◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1430-1440

# 药物通过 JNK 信号通路治疗脑缺血再灌注损伤的研究进展

高浩博[1]，Hifsa Bibi[1]，朱鹏程[1]，谭鸿图[1]，吴　涛[2]

[1]河南中医药大学，郑州 450046，河南；

[2]河南中医药大学第一附属医院介入科，郑州 450099，河南

**摘要**　脑部供血受限后，经恢复而引起的继发性组织损伤称为脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）。在该病理过程中，JNK 信号通路作为关键的信号传导途径，对神经元的凋亡、细胞稳态的维持等生理活动具有决定性影响。JNK 信号通路的激活与 CIRI 中的细胞凋亡、血脑屏障的破坏以及炎症反应紧密相关，因此，该通路被视为治疗 CIRI 的潜在靶点。本综述总结了近年来药物通过调控 JNK 信号通路对 CIRI 治疗作用的研究进展，以期为脑缺血再灌注损伤的治疗提供理论支撑和创新的研究方向。

**关键词**　JNK；CIRI；细胞凋亡；血脑屏障；炎症反应

**中图分类号**：R743.31

**文献标志码**：A

**文 章 编 号**：1009-2501(2026)10-1430-11

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.014

在短暂性缺血的器官中，血液再灌注所引发的矛盾性有害效应被称为缺血再灌注（ischemia/reperfusion，I/R），该现象在心脏、脑部、肾脏以及肺部等多种器官中均有发生。脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）是由多种原因引起的严重的病理过程，是由于血液被限制流向大脑，然后恢复血液流动，是缺血和随后血流恢复引起的继发性损伤，其危害性通常超出了单一脑缺血事件的影响[1]。同时，它也是某些脑血管疾病引起脑缺血和脑组织损伤的主要病理机制[2-3]。脑部缺血后重新获得血液供应导致的严重伤害给病人和社会造成了沉重的经济压力。

许多研究揭示，c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）信号传导通路在 CIRI 的病理生理发展过程中扮演着关键角色，在维持细胞环境稳态、调控神经元凋亡等方面起到至关重要的调节作用[4-5]。脑缺血再灌注发生时，JNK 应激被磷酸化使 Bcl-2 磷酸化并与 Beclin 1 发生解聚从而促进细胞自噬发生[6]；同时被活化的 JNK 会激活有关转录因子诱导 Bax 等凋亡相关蛋白活化，改变线粒体膜的通透性，激活细胞凋亡的级联反应[7]；JNK 还可以通过多种途径，调节信号通路以促进炎症因子的释放，p38/JNK 信号通路的激活会导致 CIRI 时神经元死亡[8-9]。所以可以调控 JNK 信号通路表达的药物已经是目前研究领域的前沿焦点。

## 1　脑缺血再灌注损伤的发病机制

CIRI 近年来已成为国际学术界关注的焦点，在基础和临床研究中均具有重要的科研价值[10]，它是由多种原因引起的复杂病理过程，涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、线粒体功能障碍等多种机制，是缺血性脑卒中治疗中的核心病理事件。在缺血后，氧被细胞重新摄取导致的级联反应称为高氧-低氧悖论（hyperoxic-hypoxic paradox，HHP）[11]。再灌流所造成的缺陷主要发生在微循环水平。在缺血再灌注过程中，内皮细胞的显著激活导致复合体Ⅰ辅因子黄素单核苷酸过度还原，进而产生活性氧（ROS）；活性氧的产生也与发生在 CIRI 中的铁死亡有关[12]，活性氧的增多会继发地促进血管的扩张和收缩功能受损，使血管通透性增加并破坏血脑屏障，进而引发脑部损伤。在血液再灌注时期，这些效应加剧了细胞损伤的程度，进而使血管及屏障功能障碍加剧。虽然有新的侧支循环被建立，但是部分区域没有血液回流，仍表现无复流现象或无效再通[13-14]。此

2025-05-12 收稿　2025-10-26 修回

2024 郑州市科技惠民计划（2024KJHM0004）

高浩博，男，硕士，研究方向：脑血管病基础与临床研究。

E-mail: gaohaobo8128@163.com

吴涛，通信作者，男，硕士，主任医师，研究方向：脑血管病基础与临床研究。

E-mail: wutao@hactcm.edu.cn

外，细胞胞浆中 $Ca^{2+}$浓度的增加会激活一系列有害的细胞内机制，可以触发过量有神经毒性的谷氨酸的释放，并激活线粒体降解酶，从而促进细胞凋亡的发生[15]。在脑缺血再灌注导致神经元损伤时，小胶质细胞表面的抑制性 OX2 受体 1 与神经元 CD22 的结合的免疫表型被破坏，致使小胶质细胞被激活[16]，进一步导致促炎性细胞分子的释放，例如 HMGB1、IL-6、TNF-α、MMPs 等，加剧细胞的损伤[17]。最近有研究表明，在脑缺血再灌注过程中，细胞凋亡与坏死之间存在相互影响[18]。Caspase 途径是调控脑缺血再灌注中细胞凋亡的主要途径，包括凋亡启动子（Caspase-9 和 Caspase-10）、调控因子（Caspase-6 和 Caspase-7），Bcl-2 家族的促凋亡蛋白（Bax）可以激活 Caspase 级联反应，导致细胞解体使其凋亡。Caspase-1 被激活后可以介导 Gasdermin-D 蛋白致使发生细胞溶解的细胞焦亡反应[19-20]。过度的氧化应激可以使线粒体膜的通透性发生损伤，进而导致细胞色素 c 从线粒体转移到细胞质，同时 P53 表达水平的上调也可以导致细胞色素 C 释放，这两种机制都会诱发神经元损伤[21]。

## 2　JNK 信号通路概述

JNK 信号通路属于丝裂原活化蛋白激酶（mitogen‑activated protein kinase，MAPK）介导的级联信号通路，JNK 是 MAPK 家族中的一个亚类[22]。JNK 信号通路在胚胎发育、脑形态发展、维持细胞稳态等生理活动中发挥着至关重要的作用，同时调节着细胞的增殖与凋亡，对多种神经元功能产生深远影响。JNK 家族主要由 JNK1（Mapk8）、JNK2（Mapk9）和 JNK3（Mapk10）三个基因组成，JNK1 和 JNK2 在全身各组织均有表达，其中 JNK3 主要在心脏和大脑中表达，其蛋白分为十多种亚型[23-24]。JNK 信号通路的激活依赖于丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1-4（MAPK/extracellular-signal-regulated kinase kinase kinase 1-4，MEKK1-4）对 MKK7 和 MKK4 的磷酸化作用，其激活是通过 MKK4 和 MKK7 作用在激酶结构域激活环中保守的 T-P-Y 基序内的苏氨酸和酪氨酸残基双重磷酸化实现的，其中 MKK4 负责磷酸化 JNK 激活环中的 Tyr 残基，这对于触发 JNK 活性至关重要，而 MKK7 负责磷酸化 Thr 残基，虽然并非必需，但可以显著增强 JNK 的活性，确保其处于最佳的激活状态[25-26]。JNK1 具有对 Bcl-2 进行磷酸化修饰的能力，该过程能够破坏 Beclin-1 与 Bcl-2 之间的相互作用，从而促进自噬活性的增强，触发了细胞凋亡的级联反应[27]。

在近几年的研究中，许多疾病中 JNK 信号通路都扮演着重要的角色。例如，JNK 信号通路的紊乱会导致软骨细胞行为发生变化，从而使软骨退化、被骨细胞取代，导致骨性关节炎[28-29]。雄激素受体（AR）在前列腺癌的进展中起着关键作用，而 JNK 能够调节 AR 信号的传导，并展现出既可诱导前列腺癌细胞凋亡又能促进其增殖的双重效应[30]。JNK1 被激活也会导致口腔癌细胞的恶性转化和促进肿瘤生长[31]。JNK 信号通路在炎症性肠病（IBD）等各种炎症性疾病中也扮演着重要角色，表现出其活性增高这一特点[32]。JNK 通路通过磷酸化 Raptor 蛋白的第 863 位丝氨酸残基，激活了肠道肿瘤细胞内哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1（mTORC1）的激酶活性[33]。JNK/FOXO1/CD11c 通路在单核细胞和巨噬细胞中通过介导 SYK 蛋白的表达，进而促进动脉粥样硬化的形成[34]。而在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）等自身免疫性疾病患者中，双特异性磷酸酶 22（DUSP22）的表达水平呈现下降趋势，同时 JNK 信号通路的激活程度也相应减弱[35]。

JNK 信号通路在帕金森病和阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生机制中也发挥着重要作用。现已证实该途径的过度激活可引发神经元的凋亡。例如，兴奋性毒性损伤可诱导 JNK 活化，导致神经元死亡，从而引发许多神经系统疾病，如脑缺血等[36]。CIRI 可以激活 JNK 信号通路，使 JNK 磷酸化成为 p-JNK（磷酸化的 JNK，即激活状态的 JNK）[37]。

## 3　JNK 信号通路在脑缺血再灌注损伤中受药物调节的影响

**3.1　药物对脑缺血再灌注损伤中 JNK 信号通路介导的细胞凋亡作用的研究**　当细胞遭受不可逆 DNA 损伤时，细胞凋亡作为一种应对机制被激活。在 MAP 激酶信号传导通路中，JNK/SAPK 通路是执行下游凋亡事件的关键途径之一。JNK 在外源性凋亡途径以及线粒体介导的内源性凋亡途径中均扮演着核心角色，其通过调控基因表达和线粒体功能来促进细胞凋亡的发生。JNK 的磷酸化形式能够抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 的功能，进而促进线粒体释放细胞色素 C（Cyt-c）至细

胞质，并通过调节 Caspase-9 和 Caspase-3 的表达来发挥其促凋亡效应。同时，JNK 对于细胞凋亡分子 Bax 从细胞质向线粒体的转移的作用是至关重要的，在细胞凋亡过程中发挥调节作用。持续的 JNK 激活还与 TNF-α 诱导的细胞坏死过程有关[38]。Luo 等对源自蛋白质复合体 Agglutinin 的 GPIb 拮抗剂 ANF（Anfibatide）进行研究，发现通过抑制 TLR4/JNK/caspase-3 信号通路，p-JNK 可以被 ANF 处理降低表达，从而发挥抗凋亡作用[39]。Chen 等探讨了高压氧治疗对大鼠 CIRI 的神经保护作用；高压氧治疗通过逆转与铁死亡相关的基因（转铁蛋白受体 1、铁响应元件结合蛋白 2 等）的异常表达，调节 MAPK 信号传导通路，纠正 c-JNK 及其磷酸化形式的异常上调，从而改善 CIRI，对神经元的损伤具有修复作用[40]。Zhang 等采用体外 HT22 细胞和体内大脑中动脉闭塞（middle cerebral artery occlusion，MCAO）小鼠模型，揭示二甲双胍（Met）不仅可以治疗糖尿病，还可以有效减轻脑缺血再灌注的影响；二甲双胍通过影响调节 JNK/p38 信号通路，抑制 JNK 的磷酸化来提高 CIRI 后的细胞存活率，改善恢复神经系统功能，从而发挥神经保护作用[41]。Apelin 是血管紧张素Ⅱ受体 AT1 相关受体蛋白的内源性配体，其中包括 Apelin-12 这一种短肽物质。在 Rajan 等研究者的实验中，通过对比 Apelin-12 处理组与 I/R 组，观察到 p-JNK、促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 表达水平显著下降，揭示证明了 Apelin-12 可以抑制与凋亡有关的 MAPKs 家族成员 JNK 和 P38MAPK 信号通路的表达，为 CIRI 的神经保护提供了新的分子机制层面的解释。白皮杉（piceatannol，PCT）是一种白藜芦醇类似物，一种天然存在于蓝莓和葡萄中的多酚类二苯乙烯[42]，Rajan 等探究其对脑缺血再灌注模型中的神经保护效果；JNK3 是 JNK 家族中一种特异性表达于神经系统的亚型，JNK3 的激活依赖于 ATP 对酶的磷酸化，而白皮杉可以通过阻断 ATP 的铰链区相互作用来阻止 JNK3 的磷酸化，从而抑制 JNK3 信号传导途径引发的线粒体凋亡路径；白皮杉还通过调节内皮型一氧化氮合酶（eNOS）与诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的基因表达，改善脑缺血后血流的状况[43]。丁基苯酞（butylphthalide，BP）是一种在芹菜种子中提取的成分的基础上合成的化合物[44]；Wen 等对丁基苯酞对 CIRI 过程中的保护机制进行了深入研究后发现，在再灌注 30 min 后，海马区 CA1 区的脑缺血激活了 JNK 信号通路，进而使 c-Jun 磷酸化和 Bcl-2 磷酸化失活，而丁基苯酞可以下调抑制 JNK-Caspase3 信号通路的表达；此外丁基苯酞还可通过抑制 FasL 蛋白的表达和 c-Jun 蛋白的磷酸化水平提高神经元存活率，减轻脑组织损伤程度。食欲素-A（OXA）是一种神经肽，由位于丘脑外侧的相应神经元分泌，Xu 等研究了食欲素-A 在 CIRI 过程中对内质网应激（ERS）的影响；发现当内质网应激持续发生时，IRE1α 途径可以通过激活 JNK 以及提高 CHOP 的转录水平导致细胞凋亡，而食欲素-A 可以降低大鼠在 CIRI 时大脑皮质内质网应激相关蛋白的表达，例如 p-JNK、Cleaved Caspase-12 和 CHOP，从而导致凋亡率降低[45]。红花提取物乙酰谷酰胺（SAAG）由乙酰谷氨酰胺（AG）和红花提取物（SA）复合组成，经按一定比例处理后，该复合物能够显著增强 GSH、Trx 和 Nrf2 三大抗氧化系统的活性；SAAG 通过抑制凋亡信号调节激酶 1（ASK1）的激活，进而减少 p38 和 JNK 信号通路介导的细胞凋亡来实现其保护机制；实验结果表明，JNK 及其下游靶点 MAPKAPK2 和 c-Jun 的磷酸化水平显著降低，JNK 和 p38 的级联反应受到关键性抑制；故相较于单独使用 AG 或 SA，SAAG 在增强抗氧化系统功能及预防 CIRI 方面展现出更为显著的效能[46]。从干燥的鸡血藤（*spatholobus suberectus* dunn）藤茎中分离得到的鸡血藤（spatholobi caulis extract，SCE）成分[47]，通过下调 JNK 和 p38 MAPK 的活化，显著减轻了依波霉素导致的细胞毒性以及在 MCAO 模型中的脑损伤。在依波霉素诱导的细胞凋亡过程中，鸡血藤显著抑制了 JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化，从而降低了细胞凋亡相关蛋白的表达，并保持了线粒体膜电位的稳定性；同时，在 MCAO 模型脑缺血再灌注损伤中，鸡血藤提取物的神经保护作用同样与 JNK 和 p38 MAPK 的抑制相关，它降低了神经细胞受损的程度以及胶质细胞的活化水平[48]。在内质网应激反应中，IRE1α 作为核心信号分子被激活，并与肿瘤坏死因子受体相关因子 2（TRAF2）结合，进而触发 JNK 的激活，最终导致细胞凋亡；Xu 等研究者揭示了通过敲低磷酸二酯酶 4（PDE4），可以抑制 IRE1α 和 JNK 的磷酸化过程；罗氟司特作为 PDE4 的抑制剂，通过抑制内质网应激介导的 IRE1α/JNK 信号通路，阻断 IRE1α 与 TRAF2 的相互作用，从而降低 JNK 的磷酸化水平，减轻脑缺血再灌注过程中神经元细胞的损伤[49]。

β-细辛醚是从石菖蒲中提取一种强脂溶物质的主要成分，β-细辛醚不仅展现出抗凋亡蛋白发挥作用，而且还作为一种抗自噬蛋白降低 Beclin 1 的自噬活性，在这个过程中首先降低细胞 JNK 和 p-JNK 的表达水平，再升高 Bcl-2 的水平，并最终扰乱 Beclin 1 的功能，这一系列作用机制联合共同抑制了由脑缺血再灌注所引发的自噬现象，展现出显著的药理作用[50]。Guo 等从生脉散中分离提取了 Rb1、Rg1、五味子甲素和 DT-13，将四种化合物经一定比例构成复方 SMXZF；JNK 的激活可以促进自噬相关蛋白 Beclin 1 转录，诱导自噬，复方 SMXZF 可以通过抑制这一过程降低 Beclin 1 的表达以及 LC3（Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3）和 Beclin 1 与自噬膜结合的水平，显著降低 CIRI 引起的 LC3 阳性细胞和 Beclin 1 阳性细胞的数量，且抑制 AMPK/mTOR 和 JNK 信号通路的激活，表现出抑制自噬的作用[51]。DUSP10（双特异性磷酸酶 10）属于双特异性磷酸酶家族（DUSPs）的一员，通过 MAPKs 的 TXY 基序发挥负向调控作用；Song 及其研究团队对 DUSP10 在 CIRI 中的作用及其机制进行了探讨。而 DUSP10 的过表达可以抑制 p38 和 JNK 在 OGD/R 后的激活，起到了负调节的作用，并且 DUSP10 在体外时会显著抑制 Bax 和 Caspase3 的过度表达，促进 Bcl-2 的表达，这首次证明了 DUSP10 通过抑制 JNK 和 p38 信号通路能够有效减少脑梗死面积和神经细胞程序性死亡[52]。其具体成分以及作用机制见表 1。

**3.2　药物对脑缺血再灌注损伤中 JNK 信号通路影响血脑屏障的研究**　血脑屏障作为连接外周循环系统与中枢神经系统的关键物理及生化阻隔，对于维护中枢神经系统微环境的稳定性发挥着至关重要的作用。脑缺血再灌注与血脑屏障受损的

**表 1　调控 JNK 信号通路的药物在脑缺血再灌注损伤中基于凋亡的治疗作用研究**

**Tab.1　Research on the therapeutic effects of apoptosis in CIRI by drugs regulating the JNK signaling pathway**

| 药物名称 | 药物英文名称 | 实验模型 | 药理作用机制 | 作用 |
|---|---|---|---|---|
| 安菲博肽 | Anfibatide | SD大鼠 | 抑制TLR4/JNK信号通路，下调 TLR4、p-JNK、NF-κB，降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平 | 减轻神经功能缺损，缩小脑梗死体积，改善组织病理学损伤，抑制神经元凋亡 |
| 高压氧治疗 | Hyperbaric Oxygen Therapy | SD大鼠 | 调控铁死亡通路，下调 PTGS2、IREB2、ACSL4、TFR1、LPCAT3、JNK、p-JNK、p-ERK、MEK 表达，上调 SLC7A11、FTL、FTH1、GPX4、Nrf2 表达，减轻线粒体损伤 | 改善记忆能力，增强 β-tubulin 表达，减轻神经元损伤，抑制铁死亡 |
| 二甲双胍 | Metformin | C57BL/6 小鼠，HT22 神经元细胞 | 抑制凋亡信号通路、JNK磷酸化，上调 Bcl-2、下调 Bax 及 Caspase-3 表达，降低 IL-1β、IL-18 等炎症因子水平 | 减少神经元凋亡，缩小脑梗死体积，降低脑水肿 |
| Apelin-12 | Apelin-12 | CD-1 小鼠 | 下调p-JNK、Bax表达，上调 Bcl-2 表达，降低 Bax/Bcl-2 比值，抑制凋亡通路 | 改善神经功能评分，减轻脑水肿与神经元损伤，降低 MDA、LDH，抑制神经细胞凋亡 |
| 白皮杉 | Piceatannol | Swiss albino 小鼠 | 抑制 JNK3 磷酸化、下调 p-JNK3、上调 Bcl-2 和 eNOS 基因表达、下调 Bax、c-Jun、cyt-c 和 iNOS 表达，阻断线粒体凋亡途径 | 增加脑血流量，改善运动和记忆功能，抑制神经元凋亡，减轻脑缺血再灌注损伤 |
| 丁基苯酞 | Butylphthalide | SD 大鼠 | 下调 p-JNK、p-c-Jun、FasL、p-Bcl-2 及 cleaved-caspase-3 表达，抑制 JNK–caspase-3 凋亡通路 | 减少海马 CA1 区神经元凋亡，减轻脑缺血/再灌注损伤，改善神经功能 |
| 食欲素-A | Orexin-A | SD 大鼠 | 抑制内质网应激介导的神经元凋亡，下调 GRP78、p-PERK、p-eIF2α、p-IRE1α、p-JNK、CHOP、cleaved caspase-12 和 cleaved caspase-3 表达 | 减少脑梗死体积，改善神经功能缺损评分 |

续表 1

| 药物名称 | 药物英文名称 | 实验模型 | 药理作用机制 | 作用 |
|---|---|---|---|---|
| 红花提取物乙酰谷酰胺 | SAAG | SD 大鼠 | 增强 GSH、Trx、Nrf2 三重抗氧化系统，抑制 ASK1-JNK/p38 级联反应，下调 p-ASK1、p-JNK、p-p38、cleaved-caspase-3 与 Bax，上调 Bcl-2 | 缩小脑梗死体积，减少细胞凋亡与氧化损伤 |
| 鸡血藤提取物 | Spatholobi Caulis | SD 大鼠 | 抑制 JNK 和 p38MAPK 磷酸化，下调 PARP、caspase-3、p-p53 表达，上调 BDNF 表达，降低 ROS 水平 | 减少神经元凋亡，抑制胶质细胞激活及氧化应激 |
| 罗氟司特 | Roflumilast | SD 大鼠 | 促进 Nrf-2 核转位，抑制 ROS 生成；阻断 IRE1α/TRAF2 复合物形成，下调 p-IRE1α、p-JNK，减少凋亡 | 减轻氧化应激，缩小脑梗死体积，减少神经元凋亡 |
| β-细辛醚 | β-Asarone | SD 大鼠 | 下调 JNK、p-JNK 和 Beclin-1 表达，上调 Bcl-2 表达，阻断 JNK-Bcl-2-Beclin-1 介导的自噬通路 | 抑制过度自噬，降低血清神经元特异性烯醇化酶，减小梗死体积 |
| 生脉散复方 | SMXZF | C57BL/6 小鼠 | 下调 Beclin-1、LC3-II/LC3-I，抑制 AMPK 磷酸化，促进 mTOR 磷酸化，抑制 JNK 磷酸化 | 减轻脑水肿，恢复脑血流，抑制过度自噬 |
| 双特异性磷酸酶10 | DUSP10 | C57BL/6J 小鼠 | 下调 p-p38、p-JNK、Bax表达，上调 Bcl-2 表达，降低 Bax/Bcl-2 水平，抑制 p38/JNK 介导的神经元凋亡 | 减少神经元凋亡，改善缺血性脑损伤 |

关系是近年来备受关注的研究议题[53]。CIRI 过程中，血脑屏障遭到破坏，其通透性显著增加，致使血浆成分渗入脑组织[54]，JNK 被活化可上调 iNOS 的表达，同时，JNK 的活化促进内皮细胞上细胞间粘附分子-1（ICAM-1）和基质金属蛋白酶（MMPs）的合成，导致血管源性水肿。菖蒲（acorus tatarinowii schott）提取物石菖蒲（SCP）通过抑制 JNK 信号的激活，能有效降低 iNOS、MMP 的表达，并上调紧密连接蛋白 ZO-3 的表达，这一作用机制有助于抑制星形胶质细胞的肿胀和血脑屏障的损伤，从而发挥其抗脑水肿效应和减轻血脑屏障受到的损伤[55]。右美托咪定是一种高选择性的 α2-肾上腺素能受体激动剂，Zhu 等发现右美托咪定可以有效逆转脑缺血/再灌注损伤引起的 ERK1/2 和 JNK 磷酸化水平升高；而使用大霉素或 P79350 治疗则可以让右美托咪定减轻 CIRI 引起的梗死体积增大、伊文思蓝渗出和脑水含量增加；此外右美托咪定可以促进 MM2 型微胶质细胞 2 极化，减轻脑缺血/再灌注损伤模型血脑屏障的通透性，从而对脑损伤产生改善作用[56]。近期研究揭示，MicroRNA-152-3p 通过靶向 MAP3K2 抑制 JNK 信号通路的活化，并有助于改善氧糖剥夺/再灌注后 Bend.3 细胞的凋亡情况，降低 OGD/R 诱导的 Bend.3 细胞超微孔隙性，进而维护血脑屏障的完整性，减轻脑缺血再灌注对血脑屏障造成的损伤[57]。Yan 等通过 3-正丁苯酞（NBP）对 CIRI 的预处理发现，3-正丁苯酞可以降低脑组织中的氧化应激标志物（包括活性氧和丙二醛水平），提升 SOD 活性，缓解脑水肿，以及减少梗死区域体积，显示出其具有对 CIRI 的血脑屏障保护效果；并且在分子水平上，NBP 能有效抑制缺血再灌注后 p38 和 JNK 的磷酸化，起到抗神经凋亡的作用。Yang 等对左氧氟沙星（levofloxacin）在 CIRI 中的靶向性和作用机制展开了研究，发现左氧氟沙星能通过抑制脂肪细胞脂肪酸结合蛋白（adipocyte fatty-acid-binding protein, A-FABP），降低基质金属蛋白酶 9（MMP-9）和 JNK 磷酸化的表达，来减轻血脑屏障的破坏；此外，在对 A-FABP 基因敲除的小鼠中，左氧氟沙星的血脑屏障和神经保护作用均被削弱，这揭示了 A-FABP- MMP-9 轴及其介导的 JNK 信号通路在左氧氟沙星保护血脑屏障中的核心地位。茴香脑（anethole, AN）作为植物油中的主要成分之一，具有丰富多样的药理活性[58]，Younis 和 Mohamed 等学者在其研究中深入剖析了 AN 在 CIRI 中的神经保护机制，结果表明通过使用 AN 预处理的方法显著降低了

MMP-9 和 MMP-2 的活性，且相较于大脑中动脉闭塞模型大鼠，AN 的预处理显著抑制了磷酸化 JNK 和 p38 阳性细胞的数量，AN 通过 JNK/p38 信号通路对基质金属蛋白酶进行调控，有效减轻氧化应激反应，进而增强血脑屏障的完整性[59]。其具体成分以及作用机制见表 2。

**表 2　调控 JNK 信号通路的药物对脑缺血再灌注损伤血脑屏障的治疗作用研究**

**Tab.2　Research on the therapeutic effects of the blood-brain barrier in CIRI by drugs regulating the JNK signaling pathway**

| 药物名称 | 药物英文名称 | 实验模型 | 药理作用 | 对血脑屏障作用 |
|---|---|---|---|---|
| 石菖蒲 | Acorus tatarinowii Schott | SD 大鼠 | 下调AQP4、p-JNK、iNOS、ICAM-1、MMP-9、VEGF-A 表达，抑制 JNK/iNOS 介导的炎症级联；上调 ZO-3 | 减轻脑水肿，缩小梗死体积，降低血脑屏障通透性 |
| 右美托咪定 | Dexmedetomidine | SD 大鼠 | 抑制JNK磷酸化，下调 MMP-9活性及 iNOS/CD86，上调 ZO-1、claudin-5、occludin 和 AQP-4，促进 M2 型小胶质极化 | 减轻血脑屏障破坏，缩小脑梗死体积，降低脑水肿，抑制神经炎症 |
| MicroRNA-152-3p | miR-152-3p | SD 大鼠 | 抑制MAP3K2表达阻断MAP3K2/JNK通路，降低 JNK的磷酸化水平 | 减轻血脑屏障破坏，缩小脑梗死体积，减少内皮细胞凋亡 |
| 3-正丁苯酞 | 3-n-butylphthalide | SD 大鼠 | 抑制p38MAPK、JNK 磷酸化，减少 ROS 和 MDA 生成，提升 SOD 活性 | 缩小脑梗死体积，减轻脑水肿，抑制神经元凋亡，改善氧化应激和血脑屏障完整性 |
| 左氧氟沙星 | Levofloxacin | C57BL/6 雄性小鼠 | 结合A-FABP 的 Asp76/Gln95/Arg126 位点，抑制 A-FABP-JNK/c-Jun 轴，下调 MMP-9 表达与活性，减少基质—紧密连接蛋白降解，抑制中性粒细胞与白细胞浸润 | 减轻血脑屏障破坏，缩小脑梗死体积，降低神经炎症 |
| 茴香脑 | Anethole | SD 大鼠 | 下调 p-JNK、p-p38、MMP-2、MMP-9、NF-κB、iNOS、NO、Bax 表达，上调 Bcl-2、SOD、CAT、GSH/GSSG 比值，降低 MDA、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平 | 保护血脑屏障，抑制神经元变性，减轻氧化应激、炎症与细胞凋亡 |

**3.3　JNK 信号通路在药物减轻脑缺血再灌注损伤中炎症反应作用的研究**　CIRI 引发的神经炎症与血脑屏障的破坏有着密切的联系，由于血流停滞引发的炎症，可使血管内的白细胞激活以及实质细胞释放促炎介质，这能够加剧血脑屏障的破坏，但同时也为促进修复过程及缺血性损伤后恢复提供研究思路[60–61]。例如星形胶质细胞和小胶质细胞中 TLR4/MyD88/TRAF6、TLR4/T3JAM 和 ASK1 介导的信号刺激激活 JNK 信号通路，然后磷酸化的 JNK 可使 NF-κB 易位进入细胞核，促使 iNOS、TNF-α 和 IL-6 等促炎细胞因子编码基因表达，破坏血脑屏障从而加重损伤。有研究探讨了益智仁提取物对大脑 MCAO 模型脑梗死和神经功能障碍的影响机制，益智仁提取物通过调节 JNK 信号通路，降低了磷酸化 ASK1、T3JAM、肿瘤坏死因子受体相关因子 3 和离子钙结合适配蛋白 1 这些炎症相关分子的表达水平，此外益智仁提取物还减少了 TLR4/Iba1 和 TLR4/GFAP 的共定位现象，以及 NF-κB 向细胞核的转位，并表现出对炎症反应的抑制作用[62]。Cai 及其研究团队采用环肽化合物 cyclo-(ph-tyr)（sparganin C，SC），发现 SC 通过 JUNB 和 SOX5 相关途径发挥保护作用，显著上调了 JNK 的表达，而 p-JNK/JNK 显著降低，抑制了 JNK 磷酸化激活，且逆转了 OGD/R 模型影响下 BV2 细胞中的 JUNB 和 p-JNK/JNK 蛋白的变化，这表明 SC 可能通过调节 JNK 的磷酸化水平来发挥作用，减轻大鼠的 CIRI 并改善神经系统功能损伤；在体外 BV2 细胞模型中，SC 激活了 JUNB/JNK/NF-κB 和 SOX5/PI3K/AKT 信号通路，进而抑制了炎症介质的释放，缓解了炎症反应[63]。在探讨使用三七皂苷（PNS）制备的血栓通注射液（XST）对 CIRI 作用的过程中，Wang 等发现血栓通注射液可以抑制 JNK 介导的 Janus 激酶 2/信号传导子和转录激活因子 3 以及核因子 κB 信号通路，并显著降低

了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 bEnd.3 细胞中 JNK 的磷酸化水平，减少了炎症因子的产生，从而对抗脑缺血再灌注引起的损害[64]。Zhu 等发现右美托咪定(dexmedetomidine)的处理能够显著改善由脑缺血再灌注引起的记忆学习功能障碍，并减少 JNK 通路引起的炎症反应。通过检测 JNK 磷酸化水平的显著降低证实了右美托咪定通过抑制 JNK 信号通路的激活发挥了其神经保护作用。此外，使用 JNK 通路抑制剂 SP600125 的处理组结果与右美托咪定处理组相似，进一步支持了 JNK 信号通路在调控脑缺血后炎症反应的关键作用[65]。在 CIRI 过程中，Toll 样受体(TLRs)激活其下游的 MAPK 通路，从而导致其中的 JNK 信号通路的激活。Zheng 研究团队从丹参的根中提取出来的丹酚酸 B，通过研究丹酚酸 B 对 MCAO 诱导雄性 CD-1 小鼠模型的影响，发现丹酚酸 B 可以显著下调 p-p38MAPK、p-JNK 的表达，通过激活其抗炎特性从而起到神经保护作用[66]。Zhang 等对 LAPTM5(溶酶体相关跨膜蛋白 5)在体内及体外对 CIRI 中 ASK1-JNK/p38 信号通路的抑制作用展开了研究，均观察到 LAPTM5 在 CIRI 中的表达下调；LAPTM5 的缺乏增加了 CIRI 后 JNK 和 p38 的磷酸化水平。ASK1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，属于 MAP3K 家族。其作为上游分子被激活后，N 端发生二聚化和随后的自磷酸化，从而激活 MKK4/MKK7，进一步激活 JNK/p38 通路。ASK1-MAPK 级联反应可以诱导炎症和细胞死亡；而 LAPTM5 直接与 ASK1 相互作用，使 ASK1-JNK/p38 轴失活，减轻神经元炎症[67]。紫苏醛(perilla aldehyde, PAH)是从紫苏油中提取的主要成分之一，Xu 等开展了紫苏醛对 CIRI 的影响的研究。AKT(细胞生存蛋白)和 JNK 是脑缺血再灌注中两个最重要的信号通路，脑缺血再灌注时，JNK 信号通路被大量的 NO 高度激活，导致 JNK 和 AKT 磷酸化，Bax 的表达水平失控并急剧上升，随后从细胞质转移到线粒体膜，导致神经元损伤和功能障碍；而紫苏醛可以将 PI3K/Akt 激活，进而抑制 JNK 的异常磷酸化水平，即上调磷酸化 Akt 水平和下调磷酸化 JNK 水平，最终发挥减少炎症因子的表达的作用[68]。Yang 等研究揭示了 miR-193b-3p 的过表达能够显著减轻缺血/再灌注大鼠脑组织中的神经元形态学变化；miR-193b-3p 的过表达影响 SIAH1/JNK 轴，降低了 IR 组 p-JNK/JNK 水平，从而进一步阻断 Caspase-3 的激活，这一机制有助于缓解脑缺血再灌注引起的脑水肿和神经元变形损伤，并抑制促炎细胞因子的表达[69]。其具体成分以及作用机制见表 3。

## 4 总结与展望

近年来，诸多学者对 JNK 信号传导通路在脑

**表 3 调控 JNK 信号通路的药物对脑缺血再灌注损伤炎症的治疗作用研究**

**Tab.3 Research on the therapeutic effects of inflammation in CIRI by drugs regulating the JNK signaling pathway**

| 药物名称 | 药物英文名称 | 实验模型 | 药理作用 | 对炎症反应作用 |
|---|---|---|---|---|
| 益智仁提取物 | YZR extract | SD 大鼠 | 下调 JNK 介导的 ASK1 相关炎症信号通路，降低 p-ASK1、ASK1、T3JAM、TRAF3、p-JNK/JNK、NF-κB、iNOS、COX-2、TNF-α、IL-6 表达 | 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化，减轻神经炎症 |
| 环肽化合物 | Sparganin C | SD 大鼠 | 上调 JUNB、SOX5、SATB2、PI3K p85、p-Akt、Bcl-2、CD206、Arg-1 表达，下调 p-JNK、NF-κB、IKBKB、Bax、Caspase-3、TNF-α、IL-1β、CD40 表达，降低 Bax/Bcl-2 水平 | 抑制神经炎症，减轻氧化应激，缩小梗死体积，改善神经功能，促进小胶质细胞 M2 极化，减少细胞凋亡 |
| 血栓通注射液(三七皂苷) | Xuesaitong injection (Panax notoginseng saponins) | SD大鼠 | 抑制JNK介导的JAK2/STAT3和NF-κB信号通路，降低炎症介质(IL-1β、IL-6、TNF-α、iNOS、COX-2、VCAM-1、MMP-2、MMP-9)表达，上调紧密连接蛋白ZO-1和occludin表达 | 改善脑微循环障碍，减轻神经功能缺损，减少脑梗死体积，抑制炎症反应 |
| 右美托咪定 | Dexmedetomidine | SD大鼠 | 抑制JNK信号通路的激活，下调Beclin-1、LC3-II/I和Caspase-3的表达，减少TNF-α、IL-6和IL-1β等炎症因子的释放 | 减少脑梗死体积，减轻神经元凋亡和病理损伤，降低自噬水平，抑制炎症反应 |

续表 3

| 药物名称 | 药物英文名称 | 实验模型 | 药理作用 | 对炎症反应作用 |
|---|---|---|---|---|
| 丹酚酸B | Salvianolic acid B | CD-1 雄性小鼠 | 下调 TLR4、p-p38MAPK、p-JNK、NF-κB 核转位及 IL-1β 表达，抑制 TLR4/MAPK/NF-κB 炎症信号通路 | 减少脑梗死体积，抑制神经炎症 |
| 酶体相关跨膜蛋白5 | LAPTM5 | C57BL/6 小鼠 | 阻断ASK1-JNK/p38信号通路激活，下调NF-κB通路（降低p-IKKβ、p-p65，上调IκBα），减少促炎因子（TNF-α、IL-6、CCL-2、CCL-5）表达；上调抗凋亡蛋白Bcl-2，下调促凋亡蛋白Bax、cleaved-caspase-3及Fas表达 | 减轻脑缺血再灌注损伤，抑制神经元炎症反应和凋亡 |
| 紫苏醛 | Perilla aldehyde | SD大鼠 | 激活PI3K/Akt通路、抑制JNK磷酸化，下调Bax、caspase-3表达，降低NO/iNOS水平 | 减轻神经功能缺损，缩小脑梗死体积，减轻氧化应激，抑制细胞凋亡 |

缺血再灌注中的作用表现出了浓厚的科研兴趣，随之开展了大量相关性研究。JNK 信号通路在调控 CIRI 的过程中，对细胞凋亡、血脑屏障功能以及炎症反应等过程起到关键作用，与 Wnt/β-catenin 通路、NF-κB 通路、PI3K/Akt 通路等其它关键信号通路形成了复杂交叉调控网络，是信号整合的核心平台以及核心枢纽。本文综述了有关药物通过 JNK 信号通路对 CIRI 的治疗效果，展示了经过调节 JNK 信号通路进行治疗的潜在可能性和药物调控的潜力，中药单体及小分子化合物可通过“多靶点-多通路”协同抑制 JNK 磷酸化，显著降低梗死体积与神经功能缺损，其在 CIRI 中具有独特的病理生理学价值。大量体内外实验研究表明，调控 JNK 通路可有效缓解 CIRI 相关损伤，显示出良好的治疗潜力，并且有潜在的临床应用价值。在这些转换研究的不足之处主要体现在尚缺乏系统的临床前药代动力学、毒理学评估及标准化干预方案，并且 JNK 信号通路的调控较为复杂。其在不同细胞类型和病理阶段可能发挥多种作用，不同的患者对药物的治疗效果存在一定的差异。未来应进一步深入研究，需要通过更精准的靶向干预策略，推动 JNK 靶向药物从动物模型向临床前药代动力学和毒理学研究过渡，系统评估其生物利用度及潜在毒副作用，为后续临床试验设计提供数据支持；并进行新型递送系统的研发，开发基于 PLGA、脂质体或外泌体的纳米载药系统，通过表面修饰增强药物血脑屏障穿透能力，实现药物的靶向递送和持续释放。相信在未来通过多学科协作和技术创新，JNK 通路靶向治疗有望为 CIRI 的治疗带来新的突破。

## 参考文献


[1] Stoll G, Nieswandt B, Schuhmann MK. Ischemia/reperfusion injury in acute human and experimental stroke: focus on thrombo-inflammatory mechanisms and treatments [J]. Neurol Res Pract, 2024, 6(1): 57.

[2] Plotnikov MB, Anishchenko AM, Khlebnikov AI, et al. Regulation of blood-brain barrier permeability via JNK signaling pathway: mechanisms and potential therapeutic strategies for ischemic stroke, Alzheimer's disease and brain tumors [J]. Molecules, 2025, 30(11): 2353.

[3] 李梅, 李强. 靶向 Nrf2-铁死亡通路与缺血性脑卒中后脑损伤治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 188-197.

[4] Liu TL, Li XL, Zhou XW, et al. PI3K/AKT signaling and neuroprotection in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(10): 2758-2775.

[5] Kumar P, Patel R, Shah SS, et al. Exploring the role of AMPK-JNK signaling pathways in Parkinson's disease: pathophysiology to therapeutic strategies [J]. Neurosci Behav Physiol, 2025, 55(1): 86-100.

[6] 赵敏菡, 储心乔, 曹晓慧, 等. 基于 JNK 信号通路调控细胞自噬探讨化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 115-125.

[7] 李素萍, 许飞, 余能伟, 等. 莪术醇通过减轻大鼠氧化应激和海马神经元凋亡、抑制 JNK1 的活化保护大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1317-1322.

[8] 卜忠奇. Steap4 促进脑缺血再灌注损伤中神经元铁死亡的机制研究 [D]. 中国医科大学, 2021.

[9] 曾富康, 张宇星, 周德生, 等. 核心钟基因 Bmal1 通过

JNK/caspase-3 信号通路抑制缺血再灌注损伤 PC12 细胞的炎症及凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(11): 1972-1980.

[10] Luo X, Niu JY, Chen HS. The potential value of traditional Chinese medicine monomers in cerebral ischemia-reperfusion injury: a network meta-analysis based on animal model [J]. BMC Complement Med Ther, 2025, 25(1): 168.

[11] Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept [J]. Redox Biol, 2015, 6: 524-551.

[12] Luo Q, Zheng J, Fan B, et al. Enriched environment attenuates ferroptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating iron metabolism [J]. Brain Res Bull, 2023, 203: 110778.

[13] Mujanovic A, Ng F, Meinel TR, et al. No-reflow phenomenon in stroke patients: a systematic literature review and meta-analysis of clinical data [J]. Int J Stroke, 2024, 19(1): 58-67.

[14] Lapi D, Colantuoni A. Remodeling of cerebral microcirculation after ischemia-reperfusion [J]. J Vasc Res, 2015, 52(1): 22-31.

[15] Li D, Zhang Y, Liu R, et al. Traditional Chinese medicine as a viable option for managing vascular cognitive impairment: a ray of hope [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(11): e41836.

[16] Kang C, Sang Q, Liu D, et al. Polyphyllin I alleviates neuroinflammation after cerebral ischemia-reperfusion injury via facilitating autophagy-mediated M2 microglial polarization [J]. Mol Med, 2024, 30(1): 59.

[17] Li Y, Liao J, Xiong L, et al. Stepwise targeted strategies for improving neurological function by inhibiting oxidative stress levels and inflammation following ischemic stroke [J]. J Control Release, 2024, 368: 607-622.

[18] Naito MG, Xu D, Amin P, et al. Sequential activation of necroptosis and apoptosis cooperates to mediate vascular and neural pathology in stroke [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9): 4959-4970.

[19] Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2091.

[20] Broz P. Pyroptosis: molecular mechanisms and roles in disease [J]. Cell Res, 2025, 35(5): 334-344.

[21] Li C, Luo YP, Li SG. Mechanistic insights of neuronal death and neuroprotective therapeutic approaches in stroke [J]. Neural Regen Res, 2026, 21(3): 869-886.

[22] Tao XF, Wu Y, Guo FY, et al. Targeted inhibitors of S100A9 alleviate chronic pancreatitis by inhibiting M2 macrophage polarization via the TAOK3-JNK signaling pathway [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1526813.

[23] Zhi YQ, Zhou XK, Yu JR, et al. Pathophysiological significance of WDR62 and JNK signaling in human diseases [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 640753.

[24] Zhang WQ, Sun HY, Zhao WX, et al. Suppression of JNK pathway protects neurons from oxidative injury via attenuating parthanatos in glutamate-treated HT22 neurons [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 25793.

[25] Zhao YY, Kuca K, Wu W, et al. Hypothesis: JNK signaling is a therapeutic target of neurodegenerative diseases [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(1): 152-158.

[26] Haeusgen W, Herdegen T, Waetzig V. The bottleneck of JNK signaling: molecular and functional characteristics of MKK4 and MKK7 [J]. Eur J Cell Biol, 2011, 90(6-7): 536-544.

[27] Vogler M, Braun Y, Smith VM, et al. The Bcl-2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 91.

[28] Yao Q, Wu XH, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 56.

[29] Ding D, Liu G, Yan J, et al. Curcumin alleviates osteoarthritis in mice by suppressing osteoclastogenesis in subchondral bone via inhibiting NF-κB/JNK signaling pathway [J]. PLoS One, 2024, 19(9): e0309807.

[30] Giordano F, Comità S, Venneri G, et al. Poncirus trifoliata (L. ) Raf. seed extract induces cell cycle arrest and apoptosis in the androgen receptor positive LNCaP prostate cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16351.

[31] Wei K, Zhu WR, Kou YN, et al. Advances in small molecular agents against oral cancer [J]. Molecules, 2024, 29(7): 1594.

[32] Roy PK, Rashid F, Bragg J, et al. Role of the JNK signal transduction pathway in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(2): 200-202.

[33] Fujishita T, Aoki M, Taketo MM. JNK signaling promotes intestinal tumorigenesis through activation of mTOR complex 1 in ApcΔ716 mice [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): 1556-1563. e6.

[34] Tsukui D, Kimura Y, Kono H. GM-CSF receptor/SYK/JNK/FOXO1/CD11c signaling promotes atherosclerosis [J]. iScience, 2023, 26(8): 107293.

[35] Sun L, Tu JX, Chen XW, et al. JNK pathway-associated phosphatase associates with rheumatoid arthritis risk, disease activity, and its longitudinal elevation relates to etanercept treatment response [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4): e23709.

[36] Zeke A, Misheva M, Reményi A, et al. JNK signaling: regulation and functions based on complex protein-

protein partnerships [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2016, 80(3): 793-835.
[37] Hu W, Wu X, Yu D, et al. Regulation of JNK signaling pathway and RIPK3/AIF in necroptosis-mediated global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Exp Neurol, 2020, 331: 113374.
[38] Zhang HT, Liu HG, Wang YX, et al. Remifentanil preconditioning alleviating brain damage of cerebral ischemia reperfusion rats by regulating the JNK signal pathway and TNF-α/TNFR1 signal pathway [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(12): 6997-7006.
[39] Luo SY, Li R, Le ZY, et al. Anfibatide protects against rat cerebral ischemia/reperfusion injury via TLR4/JNK/caspase-3 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 807: 127-137.
[40] Chen W, Zhou X, Meng M, et al. Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibition of ferroptosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32(12): 107395.
[41] Zhang SC, Zou W, Leng Y, et al. Neuroprotective effects of metformin on cerebral ischemia-reperfusion injury: modulation of JNK and p38 MAP kinase signaling pathways [J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(3): 2597-2606.
[42] Lai TNH, Herent MF, Quetin-Leclercq J, et al. Piceatannol, a potent bioactive stilbene, as major phenolic component in Rhodomyrtus tomentosa [J]. Food Chem, 2013, 138(2-3): 1421-1430.
[43] Rajan RK, Kumar RP, Ramanathan M. Piceatannol improved cerebral blood flow and attenuated JNK3 and mitochondrial apoptotic pathway in a global ischemic model to produce neuroprotection [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(1): 479-496.
[44] Wen XR, Tang M, Qi DS, et al. Butylphthalide suppresses neuronal cells apoptosis and inhibits JNK-caspase3 signaling pathway after brain ischemia/reperfusion in rats [J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(7): 1087-1095.
[45] Xu D, Kong T, Cheng B, et al. Orexin-A alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 266.
[46] Zhang J, Zhou R, Xiang C, et al. Enhanced thioredoxin, glutathione and Nrf2 antioxidant systems by safflower extract and aceglutamide attenuate cerebral ischaemia/reperfusion injury [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4967-4980.
[47] Park HR, Lee H, Lee JJ, et al. Protective effects of Spatholobi Caulis extract on neuronal damage and focal ischemic stroke/reperfusion injury [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 4650-4666.
[48] Pan Y, Luo X, Gong P. Spatholobi caulis: a systematic review of its traditional uses, chemical constituents, biological activities and clinical applications [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116854.
[49] Xu BT, Xu JP, Cai NB, et al. Roflumilast prevents ischemic stroke-induced neuronal damage by restricting GSK3β-mediated oxidative stress and IRE1α/TRAF2/JNK pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 163: 281-296.
[50] Liu L, Fang YQ, Xue ZF, et al. Beta-asarone attenuates ischemia-reperfusion-induced autophagy in rat brains via modulating JNK, p-JNK, Bcl-2 and Beclin 1 [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 680(1-3): 34-40.
[51] Guo Z, Cao G, Yang H, et al. A combination of four active compounds alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in correlation with inhibition of autophagy and modulation of AMPK/mTOR and JNK pathways [J]. J Neurosci Res, 2014, 92(10): 1295-1306.
[52] Song NN, Zhao Y, Sun C, et al. DUSP10 alleviates ischemic stroke-induced neuronal damage by restricting p38/JNK pathway [J]. Behav Brain Res, 2023, 450: 114478.
[53] Chen SC, Shao LQ, Ma L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain [J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 716825.
[54] Menounos S, Shen H, Tipirneni S, et al. Decoding the nexus: cellular and molecular mechanisms linking stroke and neurotoxic microenvironments in brain cancer patients [J]. Biomolecules, 2024, 14(12): 1507.
[55] Lee YC, Kao ST, Cheng CY. Acorus tatarinowii Schott extract reduces cerebral edema caused by ischemia-reperfusion injury in rats: involvement in regulation of astrocytic NKCC1/AQP4 and JNK/iNOS-mediated signaling [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20: 374.
[56] Zhu CM, Wang DL, Chang C, et al. Dexmedetomidine alleviates blood-brain barrier disruption in rats after cerebral ischemia-reperfusion by suppressing JNK and p38 MAPK signaling [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2024, 28(3): 239-252.
[57] Li F, Zhou FF, Yang BB. MicroRNA152-3p protects against ischemia/reperfusion-induced BBB destruction possibly targeting the MAP3K2/JNK/c-Jun pathway [J]. Neurochem Res, 2023, 48(5): 1293-1304.
[58] Younis NS, Mohamed ME. Anethole pretreatment modulates cerebral ischemia/reperfusion: the role of JNK, p38, MMP-2 and MMP-9 pathways [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(3): 442.
[59] Raposo A, Raheem D, Zandonadi RP, et al. Anethole in cancer therapy: mechanisms, synergistic potential, and

clinical challenges [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117449.
[60] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 14.
[61] 许威, 彭涛, 曾梦柳. A1 型星形胶质细胞: 治疗神经退行性和神经炎性疾病的新靶点 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(23): 3143-3148.
[62] Cheng CY, Chiang SY, Kao ST, et al. Alpinia oxyphylla Miq extract reduces cerebral infarction by downregulating JNK-mediated TLR4/T3JAM- and ASK1-related inflammatory signaling in the acute phase of transient focal cerebral ischemia in rats [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 82.
[63] Cai J, Liang J, Zhang Y, et al. Cyclo-(Phe-Tyr) as a novel cyclic dipeptide compound alleviates ischemic/reperfusion brain injury via JUNB/JNK/NF-κB and SOX5/PI3K/AKT pathways [J]. Pharmacol Res, 2022, 180: 106230.
[64] Wang G, Chen Z, Song Y, et al. Xueshuantong injection alleviates cerebral microcirculation disorder in middle cerebral artery occlusion/reperfusion rats by suppressing inflammation via JNK mediated JAK2/STAT3 and NF-κB signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115592.
[65] Zhu Y, Li S, Liu J, et al. Role of JNK signaling pathway in dexmedetomidine post-conditioning-induced reduction of the inflammatory response and autophagy effect of focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. Inflammation, 2019, 42(6): 2181-2191.
[66] Zheng XF, Zhang XJ, Dong L, et al. Neuroprotective mechanism of salvianolic acid B against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice through downregulation of TLR4, p-p38MAPK, p-JNK, NF-κB, and IL-1β [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(10): e1030.
[67] Zhang ZY, Wang L, Wang Z, et al. Lysosomal-associated transmembrane protein 5 deficiency exacerbates cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 971361.
[68] Xu L, Li Y, Fu Q, et al. Perillaldehyde attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury-triggered overexpression of inflammatory cytokines via modulating Akt/JNK pathway in the rat brain cortex [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 454(1): 65-70.
[69] Yang TY, Wu J, Ge K, et al. MicroRNA-193b-3p reduces oxidative stress and mitochondrial damage in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury via the seven in absentia homolog 1/Jun N-terminal kinase pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6942-6954.

# Research progress of drugs in the treatment of cerebral ischemia -reperfusion injury through the JNK signaling pathway

GAO Haobo[1], Hifsa Bibi[1], ZHU Pengcheng[1], TAN Hongtu[1], WU Tao[2]

*[1] Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; [2] Department of Interventional Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, Henan, China*

**ABSTRACT** After the blood supply of the brain is limited, the secondary tissue injury caused by the reperfusion is called cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI). In this pathological process, the JNK signaling pathway, as a key signal transduction pathway, has a decisive impact on the apoptosis of neurons, the maintenance of cell homeostasis and other physiological activities. The activation of the JNK signaling pathway is closely related to apoptosis, blood-brain barrier destruction and inflammatory response in CIRI. Therefore, this pathway is regarded as a potential target for the treatment of CIRI. This review summarizes recent research prog ress on the therapeutic effect of drugs on CIRI by regulating the JNK signaling pathway, in order to provide theoretical support and innovative research directions for the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury.

**KEYWORDS** JNK; CIRI; apoptosis; blood brain barrier; inflammatory reaction