高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

新型Src激酶抑制剂对APP/PS1小鼠的神经保护作用

罗　蕊[1]，张芯玮[1]，刘　洋[1]，王　磊[1]，吴小君[1]，肖军海[2]，林　凤[1]
（1. 吉林大学生命科学学院，长春 130012；
2. 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院，北京 100850）

摘要　研究了Src酪氨酸蛋白激酶抑制剂Y-11对转基因小鼠APP/PS1的神经保护作用. 结果表明，Y-11的给药可以显著改善阿尔茨海默病（AD）小鼠的认知功能障碍，降低大脑中AD病理相关蛋白的表达. 同时，Y-11通过抑制胶质细胞激活，增加突触蛋白水平，减轻神经炎症并缓解突触功能的障碍. 以上研究表明，Y-11具有对AD的神经保护作用，为Src抑制剂治疗AD提供了理论基础.

关键词　Src激酶抑制剂；阿尔茨海默病；1,3-硒唑-5-甲酰胺衍生物
中图分类号　O626.2　　**文献标志码**　A　　doi：10.7503/cjcu20260242

Neuroprotective Effects of Novel Src Kinase Inhibitor on APP/PS1 Mice

LUO Rui[1], ZHANG Xinwei[1], LIU Yang[1], WANG Lei[1],
WU Xiaojun[1], XIAO Junhai[2*], LIN Feng[1*]
(*1. School of Life Sciences, Jilin University, Changchun* 130012, *China*;
2. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, *China*)

Abstract　This study was designed to explore the neuroprotective potential of Y-11, a Src tyrosine kinase inhibitor, in transgenic APP/PS1 mice. Administration of Y-11 to these mice resulted in a marked amelioration of cognitive deficits characteristic of Alzheimer's disease (AD), along with a reduction in the expression levels of AD-related pathological proteins within the brain. Meanwhile, Y-11also attenuated neuroinflammation and synaptic dysfunction by inhibiting glial cell activation, and restored synaptic protein levels. In summary, the results suggested that Y-11 had neuroprotective effects on AD mice, provided a theoretical basis on the potential therapeutic application of Src kinase inhibitors in Alzheimer's disease.

Keywords　Src kinase inhibitor; Alzheimer's disease (AD); 1,3-Selenazole-5-formamide derivate

阿尔茨海默病（Alzheimer′s disease，AD）是最常见的痴呆类型，占所有痴呆病例的60%~80%[1]. 随着全球人口老龄化进程的不断加剧，AD患病率逐年上升. 预计到2050年，全球AD患者数量将至少达到1亿人[2]. 因此，AD已成为全球范围内重要的公共卫生问题，不仅严重影响老年人群的身心健康，也对各国未来的经济发展带来沉重负担.

AD的主要病理特征包括细胞外β-淀粉样蛋白（Amyloid-β，Aβ）聚集形成的老年斑（Senile plaques）沉积，以及过度磷酸化Tau蛋白沉积形成的神经原纤维缠结（Neurofibrillary tangles，NFTs），并伴有神经元丢失、突触功能障碍及胶质细胞增生[3]. 随着疾病进展，患者记忆功能逐渐减退，最终发展为严重

收稿日期：2026-06-19. 网络首发日期：2026-07-28.
联系人简介：林　凤，女，博士，教授，主要从事药物设计及筛选方面的研究. E-mail：linfeng@jlu.edu.cn
肖军海，男，博士，研究员，主要从事药物分子设计及创新药物方面的研究. E-mail：xiaojunhai@139.com
基金项目：吉林省科技厅自然科学基金会（批准号：20220101268JC）资助.
Supported by the Natural Science Foundation of Science and Technology Agency of Jilin Province, China(No.20220101268JC).

的认知功能障碍. 基于上述病理特征，目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准用于治疗AD的药物主要包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(加兰他敏、多奈哌齐和卡巴拉汀)以及*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartate，NMDA)受体拮抗剂(美金刚)[4]. 然而，这些药物在临床中的疗效有限，且临床试验结果表明，其尚不能有效阻止由神经元缺失及脑损伤所导致的认知功能持续恶化. 因此，开发和筛选更为有效的AD治疗药物具有重要意义.

Src是一种非受体型蛋白酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase)，属于Src家族激酶(Src family kinases，SFKs)成员. Src家族激酶在不同细胞中呈现特异性表达，目前已发现11种Src家族激酶成员[5]，其中，Src、Fyn和Yes广泛表达于各种细胞类型中[6]. Src激酶不仅参与Aβ沉积过程，还调控Tau蛋白的磷酸化水平. 研究表明，抑制Src激酶活性能够有效减少Aβ沉积并降低磷酸化Tau(p-Tau)的积累[7]. Src家族激酶，尤其是Src和Fyn，在神经元及胶质细胞(包括少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞)中广泛表达. Src激酶参与神经元和胶质细胞的成熟与发育、突触可塑性调控、细胞信号转导以及巨噬细胞先天免疫应答等多种生物学过程. 此外，研究发现，Aβ寡聚体可通过Src激酶信号通路诱导体外小胶质细胞表型激活，促进小胶质细胞过度活化，进而上调炎症因子的表达[8,9]. 因此，阻断Src激酶活性可能成为AD治疗的一种潜在有效策略.

近年来，Src激酶抑制剂研究取得了长足进展. Saracatinib(AZD0530)是一种靶向Src激酶的抑制剂[10~12]，已在临床前研究及临床试验中证实能够有效抑制Src，Fyn，Yes和Lyn等激酶的活性[13,14]. 研究表明，Saracatinib不仅能够减少突触中Aβ的积累，抑制胶质细胞活化，还可阻止p-Tau蛋白聚集并恢复突触功能[15]. 此外，体内实验结果显示，Saracatinib能够穿过小鼠中枢神经系统，显著提高AD转基因小鼠的学习能力并改善其记忆功能缺陷[16].

本研究使用的Y-11[(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-(thiophene-3-formyl)-1,3-selenazole-5-formamide]是一种以达沙替尼为前体，是由肖军海课题组合成的新型1,3-硒唑-5-甲酰胺衍生物酪氨酸激酶抑制剂[17~19]，在体外激酶抑制活性检测中发现其能有效抑制Src活性. 在本文，以APPswe~PSEN1dE9(APP/PS1)AD为小鼠模型，选择AZD0530为阳性对照药物，系统评价了Y-11治疗对小鼠大脑中Aβ斑块及p-Tau沉积的影响，并进一步探讨了其改善小鼠认知功能和学习记忆能力的作用.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

Y-11，军事科学研究院；AZD0530，美国Targetmol公司；蛋白酶抑制剂、RIPA裂解液和4%多聚甲醛(4%PFA)，大连MeilunBio公司；Anti-p-Tau和Anti-p-NMDA2B，武汉Abbkine生物技术有限公司；Anti-Tau，Anti-Aβ40，Anti-PSD95，Anti-Syn和Anti-β-Actin，武汉Servicebio公司；Anti-p-SFK，美国Cell Signaling Technology公司；二抗羊抗兔IgG/HRP和二抗羊抗鼠IgG/HRP，北京Bioss生物技术有限公司；Tween-20，北京Gentihold公司.

SK-L180-E型摇床，美国SCILOGEX公司；5410R型台式低温高速离心机，德国EPPENDORF公司；超声破碎机，北京泰克仪器有限公司；Nanodrop 1000型超微量分光光度计，美国Thermo Scientific公司；Synergy HT型多功能酶标仪，美国Biotek公司；凝胶成像系统，中国Tanon公司；水迷宫、旷场、跳台、Y迷宫系统和Labmaze动物行为学分析系统，北京众实迪创科技发展有限公司.

1.2 实验过程

1.2.1 Y-11激酶活性检测 Y-11的激酶抑制活性分析采用Caliper法检测，Caliper法主要分为反应体系配制、酶促反应、终止反应、微流控芯片分离检测和数据分析等步骤. 首先，用DMSO将溶液稀释成不同浓度的待测样本，再用10×激酶碱基缓冲液稀释待测样本(DMSO含量为10%). 取5 μL待测溶液并加入10 μL 2.5×激酶溶液，室温下孵育10 min. 之后加入10 μL 2.5×多肽溶液，于28 ℃孵育60 min，最后加入25 μL 250 mmol/L EDTA溶液终止反应. 将样品板放入Caliper系统中检测，通过微流控迁移率分析法检测产物生成，并计算其半数抑制浓度(IC_{50}).

1.2.2 实验动物与给药处理 6月龄APPswe/PSEN1dE9双转基因小鼠(APP/PS1小鼠)及同龄野生型C57BL/6J小鼠(WT)购自斯贝福(北京)生物技术有限公司. 实验动物雌雄数量基本均衡. 所有小鼠均饲养于吉林大学实验动物中心(长春)的SPF(Specific pathogen free)级环境中, 所有实验程序均经吉林大学动物伦理委员会批准(SY20211011). 在药物干预实验中, 将小鼠随机分为5组, 通过灌胃给药: 正常对照组(WT组, n=6)、APP/PS1模型对照组(APP/PS1组, n=6)、Y-11低剂量治疗组(APP/PS1+5 mg/kg Y-11组, n=6)、Y-11高剂量治疗组(APP/PS1+20 mg/kg Y-11组, n=6)及阳性对照组(APP/PS1+5 mg/kg AZD0530组, n=6). 所有小鼠均自由摄取饮水, 持续给药60 d.

1.2.3 Morris水迷宫实验 参考文献[20]方法, 采用Morris水迷宫(Morris water maze, MWM)实验评价了小鼠的空间学习与记忆能力. 实验包括定位航行试验(Place navigation test)和空间探索试验(Spatial probe test)两部分, 以综合评估小鼠的空间探索及记忆能力. 实验装置为圆形水池, 池内注入掺有二氧化钛粉末的乳白色水. 在水池某一象限中央设置直径为12 cm的平台, 平台顶部位于水面下1.5 cm处. 在定位航行试验中, 小鼠分别从4个不同象限入水, 训练其寻找隐藏平台, 连续训练4 d; 每次试验持续120 s, 或直至小鼠找到平台. 实验过程中记录小鼠找到平台所需时间(逃避潜伏期)及运动轨迹. 第5天进行测试, 将平台转移至另一象限后再次检测小鼠的学习能力. 在空间探索试验中, 训练过程与定位航行试验相同. 测试时, 小鼠从原平台所在象限的对侧象限入水, 第5天移除平台后进行测试. 利用水迷宫视频追踪分析系统记录小鼠在目标象限停留时间百分比及穿越原平台位置次数.

1.2.4 Y迷宫实验 Y迷宫实验用于评价小鼠的空间记忆和工作记忆能力. Y迷宫由3个臂组成, 分别为起始臂、食物臂和空白臂. 实验前小鼠禁食8 h, 自由饮水. 实验初始将小鼠置于起始臂, 允许其在60 s内自由探索并寻找食物, 共训练2次. 若小鼠未能在规定时间内找到食物, 则由实验人员引导其找到食物. 最后一次训练结束24 h后再次进行测试, 记录小鼠寻找食物所需时间及运动轨迹.

1.2.5 新物体识别实验 采用新物体识别(Novel object recognition, NOR)实验评估了小鼠的非空间识别记忆能力. 训练阶段, 将两件形状相同且无气味残留的物体固定放置于实验场地内, 令小鼠自由探索5 min. 每次训练结束后, 采用70%乙醇彻底清洁实验场地及物体, 并使用纸巾擦干, 以避免气味干扰. 训练结束1 h后进行测试. 将其中一个熟悉物体保留, 另一个替换为新物体, 放入小鼠测试5 min. 利用视频记录系统记录小鼠探索熟悉物体和新物体的时间及频次.

1.2.6 旷场实验 采用旷场实验(Open field test, OFT)评估小鼠自主活动能力及焦虑样行为, 主要通过趋边行为和中心区域探索行为进行分析. 实验时, 将小鼠置于隔音实验箱中央区域(底面积30 cm×30 cm, 中心区域15 cm×15 cm, 黑色高壁围挡), 先适应环境1 min, 随后记录其5 min内的运动轨迹. 每次实验结束后, 使用70%乙醇彻底清洁实验装置, 以消除残留气味对后续实验的影响.

1.2.7 组织样本的制备 所有行为学实验结束后2 d, 小鼠禁食8 h(自由饮水), 随后采用颈椎脱臼法处死. 取脑组织、心脏、肝脏、脾脏、肾脏及脊髓组织. 其中部分组织于−80 ℃保存备用; 其余组织置于4% PFA中固定, 用于苏木精-伊红(H&E)染色及免疫组织化学染色实验.

1.2.8 苏木精-伊红(H&E)染色 为评价Y-11对小鼠的潜在毒性作用, 将脑、心、肝、脾及肾组织置于4% PFA中固定48 h后进行石蜡包埋, 并切制5 μm厚组织切片. 采用H&E染色观察组织病理学变化, 并在光学显微镜下进行分析.

1.2.9 Nissl染色 将脊髓组织切片于室温复温30 min后, 用PBS缓冲液洗涤3次, 每次10 min; 随后使用去离子水平衡2 min, 并采用Nissl染液染色10 min. 染色结束后, 用PBS缓冲液冲洗去除多余染液, 经95%乙醇分化2 min, 无水乙醇脱水5 min, 二甲苯透明5 min, 用中性树胶封片. 采用光学显微镜观察切片, 并对阳性染色结果进行分析.

1.2.10 统计学分析 所有实验数据均以均值±标准误差(mean±SEM)表示, 并采用GraphPad Prism 8软件进行统计分析和绘图. 采用单因素方差分析(One-way ANOVA)及Tukey多重比较检验对多组间数据进行两两比较. 以p<0.05为差异具有统计学意义, 其中*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; ****p<0.0001. 免疫组织化学阳性表达分析及Western blot灰度值分析均采用ImageJ软件完成.

2 结果与讨论

2.1 Y-11的激酶抑制活性

为评估Y-11对各种酪氨酸激酶(如KDR)的抑制效果，通过Caliper工作站测量了7种酪氨酸激酶活性，并使用每种酪氨酸激酶的阳性药物作为对照. 表1所列实验结果表明，10^{-5} mol/L Y-11对EGFR激酶、C-kit酪氨酸激酶和Src酪氨酸激酶的抑制活性最明显，分别为61.6%，80.2%和98.7%. 随后，测得Y-11对Src激酶的IC_{50}=32 nmol/L，表明Y-11可以显著抑制酪氨酸激酶活性，而抑制Src酪氨酸激酶的作用最为显著.

Table 1 Inhibition rates of Y-11 compound on tyrosine kinase activity(%)*

Enzyme	KDR	C-kit	Src	EGFR	Erb-b2	FGFR1	FGFR2
Y11(10^{-5} mol/L)	42.5	80.2	98.7	61.6	14.2	64.2	28.9
Positive drug	80.1	82.5	82.2	82.0	80.0	73.6	—

* 10^{-5} mol/L<25%, invalid; 25%≤10^{-5} mol/L≤50%, weak effect; 10^{-5} mol/L>50%, effective.

2.2 Y-11的安全性评估

为筛选APP/PS1小鼠中Y-11的合适给药剂量，首先在野生型C57BL/6J小鼠中测定了Y-11的半数致死量(LD_{50})，结果显示，Y-11的LD_{50}=220.595 mg/kg，且置信区间良好.

Y-11的Src激酶抑制活性显著(IC_{50}=32 nmol/L)，其同类结构化合物达沙替尼在相同动物模型中有效剂量范围多在5~15 mg/kg每天之间[21~23]. 基于生物学活性、文献查询及急性毒理学实验结果，选取了LD_{50}值的1/10和1/40等相似剂量(20和5 mg/kg)作为的高、低剂量组进行药效学实验. 同时，选择5 mg/kg的Src激酶抑制剂AZD0530作为阳性对照[16]. 通过心、肝、脾、肾组织的苏木精-伊红(H&E)染色验证了选择的Y-11剂量安全性. 结果表明，上述剂量未引起明显组织病理学改变，提示其具有良好的体内安全性(图1).

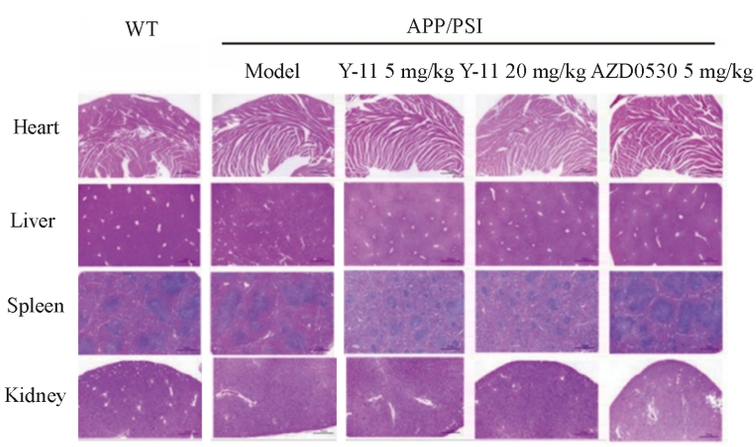


Fig. 1 H&E staining results of mouse organs

Note: 40×; scale bar: 500 μm.

2.3 Y-11对APP/PS1小鼠认知功能障碍的改善

采用Morris水迷宫实验对小鼠的空间学习、记忆及探索能力进行了评估[24]. 结果显示，与APP/PS1模型对照组相比，Y-11治疗组小鼠运动轨迹更为有序，逃避潜伏期(第5天)显著缩短；在空间探索实验中，Y-11处理组小鼠在目标象限的停留时间显著增加(p<0.01)，穿越原平台位置次数亦明显增加(p<0.05). 上述结果表明，Y-11能够增强APP/PS1小鼠的学习与空间探索能力[图2(A)~(D)].

Y迷宫实验用于评估动物的自发交替行为及工作记忆能力. 交替率升高通常提示更好的学习、记忆及探索表现[25]. 结果显示，Y-11处理组小鼠的自发交替率显著提高，提示其空间工作记忆及探索能力得到改善[图2(E)和(F)].

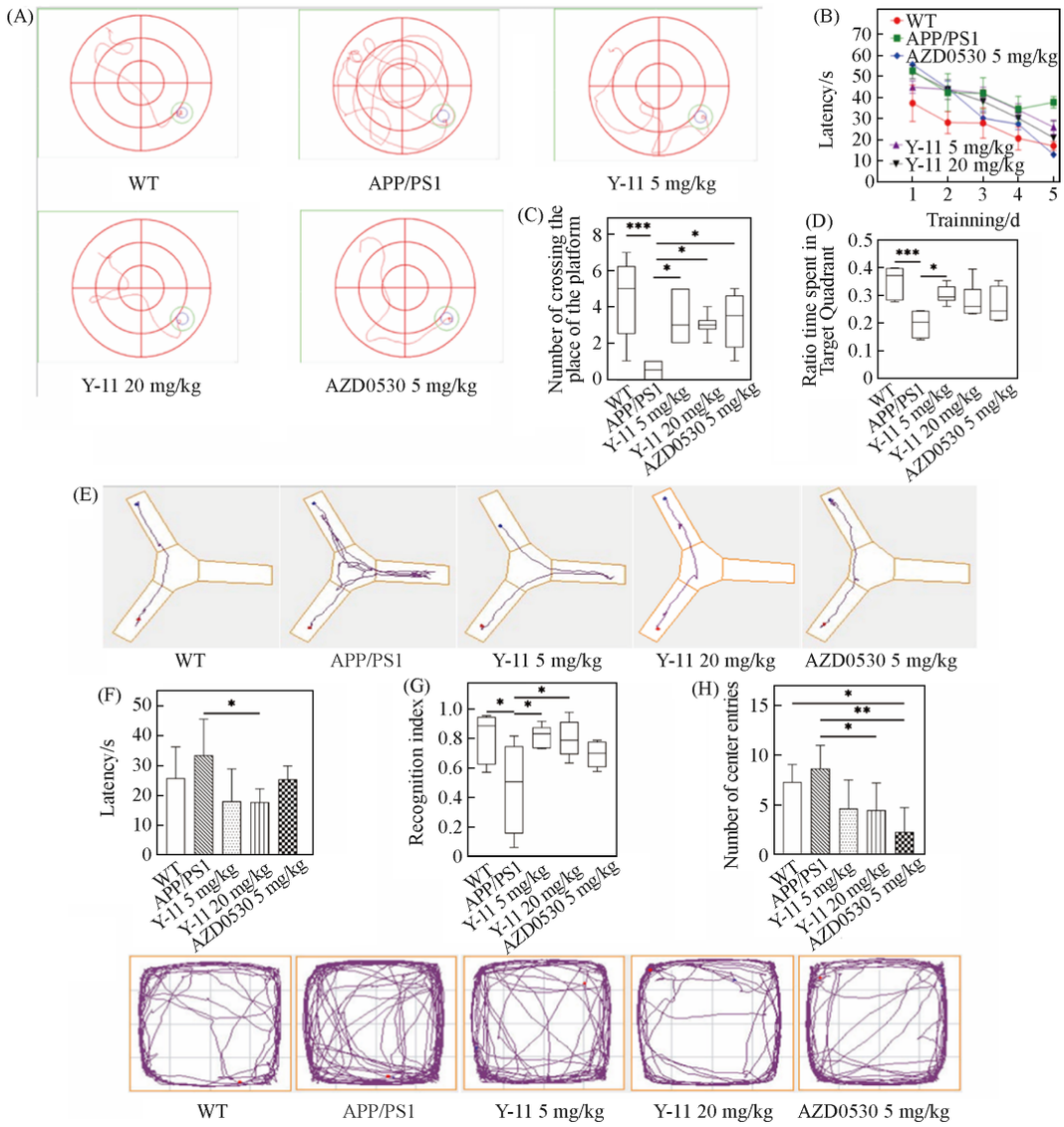


Fig. 2　Y-11 Alleviate cognitive impairment in APP/PS1 mice

(A) The path tracings on the testing day in the Morris water maze; (B) the escape latency on the 4 training days and the last fifth day; (C) the number of crossing the platform and ratio time (D) spend in target quadrant on the testing day of MWM test; (E) the path tracings in the Y maze test; (F) the testing latency in the Y maze test; (G) recognition index in New Object recognition test; (H) the number of center entries in open field test and (I) the path tracings. Data are expressed as the mean±SEM (n=6). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. WT, wild-type group.

新物体识别实验是一种常见的认知测试，旨在评估动物对新奇事物的兴趣和识别能力及对重复出现物体的记忆能力[26]. 采用新物体识别实验评价了小鼠的识别记忆能力. 结果显示，Y-11处理组小鼠对新物体的探索时间明显延长，提示其学习能力及识别记忆功能增强. 总体而言，如图2(G)所示，Y-11可有效改善APP/PS1小鼠的认知功能.

已有研究报道，AD患者在疾病早期即出现行为及情绪改变[27,28]，该变化可通过动物旷场实验进行评估[29]. 实验结果表明，与野生型小鼠相比，APP/PS1小鼠在新环境中表现出明显的过度自发活动，运动路径紊乱，且表现为中心区域穿越次数增多. 相比之下，Y-11治疗组小鼠在新环境中无目的移动降低，中心区域穿越次数显著减少(p<0.05)[图2(H)和(I)].

对比两种给药剂量的干预效果，20 mg/kg Y-11高剂量组在Morris水迷宫目标象限停留时间、平台穿越次数、Y迷宫自发交替率、新物体识别指数等指标上的改善幅度均显著高于5 mg/kg低剂量组；同时旷场实验中高剂量组小鼠中心区域穿越次数下降更明显，焦虑样行为缓解程度更强. 上述结果提示

Y-11对AD小鼠认知损伤与焦虑行为的改善作用具有明显剂量依赖性，随给药剂量提升，神经保护效果增强.

综上所述，连续60 d灌胃给予5 mg/kg或20 mg/kg Y-11可显著改善APP/PS1小鼠的学习记忆障碍及过度自发移动. 该结果与Src激酶在神经系统中的核心调控作用一致，即Src过度激活可诱导神经元损伤及胶质细胞异常活化，而其抑制则可逆转相关神经功能障碍[30].

2.4 Y-11显著降低Aβ斑块负荷并抑制Tau蛋白聚集

检测了Y-11对APP/PS1小鼠中AD两种关键病理蛋白——Aβ及p-Tau表达水平的影响. 根据Aβ级联假说，Aβ可逐渐沉积形成纤维状淀粉样斑块，并诱导神经毒性作用，包括神经炎症、突触功能受损及神经元死亡[31]. 因此，Aβ斑块负荷在一定程度上反映AD的病理进程. 免疫组织化学结果显示，与对照组相比，APP/PS1小鼠海马区Aβ阳性沉积面积明显增加[图3(A)和(C)]. Western blot分析结果亦显示Aβ相关表达水平升高[图3(E)和(F)]. 值得注意的是，与APP/PS1模型组相比，20 mg/kg Y-11处理可显著降低脑内Aβ斑块面积(p<0. 05).

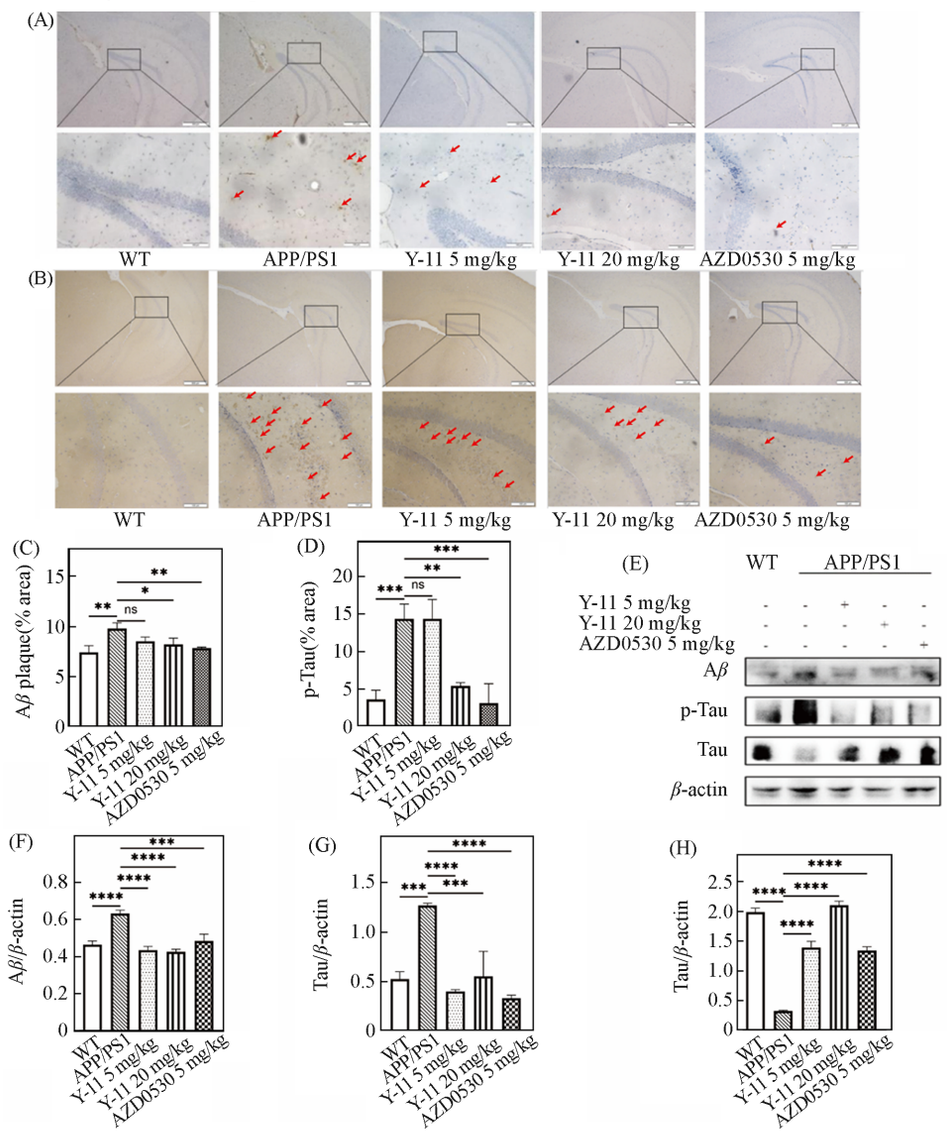


Fig. 3 Y-11 improved pathological alterations in the brain of APP/PS1 mice

Immunohistochemistry of Aβ plaque(A) and p-Tau (B) in the hippocampus(the arrow indicates the positive area. Up: 40×; scale bar: 200 μm; Down: 200×; scale bar: 50 μm; n=6); (C) quantitative analysis of Aβ plaque from the immunohistochemistry section(A); (D) quantitative analysis of p-Tau from the immunohistochemistry section(B); (E—H) western blots and quantitative analysis of Aβ, p-Tau, Tau in hippocampus of mice. Data represents mean±SEM (n=6). *p<0. 05, **p<0. 01, ***p<0. 001, ****p<0. 0001.

Tau蛋白的异常过度磷酸化是AD的重要病理特征之一. p-Tau在神经元内异常聚集，可形成非纤维状聚集物，并进一步发展为神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles，NFTs)[31]. 本研究免疫组织化学结果显示，与APP/PS1组相比，20 mg/kg Y-11处理可显著降低海马区p-Tau表达水平[p<0.01，图3(B)和(D)]. 同时，Western blot结果与免疫组织化学结果一致[图3(E)，(G)和(H)]，进一步证实Y-11对p-Tau表达的抑制作用.

Aβ沉积和Tau蛋白过度磷酸化是公认的AD核心病理特征. 许多研究表明Src家族激酶，尤其是核心成员Fyn，是Aβ病理和Tau病理的关键信号枢纽[32]. Aβ寡聚体可以通过PrP^C信号通路，激活Src家族激酶[33]；活化的Src激酶又可以通过磷酸化淀粉样前体蛋白(APP)，阻碍其清除，促进Aβ生成，形成恶性循环[34]. 另外，Fyn也可以磷酸化Tau蛋白，导致其在树突棘中异常累积，最终形成神经纤维缠结[35]. Y-11作为Src激酶抑制剂，可显著降低脑内Aβ斑块沉积，抑制Tau蛋白异常磷酸化，并显著下调Aβ与p-Tau的蛋白表达水平，从而延缓APP/PS1小鼠的AD样病理进程. 而且，定量统计结果显示，相较于5 mg/kg Y-11处理组，20 mg/kg高剂量组海马区Aβ斑块沉积面积、p-Tau蛋白表达水平下降幅度更大，抑制病理蛋白聚集的作用呈剂量梯度增强趋势. 该剂量效应与前文行为学表型变化相互印证，进一步说明高药剂量Y-11可更强地阻断Src激酶介导的Aβ沉积与Tau过度磷酸化通路，减轻AD特征性病理损伤.

2.5 Y-11缓解神经炎症及恢复APP/PS1小鼠突触密度

小胶质细胞与星形胶质细胞均参与Aβ病理相关的胶质反应. 胶质细胞的激活可释放大量促炎因子，进而诱导神经炎症、破坏突触可塑性并干扰神经系统信号传递，从而加重AD的临床症状[36~38]. 因此，胶质细胞的激活程度亦可作为反映AD病理进展的重要指标.

Src激酶在神经炎症的发生和发展中起着重要作用. 研究表明，Src激酶激活可以刺激AD小鼠的胶质细胞活化，抑制Src激酶可以缓解胶质细胞激活[39]. 实验采用Iba1和GFAP分别标记小胶质细胞与星形胶质细胞[40]，以评估小鼠脑内胶质反应水平. 图4结果显示，与野生型小鼠相比，APP/PS1小鼠海

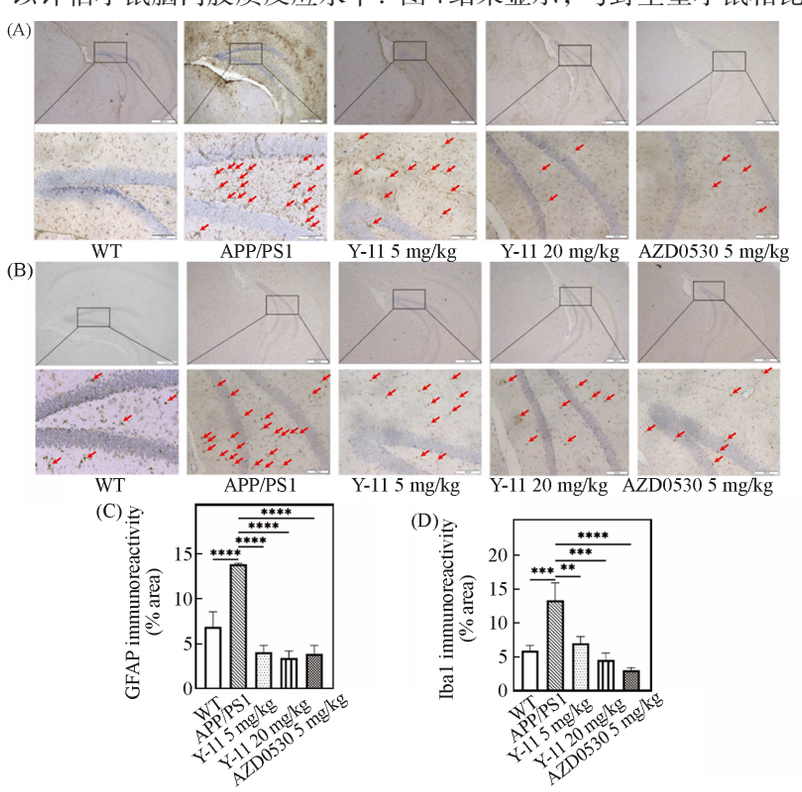


Fig. 4 Y-11 relieved neuroinflammation and restored the function of neurons

Immunolabeling for GFAP(A) or Iba1(B) in the hippocampus of mice (The arrow indicates the positive area. Up: 40×; scale bar: 200 μm; Down: 200×; scale bar: 50 μm, n=6); (C) quantitative analysis of GFAP from the immunohistochemistry section(A); (D) quantitative analysis of Iba1 from the immunohistochemistry section(B). Data represents mean±SEM. **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001.

马区可见大量Iba1阳性、形态呈“阿米巴样(胞体增大、突起回缩增粗)”激活状态的小胶质细胞，同时星形胶质细胞亦明显活化(p<0.001)．经Y-11(5 mg/kg或20 mg/kg)处理后，上述胶质细胞激活显著减弱，提示Y-11可有效缓解APP/PS1小鼠脑内神经炎症反应．

突触功能障碍是阿尔茨海默病的核心特征之一[41]，而且与Src激酶活性相关．在正常状态下的神经活动中，Src激酶是构建调整突触连接强度的关键分子，Src激酶通过磷酸化NMDAR特定亚基，调控受体通道的开放效率，在突触形成和成熟中发挥关键作用[42]．病理状态下Src激酶的过度激活介导突触周围和细胞内的NMDAR向突触膜部位大量聚集，介导过量的Ca^{2+}流入，导致突触功能障碍[43]．为进一步评估Y-11是否可逆转APP/PS1转基因导致的突触损伤，实验检测了突出相关蛋白突触素(Synaptophysin，Syn)和突触后致密物蛋白95(PSD-95)的表达水平[44]．结果显示，与APP/PS1模型组相比，Y-11处理显著上调了Syn(p<0.0001)及PSD-95(p<0.0001)的表达[图5(A)~(C)]，表明突触结构与功能得到了改善．进一步检测Src家族激酶和NMDAR的磷酸化水平发现，Y-11处理能显著下调SFK和NMDAR的磷酸化水平[p<0.001，p<0.0001；图5(A)，(D)和(E)]．

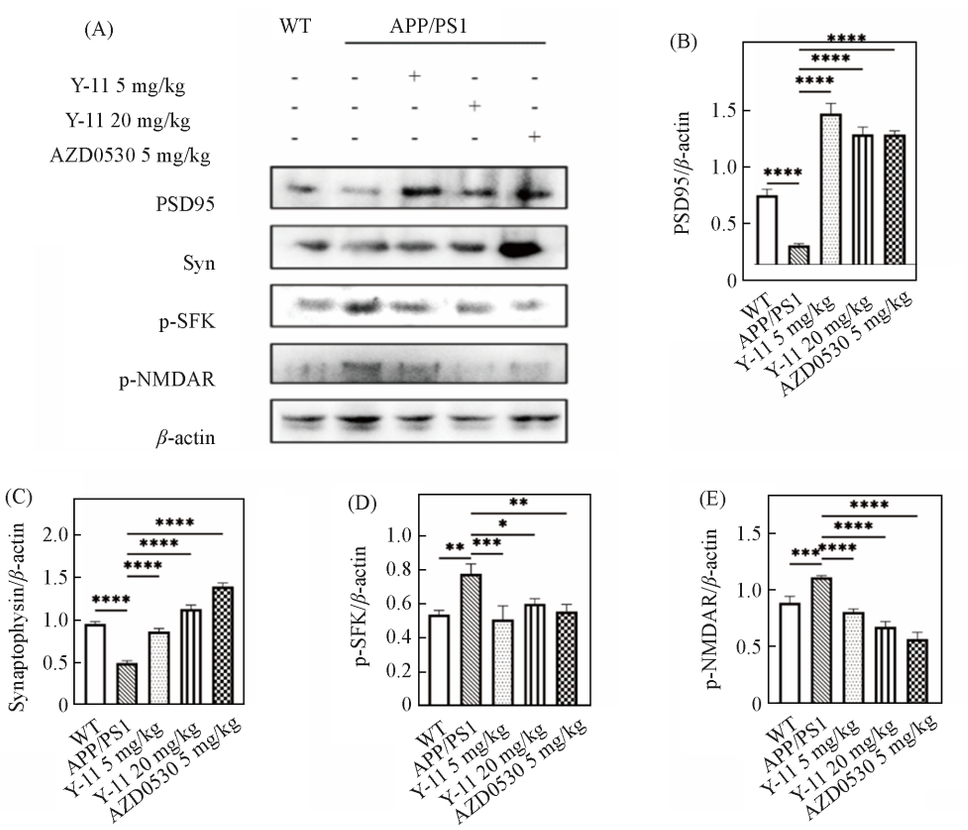


Fig. 5　Y-11 effectively improved synaptic plasticity and function

(A) Western blots and quantitative analysis of PSD95, Syn, p-SFK and p-NMDAR in hippocampus of mice; (B)—(E) quantification of the western blot of PSD95, Syn, p-SFK and p-NMDAR, respectively. Data represents mean±SEM (n=6). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001.

综上所述，Y-11可通过抑制神经炎症、减少神经元损伤并改善突触蛋白表达，显著恢复APP/PS1小鼠突触可塑性与功能，从而有效缓解AD样病理表型．

3　结　　论

综上所述，作为一种新型Src激酶抑制剂，Y-11可通过抑制Src相关信号通路对AD相关病理过程产生多层次干预作用，显著改善APP/PS1小鼠的认知功能障碍，并减少Aβ及p-Tau等病理蛋白沉积．

本研究为AD治疗提供了新的候选药物，并为Src激酶抑制剂在神经退行性疾病中的应用提供了重要的理论依据与实验支持．未来可进一步探索Y-11与BACE1抑制剂、抗Aβ抗体等药物的联合治疗效果，并评估多靶点协同干预AD的可行性，以进一步提升其临床转化潜力．

参 考 文 献

[1] Rostagno A. A., *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *24*(1), 107
[2] Baviskar P. S., Mahajan H. S., *Ageing Research Reviews*, **2026**, *114*, 102990
[3] Cai Y., Liu J., Wang B., Sun M., Yang H., *Front. Immunol.*, **2022**, *13*, 856376
[4] Briggs R., Kennelly S. P., O′neill D., *Clin. Med.* (*Lond*), **2016**, *16*(3), 247—253
[5] Manning G., Whyte D. B., Martinez R., Hunter T., Sudarsanam S., *Science*, **2002**, *298*(5600), 1912—1934
[6] Hubbard S. R., Till J. H., *Annu. Rev. Biochem.*, **2000**, *69*, 373—398
[7] Nygaard H. B., *Biol. Psychiatry*, **2018**, *83*(4), 369—376
[8] Dhawan G., Floden A. M., Combs C. K., *Neurobiol. Aging*, **2012**, *33*(10), 2247—2261
[9] Socodato R., Portugal C. C., Domith I., Oliveira N. A., Coreixas V. S., Loiola E. C., Martins T., Santiago A. R., Paes-De-Carvalho R., Ambrósio A. F., Relvas J. B., *Glia*, **2015**, *63*(3), 497—511
[10] Hennequin L. F., Allen J., Breed J., Curwen J., Fennell M., Green T. P., Lambert-Van Der Brempt C., Morgentin R., Norman R. A., Olivier A., Otterbein L., Plé P. A., Warin N., Costello G., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*(22), 6465—6488
[11] Chiu L. Y., Hsin I. L., Tsai J. N., Chen C. J., Ou C. C., Wu W. J., Sheu G. T., Ko J. L., *J. Cell Physiol.*, **2021**, *236*(2), 1148—1157
[12] Ramos R., Vale N., *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, *25*(8), 4565
[13] Nygaard H. B., Wagner A. F., Bowen G. S., Good S. P., Macavoy M. G., Strittmatter K. A., Kaufman A. C., Rosenberg B. J., Sekine-Konno T., Varma P., Chen K., Koleske A. J., Reiman E. M., Strittmatter S. M., Van Dyck C. H., *Alzheimers Res. Ther.*, **2015**, *7*(1), 35
[14] Wu P., Nielsen T. E., Clausen M. H., *Trends Pharmacol. Sci.*, **2015**, *36*(7), 422—439
[15] Tang S. J., Fesharaki-Zadeh A., Takahashi H., Nies S. H., Smith L. M., Luo A., Chyung A., Chiasseu M., Strittmatter S. M., *Acta Neuropathol. Commun.*, **2020**, *8*(1), 96
[16] Kaufman A. C., Salazar S. V., Haas L. T., Yang J., Kostylev M. A., Jeng A. T., Robinson S. A., Gunther E. C., Van Dyck C. H., Nygaard H. B., Strittmatter S. M., *Ann. Neurol.*, **2015**, *77*(6), 953—971
[17] Wang H., Yue Y., Zhao H., Wu H., Jiang K., Li S., Zhao M., Lin F., *Neurotox Res.*, **2021**, *39*(3), 841—850
[18] Wang H. Y., *Study on the Inhibitory Effects of Src Inhibitor on Aβ Toxicity in AD C. elegans and its Mechanism*, Jilin University, Changchun, **2019**(王慧莹. Src抑制剂对AD线虫Aβ毒性的抑制作用及其机制研究, 长春: 吉林大学, **2019**)
[19] Yu H. X., *The design, Synthesis and Screening on Overriding Resistance of Bcr-Abl Selectivity Inhibitors*, Guangxi University, Nanning, **2006**(于海侠. 抗耐药作用的Bcr-Abl选择性抑制剂的设计、合成与筛选, 南宁: 广西大学, **2006**)
[20] Kong F., Jiang X., Wang R., Zhai S., Zhang Y., Wang D., *J. Neuroinflammation*, **2020**, *17*(1), 305
[21] Guo X., Wen S., Wang J., Zeng X., Yu H., Chen Y., Zhu X., Xu L., *Phytomedicine*, **2024**, *130*, 155705
[22] Duyvestyn J. M., Taylor S. J., Dagger S. A., Langdon W. Y., *Exp. Hematol.*, **2016**, *44*(5), 410—421
[23] Lagas J. S., Van Waterschoot R. A., Van Tilburg V. A., Hillebrand M. J., Lankheet N., Rosing H., Beijnen J. H., Schinkel A. H., *Clin. Cancer Res.*, **2009**, *15*(7), 2344—2351
[24] Vorhees C. V., Williams M. T., *Nat. Protoc.*, **2006**, *1*(2), 848—858
[25] Prieur E. A. K., Jadavji N. M., *Bio. Protoc.*, **2019**, *9*(3), e3162
[26] Golden R. K., Dilger R. N., *Front. Behav. Neurosci.*, **2024**, *18*, 1434489
[27] Bierman E. J., Comijs H. C., Jonker C., Beekman A. T., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **2007**, *24*(3), 213—219
[28] Kosel F., Pelley J. M. S., Franklin T. B., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2020**, *112*, 634—647
[29] Pentkowski N. S., Rogge-Obando K. K., Donaldson T. N., Bouquin S. J., Clark B. J., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2021**, *127*, 647—658
[30] Liu D. Z., *Neural. Regen. Res.*, **2017**, *12*(6), 910—911
[31] Zheng Q., Wang X., *Protein & Cell*, **2025**, *16*(2), 83—120
[32] Meur S., Karati D., *Mol. Neurobiol.*, **2025**, *62*(1), 643—660
[33] Um J. W., Nygaard H. B., Heiss J. K., Kostylev M. A., Stagi M., Vortmeyer A., Wisniewski T., Gunther E. C., Strittmatter S. M., *Nat. Neurosci.*, **2012**, *15*(9), 1227—1235
[34] Iannuzzi F., Sirabella R., Canu N., Maier T. J., Annunziato L., Matrone C., *Cells*, **2020**, *9*(8), 1807
[35] Lee G., Thangavel R., Sharma V. M., Litersky J. M., Bhaskar K., Fang S. M., Do L. H., Andreadis A., Van Hoesen G., Ksiezak-Reding H., *J. Neurosci.*, **2004**, *24*(9), 2304—2312
[36] Brier M. R., Gordon B., Friedrichsen K., Mccarthy J., Stern A., Christensen J., Owen C., Aldea P., Su Y., Hassenstab J., Cairns N. J., Holtzman D. M., Fagan A. M., Morris J. C., Benzinger T. L., Ances B. M., *Sci. Transl. Med.*, **2016**, *8*(338), 338ra366
[37] Zhang P., Kishimoto Y., Grammatikakis I., Gottimukkala K., Cutler R. G., Zhang S., Abdelmohsen K., Bohr V. A., Misra Sen J.,

Gorospe M., Mattson M. P., *Nat. Neurosci.*, **2019**, *22*(5), 719—728
[38] Gurbani D., Du G., Henning N. J., Rao S., Bera A. K., Zhang T., Gray N. S., Westover K. D., *Front. Mol. Biosci.*, **2020**, *7*, 81
[39] Dhawan G., Combs C. K., *J. Neuroinflammation*, **2012**, *9*, 117
[40] Bai Y. W., Yang Q. H., Chen P. J., Wang X. Q., *Front. Immunol.*, **2023**, *14*, 1172293
[41] Park M. N., Kim H. W., Hong J. H., Kim J. K., Lee S. B., Baek H. S., Kwak S., Kwon Y. J., Park K., Jeon J., Heo N. H., Lee S. H., Cho J., Kim S., *Int. J. Mol. Sci.*, **2026**, *27*(11), 4720
[42] Rajani V., Sengar A. S., Salter M. W., *Neuropharmacology*, **2021**, *193*, 108615
[43] Escamilla S., Badillos R., Comella J. X., Solé M., Pérez-Otaño I., Mut J. V. S., Sáez-Valero J., Cuchillo-Ibáñez I., *Alzheimer's & Dementia*, **2024**, *20*(12), 8231—8245
[44] Liu Y., Zhang Y., Zheng X., Fang T., Yang X., Luo X., Guo A., Newell K. A., Huang X. F., Yu Y., *J. Neuroinflammation*, **2018**, *15*(1), 112

(Ed.: F, K)