

JNK 介导的信号网络调控阿尔茨海默病的研究现状

Research status of JNK – mediated signaling network regulation of Alzheimer's disease

陈 挺¹, 杨 萍², 王雪梅²,
李喜香², 李帅印¹

(1. 甘肃中医药大学 药学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省中医院 药学部, 甘肃 兰州 730050)

CHEN Ting¹, YANG Ping²,
WANG Xue – mei², LI Xi – xiang²,
LI Shuai – yin¹

(1. College of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Faculty of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 兰州市科技计划基金资助项目 (2023 – 2 – 19)

作者简介: 陈挺 (2001 –), 男, 硕士研究生, 主要从事中药炮制与制剂工艺的相关研究

通信作者: 李喜香, 教授, 博士生导师

Tel: (0931) 2687057

E – mail: lixixiang929@163.com

摘要: 神经炎症、神经元损伤以及神经元之间信号割裂引发的认知功能障碍是阿尔茨海默病 (AD) 主要的病理学基础。其特征是明显的认知和感觉障碍, 是由不可逆的进行性神经功能障碍引起的。目前尚不清楚与 AD 相关的分子变化如何影响神经元回路中的信息处理并转化为认知功能障碍。c – Jun 氨基末端激酶 (JNK) 在 AD 过程中发挥了关键的调控作用。本文就近年来 AD 病理过程和对 JNK 靶向抑制药的研究进展进行综述, 以为 AD 疾病的治疗以及靶向药的开发应用提供依据。

关键词: 阿尔茨海默病; c – Jun 氨基末端激酶信号通路; 神经炎症; β – 淀粉样蛋白; tau 蛋白

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.024

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 – 6821 (2025) 09 – 1335 – 06

Abstract: Neuroinflammation, neuronal damage, and signal fragmentation between neurons make cognitive dysfunction is the main pathological basis of Alzheimer's disease (AD). It is characterized by significant cognitive and sensory impairment caused by irreversible progressive neurological dysfunction. It is unclear how molecular changes associated with AD affect information processing in neuronal circuits and translate into cognitive dysfunction. c – Jun N – terminal kinase (JNK) plays a key regulatory role in the AD process. In this paper, we review the pathological process of AD research progress of JNK – targeted inhibitory drugs to provide a basis for the treatment of AD diseases and the development and application of targeted drugs.

Key words: Alzheimer's disease; c – Jun N – terminal kinase signaling pathway; neuroinflammation; amyloid β – protein; tau protein

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种短期内表现为记忆困难的神经退行性疾病, 患者常出现记忆缺损、行为、语言、情感、思维逻辑障碍等临床症状^[1-2]。随着人口老龄化的不断加深, AD 的发病率逐年增加, 病情严重者可能失去生活能力, 已造成沉重的社会压力。AD 是以 β – 淀粉样蛋白 (amyloid β – protein, A β) 聚集和过度磷酸化 tau 蛋白积聚为主要特征的中枢神经炎症性疾病, 神经炎症是认知障碍的主要原因, 也是 AD 的病理学基础^[3]。在 AD 神经炎症反应过程中, A β 产生与清除紊乱, 形成 A β 聚集体, 引发小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 进而促进各种炎症因子的转录, 破坏神经元离子稳态, 从而加重患者的认知障碍^[4]。AD 的发病机制较为复杂, 神

经炎症引起的认知缺陷是目前研究的热点方向之一。本文就 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路介导 AD 以及靶向抑制药进行综述,为防治 AD 提供理论依据。

1 JNK 信号通路与 AD

1.1 JNK

JNK 是丝裂原蛋白活化激酶(mitogen protein-activated kinases, MAPKs)家族成员之一,对细胞凋亡、炎症、细胞免疫反应和代谢有调节作用。根据其序列同源性可分 JNK1、JNK2 和 JNK3 3 个亚型,分别位于染色体的 10 号、5 号和 4 号位,其中 JNK3 主要在中枢神经系统表达,是治疗 AD、帕金森病等神经退行性疾病的有效靶点^[5]。当在外界(紫外光、高热)刺激、应激、生长因子、细胞因子、炎症、氧化损伤等影响下激活 MAPK 激酶(MAPKK, MAP3K),MAP3K 再通过丝氨酸/苏氨酸残基发生级联反应来激活 MAPK 激酶(MKK4 和 MKK7)^[6],进而磷酸化保守的 ThrProTyr(TPY)基序的苏氨酸和酪氨酸残基使得 JNK 激活, JNK 激活后通过磷酸化调节细胞增殖、细胞凋亡、新陈代谢、细胞炎症等诸多细胞反应。JNK 相互作用蛋白(JNK-interacting proteins, JIPs)是 JNK 信号通路的支架蛋白,与 JNK 级联激酶结合可以增强 JNK 信号,进而调控转录因子的释放^[7]。研究发现,JNK 组成的信号通路通过调控细胞凋亡、细胞生长广泛参与 AD 的病理过程,其活性水平与 AD 的发生和进展密不可分。

1.2 JNK 在 AD 中的作用

在 AD 中,随着炎症反应的不断发展,神经元中 tau 蛋白过度磷酸化、tau 蛋白的异常聚集及分解进一步加剧,进而产生大量的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),使得小胶质细胞活化并参与了 tau 相关神经病理学进展,从而诱导促炎细胞因子和趋化因子释放,直接或间接诱发神经元和突触损伤,加重 AD 的病理变化^[8]。此外,炎症反应中细胞凋亡、氧化应激、突触可塑性的改变、促炎/抗炎信号失衡等多种病理反应参与了 AD 的发展过程^[9]。近年来研究发现,JNK 活性与 AD 的发生和进展密不可分,抑制 JNK 信号通路的异常激活可缓解 AD 病理变化,从而改善认知障碍。有证据显示,当 JNK 信号通路被激活后,活化的 JNK 诱导白细胞介素(interleukin, IL)快速释放,当其穿过血脑屏障时,触发神经炎症反应^[10],在 AD 病理过程中,小胶质细胞和吞噬细胞感知炎症后,表面受体与 A β 结合,使得 A β 的清除减少,A β 斑块聚集,研究发现 A β 可以磷酸化 tau 蛋白,两者相互作

用,加快 AD 发展。因此,通过调控 JNK 组成的信号网络来缓解 AD 的病理过程,对 AD 抑制药的研究有重大意义。

2 JNK 介导的信号网络调控 AD 的作用机制

2.1 JNK 介导 NF- κ B 调控 AD

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是负责调控炎症反应和氧化应激的主要转录因子,静息状态时,与其抑制因子 κ B(inhibitor of κ B, I κ B)结合呈非活化状态,而 JNK 的活化能够促使 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)诱导 I κ B 磷酸化,使其与 NF- κ B 解离而易位到细胞核内,上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子表达,进一步发挥 NF- κ B 的级联瀑布效应,加重 AD^[11]。研究发现,A β 1-42 大鼠经(50 mL $\cdot$ kg⁻¹, 每天)富氢盐水治疗后,海马齿状回阳性细胞数为(10.50 $\pm$ 2.71) $\cdot$ 0.01 mm⁻²,显著低于 0.9% NaCl 组(19.17 $\pm$ 1.30) $\cdot$ 0.01 mm⁻²;皮质区阳性细胞数为(5.50 $\pm$ 1.76) $\cdot$ 0.01 mm⁻²,显著低于 0.9% NaCl 组(13.33 $\pm$ 2.43) $\cdot$ 0.01 mm⁻²;与对照组相比,A β 1-42 加 0.9% NaCl 组脑组织 IL-1 β 水平显著升高 1.59 倍,A β 1-42 加富氢盐水组脑组织水平显著升高 1.36 倍,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);齿状回中氢处理大鼠 JNK 和 JNK 阳性细胞数少于非氢处理大鼠,这说明富氢盐水可下调 JNK 和 NF- κ B 蛋白在心肌的表达来抑制 A β 1-42 诱导的神经元化损伤,其机制可能与减弱 JNK/NF- κ B 信号通路的激活有关^[12]。以上研究表明,NF- κ B 作为诱导 AD 炎症反应的关键靶点,干预 JNK/NF- κ B 信号通路对于改善神经元损伤、减轻认知障碍具有明显优势。

2.2 JNK 介导 p38 调控 AD

p38 作为 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)家族的成员之一,通常参与调节细胞衰老、炎症反应、细胞分化等生命过程^[13]。p38 有 4 种亚型,其中 p38 α 在脑组织中广泛存在,参与调控转录因子而介导神经细胞炎症反应。JNK 支架 JIP 可以与 p38 结合,共同组成 JNK/p38 信号通路介导神经元毒性损伤,引起 A β 积聚和 Tau 过度磷酸化,加剧 AD 病理进程。研究发现,用 A β 诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞建立 AD 模型时,用 VB-037 或姜黄素处理后,p38 活性从 124% 降至 86%~84%;JNK 活性由 114% 降至 98%~92%;促炎因子胱天蛋白酶 1(caspase 1)活性从 161% 降至 128%~134%,IL-1 β 由 150% 降至 116%~115%,TNF- α 从 162% 降至 111%~121%,IL-6 由 268% 降至 137%~157%;而 VB-037

($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理后, NO 的生成量从 454% 降至 192% ($P < 0.05$), 小胶质细胞标志物表达由 237% 降至 158% ($P < 0.05$); 这些结果表明, VB-037 不但能降低小胶质细胞的激活状态, 而且有抗神经炎症作用^[14]。由此可见, 调控 JNK/p38 信号通路可以改善神经元损伤和神经炎症, 抑制 A β 聚集并促进轴突生长, 但对于 AD 的治疗仅限于体内外实验, 临床试验匮乏。这也侧面说明通过 p38/JNK 信号通路改善 AD 的探索空间很大。

2.3 JNK 介导 caspase 调控 AD

Caspase 是一类具有高度同源性的水解酶, 表达于大脑及其周围神经组织, 其活性与 AD 密切相关。在 AD 病理过程中, 炎症刺激 A β 和 NFT 形成以及 tau 蛋白过度磷酸化, 进而加速 Caspases 分泌, 破坏了 Caspases 抑制药 (Q-VD-OPh) 的动态平衡, 从而加速了 AD 病理过程^[15]。研究发现, JNK 信号通路在调控细胞凋亡以及 caspases 的释放中发挥关键作用, JNK 信号通路活化后, 刺激 caspase 的起始端先发生蛋白水解级联反应, 裂解 tau 蛋白, 细胞结构形态相继发生改变, 使得神经细胞凋亡, 诱发 AD 病理过程^[16]。用山梨糖醇诱导 SH-SY5Y 细胞模拟 Tau 蛋白水解和凋亡, 在细胞渗透性 JNK 抑制药 I 的作用下, 发现 JNK 抑制药能够阻止山梨糖醇诱导的 caspase-3 激活和细胞凋亡, 因此, 山梨糖醇诱导的 Tau 蛋白水解可能通过控制 caspase-3 激活来调节 JNK^[17]。同时发现, 用 A β 17-42 处理 SH-SY5Y 细胞, caspase-8 和 caspase-3 均被激活, 诱导聚 (ADP-核糖) 聚合酶裂解, 导致 SH-SY5Y 细胞发生凋亡, 用 caspase-8 和 caspase-3 抑制药可完全阻断 A β 17-42 诱导的神经元死亡, A β 17-42 适度激活 JNK。因此, JNK 信号通路是 caspase 信号级联放大的激活剂, 抑制 JNK 信号通路而介导 caspase 对于 AD 的治疗提供了新思路。

2.4 JNK 介导蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 Akt) 调控 AD

Akt 信号通路是细胞信号传导的重要枢纽, 在神经退行性疾病中参与细胞的凋亡、代谢、自噬及炎症反应等生命过程^[18], Akt 是 PI3K 信号通路下游的一种蛋白激酶, 包括 Akt1、Akt2 和 Akt3 3 种亚型, 通常以 Akt1-JIP1 复合物的形式存在, PI3K 诱导 Akt 磷酸化, 使得 Akt1 从 Akt1-JIP1 复合物中解离, 解离后的 JIP1 与 JNK 结合, 抑制 JNK 的活性^[19]。JNK 是 PI3K/Akt 信号转导下游重要的靶分子, PI3K/Akt 信号通路活化后, 可抑制 JNK 的激活, 进而降低 A β 沉

积和 Tau 蛋白磷酸化水平, 发挥神经保护作用。研究发现, 在铜预处理过的 APP^{sw}-SY5Y 细胞中加入低、高浓度 ($1, 3, 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 DL0410, 细胞活力均显著增加 (12.87%、18.20%、24.85%, 均 $P < 0.01$), 并且这种增加是浓度依赖性的; p-JNK/JNK 比率显著增加 ($P < 0.05$) 和 p-Akt/Akt 比率显著降低 ($P < 0.01$)^[20]。相比之下, DL0410 处理降低了 JNK 的磷酸化, 增加了 Akt 的磷酸化, 使得线粒体功能障碍, 从而达到神经保护的作用。这表明 DL0410 可能通过调节 Akt/JNK 通路来减弱细胞凋亡。因此, Akt 通路的激活对于 JNK 引起的神经损伤有明显的抑制效果, Akt/JNK 信号通路有望成为 AD 治疗的新靶点。

2.5 JNK 介导 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 调控 AD

Bcl-2 是一类普遍位于线粒体膜的调节蛋白, 通常 Bax/Bak 与抗凋亡蛋白结合而呈非活化状态, 而 JNK 信号通路的活化能够刺激 Bid、Bim (Bax/Bak 的激活剂), 使 Bax/Bak 从二聚体中解离出来, 打破了 Bcl-2 家族的动态平衡, 使得线粒体通透性增加, 细胞色素 c (Cytochrome C) 从外膜释放, 加速 Tau 蛋白裂解, 进而促进 AD 病理学变化^[21]。用 A β 诱导的大鼠嗜铬细胞瘤 (PC12) 细胞建立 AD 模型时, 发现神经元中 Bcl-2 表达下调, Bcl-2 平衡打破进而激活 Bax, 使得神经细胞凋亡进一步加重^[22]。YOU 等^[23]用染料木素干预 AD 细胞模型, 定量逆转录聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 结果表明, 染料木素组的 Bim mRNA 水平为 0.68 ± 0.12 , 显著低于 A β 模型组的 1.62 ± 0.13 ; 而 Bcl-w 水平为 0.74 ± 0.13 , 显著高于 A β 模型组的 0.15 ± 0.17 ; 蛋白质印迹法分别测定 (54, 46 kD) p-JNK 蛋白的表达水平, 染料木素组分别为 181.81 ± 28.55 和 153.36 ± 0.12 , 均显著低于模型组的 296.83 ± 34.20 和 189.82 ± 23.93 , 且与蛋白质的分子大小有关。因此, 染料木素可抑制 JNK 蛋白的表达, 进而降低 tau 蛋白的磷酸化和细胞内 NFT 的形成, 改善认知障碍。这表明通过抑制 JNK 信号通路介导 Bcl-2 蛋白表达失衡在 AD 的信号转导过程中起重要意义。

2.6 JNK 介导肿瘤抑制因子 p53 (tumor suppressor protein, p53) 通路调控 AD

p53 是一种促凋亡蛋白, 广泛参与调控多种细胞生命活动及信号通路, 包括细胞周期、细胞凋亡、自噬、氧化应激等, JNK 信号通路活化后在 Thr-81 位磷酸化 p53, 使得下游的 p21 与 CDKs 解离, 导致 tau 过度磷酸化, 加速 AD 的发生^[24]。在 AD 病理过程中,

DNA 损伤后, p53 的活性变高, 对糖原合成酶激酶 - 3 β (glycogen synthase kinase - 3 β , GSK - 3 β) 调节作用增强, GSK - 3 β 与 P53 的相互作用导致这两种蛋白的活性增加, 使得 A β 积累和 tau 蛋白过度磷酸化^[25]。由于 DNA 修复缺陷和损伤, A β 聚集体发生积累, 进而导致 ROS 产生增加和进一步的 DNA 损伤, 刺激 p53 和 GSK - 3 β 上调, 聚集明显增加^[26]。有研究证实, 微小核糖核酸 - 34c (microRNA - 34c, miR - 34c) 是一种肿瘤抑制基因, 在 AD 中, 表达上调, ROS 介导的 JNK/P53 途径产生 miR - 34c, 调控突触结合蛋白 (Syt1), 导致突触功能下降和记忆缺陷。因此, 抑制 miR - 34c, 调控 JNK/P53 信号通路对 AD 的治疗提供了新思路^[27]。p53 抑制因子参与 AD 尚需进一步研究, 同时表明 AD 的发病过程是由多靶点共同调控的。

2.7 JNK 介导环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 通路调控 AD

cAMP 作为第二信使, 可通过与 cAMP 响应性元件结合蛋白 (cAMP responsive element binding protein, CREB) 结合而调控 JNK 信号通路, 抑制凋亡蛋白、炎症因子以及 caspase - 3 的表达, 减弱了 A β 聚集, 进而改善认知障碍。近年来, SH - SY5Y 细胞的 Tau 蛋白过度磷酸化和裂解凋亡已成为研究 AD 的热点, 研究发现, A β 1 - 42 诱导的神经元经每只 (10、20、40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) GW9508 的治疗后, p - JNK/JNK 表达量分别为 180.46 ± 19.49 、 98.75 ± 8.75 和 62.27 ± 12.75 , 均低于模型组的 253.68 ± 36.48 ; 同时用 (0.4、2.0、10.0 μg) 的 GW9508 处理 AD 小鼠, 海马区 cAMP 表达水平分别为 (52.72 ± 1.44)、(76.42 ± 2.44) 和 (74.02 ± 1.92) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均高于模型组的 (49.36 ± 1.92) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$; 皮质区 cAMP 表达水平分别为 (57.23 ± 1.50)、(68.87 ± 2.88) 和 (96.36 ± 1.44) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均高于模型组的 (51.47 ± 1.44) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$; 这说明 GW9508 可上调 cAMP 进而抑制 JNK 的活化, 从而改善认知障碍, 改善 AD 大鼠病理过程。抑制 JNK 信号通路介导的炎性级联瀑布反应, 对神经元有良好的保护作用^[28], 所以, cAMP/JNK 信号通路的不断探索, 为研究 AD 的病理变化拓展了新方法, 但目前关于 cAMP/JNK 信号通路缓解患者认知缺乏的研究较少, 且大多局限于动物实验, 缺乏临床试验的探讨。

2.8 JNK 介导叉头盒 O1 (fork head box O1, FoxO1) 通路调控 AD

FoxO1 是一类进化高度保守的 FOX 蛋白, 常表达

于脑部, 与细胞凋亡密切相关。FoxO1 转录因子作为 JNK 信号通路上游靶基因之一, 在 AD 患者中, ROS 活化后诱导 FoxO1/JNK 通路的激活, 进而在氧化应激下加剧 A β 神经毒性、Tau 蛋白过度磷酸化以及触发神经元凋亡^[29]。研究发现, 促凋亡蛋白 (apoptosin) 在 HEK293T 细胞中的过表达能激活 JNK、上调下游产物磷酸化 c - Jun (p - c - Jun), HEK293T 细胞转染 myc - apoptosin 24 h, p - JNK 和 p - c - Jun 蛋白表达水平分别为 3.30 和 4.83, 均显著高于对照组 0.94 和 0.98; FoxO1 能增强 Apoptosin 诱导的细胞凋亡, HEK293T 细胞用叉头盒 O1 - 应用凋亡素 (FoxO1 - shRNA, shFoxO) 转染, 然后用 myc - apoptosin 再转染, 聚 (腺苷二磷酸 - 核糖) 聚合酶 (poly ADP - ribose polymerase, c - PARP) 水平为 0.17 ± 0.09 , 显著低于对照组 0.95 ± 0.06 ; 这也说明 Apoptosin 能够调控 JNK 信号通路活化, 进而上调 FoxO1, 激活后的 FoxO1 进入细胞核参与神经细胞凋亡, 使得 AD 病理变化进一步加重^[30]。这提示 JNK 信号通路介导的 FoxO1 共同参与了 AD 的病理学过程, 对 AD 的基础研究有重要意义。

3 JNK 通路相关药物

3.1 JNK 靶向抑制药

近年来, JNK 靶向抑制药的研究越来越多, 作为 AD 治疗靶点的 JNK, 其亚型 JNK3 参与学习、大脑发育以及神经退化, JNK3 磷酸化后使得 Tau 蛋白缠结和 A β 斑块的形成加快, 产生神经炎症, 加速细胞凋亡。因此, JNK3 抑制药的开发有望为 AD 的治疗提供新的思路。目前治疗 AD 的 JNK 靶向抑制药主要分为 2 类: JNK3 可逆性抑制药, JNK3 不可逆抑制药^[31]。JNK3 可逆性抑制药可以与 JNK 激酶中的 ATP 结合位点竞争, 用不稳定的非共价键与 JNK 结合, 这种结合是可逆的, 能够阻断 JNK 的磷酸化, 从而抑制 JNK 通路的激活, 使得 Bax/Bak 下调, caspase - 3 的表达降低, 进而有效地抑制神经细胞的凋亡^[32]。JNK3 不可逆抑制药通常以共价键与 JNK 结合, 使得 JNK 失去活性, 进而抑制 NF - κB 的表达, 其诱导的 TNF - α 等促炎细胞因子表达下调, 显著降低 A β 神经毒性、Tau 蛋白磷酸化水平, 减少神经细胞凋亡, 有效地缓解 AD 病理学变化^[33]。

3.2 常见 JNK 靶向抑制药

最常见的 JNK 抑制药有 SP600125, 在 AD 治疗过程中, 它还减少了 AD 模型中的神经纤维缠绕和 A β 斑块, 从而改善认知障碍^[34]。另一种 JNK 抑制药 AS6001245 可以通过抑制 JNK 活性, 使得 A β 聚集减

少,防止了神经突丢失,减少星形胶质细胞增生,进而改善 AD 引起的认知障碍,研究发现,在沙鼠腹膜注射浓度为 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 AS6001245,神经突损伤较对照组减少了 67% ($P < 0.001$),星形胶质细胞的激活减少了 84% ($P < 0.001$)^[35]。此外,高浓度的 AS601245 在 AD 模型中能有效预防缺血诱导的记忆障碍^[35]。研究发现,用 (1.0 或 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 JNK 不可逆抑制药 FMU200 进行预处理过氧化氢诱导的 AD 细胞模型,磷酸化 JNK (p-JNK) 与总 JNK (p-JNK/JNK) 的比率分别降低了 60.75% 和 29.49%, p-JNK 表达分别降低了 54.12% 和 37.5%^[36]。因此,JNK 抑制药在治疗 AD 中有潜在价值。

4 讨论

AD 是一种以认知缺陷为特征的神经系统疾病,神经炎症是 AD 的基础病理学特征,炎症介质会直接影响神经元的功能。此外,促炎因子与小胶质细胞和星形胶质细胞共同作用激发炎症反应瀑布,使得促炎因子释放,进而加速了 AD 进程,造成认知功能障碍。JNK 信号通路及其关键靶点 (NF- κ B、p38、Caspase、Akt 及 Bcl-2 等) 通过调控炎症介质与神经组织级联成三维信号网络参与 AD 的病理过程,而下调 JNK 活性,抑制以上信号靶点的异常激活可有效改善 AD 引起的认知障碍。因此,通过调控 JNK 信号通路而减轻患者的认知障碍对于治疗 AD 有巨大的潜力。目前,激酶抑制药通过调控 JNK 信号网络而治疗 AD 的研究已较为确切,如 SP600125、AS6001245 及 FMU200 (JNK 抑制药) 等均可通过抑制 JNK 信号通路以缓解神经炎症反应。但是,在抑制药的研究中,JNK 联合上述信号靶点治疗 AD 的研究相对较少,其作用机制还需进一步研究,JNK 抑制药防治 AD 只能达到改善的效果,并不能痊愈。当前,开发新药与临床治疗迫在眉睫,因此,在未来研究中,如何有效治疗 AD 成为临床治疗研究的重点。

目前,通过调控 JNK 信号通路治疗 AD 仍存在许多问题:①临床试验和临床研究较少,而且治疗效果有待提高;②AD 作为人类的三大威胁之一,相关研究缺乏理论依据且大多数仍在基础阶段,研究投入总量少且研究内容不集中;③中医药是我国的瑰宝,近年来在治疗慢性复杂性疾病中具有明显优势。然而,中药及其复方通过调控 JNK 信号通路治疗 AD 研究偏少;同时,单味中药及其复方的组分丰富,与 JNK 信号通路相互作用的具体机制及具体靶点尚不知晓。因此,下一步应加大关于调控 JNK 干预 AD 的体内外研

究以及中药干预 JNK 防治 AD 的研究,用针灸、手指点穴、中西医结合等方式联合干预可以有效防治 AD 的病理特征,期待更多的 AD 研究能给患者带来希望和福音。另外,医药工作者借助现代分子生物技术如系统组学技术、生物芯片技术等研究 JNK 干预 AD 病理进程的微观生物学机制,为防治 AD 中药新药的开发提供方向和依据。本研究提示,JNK 信号通路通过介导其他相关靶点调控 AD,这为 AD 疾病的治疗和 JNK 抑制药的研究提供了理论基础。

参考文献:

- [1] SEATH P, MACEDO - ORREGO L E, VELAYUDHAN L. Clinical characteristics of early - onset versus late - onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta - analysis [J/OL]. *Int Psychogeriatr*, 2023; 1—17. 2023 - 07 - 11 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37431284/>.
- [2] D' ARGENTIO V, SARNATARO D. New insights into the molecular bases of familial Alzheimer's disease [J]. *J Pers Med*, 2020, 10 (2): 26.
- [3] LIU X, HOU D, LIN F, et al. The role of neurovascular unit damage in the occurrence and development of Alzheimer's disease [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30 (5): 477—484.
- [4] XIE J, VAN HOECKE L, VANDENBROUCKE R E. The impact of systemic inflammation on Alzheimer's disease pathology [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 12: 796867. 2022 - 01 - 06 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069578/>.
- [5] NAKAMURA T, FURUHASHI M, LI P, et al. Double - stranded RNA - dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2010, 140 (3): 338—348.
- [6] GARG R, KUMARIYA S, KATEKAR R, et al. JNK signaling pathway in metabolic disorders: An emerging therapeutic target [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 901: 174079. 2021 - 06 - 15 [2024 - 08 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812885/>.
- [7] KUSHIKA S P. "JIP" ing along the axon: The complex roles of JIPs in axonal transport [J]. *Bioessays*, 2008, 30 (1): 10—14.
- [8] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 33.
- [9] 李少创, 韩诚, 张正, 等. 地黄饮子调节海马神经突触可塑性作用机制研究 [J]. *山东中医药大学学报*, 2024, 48 (3): 337—347.
- [10] ANFINOGENOVA N D, QUINN M T, SCHEPETKIN I A, et al. Alarmins and c - Jun N - terminal kinase (JNK) signaling in neuroinflammation [J]. *Cells*, 2020, 9 (11): 2350.
- [11] SON S H, LEE N R, GEE M S, et al. Chemical knockdown of phosphorylated p38 mitogen - activated protein kinase (MAPK) as a novel approach for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9 (3): 417—426.
- [12] WANG C, LI J, LIU Q, et al. Hydrogen - rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF - κ B activation in a rat model of amyloid - beta - induced Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 491 (2): 127—132.
- [13] 陆丽红, 丁喆, 简苗苗, 等. CD14/TLR1 - TLR2/p38 MAPK 信号

- 通路在莱姆病发病机制中的作用[J]. 生命科学研究, 2020, 24(1): 81—86.
- [14] CHIU Y J, HSIEH Y H, LIN T H, *et al.* Novel compound VB-037 inhibits A β aggregation and promotes neurite outgrowth through enhancement of HSP27 and reduction of P38 and JNK-mediated inflammation in cell models for Alzheimer's disease [J/OL]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 175—186. 2019-01-29 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707915/>.
- [15] ROHN T T, HEAD E. Caspases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: Is it time to "cut" to the chase? [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2009, 2(2): 108—118.
- [16] MARQUES C A, KEIL U, BONERT A, *et al.* Neurotoxic mechanisms caused by the Alzheimer's disease-linked Swedish amyloid precursor protein mutation: Oxidative stress, caspases, and the JNK pathway [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(30): 28294—28302.
- [17] OLIVERA SANTA-CATALINA M, CABALLERO BERMEJO M, ARGENT R, *et al.* JNK signaling pathway regulates sorbitol-induced Tau proteolysis and apoptosis in SH-SY5Y cells by targeting caspase-3 [J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 636: 42—49. 2017-12-15 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126968/>.
- [18] 王羽, 李文武, 徐青云, 等. 基于“既病防变”脾肾同补法调控缺血性脑卒中 PI3K/AKT 通路相关蛋白表达的研究进展[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1—15. 2024-05-14 [2024-07-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240513.1838.122.html>.
- [19] 彭俊, 张杰. 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中医药导报, 2022, 28(9): 105—109.
- [20] ZHOU D, ZHOU W, SONG J K, *et al.* DL0410, a novel dual cholinesterase inhibitor, protects mouse brains against A β -induced neuronal damage via the Akt/JNK signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1401—1412.
- [21] CALLENS M, KRASKOVSKAYA N, DEREVTSOVA K, *et al.* The role of Bcl-2 proteins in modulating neuronal Ca²⁺ signaling in health and in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(6): 118997.
- [22] KUDO W, LEE H P, SMITH M A, *et al.* Inhibition of Bax protects neuronal cells from oligomeric A β neurotoxicity [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(4): e309. 2012-05-17 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592316/>.
- [23] YOU F, LI Q, JIN G, *et al.* Genistein protects against A β 25-35 induced apoptosis of PC12 cells through JNK signaling and modulation of Bcl-2 family messengers [J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 12.
- [24] HUANG Y, CHE X, WANG P W, *et al.* p53/MDM2 signaling pathway in aging, senescence and tumorigenesis [J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2024, 101: 44—57. 2024-05-17 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38762096/>.
- [25] JAZVINŠČAK JEMBEK M, SLADE N, HOF P R, *et al.* The interactions of p53 with tau and A β as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease [J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2018, 168: 104—127. 2018-05-04 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733887/>.
- [26] DUFFY D J, KRSTIC A, SCHWARZL T, *et al.* GSK3 inhibitors regulate MYCN mRNA levels and reduce neuroblastoma cell viability through multiple mechanisms, including p53 and Wnt signaling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(2): 454—467.
- [27] SHI Z, ZHANG K, ZHOU H, *et al.* Increased miR-34c mediates synaptic deficits by targeting synaptotagmin 1 through ROS-JNK-p53 pathway in Alzheimer's disease [J/OL]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13125. 2020-02-24 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32092796/>.
- [28] GONG Y, CHEN J, JIN Y, *et al.* GW9508 ameliorates cognitive impairment via the cAMP-CREB and JNK pathways in APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease [J/OL]. *Neuropharmacology*, 2020, 164: 107899. 2020-03-01 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809762/>.
- [29] 孔艳丽, 皮龙泉, 李莲花, 等. FoxO 转录因子在皮肤创伤修复及瘢痕演变中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(7): 844—848.
- [30] ZHANG C, TAN Z, XIE Y, *et al.* Apoptosin mediates lesions induced by oxidative stress through the JNK-FoxO1 pathway [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 243. 2019-09-04 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31551758/>.
- [31] LI G, QI W, LI X, *et al.* Recent advances in c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(3): 607—627.
- [32] DOU X, HUANG H, LI Y, *et al.* Multistage screening reveals 3-substituted indolin-2-one derivatives as novel and isoform-selective c-Jun N-terminal kinase 3 (JNK3) inhibitors: Implications to drug discovery for potential treatment of neurodegenerative diseases [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(14): 6645—6664.
- [33] QIN P, RAN Y, LIU Y, *et al.* Recent advances of small molecule JNK3 inhibitors for Alzheimer's disease [J/OL]. *Bioorg Chem*, 2022, 128: 106090. 2022-08-09 [2024-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964505/>.
- [34] CHO H, HAH J M. A perspective on the development of c-Jun N-terminal kinase inhibitors as therapeutics for Alzheimer's disease: Investigating Structure through docking studies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1431.
- [35] CARBONI S, BOSCHERT U, GAILLARD P, *et al.* AS601245, a c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) inhibitor, reduces axon/dendrite damage and cognitive deficits after global cerebral ischaemia in gerbils [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(1): 157—163.
- [36] REHFELDT S C H, LAUFER S, GOETTERT M I. A highly selective *in vitro* JNK3 inhibitor, FMU200, restores mitochondrial membrane potential and reduces oxidative stress and apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3701.

(收稿日期 2024-12-17)