

# 酪氨酸磷酸化调节激酶 1A 在阿尔茨海默病中的作用和机制

鞠程, 臧彩霞, 鲍秀琦, 张丹

(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

**[摘要]** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以学习记忆减退和认知功能障碍为特征的中枢神经系统退行性疾病, 主要病理学改变为  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化, 但其病因及发病机制目前尚未完全阐明。双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A, DYRK1A) 是一种在进化中高度保守的蛋白激酶, 与大脑发育异常、神经退行性改变、认知障碍和早发性 AD 相关。DYRK1A 可通过磷酸化多种底物的丝氨酸或苏氨酸残基促进 AD 疾病中老年斑形成、神经纤维缠结、氧化应激和神经炎症反应, 因此 DYRK1A 可能是防治 AD 的重要靶点。本文将对 DYRK1A 的结构、分布、功能及其在 AD 发病中的作用进行综述, 旨在为 AD 的研究和治疗提供新的思路。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 酪氨酸磷酸化调节激酶 1A;  $\beta$ -淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 神经炎症

**[中图分类号]** R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1013-08

## The role of dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A in the pathogenesis of Alzheimer's disease

JV Cheng, ZANG Cai-xia, BAO Xiu-qi, ZHANG Dan

(State Key Laboratory of Natural Products and Functions, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is a chronic degenerative disease of the central nervous system, characterized by  $\beta$ -amyloid deposition and abnormal phosphorylation of Tau protein, while its etiology and pathogenesis have not been fully elucidated. The most common presentation of AD is of an elderly individual with progressive problems of memory impairment, cognitive dysfunction, mental symptoms, and loss of living ability. Dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) is a highly evolutionary conserved protein kinase, which is related to retardation, neurodegeneration, severe cognitive impairment, and early onset AD. Compelling data have implicated that DYRK1A phosphorylates a variety of substrates on serine or threonine residues, thereby regulating the different cellular processes involved in brain development and function. Thus, DYRK1A might be a promising target for the prevention and treatment of AD, as it is implicated in the formation of senile plaques, neurofibrillary tangles, oxidative stress injury and inflammatory responses. In this paper, we reviews the structure, distribution, and function of DYRK1A, as well as its role in the pathogenesis of AD, in order to provide a theoretical basis for the treatment of AD.

**[Key words]** Alzheimer's disease; dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A; amyloid  $\beta$ -protein; Tau protein; neuroinflammation

**[基金项目]** 中国医学科学院医学科学创新基金资助项目(2021-I2M-1-028); 国家重点研发项目(2018YFA0901900); 北京协和医学院中央高校基本科研业务费资助项目(3332022046); 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室项目(KLLAD202102)

**[作者简介]** 鞠程, 女, 博士研究生, 研究方向: 神经药理学。E-mail: jucheng@imm.ac.cn。

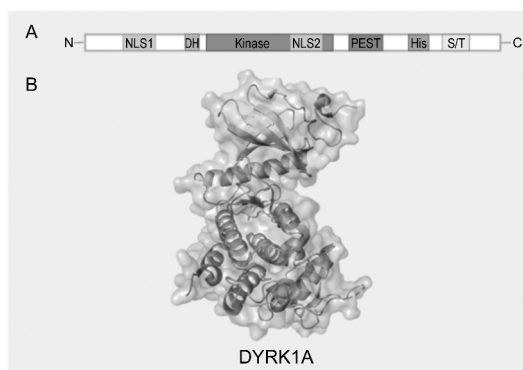
**[通讯作者]** 张丹, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 神经药理学。联系电话: (010)63165178, E-mail: danzhang@imm.ac.cn。

双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A, DYRK1A) 定位于人类 21 号染色体的唐氏综合征 (Down's syndrome, DS) 关键区域 21q22.2, 属于丝/苏氨酸激酶的 CMGC 家族, 是一种进化上高度保守的蛋白激酶<sup>[1]</sup>。DYRK1A 激酶具有底物双特异性, 可自磷酸化酪氨酸残基使其具有催化活性, 进而磷酸化下游底物丝氨酸或苏氨酸残基, 不仅参与控制胚胎神经发生、大脑生长和突触传递, 在细胞凋亡、周期调节、基因剪接和信号通路中也发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>。在 DS 中, 三倍体导致了脑内高表达 DYRK1A, 影响脑内神经系统的发育、成熟和分化, 因此在 DS 的病理学和神经退行性疾病的早期发病中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。目前越来越多的研究表明 DYRK1A 也与认知障碍和早发型阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病密切相关, 本文对目前已发表的 DYRK1A 参与 AD 发病的研究结果进行综述。

## 1 DYRK1A 的结构与功能

### 1.1 DYRK1A 的结构

双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 (dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase, DYRK) 是一种进化中高度保守的激酶家族。在哺乳动物中存在 5 种亚型, 分别为 DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 和 DYRK4, 其保守性特征为均含有 DYRK 激酶结构域及其上游特定序列 DYRK 同源性框 (DYRK homology, DH)。其中位于人类 21 号染色体的 DS 关键区域 21q22.2 的 *DYRK1A* 基因长 151 kb, 包含 15 个外显子, 主要编码 763 和 754 个氨基酸大小的 2 种蛋白亚型<sup>[5]</sup>。DYRK1A 的 5 个主要结构域分别为 N 端的双核定位信号 (nuclear localization signal, NLS), 催化激酶结构域 (kinase domain), 高含量的脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸 (proline glutamic acid serine or threonine, PEST) 富集区, 13 个组氨酸 (histidine, His) 重复序列的高度保守区以及丝氨酸、苏氨酸 (serine/threonine, S/T) 富集区<sup>[6]</sup>。与其他 DYRK 亚家族成员相同, 激酶结构域位于蛋白一级结构的中心, 包含 1 个具有 5 个反平行  $\beta$  链的 N 端, 1 个保守的调节  $\alpha$ C-螺旋结构和 1 个由  $\alpha$  螺旋组成的较大 C 端。激酶结构域的 N 端前含有 DH 作为亚家族共有的序列, 在蛋白质翻译过程中可通过酪氨酸残基 Tyr321/312 磷酸化快速自动激活 (见图 1)<sup>[7]</sup>。



A: DYRK1A 结构域示意图; B: DYRK1A 蛋白三维结构图

图 1 DYRK1A 蛋白结构图

### 1.2 DYRK1A 的分布和功能

在哺乳动物中, DYRK1A 广泛分布于胚胎和成年时期的不同组织中, 具有时空特性, 在胚胎早期中枢神经系统和心脏中表达较高, 肝脏、肺脏、脾脏和肾脏中表达较低, 各组织中 DYRK1A 水平随着年龄的增长均逐渐降低。DYRK1A 在中枢神经系统集中分布于大脑、小脑和脑干的特定区域<sup>[5,8]</sup>。脑内多种类型的神经细胞中均可检测到不同水平的 DYRK1A, 其在细胞质和细胞核中分布和表达不同, 可受到翻译后修饰过程的调控, 在细胞运输机制和脑结构特异性模式中发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。由于 DYRK1A 具有双核靶向信号, 体外研究表明过表达条件下, 高水平的外源 DYRK1A 主要存在于细胞核中, 呈斑点样积累。而内源性的 DYRK1A 在小鼠、人和鸡神经元的细胞核和胞质中均有分布, 但 DYRK1A 在小鼠小胶质细胞和星形胶质细胞中主要定位于细胞质<sup>[10]</sup>。

DYRK1A 具有底物双重特异性, 在激活环中 Tyr312/321 或 Ser520 自磷酸化后, 通过丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化下游底物。其中酪氨酸残基的自磷酸化过程是蛋白质完全催化活性所必需的, 可通过稳定催化结构域的构象从而增强丝/苏氨酸激酶的活性。该过程是 DYRK1A 催化结构域在蛋白翻译过程中或翻译后自发发生的分子内反应, 无需伴侣蛋白的参与<sup>[11]</sup>。DYRK1A 具有底物多样性, 研究表明其可分别与细胞骨架、细胞质和细胞核中的大量底物相互作用, 从而参与调控哺乳动物发育过程中的多种生物学功能和关键过程。此外, DYRK1A 亚细胞定位的不同介导了多种磷酸化模式, 调节不同区室的特异性功能, 如染色质调控、细胞周期调节、突触可塑性、基因剪接和细胞凋亡等<sup>[12]</sup>。DYRK1A 在啮齿

类动物的发育过程中始终发挥着重要的生理作用,尤其在中枢神经系统的反应性较强,如 DYRK1A 通过磷酸化神经系统中细胞周期蛋白、转录因子和信号通路分子等底物蛋白进而影响神经细胞增殖、神经元分化和细胞死亡,与大脑生长、神经元发育和突触传递等过程密切相关。

病理状态下, DYRK1A 蛋白含量的异常减少可引发大脑结构和神经功能缺陷, DYRK1A 的过度增加将会导致神经原纤维变性、神经元丢失等退行性病变的产生。在 DS 中, DYRK1A 的三倍体基因表达导致了胎儿和成人大脑中 DYRK1A 的 mRNA 和蛋白质水平增加至 1.5 倍, 出现了中枢神经系统发育和成熟的迟缓<sup>[7]</sup>。而 DYRK1A 的缺乏及功能丧失则是导致小头畸形、癫痫发作和自闭症谱系障碍等智力障碍综合征形式的重要原因, 通常被称为常染色体显性智力迟钝-7-型综合征<sup>[13]</sup>。目前研究表明, DYRK1A 过表达可引起成年果蝇的神经变性和寿命缩短。过表达 DYRK1A 的转基因小鼠出现神经发育迟缓、运动异常、精神迟钝和认知缺陷。DYRK1A<sup>-/-</sup> 缺陷型小鼠胚胎则出现生长延迟并最终在妊娠中期死亡。而 DYRK1A<sup>+/-</sup> 新生儿小鼠存活率低, 体长变小, 体重、大脑尺寸和脑区神经元数量较正常小鼠明

显减少且空间学习能力明显受损<sup>[14-15]</sup>。

## 2 DYRK1A 在 AD 发病机制中的作用

DS 患者中 DYRK1A 的过表达出现与 AD 类似的特征, 如神经退行性病变和认知功能障碍。临床研究表明, DS 患者痴呆概率为非 DS 人群的 3 倍, 约为 20% ~ 30%, 且 DS 患者早期已经出现  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 沉积和神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 等 AD 病理样改变<sup>[16]</sup>。模拟 DS 模型的 Ts65Dn 小鼠是具有包括 DYRK1A 在内的几个 Hsa21 直系同源基因的部分三倍体, 可复制多种 DS 和 AD 样改变, 包括年龄依赖性认知衰退、胆碱能神经元变性、淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 和 A $\beta$  水平升高以及 Tau 蛋白过度磷酸化<sup>[17]</sup>。研究证实 AD 患者大脑海马中 DYRK1A mRNA 水平显著升高, 随着研究的深入, DYRK1A 被证实可通过介导 Tau 蛋白剪接和 Tau 蛋白过度磷酸化从而促进 Tau 蛋白聚集以及磷酸化 APP 加工途径的多种底物, 促进 A $\beta$  聚集最终加重脑淀粉样变性程度。此外 DYRK1A 还参与 AD 相关的其他病理学改变, 如氧化应激、神经炎症反应以及神经元凋亡等过程<sup>[18]</sup>。DYRK1A 在 AD 中的作用和机制见图 2。

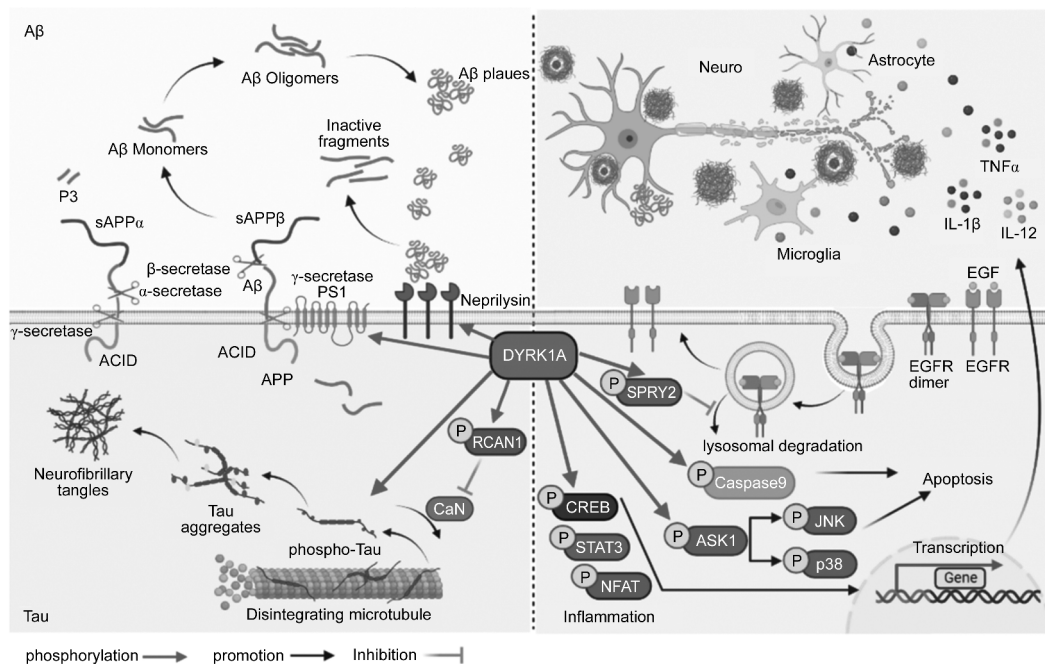


图 2 DYRK1A 在 AD 中的作用和机制示意图

### 2.1 DYRK1A 促进 A $\beta$ 沉积

在 AD 发病过程中, 细胞外 A $\beta$  聚集形成的老年斑是最重要的组织病理

学特征之一。A $\beta$  主要是通过 APP 在  $\beta$ / $\gamma$ -分泌酶作用下水解切割形成的由 39 ~ 42 个氨基酸残基构成

的多肽。其中  $A\beta_{42}$  较  $A\beta_{40}$  更长,其疏水性的特点使得他们在大脑中停留更长时间,更易聚集形成寡聚体从而形成老年斑块,产生神经毒性<sup>[19]</sup>。DYRK1A 可磷酸化 APP 的 Thr688 残基,过表达 DYRK1A 的转基因小鼠大脑中 APP 磷酸化水平和  $A\beta$  数量增加。早老素 1 (presenilin 1, PS1) 是具有 9 个跨膜结构域的膜蛋白,提供  $\gamma$ -分泌酶复合物的催化活性位点。DYRK1A 可通过磷酸化 PS1 的 Thr354 位点,增加  $\gamma$ -分泌酶本身的蛋白水解活性,诱导产生大量的  $A\beta$ ,加剧  $\beta$ -淀粉样变性<sup>[20]</sup>。

此外, $A\beta$  的降解与清除同样在维持体内  $A\beta$  的稳态中发挥着重要的作用。脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 可通过在 N 端切割疏水残基从而降解  $A\beta$ 。研究发现与健康人来源的成纤维细胞相比,DS 患者的成纤维细胞中  $A\beta$  降解酶 NEP 的水平下降。采用 DYRK1A 抑制剂 harmine 或基因水平敲除 DYRK1A 均可上调成纤维细胞中 NEP 含量<sup>[21]</sup>。

研究发现,抑制 DYRK1A 可降低脑中  $A\beta$  的水平,进而提高小鼠认知和学习记忆能力。恢复 Ts65Dn 小鼠中 DYRK1A 的正常基因拷贝数量可降低海马、扣带皮层和隔膜中衰老细胞密度,防止胆碱能神经元变性,降低海马 APP 表达及皮质和海马  $A\beta$  水平<sup>[22]</sup>。绿茶中主要成分多酚黄酮类化合物 EGCG 可以减轻 Ts65Dn 小鼠的突触可塑性缺陷,治疗与 DYRK1A 过表达小鼠相关的学习障碍,降低 APP 转基因小鼠  $A\beta$  的产生和脑淀粉样变性程度<sup>[23-24]</sup>。DYRK1A 抑制剂 KVN93 通过上调 NEP 水平显著降低 5 × FAD 小鼠  $A\beta$  的生成<sup>[25]</sup>。新合成的苯并咪唑类化合物可通过抑制 DYRK1A 减少  $A\beta$  蛋白的异常沉积和 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而逆转 3 × Tg AD 转基因小鼠的认知障碍<sup>[26]</sup>。

**2.2 DYRK1A 促进 NFTs 形成** Tau 蛋白的过度磷酸化导致的 NFTs 是 AD 等神经退行性病变重要的病理标志之一。在 AD 疾病的发展中,Tau 蛋白磷酸化介导的神经元纤维病变至关重要。哺乳动物脑内过度磷酸化的 Tau 蛋白与微管的结合能力减弱,脱落后通过构象变化由高度可溶的单体转化为寡聚体,异常聚集形成对螺旋丝,进一步折叠最终形成 NFTs<sup>[27]</sup>。神经病理学研究表明 DYRK1A 可通过作用于 Tau 蛋白剪接和 Tau 蛋白磷酸化从而影响其功能。

在中枢神经系统中,选择性剪接因子通过作用于 Tau 基因外显子 2,3,10 后形成 6 种不同的 Tau

异构体。其中外显子 10 (exon 10, E10) 的剪接产生具有 3 或 4 个微管结合结构域的 3R-Tau 和 4R-Tau 异构体。4R-Tau 能更快地促进微管组装,3R-Tau 可通过降低微管稳定性调节大脑发育过程。DYRK1A 通过磷酸化多种剪接因子,如 ASF,9G8,SC35 和 SRP55 等,在 Tau 蛋白不同亚型的控制中发挥着重要的作用<sup>[28]</sup>。其中 ASF 是人脑中调节 Tau E10 剪接的主要因子,主要通过和 Tau E10 的增强子结合促进 4R-Tau 的合成。研究表明 DYRK1A 可磷酸化 ASF 的 Ser-227, Ser-234 和 Ser-238 位点,上调 3R-Tau 的表达水平至原来的 4 倍<sup>[29]</sup>。DYRK1A 还可通过磷酸化剪接因子 9G8,SC35 和 SRp55 抑制剪接因子对 Tau E10 的剪接能力,降低 4R-Tau 异构体的表达<sup>[30-32]</sup>。因此 DYRK1A 可通过促进多种 Tau E10 剪接因子的磷酸化水平,介导 3R-Tau 和 4R-Tau 比例失调,最终促进神经元纤维变性的产生。

DYRK1A 除了影响 Tau 蛋白剪接,还可促进 Tau 蛋白磷酸化而影响其功能。DYRK1A 诱导 Tau 蛋白磷酸化已被证明可破坏微管稳定性,且 AD 患者大脑中也观察到 DYRK1A 的高水平表达<sup>[33]</sup>。体外研究表明,DYRK1A 直接磷酸化 Tau 蛋白的 11 个位点,包括 Thr-181, Ser-199, Ser-202, Thr-205, Thr-212, Thr-217, Thr-231, Ser-396, Ser-400, Ser-404 和 Ser-422,其中 Thr212 是主要磷酸化位点<sup>[34]</sup>。细胞中给予 DYRK1A 抑制剂 harmine,可有效降低 Tau 蛋白的 Thr231 和 Ser396 磷酸化水平<sup>[35]</sup>。此外,DYRK1A 还可调控相关蛋白磷酸酶进而调节 Tau 蛋白。DYRK1A 在 Ser-181, Ser-199, Ser-202, Thr-205 和 Ser-208 位点磷酸化 Tau 蛋白后,在体外可进一步引发 GSK-3 $\beta$  对 Tau 蛋白 Ser-208 位点磷酸化,最终促进高度磷酸化的 Tau 形成对螺旋丝<sup>[36]</sup>。DYRK1A 还可磷酸化钙调神经磷酸酶调节因子-1 (regulator of calcineurin-1, RCAN1) 的 Thr192 位点,增加 RCAN1 对钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) 的抑制活性,使 CaN 的去磷酸化酶活性降低,最终导致 Tau 蛋白磷酸化水平的增加<sup>[37]</sup>。蛋白磷酸酶 PPM1B 通过 Ser-258 位点去磷酸化 DYRK1A,可有效抑制 DYRK1A 介导的 Tau 蛋白 Thr-212 磷酸化,进而减轻 Tau 蛋白的寡聚化和 NFTs 的形成<sup>[38]</sup>。

在 Ts65Dn 小鼠中,恢复 DYRK1A 的正常基因拷贝数量可降低海马和小脑 Tau 蛋白 Ser-202 磷酸化以及皮质、海马和小脑中 Tau 蛋白总体水平<sup>[22]</sup>。在 21 三体 iPSC 神经元中恢复 DYRK1A 的

拷贝数量可减少 Tau 蛋白的磷酸化水平<sup>[39]</sup>。选择性 DYRK1A 抑制剂 SM07883 可显著降低 JNPL3 小鼠脑内 Tau 蛋白磷酸化,减少 Tau 聚集<sup>[40]</sup>。此外 CX-4945 在体内外均能选择性抑制 DYRK1A 表达,显著降低 DYRK1A 过表达小鼠的 Tau 蛋白、APP 以及 PS1 的磷酸化水平<sup>[41]</sup>。

**2.3 DYRK1A 促进神经炎症反应** 神经炎症是 AD、帕金森病、多发性硬化症和急性创伤性脑损伤等多种神经系统疾病的病理学特征性表现,免疫反应异常和胶质细胞过度失调会促进中枢神经系统的炎症反应。在 AD 疾病的发展中, A $\beta$  寡聚体的大量形成可激活小胶质细胞并诱导促炎细胞因子的分泌,最终参与介导神经元的死亡<sup>[42]</sup>。然而促炎细胞因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor growth factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 也可抑制可溶性 sAPP 的分泌并诱导 A $\beta$  的异常形成。在野生型小鼠中, LPS 诱发的全身炎症反应会诱导脑内 A $\beta_{1-42}$  聚集、神经元细胞死亡和小鼠认知水平下降。在 AD 转基因小鼠中, LPS 刺激产生神经炎症反应会增加 A $\beta$  异常积累,加剧 Tau 蛋白磷酸化以及小鼠学习记忆障碍<sup>[43]</sup>。有研究表明,迟发性 AD 中,神经炎症的产生可能先于淀粉样蛋白和 NFTs 的形成。此外多种证据表明,除 A $\beta$  异常积累和 Tau 蛋白过度磷酸化外,神经炎症已成为 AD 发生发展过程中另一重要的发病机制<sup>[44]</sup>。

DYRK1A 可通过磷酸化多种炎症相关底物,参与疾病中多条炎症信号通路的调控作用。sprouty 同源物 2 (sprouty homolog 2, SPRY2) 是受体酪氨酸激酶信号转导的负性调节因子,可抑制细胞增殖、迁移和分化过程。研究证实 DYRK1A 可通过磷酸化 SPRY2 的 Thr-75 位点正向调节细胞中成纤维细胞生长因子-丝裂原活化蛋白激酶的信号转导<sup>[45]</sup>。肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 是 TNF 诱导信号通路中的衔接蛋白,与配体结合后, TRAF2 被募集至质膜参与促进核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和 JNK/p38 通路的激活。研究表明, TRAF2 可与 DYRK1A 相互作用,通过 K63 泛素化调控 DYRK1A 易位至囊泡,磷酸化 SPRY2 后负调控表皮生长因子受体的内吞降解过程从而促进胶质瘤的生长<sup>[46]</sup>。DYRK1A 还可磷酸化 TRAF3 的 Ser29 位点,通过抑制非经典核因子 NF- $\kappa$ B 诱导激酶的降解,从而促进激酶的积累和非经典 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[47]</sup>。此外,抑制 DYRK1A 通过

降低活化 T 细胞核因子 C1 (nuclear factor of activated T cells C1, NFATC1) 蛋白水平和转录活性从而抑制 T98G 胶质母细胞瘤的迁移<sup>[48]</sup>。研究表明, DYRK1A 还能直接磷酸化转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB), 刺激 CREB 介导的海马祖细胞神经元分化过程中的基因转录。在模拟 DS 的 Ts1cje 小鼠模型中, STAT3 的 Ser727 位点被鉴定为 DYRK1A 磷酸化位点。转录因子 FOXO1 的 Ser326 和 STAT3 的 Ser727 是 DYRK1A 分别通过 DNA 损伤和 ROS 生成调控 B 淋巴细胞发育的关键底物<sup>[49-50]</sup>。以上研究表明 DYRK1A 通过磷酸化多种炎症蛋白底物从而激活炎症信号通路,在炎性疾病中发挥着重要的作用。

同样,抑制 DYRK1A 可以减轻炎症反应。DYRK1A 抑制剂 harmine 能显著抑制 LPS 诱导的急性肾损伤和肺损伤小鼠的炎症反应。KVN93 通过抑制 DYRK1A 调节 TLR4/AKT/STAT3 信号通路而减轻 LPS 诱导的小胶质细胞活化<sup>[25]</sup>。抑制剂 Leucettine L41 可抑制 STAT3 磷酸化而抑制 APP/PS1 转基因小鼠促炎因子 IL-1 $\beta$ , IL-12 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[43]</sup>。本实验室研究发现,在 LPS 刺激的 BV2 小胶质细胞中, DYRK1A 表达和活性均明显提高。在 LPS 侧脑室注射小鼠中,抑制 DYRK1A 可明显减轻 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,进而抑制海马区小胶质细胞的激活和神经炎症反应<sup>[51]</sup>,进一步证明调节 DYRK1A 介导的神经炎症信号可能是 AD 发病的重要机制。

**2.4 DYRK1A 参与细胞凋亡** 细胞凋亡是生物体内一种由基因调控的细胞程序化死亡方式。在中枢神经系统发育过程中调节大脑和脊髓的细胞数量和类型,在构建神经元网络中发挥着关键作用。在病理条件下,细胞凋亡介导神经退行性疾病中神经元的丢失以及生理衰老过程。近年来越来越多的研究表明凋亡的异常在 AD 的发生和发展过程中起到重要作用,凋亡相关信号的过度激活可能是 AD 的致病因素之一。参与神经元凋亡程序的主要分子包括 B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族、半胱天冬蛋白酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 和凋亡酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf1) 等蛋白<sup>[52]</sup>。

研究发现 DYRK1A 可通过多条通路促进细胞凋亡。在 T65Dn 小鼠中, DYRK1A 的三倍体可引起视网膜结构和功能的改变,与 Caspase-9 介导的细胞凋

亡有关,进一步体外研究表明 Thr125 是 DYRK1A 靶向 Caspase-9 的唯一磷酸化位点<sup>[53]</sup>。此外,DYRK1A 可与凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 相互作用,磷酸化 ASK1 的 C 末端结构域,在多种应激刺激下,调节 ASK1 介导的 JNK1 信号转导过程,诱导细胞凋亡。正常大鼠脑内 miRNA-211-5p 可激活海马 CA1 区 DYRK1A/ASK1/JNK/p38 通路,上调促凋亡蛋白 Bax, Caspase-3 和 Caspase-9 表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平,促进神经元凋亡,导致大鼠抑郁样行为的出现<sup>[54]</sup>。在 AD 疾病进展中,A $\beta$  可通过促凋亡蛋白 Bax 机制引起细胞凋亡,后续研究发现 DYRK1A 抑制剂 Leucettine L41 可降低 A $\beta_{25-35}$  诱导促凋亡标志物 Bcl-2 和 pro-caspase9 的表达<sup>[55]</sup>。以上研究表明,DYRK1A 可促进凋亡蛋白表达,在细胞凋亡信号的传递中发挥关键作用。

**2.5 DYRK1A 抑制剂** DYRK1A 在神经元发育和神经退行性疾病中的作用使其成为一种极具吸引力的药物靶点,目前 DYRK1A 抑制剂种类及数量迅速增加,如 harmine, EGCG, ALGERNON, Leucettine L41, INDY, EHT1610, EHT5372, SM07883 等众多天然产物和合成衍生物<sup>[56]</sup>。然而由于蛋白结构的类似性,DYRK1A 抑制剂选择性差,对 DYRK1B, DYRK2, 5-HT, CLKs 等 CMGC 家族的其他激酶也有一定的抑制作用<sup>[57]</sup>。此外过度抑制 DYRK1A 也可能会出现严重的发育异常,因此设计 DYRK1A 特异性抑制剂极具挑战性。

在抑制剂的研发过程中,从药用植物骆驼蓬种子中发现的  $\beta$ -咪啉类生物碱 harmine 是研究最为广泛的 DYRK1A 天然产物抑制剂,其酚醛羟基基团可能与蛋白质 ATP 口袋的氢键结合,竞争 ATP 的结合位点而发挥抑制作用,然而它对 DYRKs, CLKs 以及单胺氧化酶 A 均有抑制作用。EGCG 是第 1 个用于动物和人类临床试验的非 ATP 竞争性 DYRK1A 抑制剂。Leucettine L41 对 DYRK1A 和 CLK1 激酶有较强的抑制作用,但同时对于 DYRK1B, CLK2 和 CLK4 也有抑制作用,可预防 A $\beta_{25-35}$  诱导小鼠模型的记忆障碍和神经毒性<sup>[55]</sup>。合成抑制剂 INDY 是 CLK 抑制剂 TG003 的衍生物,属于 ATP 竞争性拮抗剂,对 DYRK1A 和 DYRK1B 均有抑制作用。INDY 可逆转 Tau 蛋白 Thr-212 异常磷酸化,并抑制 DYRK1A 过表达介导的 NFAT 信号转导<sup>[58]</sup>。PST-001 是一种可口服、可透过血脑屏障和选择性较高的 DYRK1A 合成抑制剂,可改善 DS 模型小鼠的学习和记忆障

碍<sup>[59]</sup>。喹啉羧酸类合成抑制剂 KuFal194 可缓解 DYRK1A 过表达斑马鱼模型的小脑缺陷<sup>[60]</sup>。天然产物马兜铃内酰胺 BIII 可减轻 DS 果蝇模型的神经表型缺陷以及 DYRK1A TG 小鼠的行为缺陷<sup>[61]</sup>。近年来,DYRK1A 新型抑制剂的选择性已有所提高,但仍然存在作用靶点多、毒副作用大以及成药性差的缺点。

研究表明,CMGC 家族的其他蛋白 CK1, GSK3 和 CDK5 也可通过调节 Tau 蛋白磷酸化调控 NFTs 的形成,因此 DYRK1A 联合 CMGC 家族其他蛋白构建双靶点或多靶点化合物的研发在神经退行性疾病中受到广泛关注。如通过 harmine 结构改造形成的衍生物 ZDWX-25 是 GSK3 $\beta$ /DYRK1A 的双重抑制剂,可抑制冈田酸诱导的 SH-SY5Y 细胞中 Tau 蛋白的过度磷酸化,改善 APP/PS1/Tau 蛋白转基因小鼠的学习记忆障碍<sup>[62]</sup>。6-羟基苯并噻唑啉衍生物可抑制 DYRK1A/ $\alpha$ -syn,具有神经保护作用<sup>[63]</sup>。小分子抑制剂 DYR219 和 DYR533 可抑制 A $\beta$ , Tau 蛋白和 DYRK1A 神经毒性反应介导的神经元变性和行为缺陷<sup>[64]</sup>。ARN25068 可通过抑制 GSK-3 $\beta$ /FYN/DYRK1A 这 3 个蛋白用于 Tau 蛋白相关神经系统疾病的治疗<sup>[65]</sup>。因此研发特异性高的 DYRK1A 抑制剂、提高 DYRK1A 相对于其他高度同源蛋白的选择性以及 DYRK1A 联合其他蛋白多靶点药物的进一步研发对于预防或降低 DS 的发育缺陷和 AD 的发生发展十分重要,选择性好、不良反应小的新型 DYRK1A 抑制剂具有重要的临床价值和广阔的应用前景。

### 3 总结与展望

在中枢神经系统的发育过程中,DYRK1A 可调控细胞增殖、神经元分化、突触可塑性以及细胞凋亡,影响多种神经退行性疾病的发生和发展。在 AD 疾病中,DYRK1A 通过与多种蛋白相互作用或磷酸化底物促进 Tau 蛋白的过度磷酸化和 A $\beta$  的异常沉积已得到充分证实。此外,DYRK1A 在 PD、自闭症、亨廷顿病和多种肿瘤等疾病中的表达及活性均有提高,使得 DYRK1A 成为药物开发中具有吸引力的潜在靶点之一<sup>[53,66]</sup>。近年来,大量临床前试验揭示了 DYRK1A 蛋白参与多种啮齿类动物的生理和病理过程,但其在人类正常发育和 AD 疾病进展过程中的生物学功能和相关分子机制尚未完全阐明。因此,充分了解 DYRK1A 在神经系统中的功能和作用机制,阐明 DYRK1A 和众多底物、信号通路间的相互影响,开发出选择性和安全性高的

DYRK1A 激酶抑制剂对于 AD 等神经退行性疾病的发病机制和临床防治具有重要意义。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] DOWJAT WK, ADAYEV T, KUCHNA I, *et al.* Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 413(1): 77–81.
- [2] DEMURO S, DI MARTINO RMC, ORTEGA JA, *et al.* GSK-3 $\beta$ , FYN, and DYRK1A: master regulators in neurodegenerative pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 9098.
- [3] ABBASSI R, JOHNS TG, KASSIOU M, *et al.* DYRK1A in neurodegeneration and cancer: molecular basis and clinical implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151: 87–98.
- [4] DE SOUZA MM, CENCI AR, TEIXEIRA KF, *et al.* DYRK1A inhibitors and perspectives for the treatment of alzheimer's disease [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30(6): 669–688.
- [5] ARBONES ML, THOMAZEAU A, NAKANO-KOBAYASHI A, *et al.* DYRK1A and cognition: a lifelong relationship[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 194: 199–221.
- [6] EVERS JM, LASKOWSKI RA, BERTOLLI M, *et al.* Structural analysis of pathogenic mutations in the DYRK1A gene in patients with developmental disorders [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(3): 519–526.
- [7] SOUNDARARAJAN M, ROOS AK, SAVITSKY P, *et al.* Structures of Down syndrome kinases, DYRKs, reveal mechanisms of kinase activation and substrate recognition[J]. *Structure*, 2013, 21(6): 986–996.
- [8] MARTÍ E, ALTAFAJ X, DIERSSEN M, *et al.* Dyrk1A expression pattern supports specific roles of this kinase in the adult central nervous system[J]. *Brain Res*, 2003, 964(2): 250–263.
- [9] KACZMARSKI W, BARUA M, MAZUR-KOLECKA B, *et al.* Intracellular distribution of differentially phosphorylated dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(2): 162–173.
- [10] HÄMMERLE B, ELIZALDE C, TEJEDOR FJ. The spatio-temporal and subcellular expression of the candidate Down syndrome gene Mnb/Dyrk1A in the developing mouse brain suggests distinct sequential roles in neuronal development[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(5): 1061–1074.
- [11] GÖCKLER N, JOFRE G, PAPADOPOULOS C, *et al.* Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation[J]. *FEBS J*, 2009, 276(21): 6324–6337.
- [12] RAMMOHAN M, HARRIS E, BHANSALI RS, *et al.* The chromosome 21 kinase DYRK1A: emerging roles in cancer biology and potential as a therapeutic target [J]. *Oncogene*, 2022, 41(14): 2003–2011.
- [13] BRAULT V, NGUYEN TL, FLORES-GUTIÉRREZ J, *et al.* Dyrk1a gene dosage in glutamatergic neurons has key effects in cognitive deficits observed in mouse models of MRD7 and Down syndrome[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(9): e1009777.
- [14] LOWE SA, USOWICZ MM, HODGE JJJ. Neuronal overexpression of Alzheimer's disease and Down's syndrome associated DYRK1A/minibrain gene alters motor decline, neurodegeneration and synaptic plasticity in Drosophila[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125: 107–114.
- [15] FOTAKI V, DIERSSEN M, ALCÁNTARA S, *et al.* Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes developmental delay and abnormal brain morphology in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(18): 6636–6647.
- [16] LOTT IT, HEAD E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(3): 135–147.
- [17] LANZILLOTTA C, TRAMUTOLA A, DI GIACOMO G, *et al.* Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn mice brain: a harmful synergistic path in down syndrome [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 152–170.
- [18] LANE CA, HARDY J, SCHOTT JM. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59–70.
- [19] ZHANG T, CHEN DM, LEE TH. Phosphorylation signaling in APP processing in alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 209.
- [20] RYU YS, PARK SY, JUNG MS, *et al.* Dyrk1A-mediated phosphorylation of Presenilin 1: a functional link between Down syndrome and Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(3): 574–584.
- [21] KAWAKUBO T, MORI R, SHIROTANI K, *et al.* Neprilysin is suppressed by dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A (DYRK1A) in down-syndrome-derived fibroblasts [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(3): 327–333.
- [22] GARCÍA-CERRO S, RUEDA N, VIDAL V, *et al.* Normalizing the gene dosage of Dyrk1A in a mouse model of Down syndrome rescues several Alzheimer's disease phenotypes [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 106: 76–88.
- [23] SEBASTIANI G, ALMEIDA-TOLEDANO L, SERRA-DELGADO M, *et al.* Therapeutic effects of catechins in less common neurological and neurodegenerative disorders [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2232.
- [24] XICOTA L, RODRIGUEZ-MORATO J, DIERSSEN M, *et al.* Potential role of (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in the secondary prevention of alzheimer disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(2): 174–195.
- [25] LEE HJ, WOO H, LEE HE, *et al.* The novel DYRK1A inhibitor KVN93 regulates cognitive function, amyloid-beta pathology, and neuroinflammation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 575–595.
- [26] BRANCA C, SHAW DM, BELFIORE R, *et al.* Dyrk1 inhibition improves Alzheimer's disease-like pathology [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 1146–1154.
- [27] MURALIDAR S, AMBI SV, SEKARAN S, *et al.* Role of tau protein in Alzheimer's disease: the prime pathological player [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 1599–1617.
- [28] ESPÍNDOLA SL, DAMIANICH A, ALVAREZ RJ, *et al.* Modulation of tau isoforms imbalance precludes tau pathology and cognitive decline in a mouse model of tauopathy [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(3): 709–715.
- [29] SHI JH, ZHANG TY, ZHOU CL, *et al.* Increased dosage of Dyrk1A alters alternative splicing factor (ASF)-regulated alternative splicing of tau in Down syndrome [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(42): 28660–28669.
- [30] QIAN W, LIANG HW, SHI JH, *et al.* Regulation of the alternative splicing of tau exon 10 by SC35 and Dyrk1A [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(14): 6161–6171.
- [31] YIN XM, JIN NN, GU JL, *et al.* Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (Dyrk1A) modulates serine/arginine-rich protein 55 (SRp55)-promoted Tau exon 10 inclusion [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30497–30506.
- [32] QIAN W, LIU F. Regulation of alternative splicing of tau exon 10 [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 367–377.
- [33] LINDBERG MF, MEIJER L. Dual-specificity, tyrosine phosphorylation-regulated kinases (DYRKs) and cdc2-like kinases (CLKs) in human disease, an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6047.
- [34] LIU F, LIANG ZH, WEGIEL J, *et al.* Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome [J]. *FASEB J*, 2008, 22(9): 3224–3233.
- [35] FROST D, MEECHOVET B, WANG T, *et al.*  $\beta$ -carboline compounds, including harmine, inhibit DYRK1A and tau phosphorylation at multiple Alzheimer's disease-related sites [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19264.
- [36] WOODS YL, COHEN P, BECKER W, *et al.* The kinase DYRK phosphorylates protein-synthesis initiation factor eIF2Bepsilon at Ser539 and the microtubule-associated protein tau at Thr212: po-

- tential role for DYRK as a glycogen synthase kinase 3-priming kinase[J]. *Biochem J*, 2001, 355(Pt 3): 609–615.
- [37] JUNG MS, PARK JH, RYU YS, *et al.* Regulation of RCAN1 protein activity by Dyrk1A protein-mediated phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 40401–40412.
- [38] LEE YH, IM E, HYUN M, *et al.* Protein phosphatase PPM1B inhibits DYRK1A kinase through dephosphorylation of pS258 and reduces toxic tau aggregation[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100245.
- [39] WU CI, VINTON EA, PEARSE RV 2nd, *et al.* APP and DYRK1A regulate axonal and synaptic vesicle protein networks and mediate Alzheimer's pathology in trisomy 21 neurons[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(4): 1970–1989.
- [40] MELCHIOR B, MITTAPALLI GK, LAI C, *et al.* Tau pathology reduction with SM07883, a novel, potent, and selective oral DYRK1A inhibitor: a potential therapeutic for Alzheimer's disease[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13000.
- [41] KIM H, LEE KS, KIM AK, *et al.* A chemical with proven clinical safety rescues Down syndrome-related phenotypes in through DYRK1A inhibition[J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(8): 839–848.
- [42] MANGALMURTI A, LUKENS JR. How neurons Die in Alzheimer's disease: implications for neuroinflammation[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 75: 102575.
- [43] BATISTA CRA, GOMES GF, CANDELARIO-JALIL E, *et al.* Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2293.
- [44] UDDIN MS, KABIR MT, JALOULI M, *et al.* Neuroinflammatory signaling in the pathogenesis of alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(1): 126–146.
- [45] ARANDA S, ALVAREZ M, TURRÓ S, *et al.* Sprouty2-mediated inhibition of fibroblast growth factor signaling is modulated by the protein kinase DYRK1A[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(19): 5899–5911.
- [46] ZHANG PS, ZHANG Z, FU YK, *et al.* K63-linked ubiquitination of DYRK1A by TRAF2 alleviates sprouty 2-mediated degradation of EGFR[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 608.
- [47] LI YC, XIE XP, JIE ZL, *et al.* DYRK1a mediates BAFF-induced noncanonical NF- $\kappa$ B activation to promote autoimmunity and B-cell leukemogenesis[J]. *Blood*, 2021, 138(23): 2360–2371.
- [48] LIU H, SUN Q, CHEN S, *et al.* DYRK1A activates NFATC1 to increase glioblastoma migration[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(18): 6416–6427.
- [49] KURABAYASHI N, NGUYEN MD, SANADA K. DYRK1A overexpression enhances STAT activity and astroglialogenesis in a Down syndrome mouse model[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(11): 1548–1562.
- [50] BHANSALI RS, RAMMOHAN M, LEE P, *et al.* DYRK1A regulates B cell acute lymphoblastic leukemia through phosphorylation of FOXO1 and STAT3[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e135937.
- [51] JU C, WANG Y, ZANG CX, *et al.* Inhibition of Dyrk1A attenuates LPS-induced neuroinflammation via the TLR4/NF- $\kappa$ B P65 signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2375–2387.
- [52] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029–2044.
- [53] DEBOEVER E, FISTROVICH A, HULME C, *et al.* The omnipresence of DYRK1A in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9355.
- [54] SHEN J, ZHANG P, LI Y, *et al.* Neuroprotective effects of microRNA-211-5p on chronic stress-induced neuronal apoptosis and depression-like behaviours[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 7028–7038.
- [55] NAERT G, FERRÉ V, MEUNIER J, *et al.* Leucettine I41, a DYRK1A-preferential DYRKs/CLKs inhibitor, prevents memory impairments and neurotoxicity induced by oligomeric A $\beta$ <sub>25–35</sub> peptide administration in mice[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(11): 2170–2182.
- [56] PATHAK A, ROHILLA A, GUPTA T, *et al.* DYRK1A kinase inhibition with emphasis on neurodegeneration: a comprehensive evolution story-cum-perspective[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 158: 559–592.
- [57] LIU T, WANG YX, WANG JX, *et al.* DYRK1A inhibitors for disease therapy: current status and perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114062.
- [58] OGAWA Y, NONAKA Y, GOTO T, *et al.* Development of a novel selective inhibitor of the Down syndrome-related kinase Dyrk1A[J]. *Nat Commun*, 2010, 1: 86.
- [59] STENSEN W, ROTHWEILER U, ENGH RA, *et al.* Novel DYRK1A inhibitor rescues learning and memory deficits in a mouse model of down syndrome[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(11): 1170.
- [60] BUCHBERGER A, SCHEPERGERDES L, FLABHOFF M, *et al.* A novel inhibitor rescues cerebellar defects in a zebrafish model of Down syndrome-associated kinase Dyrk1A overexpression[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(1): 100853.
- [61] CHOI M, KIM AK, HAM Y, *et al.* Aristolactam BIII, a naturally derived DYRK1A inhibitor, rescues Down syndrome-related phenotypes[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153695.
- [62] LIU WW, LIU X, TIAN LT, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of harmine derivatives as potent GSK-3 $\beta$ /DYRK1A dual inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 222: 113554.
- [63] ALNAJJAR YT, GABR M, ELHADY AK, *et al.* Discovery of novel 6-hydroxybenzothiazole urea derivatives as dual Dyrk1A/ $\alpha$ -synuclein aggregation inhibitors with neuroprotective effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 227: 113911.
- [64] ZHU BF, PARSONS T, FOLEY C, *et al.* DYRK1A antagonists rescue degeneration and behavioural deficits of *in vivo* models based on amyloid- $\beta$ , Tau and DYRK1A neurotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15847.
- [65] DEMURO S, SAUVEY C, TRIPATHI SK, *et al.* ARN25068, a versatile starting point towards triple GSK-3 $\beta$ /FYN/DYRK1A inhibitors to tackle tau-related neurological disorders[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 229: 114054.
- [66] KARGBO RB. Selective DYRK1A inhibitor for the treatment of neurodegenerative diseases: alzheimer, parkinson, Huntington, and down syndrome[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(10): 1795–1796.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-02-01