中药调控JNK信号通路干预中枢神经系统疾病的研究进展Δ

王弘玮[1*]，乔明亮[2]，赵晨怡[2]，朱　沛[1]，魏子龙[1]，孟　毅[2#]（1.河南中医药大学第二临床医学院，郑州　450002；2.河南省中医院老年病科，郑州　450002）

中图分类号　R965；R741　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）02-0257-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.02.21

摘　要　c-Jun氨基端激酶（JNK）信号通路作为促分裂原活化的蛋白质激酶（MAPK）家族的关键成员，通过调控细胞凋亡、炎症反应、突触可塑性及自噬等核心生物学过程，在中枢神经系统（CNS）疾病的发生与发展中扮演着核心角色。本文整理分析了近年来国内外发表的相关文献，总结了JNK信号通路在常见CNS疾病中的作用机制及中药通过调控JNK信号通路干预CNS疾病的研究进展，发现中药活性成分（如小檗碱、芍药苷、黄芪甲苷等）及复方（如黑逍遥散、涤痰汤、补阳还五汤等）能够通过抑制JNK信号通路的过度激活，减轻神经炎症、氧化应激与细胞凋亡，改善突触功能与认知行为障碍，调节自噬，以及维护血脑屏障完整性等，从而在阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）、脑缺血再灌注损伤（CIRI）及癫痫等CNS疾病中发挥神经保护作用。

关键词　中枢神经系统疾病；JNK信号通路；中药单体；中药复方；神经保护

Research progress on the regulation of JNK signaling pathway by traditional Chinese medicine for intervention in central nervous system diseases

WANG Hongwei[1], QIAO Mingliang[2], ZHAO Chenyi[2], ZHU Pei[1], WEI Zilong[1], MENG Yi[2]（1. Second School of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 2. Dept. of Geriatrics, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China）

ABSTRACT　The c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway, a key member of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family, plays a central role in the pathogenesis and progression of central nervous system (CNS) diseases by regulating core biological processes such as apoptosis, inflammatory responses, synaptic plasticity, and autophagy. This article sorts out and analyzes relevant literature published domestically and internationally in recent years, summarizing the mechanisms of action of the JNK signaling pathway in common CNS diseases and the research progress in traditional Chinese medicine (TCM) interventions in CNS diseases through the regulation of the JNK signaling pathway. Studies have shown that active components of TCM, such as berberine, paeoniflorin, and astragaloside Ⅳ, as well as compound formulations like Heixiaoyao san, Ditan tang, and Buyang huanwu tang, can exert neuroprotective effects in various CNS disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemia-reperfusion injury, and epilepsy, by inhibiting the aberrant activation of the JNK signaling pathway, thereby alleviating neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis, while improving synaptic function and cognitive behavioral deficits, regulating autophagy, and maintaining blood-brain barrier integrity.

KEYWORDS　central nervous system diseases; JNK signaling pathway; TCM monomers; TCM compound formulation; neuroprotection

中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病，如阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、帕金森病（Parkinson's disease，PD）、脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）和癫痫等，因其高致残率和复杂的病理机制，已成为当前全球面临的重大公共卫生挑战[1]。目前，临床对CNS疾病的治疗策略多侧重于短期干预，如卒中后的血管再通或神经退行性疾病的症状替代疗法，然而，对于再灌注损伤、神经功能长期修复及疾病根本进程的调控，仍缺乏有效方案。在这一背景下，中医药以其"整体观念、辨证论治"的独特理论体系和丰富的临床经验积累，在防治CNS疾病方面展现出日益重要的价值。与现代医学常聚焦于单一靶点不同，中医药强调整体机能调节与动态平衡的恢复，其治疗并非简单针对孤立的症状或生物靶点，而是通过多成分体

Δ **基金项目**　河南省2025年科技发展计划项目（No.252102310516）；河南省中医药科学研究专项（No.2021JDZX2041，No.2021JDZX2111）；河南省中医院博士科研基金项目（No.2024BSJJ03）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治脑病。E-mail：15039632006@163.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师。研究方向：中医药防治脑病。E-mail：Meng5055@126.com

系，对机体失衡的病理状态进行系统性、多靶点的整合干预，在缓解核心症状的同时，可改善患者整体功能状态，并展现出良好的安全性与耐受性。

随着分子生物学技术的飞速发展，从信号通路或分子通路明确中药的作用机制，是揭示中药作用机制的必然途径。c-Jun氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）信号通路在CNS内高度活跃，其功能呈现多样性并具有细胞与组织特异性，该激酶深度参与多种神经病理生理机制，包括损伤后的神经修复与再生、神经元凋亡等关键环节，在众多神经系统疾病的发生与发展中扮演核心角色[2]。本文整理分析了近年来国内外发表的相关文献，总结了JNK信号通路在常见CNS疾病中的作用机制，并探讨了中药单体及复方通过调控JNK信号通路干预CNS疾病的研究进展，旨在为中药防治CNS疾病的深入研究提供参考。

1　JNK信号通路的组成分布及激活过程

JNK属于促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）家族成员之一，该家族主要分为4个亚型，其中被广泛研究的经典代表是p38 MAPK、细胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）和JNK[3]。JNK由*JNK1*、*JNK2*、*JNK3*基因编码，这些基因通过不同的剪接产生10种异构体，各异构体在全身的组织分布存在差异。针对小鼠mRNA的研究表明，*JNK1*与*JNK2*呈现全身性分布的表达模式，而*JNK3*的表达则显著富集于脑组织，此外在心脏、睾丸中亦可检测到其低水平的表达[4]。

JNK能被多种外部刺激激活，包括细胞因子、紫外线辐射、活性氧（reactive oxygen species，ROS）、热休克、剪切应力及游离脂肪酸等，其激活后通过磷酸化下游靶蛋白，进而参与调控多种生物学过程[5]。JNK作为一种重要的丝氨酸/苏氨酸激酶，其激活依赖于典型的三级磷酸化级联：该过程由上游的MAPK激酶激酶（MAPK kinase kinase，MAPKKK）启动，MAPKKK磷酸化并激活中游的MAPK激酶（MAPK kinase，MAPKK）；随后，活化的MAPKK通过磷酸化JNK保守的TPY基序上的苏氨酸与酪氨酸残基，最终完成其激活[6]。JNK激活后可迅速转移至细胞核，通过磷酸化c-Jun转录因子氨基末端的丝氨酸残基以增强其转录活性。此外，JNK还能磷酸化激活其他核内转录因子以及胞质内的非转录因子靶标，从而广泛调控细胞进程[7]。

2　JNK信号通路在AD中的作用及中药干预

2.1　JNK信号通路在AD中的作用

AD是一种与年龄密切相关的神经退行性疾病，临床核心表现为进行性认知功能衰退。其典型的神经病理改变主要包括两个方面：其一是细胞外β-淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）异常沉积并形成老年斑，其二为细胞内由过度磷酸化Tau蛋白构成的神经原纤维缠结（neurofibrillary tangle，NFT）[8]。JNK（特别是JNK3亚型）的异常活化与AD的发病机制密切相关：一方面，JNK通过磷酸化淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）的Thr668位点以促进其内吞，从而增强了β-分泌酶对APP的裂解，进而促进神经毒性更强的$A\beta_{42}$的产生；而Aβ寡聚体又能反馈激活JNK，形成正反馈循环。另一方面，JNK对Tau蛋白进行多位点磷酸化，诱导其从微管解离并聚集形成双股螺旋细丝，最终加速NFT成熟[9]。因此，JNK是连接Aβ沉积和Tau病理的关键枢纽因子。

2.2　中药调控JNK信号通路干预AD

Sun等[10]研究发现，小檗碱能够通过调控JNK/p38 MAPK信号通路，增强自噬活性并抑制铁死亡，从而有效减轻Aβ沉积，改善神经元损伤及神经炎症反应。Wang等[11]研究发现，牡荆苷可通过抑制JNK信号通路的激活，阻断其介导的线粒体凋亡与核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）炎症反应，从而减轻铜诱导的Aβ毒性对神经元的损伤。黑逍遥散出自《医略六书·女科指要》，由逍遥散加熟地黄化裁而成。王虎平等[12]研究发现，黑逍遥散可通过上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1（mitogen-activated protein kinase phosphatase-1，MKP-1）的表达，负向调控JNK信号通路，抑制JNK的磷酸化，并减少磷酸化Tau蛋白的表达，同时显著降低关键炎症因子白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的表达水平，从而减轻神经炎症反应，改善Tau病理特征。有研究证实，AD病理进程中存在广泛的铁死亡现象，铁能促进Aβ聚集并增强其神经毒性，加剧AD的病理进程[13]。张运辉等[14]研究发现，涤痰汤能下调JNK、肿瘤蛋白p53及环氧合酶2（cyclooxygenase-2，COX-2）的表达，并促进铁死亡关键抑制蛋白（如溶质载体家族7成员11、谷胱甘肽过氧化物酶4以及铁蛋白重链1）的表达，从而协同抑制铁死亡，最终发挥神经保护作用。另有临床研究表明，黄连解毒汤联合多奈哌齐治疗AD，在改善患者中医证候积分和认知功能方面相对于单用多奈哌齐更显著；并在降低IL-6、IL-1β、TNF-α等炎症因子和氧化应激水平方面展现出协同增效作用，且未增加不良反应，安全性良好，患者依从性高[15]。

综上，小檗碱、牡荆苷、黑逍遥散、涤痰汤等通过调控JNK信号通路干预AD呈现出多机制整合的特点，不仅直接靶向Aβ和Tau核心病理过程，还通过抗炎、抗氧化、抑制铁死亡等途径间接发挥神经保护作用，并在临

床中展现出与西药协同增效、安全性良好的特点，体现了中药整体调节的治疗优势。

3 JNK信号通路在PD中的作用及中药干预

3.1 JNK信号通路在PD中的作用

PD是发病率仅次于AD的第二大常见神经退行性疾病，其特征是基底节中脑黑质多巴胺能神经元的大量退化和进行性丧失。此外，α-突触核蛋白（α-synuclein，α-syn）异常聚集形成的路易小体也是驱动PD发生发展的关键机制之一，突变型α-syn不仅可通过激活ERK1/2与JNK信号通路诱导人类皮质神经元凋亡，还能直接加剧多巴胺能神经元损伤[16]。在经1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（MPTP）处理的PD模型小鼠中，JNK2/3可磷酸化转录激活因子2（activating transcription factor 2，ATF2）的Thr69位点，进而调控多巴胺能神经元凋亡过程[17]。此外，受体相互作用蛋白激酶1（receptor-interacting protein kinase 1，RIPK1）的过表达会加剧多巴胺能神经元凋亡、坏死、炎症反应、ROS产生和线粒体功能障碍，而抑制JNK信号通路可部分逆转RIPK1过表达所诱导的神经元损伤，对PD具有神经保护潜力[18]。

3.2 中药调控JNK信号通路干预PD

He等[19]研究发现，芍药苷能够通过抑制JNK/p53信号通路的激活，进而减少PD模型小鼠CA1和CA3海马神经元的凋亡，上调突触后蛋白95和突触素蛋白表达，从而改善MPTP诱导的神经元损伤。Bai等[20]研究发现，异甘草素可通过抑制JNK、蛋白激酶B、NF-κB等关键信号的磷酸化，下调诱导型一氧化氮合酶和COX-2的表达，从而减轻PD模型小鼠的神经炎症反应，最终减少多巴胺能神经元丢失并改善其运动功能。Wang等[21]研究发现，复方地黄颗粒能够通过抑制JNK/激活蛋白1（activator protein-1，AP-1）信号通路，降低磷酸化JNK（p-JNK）、磷酸化c-Jun（p-c-Jun）及磷酸化c-Fos（p-c-Fos）的表达，提高B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）/Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）比值，并减少裂解型胱天蛋白酶3（Cleaved Caspase-3）的含量，显著抑制PD模型大鼠黑质纹状体通路神经元凋亡，改善运动障碍，且其效应与JNK抑制剂SP600125相当。藏药七十味珍珠丸为藏医经典复方，由珍珠、藏红花、麝香、左泰等70种天然草本与矿物配伍而成。崔海燕等[22]研究发现，藏药七十味珍珠丸能显著改善PD模型大鼠的运动障碍，减少黑质酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH）阳性神经元丢失，抑制促凋亡蛋白Bax、Caspase-3的表达，上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，并下调p38 MAPK/JNK/ERK信号通路磷酸化水平，提示其可通过抑制MAPK介导的凋亡信号发挥多巴胺能神经元保护作用。黄佩珍等[23]研究发现，苁蓉舒痉颗粒可通过抑制内质网应激肌醇依赖性激酶1α（inositol-requiring enzyme 1α，IRE1α）/JNK信号通路，降低PD模型大鼠额叶磷酸化IRE1α（p-IRE1α）/IRE1α和p-JNK/JNK比值，减少内质网应激，同时显著增加黑质TH阳性神经元数量，提示其具有保护多巴胺能神经元、改善神经退行性病变的作用；且有临床研究表明，苁蓉舒痉颗粒联合西药基础治疗可显著改善PD患者运动功能与非运动症状，增强神经元代谢活性，提高患者的生活质量，并具有较好的安全性[24]。

综上，芍药苷、异甘草素、复方地黄颗粒、七十味珍珠丸、苁蓉舒痉颗粒等均可通过抑制JNK信号通路及其相关信号，有效减少多巴胺能神经元凋亡、缓解神经炎症，并在动物模型与临床研究中展现出明确的神经保护作用及改善PD症状的潜力，为PD的治疗提供了重要依据。

4 JNK信号通路在CIRI中的作用及中药干预

4.1 JNK信号通路在CIRI中的作用

缺血性脑卒中有极高的致残率与死亡率[25]。目前，静脉溶栓与机械取栓是恢复血流的主要方法[26]，但再灌注本身可诱发氧化应激与炎症级联反应，导致继发性脑损伤，即CIRI。CIRI所涉及的细胞死亡方式包括凋亡、坏死和自噬，细胞死亡类型受缺血时间、缺氧程度和残余血流量的影响[27]。有研究发现，在缺血再灌注后，JNK信号通路被显著激活，进而上调Beclin-1与Bax的表达，同时抑制抗凋亡蛋白髓样细胞白血病1（myeloid cell leukemia-1，Mcl-1）的表达，协同加剧神经元损伤，应用JNK特异性抑制剂SP600125可有效逆转上述蛋白的异常表达，这提示JNK信号通路可能通过调控Beclin-1与Mcl-1的相互作用，影响自噬与凋亡的平衡[28]。因此，靶向抑制JNK信号通路有望成为减轻CIRI的潜在治疗策略。

4.2 中药调控JNK信号通路干预CIRI

Yu等[29]研究发现，黄芪甲苷能够显著降低p-JNK、BH3结构域凋亡诱导蛋白（BH3-interacting domain death agonist，Bid）、细胞色素C、凋亡蛋白酶激活因子1、Caspase-3及Cleaved Caspase-3的表达，减少神经元凋亡与脑梗死体积，改善神经功能损伤，提示黄芪甲苷可通过阻断JNK/Bid线粒体凋亡轴，抑制神经元过度凋亡，发挥脑保护作用。黄鹏等[30]研究发现，人参皂苷Rb_1可通过抑制JNK磷酸化，进而下调基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase-2，MMP-2）、MMP-9的表达，以减少其对紧密连接蛋白1、闭合蛋白的降解，最终减轻血脑屏障损伤并下调炎症因子水平。补阳还五汤是清代医

家王清任《医林改错》中的经典名方之一，全方配伍涵盖黄芪、川芎、桃仁、红花、当归、芍药及地龙七味中药，有补气活血之效。张馨蓉等[31]研究发现，补阳还五汤可通过抑制IRE1α/凋亡信号调节激酶1（apoptosis signal-regulating kinase 1，ASK1）/JNK信号通路级联反应，显著下调CIRI模型大鼠半暗带区IRE1α、ASK1、JNK、Bax、Caspase-3的表达，同时上调Bcl-2的表达，从而减少神经元凋亡、缩小梗死体积并改善神经运动功能，提示其促神经恢复作用与阻断IRE1α/ASK1/JNK介导的凋亡通路密切相关。一项随机对照研究显示，相较于单用依达拉奉，补阳还五汤联合依达拉奉可显著降低缺血性脑卒中患者血清及脑脊液中MMP-9与TNF-α水平，并显著升高血管内皮生长因子与转化生长因子β含量，进而更有效地改善血液流变学指标并促进神经功能恢复，且未增加不良反应发生率[32]。温阳复元方是胡跃强教授基于温阳复元法创立的中药复方。张鼎等[33]基于大脑中动脉闭塞再灌注模型大鼠证实，温阳复元方能通过抑制JNK1介导的Bcl-2磷酸化，阻断Beclin-1解离，降低微管相关蛋白1轻链3B的表达，从而削弱再灌注触发的过度自噬与凋亡级联，最终减轻脑组织损伤并促进神经功能恢复。

综上，黄芪甲苷、人参皂苷Rb_1、补阳还五汤、温阳复元方等均能通过精准调控JNK信号通路，协同发挥抑制神经元凋亡、调节自噬、维护血脑屏障完整性及减轻神经炎症反应等多重作用，从而实现对多病理环节的系统性干预，充分体现了中药多途径、整体调节的治疗特色。

5 JNK信号通路在癫痫中的作用及中药干预

5.1 JNK信号通路在癫痫中的作用

癫痫是最常见的严重神经系统疾病之一，其发病机制涉及神经元兴奋-抑制失衡、突触可塑性异常及炎症反应等多种因素[34]。有研究证实，JNK信号通路在癫痫发作后被显著激活，其特异性抑制剂SP600125可降低平衡核苷转运体1（equilibrative nucleoside transporter 1，ENT1）的表达，阻断其介导的腺苷内吞，从而提升海马胞外腺苷水平并抑制谷氨酸释放，表现为癫痫发作潜伏期延长与发作次数减少，该研究揭示了JNK-ENT1-腺苷/谷氨酸轴是调控癫痫发作的重要新靶点[35]。在颞叶癫痫动物模型中，JNK处于慢性高激活状态，其活性与癫痫发作频率呈正相关；抑制JNK活性可剂量依赖性地减少自发性癫痫发作频率，且无明显行为毒性，其效果与经典抗癫痫药物拉莫三嗪相当，提示JNK是癫痫治疗中极具潜力的新靶点[36]。

5.2 中药调控JNK信号通路干预癫痫

Hsieh等[37]研究发现，天麻水提物在红藻氨酸（kainic acid，KA）诱导的癫痫模型大鼠中，通过双向调节JNK信号通路来影响AP-1的表达，从而发挥抗癫痫作用。具体而言，KA注射前预防性给予天麻水提物能激活JNK信号通路并增强c-Jun表达，以增强神经元应激耐受；而KA注射后治疗性给予天麻水提物则能抑制KA诱导的JNK信号通路过度活化和c-Jun表达升高，降低AP-1活性并减少癫痫发作次数。临床研究表明，天麻素与叶酸及维生素B_{12}联合使用，在常规抗癫痫方案基础上可进一步下调脑卒中后癫痫患者外周血中高迁移率族蛋白B1、IL-2及IL-6水平，上调叶酸、维生素B_{12}含量并降低同型半胱氨酸水平，从而减轻炎症反应、减少癫痫发作频率并改善认知功能，其疗效优于单用抗癫痫药物，且安全性良好[38]。Zhang等[39]研究发现，铁皮石斛多糖通过上调海马MKP-1表达，选择性抑制JNK磷酸化，阻断MAPK炎症通路，进而降低IL-1β、TNF-α水平，减轻戊四氮诱导的癫痫大鼠脑内神经炎症与发作程度。Pang等[40]通过戊四氮诱导的慢性癫痫模型大鼠发现，灵芝三萜类活性成分灵芝酸A具有显著抗癫痫作用，其可下调钙感应受体的表达，抑制MAPK信号通路中促凋亡因子p-JNK和磷酸化p38 MAPK的表达，提升保护性因子磷酸化ERK（p-ERK）和Bcl-2水平，降低Bax和Cleaved Caspase-3水平，从而延长发作潜伏期、缩短发作持续时间，进而改善大脑异常放电，减轻大脑皮层和海马神经元的病理损伤与凋亡。齐越等[41]研究发现，癫痫清颗粒可显著逆转癫痫大鼠海马内氧化-抗氧化失衡，上调谷胱甘肽的表达，下调氧化型谷胱甘肽的表达，并呈剂量依赖性地抑制MAPK级联反应，降低p-ERK/ERK与p-JNK/JNK比值，协同改善癫痫相关超兴奋行为，提示癫痫清颗粒可通过抗氧化应激和抑制MAPK信号通路双途径干预癫痫病理进程。

综上，天麻素、铁皮石斛多糖、灵芝酸A、癫痫清颗粒等均可通过精准干预JNK信号通路及其上下游级联，协同抑制神经元过度兴奋、减轻氧化应激与神经炎症、阻断细胞凋亡，显著降低癫痫发作频率、延长发作潜伏期并改善认知功能，体现出同病异治、多靶点整合的中药治疗优势，为癫痫的多环节干预提供了新策略。

6 结语与展望

本综述系统梳理了JNK信号通路在AD、PD、CIRI及癫痫等CNS疾病中的关键作用，发现该通路通过调控Aβ和Tau病理、多巴胺能神经元凋亡、自噬/凋亡平衡及神经元兴奋性等核心环节参与疾病进程。另外，以黄芪甲苷、小檗碱、芍药苷为代表的中药单体及补阳还五汤、复方地黄颗粒等经典复方，均能通过抑制JNK信号通路过度激活，协同发挥抗凋亡、抗炎、调节自噬等多重神经保护作用，从现代药理学层面阐释了中药多靶点整合调

控的治疗优势。

然而，当前研究仍面临诸多局限与挑战。首先，现有证据多基于基础实验及小样本临床观察，缺乏大规模、多中心临床试验支持，临床转化证据等级不足。其次，多数中药成分存在作用靶点不清、生物利用度较低、药代动力学复杂等问题，制约了机制研究的深入。最后，现有研究模式多趋同于化学药思路，尚未能充分融入“辨证论治”“方药配伍”及“性味归经”等中医理论，未能阐明JNK信号通路在特定证候下的生物学基础及复方配伍调节该通路的规律。未来研究应聚焦以下方向：(1)结合证候动物模型，解析JNK信号通路在不同证型CNS疾病中的特异性活化状态及中药的调节作用；运用系统生物学与网络药理学等技术，构建中药“成分-靶点-通路-疾病”多维网络，系统阐释中药整合调控机制。(2)研发新型递药系统提升生物利用度，并通过药代动力学/药效动力学建模阐明“浓度-时间-效应”关系，为临床转化奠定药学基础。(3)基于坚实的临床前证据，开展高质量随机双盲对照临床试验，验证中药干预JNK信号通路治疗CNS疾病的有效性与安全性，为临床应用提供高级别循证证据。综上，通过从动物、细胞与分子等多层面阐明中药对JNK信号通路及其交互网络的调控机制，为中医药防治CNS疾病提供了更充分的科学依据，推动了其在临床的规范应用，充分发挥了中药多途径整合调控的治疗优势，彰显了其在CNS疾病防治领域的重要价值。

参考文献

[1] VERKHRATSKY A, BUTT A, LI B M, et al. Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 396.

[2] DE LOS REYES CORRALES T, LOSADA-PÉREZ M, CASAS-TINTÓ S. JNK pathway in CNS pathologies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3883.

[3] MATHIEN S, TESNIÈRE C, MELOCHE S. Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways by the ubiquitin-proteasome system and its pharmacological potential[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(4): 263-296.

[4] CASTRO-TORRES R D, OLLOQUEQUI J, PARCERISAS A, et al. JNK signaling and its impact on neural cell maturation and differentiation[J]. Life Sci, 2024, 350: 122750.

[5] CRAIGE S M, CHEN K, BLANTON R M, et al. JNK and cardiometabolic dysfunction[J]. Biosci Rep, 2019, 39(7): BSR20190267.

[6] YAN H Y, HE L F, LV D, et al. The role of the dysregulated JNK signaling pathway in the pathogenesis of human diseases and its potential therapeutic strategies: a comprehensive review[J]. Biomolecules, 2024, 14(2): 243.

[7] CASTRO-TORRES R D, BUSQUETS O, PARCERISAS A, et al. Involvement of JNK1 in neuronal polarization during brain development[J]. Cells, 2020, 9(8): 1897.

[8] SOLAS M, VELA S, SMERDOU C, et al. JNK activation in Alzheimer's disease is driven by amyloid β and is associated with Tau pathology[J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(8): 1524-1534.

[9] ZHAO Y Y, KUCA K, WU W D, et al. Hypothesis: JNK signaling is a therapeutic target of neurodegenerative diseases[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(1): 152-158.

[10] SUN C B, GAO X Y, SHA S, et al. Berberine alleviates Alzheimer's disease by activating autophagy and inhibiting ferroptosis through the JNK-p38MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 155: 114550.

[11] WANG Q, JIANG H L, WANG L L, et al. Vitegnoside mitigates neuronal injury, mitochondrial apoptosis, and inflammation in an Alzheimer's disease cell model via the p38 MAPK/JNK pathway[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(1): 199-214.

[12] 王虎平，孟志鹏，胡韵韵，等. 黑逍遥散通过MKP-1/JNK通路改善阿尔茨海默病大鼠的研究[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(17)：2518-2522.

[13] GLEASON A, BUSH A I. Iron and ferroptosis as therapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 2021, 18(1): 252-264.

[14] 张运辉，张训浩，杨梦琳，等. 涤痰汤通过JNK/p53信号通路改善阿尔茨海默病大鼠铁死亡及认知功能障碍[J]. 中国现代应用药学，2025，42(2)：190-198.

[15] XU M F, YUE Y B, HUANG J. Efficacy evaluation and metabolomics analysis of Huanglian jiedu decoction in combination with donepezil for Alzheimer's disease treatment[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 235: 115610.

[16] SUZUKI H, EGAWA N, IMAMURA K, et al. Mutant α-synuclein causes death of human cortical neurons via ERK1/2 and JNK activation[J]. Mol Brain, 2024, 17(1): 14.

[17] HUANG Q Y, DU X X, HE X, et al. JNK-mediated activation of ATF2 contributes to dopaminergic neurodegeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. Exp Neurol, 2016, 277: 296-304.

[18] LIU J, HU H Z, WU B Y. RIPK1 inhibitor ameliorates the MPP(+)/MPTP-induced Parkinson's disease through the ASK1/JNK signaling pathway[J]. Brain Res, 2021, 1757: 147310.

[19] HE Z Q, HUAN P F, WANG L, et al. Paeoniflorin amelio-

rates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(4): 1057-1070.

[20] BAI Y Y, ZHOU J, ZHU H, et al. Isoliquiritigenin inhibits microglia-mediated neuroinflammation in models of Parkinson's disease via JNK/AKT/NF-κB signaling pathway [J]. Phytother Res, 2023, 37(3): 848-859.

[21] WANG L, YANG Y F, CHEN L, et al. Compound dihuang granule inhibits nigrostriatal pathway apoptosis in Parkinson's disease by suppressing the JNK/AP-1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 621359.

[22] 崔海燕, 宋丹, 李红艳, 等. 藏药七十味珍珠丸对6-OHDA帕金森模型大鼠的神经保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(1): 190-196.

[23] 黄佩珍, 唐岚芳, 刘婷, 等. 基于IRE1α/JNK通路研究苁蓉舒痉颗粒对帕金森病模型大鼠的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(9): 1959-1962.

[24] 陈诗雅, 李茜羽, 张楚天, 等. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森病患者黑质代谢物影响随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(3): 296-302.

[25] 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.

[26] POWERS W J. Acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 252-260.

[27] ZHANG Q, JIA M, WANG Y F, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neurochem Res, 2022, 47(12): 3525-3542.

[28] 江秀龙, 雷惠新, 汪银洲, 等. c-Jun氨基端激酶通路抑制剂SP600125对大鼠脑缺血再灌注后自噬的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(12): 1432-1435.

[29] YU L, JIN W F, DENG D F, et al. Investigation of anti-apoptotic effects and mechanisms of astragaloside Ⅳ in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(1): e70209.

[30] 黄鹏, 吴斌, 高增祥, 等. 人参皂苷Rb_1调控MAPK通路改善小鼠脑缺血再灌注诱导血脑屏障损伤的作用研究[J]. 药物评价研究, 2024, 47(3): 513-520.

[31] 张馨蓉, 王天朗, 张家豪, 等. 基于IRE1α/ASK1/JNK通路探讨补阳还五汤对缺血性脑卒中大鼠神经功能恢复作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(14): 3857-3867.

[32] 马飞, 陈涛, 邓益东, 等. 补阳还五汤联合依达拉奉对缺血性脑卒中患者血液流变学及神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2824-2826.

[33] 张鼎, 李方存, 姜明贺, 等. 温阳复元方对脑缺血再灌注损伤大鼠JNK1/Bcl-2/Beclin 1信号通路相关蛋白及基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5208-5213.

[34] SUN M J, QIU X Y, YUAN Z J, et al. New advances in traditional Chinese medicine interventions for epilepsy: where are we and what do we know [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 37.

[35] LIU S, LUO Z, LI F J, et al. The JNK signaling pathway regulates seizures through ENT1 in pilocarpine-induced epilepsy rat model[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(12): e70190.

[36] TAI T Y, WARNER L N, JONES T D, et al. Antiepileptic action of c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibition in an animal model of temporal lobe epilepsy[J]. Neuroscience, 2017, 349: 35-47.

[37] HSIEH C L, LIN J J, CHIANG S Y, et al. *Gastrodia elata* modulated activator protein 1 via c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in kainic acid-induced epilepsy in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 109(2): 241-247.

[38] ZHOU H, WANG N, XU L, et al. The efficacy of gastrodin in combination with folate and vitamin B_{12} on patients with epilepsy after stroke and its effect on HMGB-1, IL-2 and IL-6 serum levels[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4801-4806.

[39] ZHANG L, PENG H, XU J, et al. Effects of *Dendrobium officinale* polysaccharides on brain inflammation of epileptic rats[J]. Int J Polym Sci, 2019, 2019: 9058161.

[40] PANG W, LU S Q, ZHENG R, et al. Investigation into antiepileptic effect of ganoderic acid A and its mechanism in seizure rats induced by pentylenetetrazole[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 5940372.

[41] 齐越, 贾冬, 张筠, 等. 癫痫清颗粒对海人藻酸致痫大鼠海马内氧化应激及MAPK信号通路的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(26): 40-44.

(收稿日期:2025-10-16 修回日期:2025-12-31)

(编辑:邹丽娟)