,一氧化氮自由基的产生和一氧化氮自由基的检测技术,一氧化氮自由基作为内皮细胞松弛因子、神经信号传导的逆信使和细胞免疫杀伤武器等的重要生物功能。本书探讨了一氧化氮和一些重大疾病如心脏病、神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病)、脑卒中等疾病的关系,对一氧化氮自由基在植物抗感病反应中的作用机理进行了探讨和介绍。

本书可供自由基、生物、化学和医学专业的广大科研工作者及有关专业的大专院校师生阅读和参考,也可供研究和开发自由基和抗氧化剂的技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

一氧化氮自由基/赵保路编著. —北京:科学出版社,2008
ISBN 978-7-03-020221-5

I. 一… II. 赵… III. 游离基-研究 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 031931 号

责任编辑:莫结胜 卜 新 / 责任校对:鲁 素

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:福瑞来书装

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天时彩色印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008 年 4 月第一次印刷 印张:16 3/4 插页:4

印数:1—2 000 字数:403 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈明辉〉)

作者简介



赵保路 男,中国科学院生物物理研究所研究员、博士生导师,中国科学院研究生院教授。1970年毕业于中国科学技术大学。1981年毕业于中国科学院研究生院,获硕士学位。曾在美国俄亥俄州立大学(Ohio State University)(1985~1987,1990~1992)和加利福尼亚大学伯克利分校(University of California at Berkeley)(1998~1999)、英国食品研究所(Institute of Food Research)、中国香港大学(1996~1997)从事研究工作,曾任中国科学院生物物理研究所副所长。现任亚洲自由基研究学会主席、中国生物物理学会自由基生物学和医学专业委员会主任、中国衰老和抗衰老生物学委员会副主任、中国物理学会波谱学专业委员会理事、世界中医药学会联合会亚健康专业委员会理事、北京烟草学会常务理事。现为《中国科学》、《科学通报》、*Biofactor*(《生物因子》)、*Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*(《临床生物化学和营养学杂志》)、《生物物理学报》、《波谱学杂志》、《中国老年学杂志》、《中国烟草学报》编委,在 *FASEB J*(《美国联邦实验生物学学会杂志》)、*Journal of Biological Chemistry*(《生物化学杂志》)和 *Free Radical Biology and Medicine*(《自由基生物学和医学》)等国内外核心期刊发表 200 多篇研究论文。

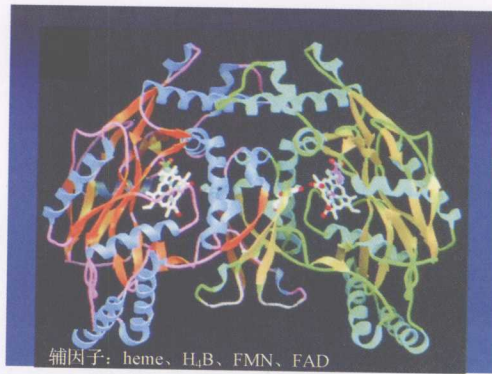


图 1-10 一氧化氮合酶(NOS)的晶体结构。辅因子:血红素(heme)、四氢生物蝶呤(H₄B)、黄素单核苷酸(flavin mononucleotide,FMN)、焦磷酸化黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide,FAD)

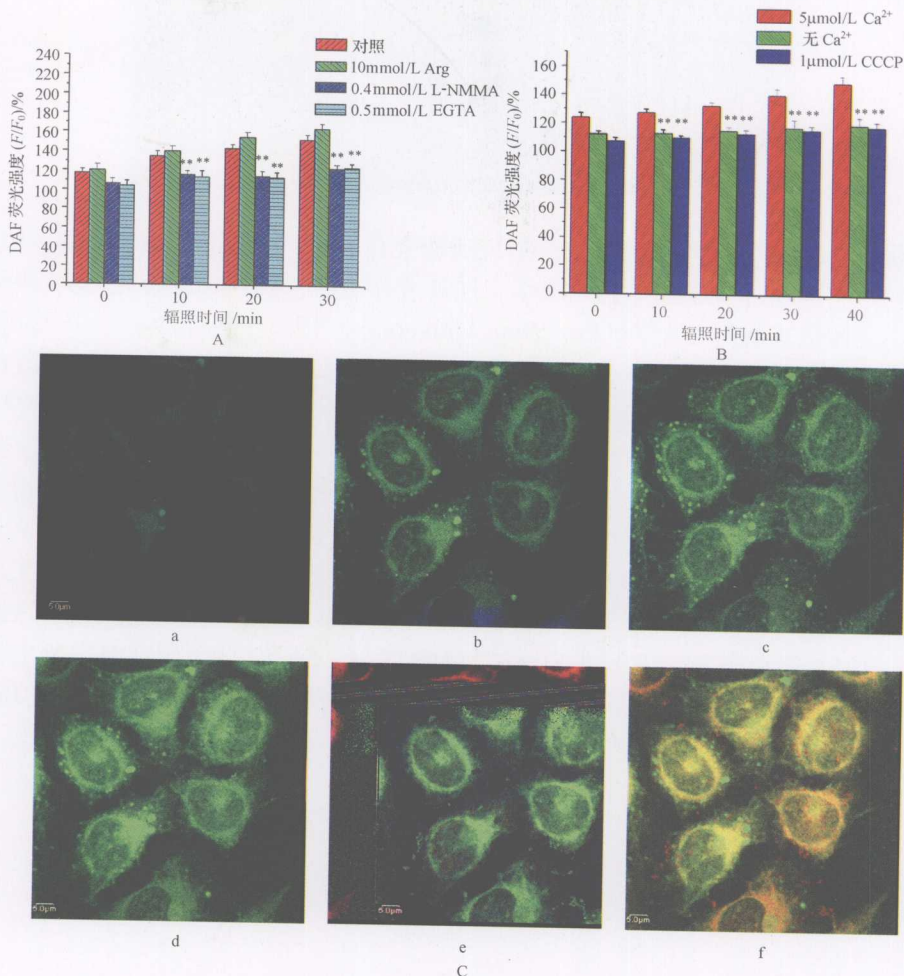


图 1-26 2-BA-2-DMHB PDT 在加入 DAF-2DA 的 MCF-7 细胞中诱导产生的细胞内和线粒体内的
一氧化氮。A. 完整 MCF-7 细胞 (10⁶/ml) 加入 L-精氨酸、EGTA 和 L-NMMA 再光照; **, 与对
照组相比, $p < 0.01$ 。B. 通透的细胞溶解液 (5×10⁶/ml), 光照前加入 CCCP 和钙; **, 与加钙组相
比, $p < 0.01$ 。C. PDT 处理 MCF-7 细胞的激光共聚焦成像: a. 光照前 DAF-2DA 荧光; b. 光照后
荧光; c. 10min; d. 20min; e. 光照后 20min 线粒体荧光; f. DAF-2DA 和线粒体荧光重叠

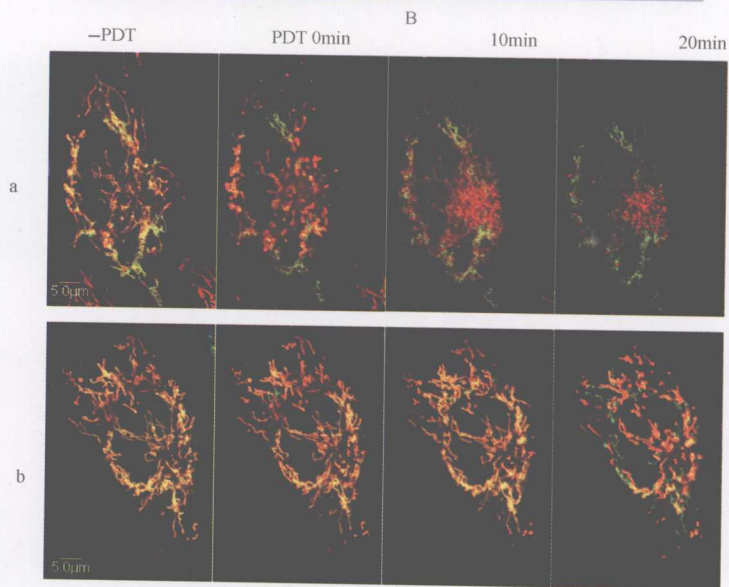
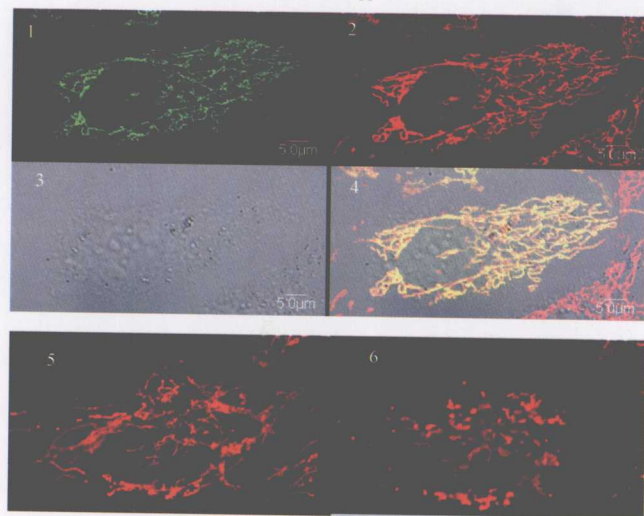
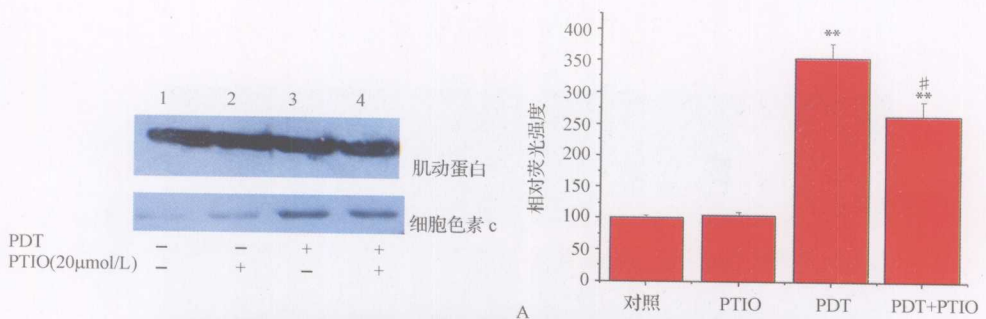


图 1-27 一氧化氮清除剂 PTIO 抑制 PDT 处理后的细胞色素 c 释放,推迟线粒体膨胀。
A. Western blot检测 MCF-7 细胞经 PDT 处理和(或)PTIO 处理后的细胞色素 c 释放;相对荧光强度以相对于对照的百分数表示;**,与对照组相比, $p < 0.01$; #,与 PDT 处理组相比, $p < 0.05$ 。
B. 单个 MCF-7 细胞表达:1. 细胞色素 c-GFP (绿);2. 线粒体染色(红);3. 透射电镜照片;4. GFP 和线粒体荧光重叠(黄);5. 正常线粒体形态;6. 膨胀。
C. 用 1 μmol/L 2-BA-2-DMHB 预先处理或用 20 μmol/L PTIO 处理再光照:a. 单用 2-BA-2-DMHB;b. 2-BA-2-DMHB+20 μmol/L PTIO

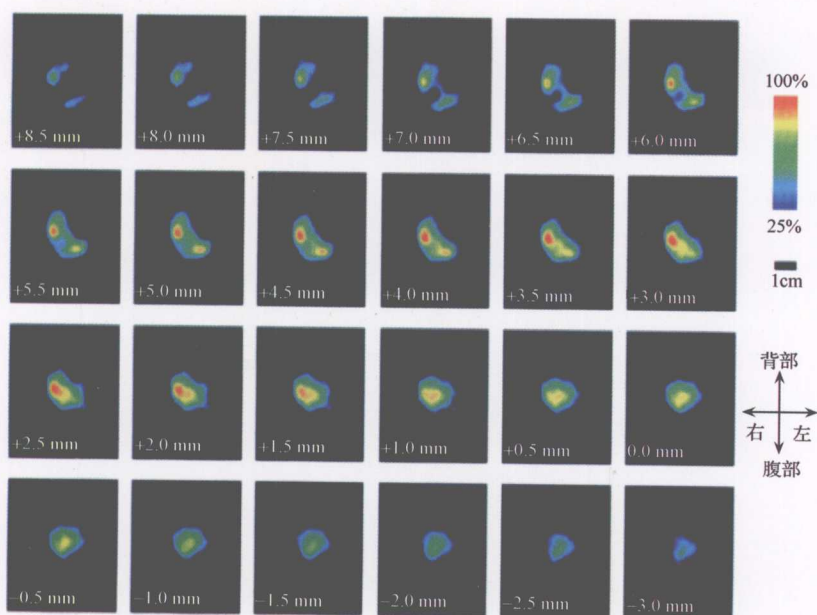


图 2-22 体内 LPS 诱导的败血症小鼠腹部一氧化氮自由基二维 ESRI-CT

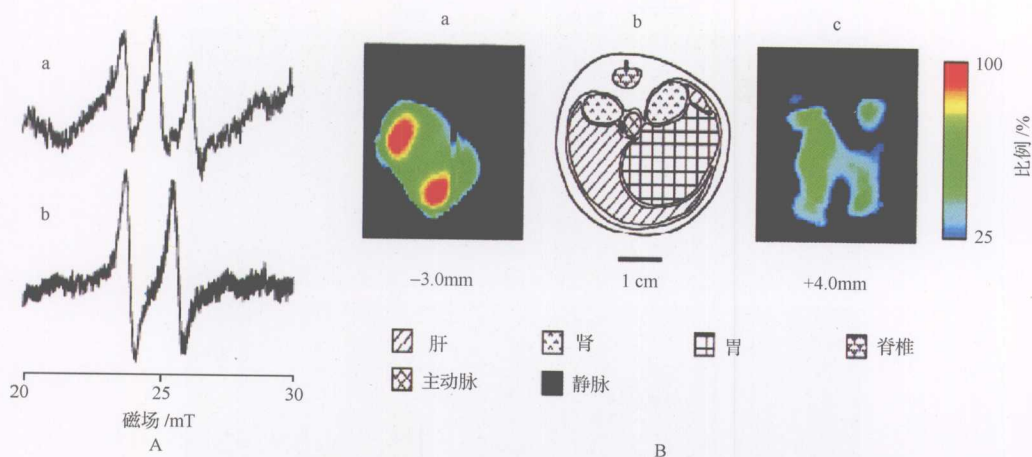


图 2-24 A. ISDN 处理小鼠上腹部检测到的 L-波段 EPR 波谱。a. ^{14}N -ISDN 处理；b. ^{15}N -ISDN 处理。B. 小鼠腹部产生的一氧化氮自由基 ESR 成像。a. ^{14}N -ISDN 处理小鼠一氧化氮自由基三维成像的断层；b. 小鼠上腹部图解；c. ^{15}N -ISDN 处理小鼠一氧化氮自由基三维成像的断层；a 和 c 下面的数字是断层到共振器的距离

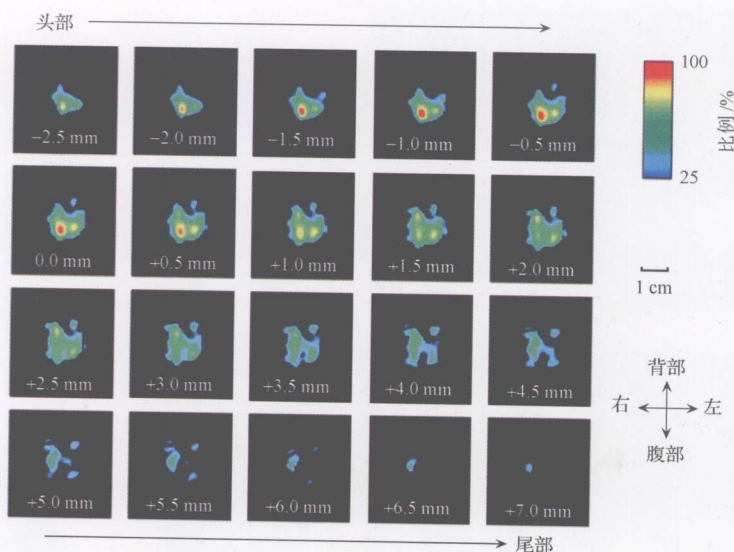


图 2-25 一组典型的用 ^{15}N -ISDN 处理 30min 的小鼠的上腹部横切面的 EPRI-CT 成像图。每一切片的厚度为 0.5mm。空间分辨率为 3.95mm。每一切片下面的数字是沿尾巴的方向到共振腔中心的距离

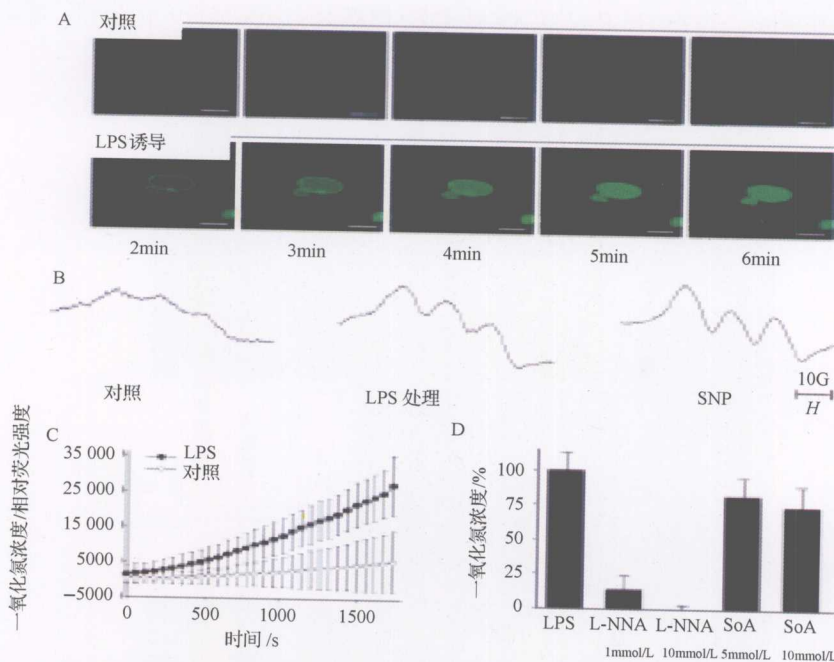


图 8-19 拟南芥的先天免疫：脂多糖(LPS)活化一氧化氮合酶(NOS)和诱导防护基因表达。A. 用激光共聚焦显微镜观测的 LPS 诱导产生的一氧化氮自由基爆发的时间进程。拟南芥细胞用一氧化氮自由基指示剂绿荧光染料(DAF-FM DA)处理,再用缓冲溶液(上)或 LPS (下)处理;B. 用 ESR 检测 LPS 诱导拟南芥细胞产生的一氧化氮自由基;C. 用荧光技术检测的 LPS 诱导拟南芥细胞产生的一氧化氮自由基爆发;D. NOS 和 NR 抑制剂对 LPS 诱导拟南芥细胞产生的一氧化氮自由基爆发的影响

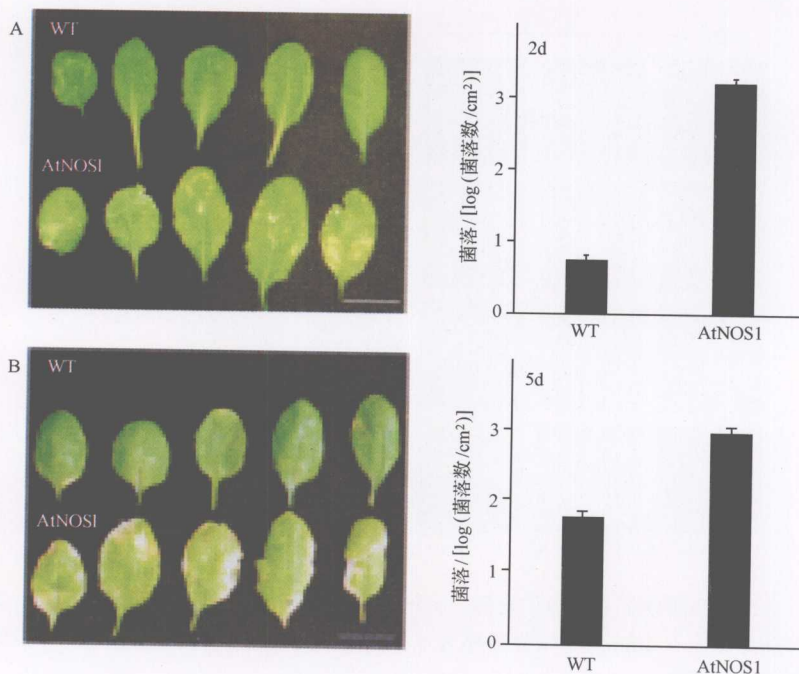


图 8-20 一氧化氮合酶突变体 *AtNOS1* 明显提高拟南芥对 *Pst* DC3000 的感病性。左图示野生型 (WT) 和突变植株 (*AtNOS1*) 用 *Pst* DC3000 病菌或水喷洒 2d (A) 和 5d (B) 后的情形。感染 2 d 和 5 d 后的症状 (右) 以从叶子上收集的 *Pst* DC3000 菌落的数量表示



图 8-21 *AtNOS1* 突变和含³⁵S-*AtNOS1* 的 *AtNOS1* 突变型 (即互补转基因型) 拟南芥的形态。A. 野生型 (Col-0); B. *AtNOS1* 突变型第一个真叶变黄; C. 含有³⁵S-*AtNOS1* 的 *AtNOS1* 突变型 (即互补转基因型) 有绿色真叶; D. *AtNOS1* 突变抑制苗的生长 (18d); E. *AtNOS1* 突变型根的发育受到抑制; F. *AtNOS1* 突变型再生和繁殖减少; G. 叶抽提液的 Western blot 表明 *AtNOS1* 突变降低了 *AtNOS1* 蛋白水平; H~K. 用一氧化氮自由基处理使 *AtNOS1* 突变型第一个真叶变绿, 而用亚铁氰化钠处理没有作用

刘耕陶序

一氧化氮自由基为一小分子气体,以往对其生物学功能认识不清。自从发现能舒张血管的一种内皮细胞松弛因子(endothelium-derived relaxing factor,EDRF)的化学本质即一氧化氮自由基以来,一氧化氮自由基的研究进入了一个新时期。一氧化氮自由基涉及生命活动的许多方面,可谓“分子小而神通大”。1992年,*Science*(《科学》)选一氧化氮自由基为该年度“明星”分子。1998年,对研究一氧化氮自由基做出杰出贡献的三位美国科学家 R. Furchgott、L. Ignarro 和 F. Murad 获得诺贝尔生理学或医学奖。

近几十年来,一氧化氮自由基的研究进展影响着对许多生命活动本质的认识,涉及许多学科(包括医学和药学),从基础理论到应用研究,已成为庞大的领域。通过调控一氧化氮自由基而研究开发成功的药物已面世,如“万艾可”(Viagra)。当前,一氧化氮自由基的研究仍是方兴未艾,国外每年发表学术论文数以千计,并出版多部专著。

我国对一氧化氮自由基的研究起步较晚,但有一定深度。中国科学院生物物理研究所赵保路研究员是我国带头研究一氧化氮自由基生物学的学者。如今,他结合自己的研究及国外研究进展,撰写该书。全书共8章,相当系统地阐述一氧化氮自由基的一些基本理论和概念及其与一些重大疾病(如心血管系统和神经退行性疾病)的关系乃至在植物抗应激反应中的作用机制。内容丰富、翔实、新颖,对医学、药学及生物科学有关方面的工作者是一本很好的参考书。

祝贺该书出版,特作此序。

刘耕陶

中国工程院院士

2007年3月

Preface by Ferid Murad

The multiauthored book edited by professor Baolu Zhao describes various aspects of nitric oxide chemistry and biology. Professor Zhao has worked in the field of nitric oxide research for about seventeen years with applications to assay methods, its role in reperfusion injury, its complex role in inflammation and neuroscience. His interests in the interrelationships of antioxidants and other free radicals with nitric oxide are also presented as well as its role in plant biology and disease.

This book in Mandarin is a timely summary for the Asian scientists interested in nitric oxide chemistry and biology. The field of nitric oxide research has grown to more than 80,000 publications during the past thirty years. The field has expanded into many areas and directions most probably because it is such a simple molecule and messenger with an ever growing list of biological applications, many of which could have important therapeutic applications.

The book should prove to be an important summary of the nitric oxide field for students and young scientists entering this complex but fascinating area of biochemistry and biology.

Dr. Ferid Murad

Member, National Academy of Sciences (1997)

Nobel Prize in Physiology or Medicine (1998)

April 2007

Ferid Murad 序

赵保路教授编著的这本书从多方面描述了一氧化氮自由基化学和生物学。赵保路教授在一氧化氮自由基领域工作了大约 17 年,并将其应用于检测方法、再灌注损伤中的规律、炎症和神经科学的复杂机理研究。他不仅关注一氧化氮自由基及与其相关联的自由基与抗氧化剂的相互关系,也研究这些自由基在植物生理活动及疾病中的作用。

对于很多对一氧化氮自由基化学和生物学研究感兴趣的亚洲科学家来说,这本中文书是适时的总结。在过去 30 年里,研究人员发表了 80 000 多篇关于一氧化氮自由基的文章。一氧化氮自由基研究已经扩展到很多领域和方向,这可能是因为人们发现越来越多的生物学应用与这个简单的分子/信使相关,而且很多生物学应用具有重要的治疗价值。

该书将被证明是对一氧化氮自由基领域的一个重要总结,对进入这个复杂而又迷人的生物化学和生物学领域的学生和年轻科学家将是非常有意义的。

Ferid Murad 博士

美国科学院院士

诺贝尔生理学或医学奖获得者

2007 年 4 月

前 言

由于一次偶然的机会,我开始研究一氧化氮自由基。1991年,在利用电子自旋共振波谱仪检测肾脏缺血再灌注产生自由基实验时,得到一个以前从来没有见过的信号,经过计算和分析,发现它是一氧化氮自由基。这之前我们一直研究氧自由基与心脏缺血再灌注损伤的关系,没有注意一氧化氮自由基。经过检索文献,知道了当时国际上对一氧化氮自由基研究的最新进展:一氧化氮自由基可能作为内皮细胞松弛因子而具有重要生物功能。1992年,一氧化氮自由基就被美国《科学》杂志选为明星分子。我们申请了一项关于一氧化氮自由基的国家自然科学基金,由此开始了对一氧化氮自由基的研究,先后建立了多种检测一氧化氮自由基的新方法和技术,探讨和研究了一氧化氮自由基与一些重大疾病(如炎症、心脏病、神经退行性疾病等)的关系、一氧化氮自由基在植物抗感病反应中的作用机理等。十几年来,取得了一系列结果,发表了一系列文章,参加了一系列国际会议。但是,绝大部分研究结果是以英文发表的,因此产生了把这些结果写成一本关于一氧化氮自由基的专著的想法。除了系统地阐述一氧化氮自由基的一些基本理论和概念及一氧化氮自由基研究的最新进展外,重点是我们研究组完成几个国家自然科学基金课题后发表在国内外杂志上的第一手资料,这占全书内容的85%以上。本书可供广大从事自由基、生物、化学和医学专业的科研同行及从事自由基和抗氧化剂开发的技术人员和有关大学的师生参考。

一氧化氮自由基对很多人类严重疾病的发生和发展起着重要作用。例如,神经退行性疾病——阿尔茨海默病和帕金森病、心血管疾病的心脑缺血再灌注损伤都与一氧化氮自由基有着密切关系。一氧化氮自由基的研究已经成为近年来生物学和医学界非常引人关注的热点。本书将受到广大医学工作者的欢迎。

感谢中国科学院科学出版基金的资助,使本书得以出版。感谢国家自然科学基金委员会对我们多年来的基金支持,使我们的科研工作得以顺利进行,并获得一些有意义的成果。感谢诺贝尔奖获得者 Ferid Murad 教授和刘耕陶院士多年来对我们工作的支持,感谢他们为本书作序。感谢忻文娟教授的鼓励和支持。感谢上海中医药大学上海高校一氧化氮及炎症医学 E-研究院、穆拉德中药现代化研究中心卞卡教授为本书撰写了第7章“一氧化氮自由基与高血压”。感谢我的研究生和博士后刻苦钻研,辛勤工作,出色完成了各项研究项目,取得可喜成果,这些成果成为本书的主要素材。他们是:沈剑刚博士、李海涛博士、卫涛涛博士、周广印博士、聂广军博士、张德良博士、张月亭博士、焦鸿丽博士、刘强博士、郭树红博士、谢渝湘博士、张杰博士、陆忠兵博士、曾海燕博士、曹远林博士后、徐仰仓博士后、郭萍博士后。感谢陶毅实习研究员和张俊敬实习研究员,她们为我们实验室做了大量管理和技术工作,使科研得以顺利进行,为本书的出版做出了贡献。感谢张春爱副教授,他对本书提出很多宝贵建议和修改意见。

由于本人水平有限及篇幅所限,本书肯定存在不当之处,敬请广大读者提出宝贵意见。

赵保路

中国科学院生物物理研究所研究员

2007年6月6日

目 录

刘耕陶序

Preface by Ferid Murad

前言

1 一氧化氮自由基	1
1.1 一氧化氮自由基与诺贝尔及诺贝尔奖	1
1.2 一氧化氮自由基的性质	3
1.3 一氧化氮自由基的产生和代谢	9
1.4 一氧化氮合酶	10
1.5 黄嘌呤氧化酶催化产生一氧化氮自由基	25
1.6 光动力疗法产生的一氧化氮自由基	30
参考文献	43
2 一氧化氮自由基的检测	50
2.1 ESR 自旋捕集技术检测一氧化氮自由基	50
2.2 乙酸乙酯抽提法 ESR 检测一氧化氮自由基	55
2.3 一氧化氮自由基和活性氧自由基的同时检测	62
2.4 利用化学发光法检测一氧化氮自由基	64
2.5 其他方法测量一氧化氮自由基	67
2.6 ESR 成像技术测定一氧化氮自由基在组织内的空间分布	71
参考文献	76
3 一氧化氮自由基和神经信号传导	79
3.1 一氧化氮自由基在神经发育中的细胞信号传导作用	79
3.2 脑发育早期一氧化氮自由基对神经元发育的作用	81
3.3 一氧化氮自由基在金黄地鼠视皮层生后发育中的作用	84
3.4 一氧化氮自由基在学习和记忆中的作用	93
参考文献	99
4 一氧化氮自由基和细胞免疫反应	104
4.1 巨噬细胞产生一氧化氮自由基	104
4.2 淋巴细胞产生一氧化氮自由基与免疫	110
4.3 一氧化氮自由基在免疫反应中的作用机理	113
4.4 一氧化氮自由基和细胞因子	116
参考文献	120
5 一氧化氮自由基和心脏病	122
5.1 离体心脏缺血再灌注产生的一氧化氮自由基	122
5.2 银杏黄酮对离体心肌缺血再灌注产生的一氧化氮自由基的清除作用	128

5.3	知母宁抗离体心肌缺血再灌注损伤产生的一氧化氮自由基和氧自由基机制	130
5.4	大鼠体内缺血再灌注心脏产生的一氧化氮自由基	133
5.5	银杏黄酮对体内缺血再灌注心肌产生的一氧化氮自由基的调节作用	137
5.6	知母宁对大鼠体内缺血再灌注心肌产生的一氧化氮自由基的调节作用	140
5.7	缺血再灌注诱导心肌细胞凋亡的一氧化氮自由基信号通路	142
5.8	天然抗氧化剂银杏黄酮和知母宁对细胞凋亡中一氧化氮自由基通路的调节作用	147
	参考文献	150
6	一氧化氮自由基和神经退行性疾病	153
6.1	一氧化氮自由基介导的神经毒性和细胞凋亡	153
6.2	一氧化氮自由基诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡及茶多酚的影响	161
6.3	脑卒中与一氧化氮自由基	171
6.4	一氧化氮自由基在沙鼠脑缺血再灌注损伤中的调节作用机理及山楂黄酮的保护作用	176
6.5	一氧化氮自由基和阿尔茨海默病(AD)及尼古丁对 AD 的预防和治疗作用	183
6.6	一氧化氮自由基与帕金森病	191
6.7	6-OHDA 通过一氧化氮自由基—过氧亚硝基通路诱导细胞凋亡及茶多酚的保护作用	195
6.8	6-OHDA 通过一氧化氮自由基—过氧亚硝基诱导大鼠帕金森病及茶多酚的保护作用	199
	参考文献	207
7	一氧化氮自由基与高血压	212
7.1	一氧化氮自由基与内皮细胞松弛因子	212
7.2	一氧化氮自由基与血管扩张	214
7.3	一氧化氮自由基病理学—炎症—高血压	215
	参考文献	218
8	植物抗感病反应过程产生的一氧化氮自由基	219
8.1	植物体内产生的一氧化氮自由基及其功能	219
8.2	植物产生一氧化氮自由基的检测	228
8.3	一氧化氮自由基在小麦条锈病抗感过程中的作用机理	230
8.4	一氧化氮自由基在干旱胁迫下的产生和作用	242
8.5	亚硝酸还原酶是高等植物一氧化氮自由基的重要来源	245
8.6	一氧化氮自由基在植物分化和退分化中的作用	249
	参考文献	253

1 一氧化氮自由基

1.1 一氧化氮自由基与诺贝尔及诺贝尔奖

诺贝尔一生有很多发明创造,为科学技术做出了举世瞩目的贡献,给人类带来巨大财富。其中,有一个具有戏剧性的发明与一氧化氮自由基有关。1864年,诺贝尔发现极易挥发、爆炸性极强的硝酸甘油经硅藻土吸附后稳定性大大增加,并根据这一发现成功研制安全炸药。安全炸药的工业化生产给诺贝尔带来了巨大的荣誉和财富,使他得以创立世界科学界的最高奖项——诺贝尔奖。诺贝尔晚年患有严重心脏病,医生建议他服用硝酸甘油,但被诺贝尔拒绝了,因为早在研制炸药过程中,诺贝尔就发现吸入过量硝酸甘油蒸气会引起剧烈血管性头疼。1896年,诺贝尔因心脏病发作逝世。如果他当时听从医生的话,及时服用硝酸甘油,他也许可以活更长时间,为人类创造更多财富。

硝酸甘油可以有效降低血压,缓解心绞痛,它见效快,通过口腔黏膜吸收后在几分钟内扩张冠状动脉,改善心脏供血,因此在100多年后的今天,硝酸甘油仍然是心脏病患者常备药物。但是,它的作用机理却困扰了医学家和药理学家百余年,直到近年才由于三位诺贝尔生理学或医学奖获得者的的工作而得以解释——硝酸甘油可以释放一氧化氮自由基松弛血管,增加心脏血液供应。

1998年,三位美国科学家因研究一氧化氮自由基而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们是纽约州立大学的 Robert Furchgott 教授、加利福尼亚大学洛杉矶分校的 Louis Ignarro 教授和弗吉尼亚大学的 Ferid Murad 教授(图 1-1)。早在 20 世纪 70 年代, Murad 教授及其合作者就系统地研究了硝酸甘油及其他具有扩张血管活性的有机硝基化合物的药理作用,发现这些化合物都能使组织内环鸟苷酸(cGMP)、环腺苷酸(cAMP)等第二信使的浓度升高。这类化合物有一个共同性质,可以在体内代谢生成一氧化氮自由基。1977年 Murad 教授等发现硝酸甘油等必须代谢为一氧化氮才能发挥扩张血管的作用,由此他认为一氧化氮可能是一种对血液流通具有调节作用的信使分子,但当时这一推测还缺少实验证据。与此同时,纽约州立大学的 Furchgott 教授在研究乙酰胆碱等物质对血管的影响时发现,在相近的条件下,同一种物质有时使血管扩张,有时对血管没有作用,有时甚至使血管收缩。他们经过深入研究,在 1980 年发现乙酰胆碱对血管的作用与血管内皮细胞是否完整有关,乙酰胆碱只能使完整的内皮细胞血管扩张。由此他们推测内皮细胞在乙酰胆碱作用下产生了信号分子,这种信号分子作用于平滑肌细胞并使其舒张,从而扩张血管。Furchgott 教授称之为内皮细胞松弛因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)^[1],这篇论文在学术界引起广泛关注,因为 EDRF 是一种不稳定的化合物,能被血红蛋白及超氧阴离子自由基灭活,有的科学家认为它可能是花生四烯酸的代谢中间体,但这一推论很快就被实验结果否定。长期从事硝基化合物药理治疗和 EDRF 研究的 Ignarro 教授与 Furchgott 教授合作,针对 EDRF 的药理作用和化学性质进行了一系列研究,发

现 EDRF 与一氧化氮及多种亚硝基类化合物一样能够激活可溶性鸟苷酸环化酶,增加组织中的 cGMP 水平。在此基础上,他们于 1986 年大胆推测 EDRF 是一氧化氮或是与一氧化氮密切相关的某种化合物^[2],这篇论文立即在药理学界引起轰动。随后,1987 年英国科学家 Salvador Moncada 等通过实验证明 EDRF 就是一氧化氮自由基^[3]。6 个月后, Ignarro 也报道了同样结果^[4]。此后,大量研究都证明了这一结论。

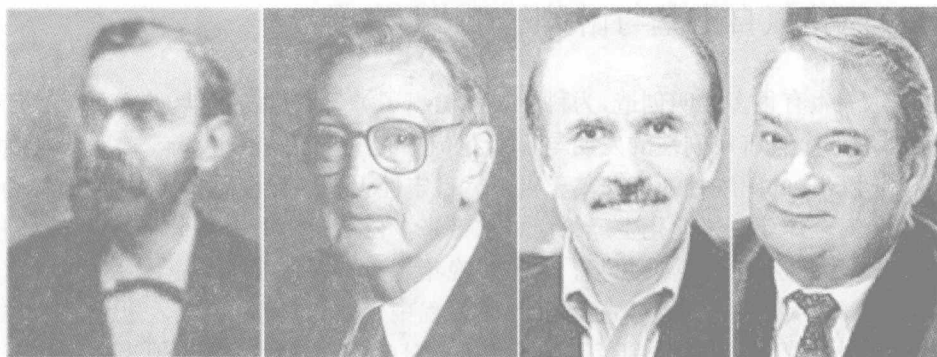


图 1-1 Alfred Nobel 和三位研究 NO 自由基的诺贝尔生理学或医学奖获得者 Robert Furchgott、Louis Ignarro、Ferid Murad(从左到右)

1998 年 3 位美国科学家因为研究一氧化氮自由基而获得诺贝尔生理学或医学奖的消息,在学术界,特别是在英国引起了轩然大波。《自然》杂志(*Nature*)专门发表了一篇题为“诺贝尔奖激起的关于一氧化氮的争论”文章,文中写道“没有人怀疑美国这三位科学家在研究一氧化氮作为心血管系统信号分子所做出的开创性的工作应当受到奖赏,但是很多人认为第四个人——伦敦大学生物医学院的 Moncada 也应当被授予诺贝尔奖”。接着文章列举了 Moncada 在研究一氧化氮方面所做出的杰出工作,特别是他于 1987 年在《自然》上发表的证明 EDRF 就是一氧化氮的文章,称他的发现达到了血管生理学和药理学的顶峰。曾因研究前列腺素获 1982 年诺贝尔奖的 John Van 与因研究单克隆抗体获得诺贝尔奖的 Cesar Milstein 都对此表示遗憾,明确表示将 Moncada 排除在诺贝尔奖之外

是一个严重的错误。认为他是第一个认真研究 EDRF 和一氧化氮并做出了关键性实验证实了这一点的科学家。因此可见 Moncada 在研究一氧化氮自由基方面的贡献确实不小。



图 1-2 2006 年 11 月 10 日, Murad 教授在中国上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心进行学术交流

诺贝尔生理学或医学奖获得者 Murad 教授在中国上海中医药大学成立了上海高校一氧化氮及炎症医学 E-研究院穆拉德中药现代化研究中心,作者有幸成为其中的一员。2006 年 11 月 10 日, Murad 教授在上海中医药大学进行了学术交流(图 1-2)。