

植物黄酮调控JNK通路干预氧化应激相关疾病的研究进展

宋欣豫, 李大鹏

Research Progress of Plant Flavonoids Regulating JNK Signal Pathway to Intervene with Oxidative Stress-related Diseases

SONG Xinyu and LI Dapeng

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020120005>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

食源性黄酮类化合物调控自噬干预疾病的研究进展

Research Progress of Foodborne Flavonoids Interfering with Diseases by Regulating Autophagy

食品工业科技. 2020, 41(16): 326-333

氧化应激细胞模型建立的研究进展

Research Progress of Establishing Cellular Oxidative Stress Model

食品工业科技. 2019, 40(7): 341-345

葛仙米对高脂血症小鼠氧化应激的保护作用

Protective Effect of *Nostoc sphaeroids* K ü tz on Oxidative Stress in Hyperlipidemic Mice

食品工业科技. 2021, 42(14): 320-327

人参多糖对氧化应激损伤肝细胞的保护作用机制研究

Mechanism of Protective Effect of Ginseng Polysaccharide on Hepatocytes Induced by Oxidative Stress

食品工业科技. 2020, 41(5): 280-285,292

植物乳杆菌SCS2不同受试物对小鼠血糖及氧化应激的影响

Effect of different test substances from *Lactobacillus plantarum* SCS2 on blood glucose and oxidative stress in mice

食品工业科技. 2018, 39(8): 267-271

核桃低聚肽对亚健康大鼠氧化应激和炎症反应的影响

Effect of Walnut Oligopeptides on Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation of Sub-health Rats

食品工业科技. 2020, 41(4): 316-321



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

宋欣豫, 李大鹏. 植物黄酮调控 JNK 通路干预氧化应激相关疾病的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(24): 454-460. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120005

SONG Xinyu, LI Dapeng. Research Progress of Plant Flavonoids Regulating JNK Signal Pathway to Intervene with Oxidative Stress-related Diseases[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(24): 454-460. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120005

植物黄酮调控 JNK 通路干预氧化应激 相关疾病的研究进展

宋欣豫, 李大鹏*

(山东农业大学食品科学与工程学院, 山东泰安 271018)

摘要: c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的成员。JNK 信号传导途径由一系列激酶调节, 参与细胞增殖、分化、凋亡、神经元功能和应激反应等生理功能的调控, 介导多种疾病的发生。植物膳食中的黄酮类化合物具有抗氧化、抗炎、调节血管渗透等能力, 可以通过调控氧化应激反应对 JNK 相关的疾病产生显著的干预效果。本文介绍了植物黄酮通过调控 JNK 通路干预氧化应激相关疾病的研究进展, 为今后的研究和应用提供借鉴。

关键词: c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), 植物膳食, 黄酮, 氧化应激, 疾病

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)24-0454-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120005



本文网刊:

Research Progress of Plant Flavonoids Regulating JNK Signal Pathway to Intervene with Oxidative Stress-related Diseases

SONG Xinyu, LI Dapeng*

(College of Food Science and Engineering, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China)

Abstract: c-Jun N-terminal kinase (c-Jun N-terminal kinase, JNK) is a member of the mitogen-activated protein kinase (mitogen-activated protein kinase, MAPK) family. This signal transduction pathway is regulated by a series of kinases and participates in the regulation of physiological functions such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, neuronal function and stress response, and mediates the occurrence of many diseases. Flavonoids in plant diets have the ability to resist oxidation, anti-inflammatory, and regulate vascular penetration, and can produce significant intervention effects on JNK-related diseases by regulating oxidative stress. This article introduces the research progress of plant flavonoids intervening oxidative stress-related diseases by regulating the JNK pathway, and provides reference for future research and application.

Key words: c-Jun amino-terminal kinase (JNK); plant diet; flavonoids; oxidative stress; disease

c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶组成的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的成员, 是一类进化保守的激酶。MAPK 在细胞增殖、分化、凋亡、神经元功能和应激反应中起主导作用。MAPK 家族的成员还有 ERKs 和 p38, 每种激酶都存在多种亚型。

研究发现, JNK 可被生长因子、细胞因子、应激

等因素激活^[1], 磷酸化 JNK (p-JNK) 通过磷酸化下游靶点 c-Jun、ATF-2、ELK1、NEAT 等, 导致基因表达程序的改变, 在细胞调控中起关键作用^[2]。JNK 通路功能紊乱可导致多种疾病。此外, JNK 对应激通路具有调控作用。p-JNK 能够磷酸化 c-Jun 及 ATF-2 的氨基末端活性区域, 促进细胞因子及蛋白表达^[3]。应激条件下, JNK1 和 JNK2 分别优先磷酸化 c-Jun 和 ATF-2, 使 JNK 转录的活性增强, 诱导疾病的发

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31972070, 31571836)。

作者简介: 宋欣豫 (1994-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与人类健康, E-mail: 1254891807@qq.com。

* 通信作者: 李大鹏 (1973-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与人类健康, E-mail: dpli73@sdau.edu.cn。

生^[4]。因此,抑制 JNK 可能在预防慢性疾病中非常重要。

氧化应激与多种疾病密切相关。饮食中的抗氧化剂(包括黄酮)被认为是氧化应激相关疾病的潜在保护剂。植物膳食中的水果、蔬菜及茶等是植物黄酮的主要饮食来源。植物黄酮具有抗氧化、抗炎和调节血管渗透等活性,对多种疾病的发生具有预防作用^[5]。研究发现,植物黄酮常作为 JNK 调节剂用于预防糖尿病、缺血/再灌注损伤及神经退行性疾病等,本文就植物黄酮对 JNK 干预的最新研究进展进行了综述。

1 JNK 及其编码基因

JNK 有 3 种基因亚型: JNK1、JNK2、JNK3,其中 JNK1 和 JNK2 可以在机体所有细胞中表达,而 JNK3 主要在神经组织和大脑中限制性表达^[6]。JNK3 的研究集中在其对中枢神经系统及阿尔茨海默病^[7]等神经退行性疾病的调控作用。此外, JNK 及其编码基因均能由促炎细胞因子、生长因子或应激信号等激活。

2 JNK 信号通路的调控网络

MAPK 通路由三级激酶组成: MAPK 激酶激酶(MAPK kinase kinase, MAP3K)、MAPK 激酶(MAPK kinase, MAP2K)和 MAPK。它们能够逐级磷酸化,将上游信号传递到下游效应器。JNK 信号通路的 MAP3K 主要有: 凋亡信号调节激酶(Apoptotic signal-regulated kinases, ASK)、TGF- β 激活的蛋白激酶(TGF- β activated protein kinase, TAK)等^[8]。JNK 信号通路上游的 MAP2K 主要是 MKK7 和 MKK4。MKK7 的激活依赖于细胞因子的作用,而 MKK4 在环境应激作用下能够被激活^[9]。MKK7 和 MKK4 通过双重磷酸化 Thr-Pro-Tyr 基序来协同激活 JNK, MKK7 靶向 Thr183, MKK4 靶向 Tyr185^[10]。

作为一种重要的 JNK 效应器,转录激活因子-1(activator protein-1, AP-1)既可以作为含有两种 Jun 蛋白的同二聚体,也可以作为含有 Jun 蛋白和 Fos 蛋白的异二聚体^[11]。JNK 被激活后,能够使 c-Jun 的 N 端 Ser63 和 Ser73 残基发生磷酸化^[12]。因此当 c-Jun 磷酸化增强时,AP-1 的活性也会随之增加,进而诱导下游基因的转录^[13]。另外, JNK 也可以直接磷酸化其他下游靶蛋白进而调控细胞转录过程,如 ATF 家族的成员、Elk-1、Bcl-2、Bim 等,从而调节细胞凋亡、代谢和 DNA 修复等生理过程^[14]。JNK 信号通路也受到不同的支架蛋白调控,如 JIP1、JIP2、JIP3 等(图 1)。

3 JNK 与氧化应激

活性氧(reactive oxygen species, ROS)能够破坏 DNA、蛋白质,从而使细胞氧化还原状态失衡。当抗氧化蛋白清除能力低于 ROS 的产生时,就会引发氧化应激,从而损伤细胞。ROS 介导的 JNK 信号通路在应激反应中起关键作用。ROS 能够使 MAPK

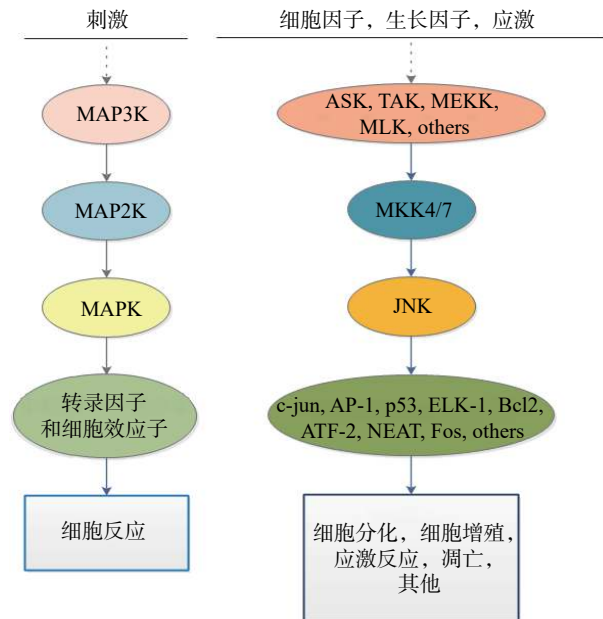


图 1 MAPK 信号级联示意图

Fig.1 MAPK signal cascade diagram

信号通路发生 MAP3K \rightarrow MAP2K \rightarrow MAPKs 三级级联反应,进而从细胞质进入到细胞核中,靶向作用于下游效应器。

ASK1 是 MAP3K 的一种亚型,可被 ROS、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和脂多糖等多种应激激活,其中 ROS 是 ASK1 最有效的激活剂^[15]。硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)是一类控制细胞氧化还原状态的蛋白质^[16]。Trx 含有两个半胱氨酸残基。氧化状态下,半胱氨酸中的巯基氧化形成二硫键,因此在维持细胞内氧化还原平衡方面起着关键作用。Trx 为 ASK1 的结合蛋白,通过与 ASK1 结合来抑制其活性。ROS 氧化 Trx 使其与 ASK1 分离,并诱导 ASK1 的齐聚以及 ASK1 信号体的形成^[17]。ASK1 被激活,并诱导 ASK1 激酶结构域内的关键苏氨酸残基磷酸化,进而激活 p38 和 JNK 等下游靶蛋白^[18]。

3.1 JNK 与细胞凋亡

JNK 在细胞凋亡中起关键作用。JNK 调控细胞凋亡的方式有两种:外源性是由细胞表面死亡受体通过相应配体刺激而激活: JNK 能够磷酸化 c-Jun 和 ATF-2 进而激活 AP-1 和 Fas/FasL 通路, Fas/FasL 通过激活半胱氨酸蛋白酶 8(caspase 8)进而激活 caspase 3,引起凋亡^[19]。内源性激活途径是由 Bcl-2 家族蛋白介导的,使细胞色素 c 从线粒体释放,活化 caspase 9,进而激活 caspase 3,最终导致凋亡。JNK 磷酸化后还可通过 Bax 依赖的 MOMP 诱导凋亡^[20]。

3.2 JNK 与自噬

JNK 通过两种不同的机制调节自噬:一是通过磷酸化 Bcl-2/Bcl-xL 促进 Beclin1-Bcl-2/Bcl-xL 的分离。自噬调节因子 Beclin 1 具有上调自噬的作用, JNK1 可使 Bcl-2 磷酸化,干扰其与自噬调节因子的结合^[21]。作为对凋亡刺激的反应, Bcl2L11(也称为

BIM)是一种仅含 BH3 的蛋白质,由 MAPK8/JNK 磷酸化,这种磷酸化通过与 Beclin 1 解离促进自噬,这种解离由 DYNLL1(也称为 LC8)促进^[22]。另外, JNK 可以上调损伤调节自噬因子(DRAM)的表达, DRAM 通过产生自溶体来促进自噬体的累积^[23]。最近的研究显示 ROS 是 JNK-AP-1 信号转导的激活因子,在 JNK 依赖性自噬调节中至关重要^[24]。

4 氧化应激与疾病

过量的 ROS 会引起氧化应激,进而导致细胞和组织的氧化损伤,最终导致某些疾病的发生和发展,如糖尿病、缺血/再灌注损伤及神经退行性疾病等^[25]。氧化应激通过诱导 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗而成为糖尿病的罪魁祸首,在糖尿病的发病机制和进展中起主要作用。以氧化应激为靶点的治疗策略在糖尿病及其并发症的治疗中具有很大的潜力。晚期糖基化终产物及受体(Advanced glycation end products-Receptor for advanced glycation endproducts, AGE-RAGE)激活导致氧化应激,该机制参与缺血/再灌注损伤的发病机理。神经退行性疾病如帕金森病(Parkinson's disease, PD)中,它主要表现为黑质致密部中的多巴胺能神经元进行性丧失和大脑路易体 α -突触核蛋白聚集体的积聚,可能是氧化应激损伤所致^[26]。 α -突触核蛋白的聚集被认为是帕金森病的关键因素^[27]。因此,许多研究集中于通过降低氧化应激来改善这些疾病。

5 黄酮对 JNK 干预氧化应激相关疾病的调控

JNK 参与糖尿病、缺血/再灌注损伤等多种疾病的发病机制。研究表明,植物黄酮具有干预 JNK 参与的氧化应激相关疾病的作用(表 1)。因此,寻找有效干预 JNK 的植物黄酮对人类健康有重要意义。

5.1 糖尿病

糖尿病是一组以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为特征,可导致多器官功能障碍的疾病。胰岛素抵抗、 β 细胞凋亡都与 JNK 紧密相关。在胰岛素抵抗中,自由基或促炎性细胞因子激活 JNK 信号转导通路^[28],促进胰岛素底物受体 IRS 参与胰岛素抵抗。在 β 细胞中, JNK1/2 通过 ROS 刺激磷酸化其下游靶点 c-Jun,拮抗胰岛素基因的增强子来抑制基因转

录,使胰岛素的合成量减少^[29]。此外,通过活化 JNK 下游的促凋亡因子,释放细胞色素 C 诱导凋亡。因此,抑制 JNK 信号通路可以降低氧化应激对 β 细胞造成的高血糖毒性^[30]。柚皮苷通过抑制 JNK 信号通路减轻高糖引起的糖尿病肾纤维化^[31]。刘颖慧等^[32]以 HepG2 细胞为研究对象,发现桑叶多糖和黄酮均有促进葡萄糖吸收的作用,通过减弱 JNK, IRS-1 基因和蛋白表达,增强 PDX-1 基因和蛋白表达,达到减缓胰岛素抵抗的目的。二氢杨梅素通过阻断 JNK 信号通路来减缓高糖引起的细胞凋亡^[33]。综上,在氧化应激条件下,激活 JNK 信号通路导致糖尿病及并发症的发生,而植物黄酮可以通过调控 JNK 信号通路进行干预疾病。

5.2 缺血/再灌注损伤

在缺血一段时间内,脑和心脏的血管再通后灌注,会造成神经元损伤,称为缺血再灌注损伤。脑和心脏是在缺血/再灌注损伤中起关键作用的两个器官,其死亡率和发病率均居社会首位。脑缺血/再灌注损伤导致患者内皮细胞以及血脑屏障的损伤^[34]。心肌缺血/再灌注与心肌细胞凋亡、心律失常有关^[35]。在缺血/再灌注损伤中 JNK 家族功能紊乱^[36]。山奈酚能抑制 JNK 途径减弱 AGE-RAGE 介导的氧化应激来减缓糖尿病大鼠心肌缺血-再灌注损伤^[37]。槲皮素能够显著提高缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)诱导的 H9c2 心肌细胞的存活率,可能是通过抑制 JNK 信号通路实现的,从而进一步消除凋亡相关蛋白的激活^[38]。研究发现植物黄酮可以抑制 H/R 后细胞内 ROS 的产生,这表明植物黄酮具有抗氧化作用。除此之外,白藜芦醇也有抗氧化的作用。白藜芦醇通过下调 p-JNK 的表达,保护神经元免受脑缺血再灌注损伤^[39]。花青素通过阻断 JNK 和 p53 信号通路来减轻局灶性脑缺血引起的神经元损伤^[40]。以往的实验数据表明,氧化应激在缺血/再灌注损伤中起重要作用,摄入富含黄酮类的食物可以通过调节 JNK 途径减轻氧化应激来保护脑和心脏。

5.3 神经退行性疾病

MAPK 在神经细胞的凋亡中起关键作用, JNK 会被应激优先激活,从而刺激神经元细胞凋亡。植物

表 1 黄酮类化合物在干预 JNK 致病中的作用及机制

Table 1 Role and mechanism of flavonoids in the intervention of JNK

作用	黄酮类化合物	黄酮来源	作用机制	参考文献
糖尿病	柚皮苷、桑叶黄酮、二氢杨梅素	柚、橘、橙、桑叶、藤茶等	阻断JNK信号通路、减弱IRS-1表达,增强PDX-1表达	[31-33]
缺血/再灌注损伤	山奈酚、槲皮素、白藜芦醇、花青素	茶、沙棘、山楂、桑葚、石榴、黑枸杞等	抑制JNK信号通路、下调p-JNK、Bcl-2/Bax增加	[37-40]
神经退行性疾病	原花青素、川陈皮素、刺槐素、花青素、杨梅黄酮、姜黄素、芹菜素	葡萄籽、橘、橙、黑枸杞、杨梅、姜黄、芹菜等	降低激酶MKK和JNK的表达、降低p-JNK、Bcl-2/Bax增加	[43-50]
慢性炎症性疾病	漆黄素、高良姜精、槲皮素、甘草甙、原儿茶酸、桑色素、黄芩苷、木犀草素、白杨素、山奈酚、槲皮素-n-3-O- β -D-葡萄糖醛酸	草莓、苹果、姜、沙棘、山楂、荜苳、黄桑木、辣椒、蜂胶、茶等	抑制JNK信号传导及c-Fos稳定性、抑制JNK阻断TNF α 触发ICAM-1的表达、抑制JNK磷酸化	[53-60]

黄酮具有神经保护作用,可改善认知能力、记忆能力和运动能力,在预防神经退行性疾病如帕金森病和阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 等具有重要的应用价值。

AD 是认知功能障碍与记忆衰退为特征的神经退行性病变,从神经病理学的角度来看,其特征是细胞外形成 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块和神经原纤维缠结以及细胞内高磷酸化 tau 蛋白的聚集^[40]。PD 是第二常见的神经退行性疾病。在 α -突触核蛋白高表达的 PD 小鼠模型中,神经原纤维缠结的限制性分布与 JNK 磷酸化的水平增加相关^[41]。

原花青素可以通过抑制 ROS/JNK 信号通路使神经元免受 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶处理诱导的损伤^[42]。在镉诱导的神经元细胞中,川陈皮素通过抑制 JNK 信号通路减轻细胞凋亡^[43]。Jian 等^[44]研究发现,原花青素能够显著降低鱼藤酮诱导的 ROS 生成并通过抑制 JNK 信号通路来减弱 SH-SY5Y 细胞凋亡。刺槐素通过阻断 JNK 的磷酸化减弱 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡^[45]。花青素的神经保护特性与氧化应激的改善以及 A β 沉积的减少有关^[46]。杨梅黄酮通过抑制 MKK4 和 JNK 的磷酸化,保护 MES23.5 细胞免受神经毒性药物 1-甲基-4-苯基吡啶阳离子 (1-methy-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺) 引起的损伤^[47]。姜黄素通过抑制 JNK 的表达来改善 AD 大鼠的学习记忆能力^[48]。芹菜素主要通过调节氧化还原失衡、保护线粒体功能、抑制 JNK 通路等机制发挥抗 A β 毒性作用^[49]。综上,氧化应激与神经退行性疾病密切相关,ROS 的过度累积会破坏生物分子,造成神经细胞功能损伤。植物黄酮通过抑制 JNK 信号通路来增强抗氧化防御系统。

5.4 慢性炎症性疾病

慢性炎症是氧化应激的重要表现,过度的氧化应激会促进炎症细胞因子的生成。MAPK 信号转导通路与多种炎症反应有关。研究表明,JNK 与包括败血症在内的各种炎症性疾病的发病机制有关^[50]。JNK 激活通过转录因子 c-Jun 促进炎症诱导的细胞功能障碍和多个器官中 Caspases 的激活。类黄酮抑制 LPS 诱导的炎症细胞因子产生的几种机制已被研究,其中阻断 NF- κ B 和 MAPK 途径被认为是两种主要机制^[51]。

漆黄素通过抑制类固醇受体共激活剂介导的 JNK 信号通路,减缓肾脏炎症进而抵抗 LPS 诱导的败血性急性肾损伤小鼠^[52]。高良姜精通过减弱 JNK 诱导的炎症而显著减弱顺铂诱导的肾毒性^[53]。Wang 等^[54]研究发现,在 LPS 诱导的 WI-38 肺成纤维细胞中,槲皮素通过使 JNK 通路失活,保护细胞免受炎症损伤。甘草甙抑制 IL-1 β 诱导的类风湿性关节炎-成纤维样滑膜细胞中 JNK 的磷酸化,表明甘草甙可以减轻滑膜炎,其分子机制可能与 MAPK 信号转导途径的异常激活有关^[55]。原儿茶酸通过调节 JNK 信

号传导、破骨细胞标记基因的表达,以及破坏 c-Fos 稳定性来抑制 NF- κ B 配体的受体激活剂 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 诱导的破骨细胞分化和功能,结果表明原儿茶酸可用于治疗炎症性骨疾病^[56]。在牛乳腺上皮细胞中,桑色素通过抑制 JNK 信号通路的激活来保护 LPS 诱导的炎症反应^[57]。黄芩苷减轻 LPS 刺激的人肝 L-02 和 THLE2 细胞炎症可能是通过上调 TUG1,抑制 JNK 途径,显示出抗炎活性^[58]。在上皮细胞中,木犀草素以及其他黄酮类物质,如白杨素和山奈酚,通过抑制 JNK 阻断 TNF- α 触发 ICAM-1 的表达^[59]。

研究表明,巨噬细胞的异常激活在包括败血症在内的许多炎症性疾病中起有害作用^[60]。槲皮素的糖苷衍生物槲皮素 n-3-O- β -D-葡萄糖醛酸通过抑制 JNK 的磷酸化对 LPS 刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中具有抗炎作用^[61]。大量实验数据表明,氧化应激在慢性炎症性疾病中起关键作用,植物黄酮通过调控 JNK 途径减轻氧化应激发挥保护作用。

5.5 其他

研究表明,氧化应激还会导致白癜风黑色素细胞的变性。芹黄素通过抑制多巴胺诱导的 JNK 磷酸化,减轻 ROS 的积累,从而抑制黑素细胞的凋亡,可能具有治疗白癜风的潜力^[62]。近些年来,食物过敏越来越普遍。食物过敏会导致机体功能紊乱。芸香柚皮苷通过阻滞 JNK 磷酸化来干预小鼠过敏性哮喘发作^[63]。姜黄素通过抑制 JNK 而有效抑制凝血酶诱导的人牙龈成纤维细胞中结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF/CCN2) 的表达,说明姜黄素在牙龈过度生长的发展有抑制作用^[64]。

6 结论与展望

JNK 调控许多细胞过程,包括细胞周期、分化、凋亡及炎症反应,在多种疾病的发生过程中起关键作用,是调节细胞处于正常状态与疾病状态时的关键靶点。近些年来,JNK 信号通路的研究取得了很大的进展,众多 JNK 的上游激酶、下游靶点及调节因子被发现,为进一步研究 JNK 信号通路奠定了基础。但是,JNK 信号通路受多种因素的调控,呈现出保守性和复杂性,其参与疾病调控的分子机制仍需进一步阐明。

目前主要通过药物干预 JNK 从而对疾病达到预防与治疗的作用。然而,许多药物具有副作用,从植物中得到的天然化合物是一种更安全的选择。植物黄酮能够有效减缓氧化应激损伤,可以减轻由于自由基产生而导致的 JNK 磷酸化,进一步预防糖尿病等多种疾病的发生和发展。近年来,植物黄酮调控 JNK 信号通路的研究越来越多,为预防多种疾病的发生提供了干预策略。然而,由于黄酮分子结构的多样性,仍需对不同黄酮进行细致、准确的构效表征,以便更好地阐明其保护作用的分子机制。此外,植物黄酮在体内的代谢产物是否具有调控 JNK 的作用及

其与人体内环境平衡相互作用的机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] KOYANO S, ITO M, TAKAMATSU N, et al. A novel Jun N-terminal kinase (JNK)-binding protein that enhances the activation of JNK by MEK kinase 1 and TGF-beta-activated kinase 1[J]. *Febs Letters*, 1999, 457(3): 385-388.
- [2] DU J, XI L, LEI B, et al. Structural requirements of isoquinolones as novel selective c-Jun N-terminal kinase 1 inhibitors: 2D and 3D QSAR analyses[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2011, 77(4): 248-254.
- [3] WESTON C R, AND DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2002, 12(1): 14-21.
- [4] 马平, 张吟. JNK 信号通路与胰岛β细胞凋亡[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(6): 942-946. [MA Ping, ZHANG Yin. JNK signaling pathway and islet beta cell apoptosis[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2018, 35(6): 942-946.]
- [5] REES A, DODD G, SPENCER J. The effects of flavonoids on cardiovascular health: A review of human intervention trials and implications for cerebrovascular function[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12).
- [6] HAITAO P, TAO J, GUOFANG L, et al. The Effect of minimally invasive hematoma aspiration on the JNK signal transduction pathway after experimental intracerebral hemorrhage in rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(5): 710.
- [7] ANTONIOU X, FALCONI M, MARINO D D, et al. JNK3 as a therapeutic target for neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 24(4): 633-642.
- [8] BARR R K, BOGOYEVITCH M A. The c-Jun N-terminal protein kinase family of mitogen-activated protein kinases (JNK MAPKs)[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(11): 1047-1063.
- [9] LIU J, LIN A N. Role of JNK activation in apoptosis: A double-edged sword[J]. *Cell Research*, 2005, 15(1): 36-42.
- [10] LOPEZ-BERGAMI P, RONAI Z. Requirements for PKC-augmented JNK activation by MKK4/7[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(5): 1055-64.
- [11] GAZON H, BENOIT B, JEAN-MICHEL M, et al. Hijacking of the AP-1 signaling pathway during development of ATL[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2686.
- [12] KARIN M, GALLAGHER E. From JNK to pay dirt: Jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance[J]. *IUBMB Life*, 2005, 57(4-5): 283-295.
- [13] XIE X, KAOUD T S, EDUPUGANTI R, et al. C-Jun N-terminal kinase promotes stem cell phenotype in triple-negative breast cancer through up-regulation of Notch1 via activation of c-Jun[J]. *Oncogene*, 2017, 36(18): 2599-2608.
- [14] SABAPATHY K. Role of the JNK pathway in human diseases[J]. *Progress in Molecular Biology & Translational Science*, 2012, 106: 145-169.
- [15] MATSUZAWA A, ICHIJO H. Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling[J]. *Biochimica et Biophysica Acta General Subjects*, 2008, 1780(11): 1325-1336.
- [16] 王文广. PCSK9 对钙化性主动脉瓣疾病病变的影响及机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017. [WANG Wenguang. The mechanism of PCSK9 promoting the progression of calcific aortic valve disease[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.]
- [17] ZHANG J, LI X, HAN X, et al. Targeting the thioredoxin system for cancer therapy[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2017, 38(9): 794-808.
- [18] KATAGIRI K, MATSUZAWA A, ICHIJO H. Regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in redox signaling[J]. *Methods in Enzymology*, 2010, 474: 277-288.
- [19] TANG R X, KONG F Y, FAN B F, et al. HBx activates FasL and mediates HepG2 cell apoptosis through MLK3-MKK7-JNKs signal module[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(13): 1485-1495.
- [20] LEI K, DAVIS R J. JNK phosphorylation of Bim-related members of the Bcl2 family induces Bax-dependent apoptosis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(5): 2432-2437.
- [21] 吕慧. Nrf2-Keap1 信号通路与多柔比星对白血病细胞 K562 作用的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018. [LV Hui. Research on the Nrf2-Keap1 signaling pathway and effect of Doxorubicin in leukemia K562 cells[D]. Suzhou: Suzhou University, 2018.]
- [22] LUO S, RUBINSZTEIN D C. BCL2L1/BIM: A novel molecular link between autophagy and apoptosis[J]. *Autophagy*, 2013, 9(1): 104-105.
- [23] LORIN S, PIERRON G, RYAN K M, et al. Evidence for the interplay between JNK and p53-DRAM signalling pathways in the regulation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2010, 6(1): 153-154.
- [24] HABERZETTL, P, HILL B G. Oxidized lipids activate autophagy in a JNK-dependent manner by stimulating the endoplasmic reticulum stress response[J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 56-64.
- [25] BAYANI U, SINGH A V, ZAMBONI P, MAHAJAN R T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options[J]. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7(1): 65-74.
- [26] DZAMKO N, ZHOU J, HUANG Y, et al. Parkinson's disease-implicated kinases in the brain; insights into disease pathogenesis[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2014, 7: 57.
- [27] GOEDERT M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases[J]. *Nature Reviews*, 2001, 2(7): 492-501.
- [28] 陆蓓亦. 妊娠期糖尿病妊娠中晚期胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(36): 6455-6458. [LU B Y. Insulin resistance and islet B cell function in middle and late pregnancy of gestational diabetes mellitus[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2015, 30(36): 6455-6458.]
- [29] SÁNCHEZ-CHÁVEZ G, TERESA P R M, RIESGO-ESCOVAR J R, et al. Insulin stimulated-glucose transporter glut 4 is expressed in the retina[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): 52959.
- [30] JOHN C, MOHAMED Yusof N, ABDUL Aziz S, et al. Maternal cognitive impairment associated with gestational diabetes

- mellitus-a review of potential contributing mechanisms[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(12): 3894.
- [31] YANG Y, GONG W, JIN C, et al. Naringin ameliorates experimental diabetic renal fibrosis by inhibiting the ERK1/2 and JNK MAPK signaling pathways[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 50: 53–62.
- [32] 刘颖慧, 牟新, 周迪夷, 等. 基于 JNK 信号通路探讨桑叶有效成分改善胰岛素抵抗的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(5): 1019–1025. [LIU Y H, MOU X, ZHOU D Y. Mechanism of effective components of Mori Folium in alleviating insulin resistance based on JNK signaling pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(5): 1019–1025.]
- [33] 吕慧婕, 朱贵梅, 陈维昭, 等. 二氢杨梅素通过下调 JNK 信号拮抗高糖诱导的 PC12 细胞凋亡[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(6): 663–671. [LV H J, ZHU Z M, CHEN W Z, et al. Dihydromyricetin antagonized high glucose induced apoptosis of PC12 cells by down regulating JNK signal[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(6): 663–671.]
- [34] DIAZ-CANESTRO C, MERLINI M, BONETTI N R, et al. Sirtuin 5 as a novel target to blunt blood–brain barrier damage induced by cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *International Journal of Cardiology*, 2018, 260: 148–155.
- [35] SHARMA V, BELL R M, YELLON D M. Targeting reperfusion injury in acute myocardial infarction: A review of reperfusion injury pharmacotherapy[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13(8): 1153–1175.
- [36] NIJBOER C H, KOOIJ M A V D, BEL F V, et al. Inhibition of the JNK/AP-1 pathway reduces neuronal death and improves behavioral outcome after neonatal hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Brain Behavior & Immunity*, 2010, 24(5): 812–821.
- [37] KAPIL S, SALMA M, SANA K, et al. Molecular pathways involved in the amelioration of myocardial injury in diabetic rats by kaempferol[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(5): 1001.
- [38] LI C, WANG T, ZHANG C Y, et al. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. *Gene*, 2016, 577(2): 275–280.
- [39] CHANG C, ZHAO Y, SONG G, et al. Resveratrol protects hippocampal neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulating JAK/ERK/STAT signaling pathway in rats[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2018, 315: 9–14.
- [40] SHIN W H, PARK S J, KIM E J. Protective effect of anthocyanins in middle cerebral artery occlusion and reperfusion model of cerebral ischemia in rats[J]. *Life Sciences*, 2006, 79(2): 130–137.
- [41] KAUL T, CREDLE J, HAGGERTY T, et al. Region-specific tauopathy and synucleinopathy in brain of the alpha-synuclein overexpressing mouse model of Parkinson's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 79.
- [42] CHEN H, XU Y, LV Y, et al. Proanthocyanidins exert a neuroprotective effect via ROS/JNK signaling in MPTP-induced Parkinson's disease models *in vitro* and *in vivo*[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(6): 4913–4921.
- [43] QU Y, LIU Y, ZHU Y, et al. Nobiletin prevents cadmium-induced neuronal apoptosis by inhibiting reactive oxygen species and modulating JNK/ERK1/2 and Akt/mTOR networks in rats[J]. *Neurological Research An Interdisciplinary Quarterly Journal*, 2018, 40(3): 211–220.
- [44] JIAN M, GAO Shanshan, YANG Haijie, et al. Neuroprotective effects of proanthocyanidins, natural flavonoids derived from plants, on rotenone-induced oxidative stress and apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Frontiers in Neuroence*, 2018, 12: 369.
- [45] KIM S M, PARK Y J, SHIN M S, et al. Acacetin inhibits neuronal cell death induced by 6-hydroxydopamine in cellular Parkinson's disease model[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(23): 5207–5212.
- [46] GOMEZ-PINILLA F, NGUYEN T T J. Natural mood foods: The actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders[J]. *Nutritional Neuroscience*, 2012, 15(3): 127–133.
- [47] ZHANG K, MA Z, WANG J, et al. Myricetin attenuated MPP⁺ induced cytotoxicity by anti-oxidation and inhibition of MKK4 and JNK activation in MES23.5 cells[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(1–2): 329–335.
- [48] 叶莉莎, 韩国, 刘启星, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及 HMGB1 和 JNK 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(6): 1114–1118.
- [49] ZHAO L, WANG J L, WANG Y R, et al. Apigenin attenuates copper-mediated β -amyloid neurotoxicity through antioxidant, mitochondrion protection and MAPK signal inactivation in an AD cell model[J]. *Brain Research*, 2013, 1492: 33–35.
- [50] SUPINSKI G S, JI X, CALLAHAN L A. The JNK MAP kinase pathway contributes to the development of endotoxin-induced diaphragm caspase activation[J]. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, 2009, 297(3): 825–834.
- [51] GARCÍA-LAFUENTE A, GUILLAMON E, ROSTAGNO M, et al. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease[J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(9): 537–552.
- [52] REN Q, GUO F, TAO S, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy=Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2020, 122: 109772.
- [53] TOMAR A, VASISTH S, KHAN S I, et al. Galangin ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity *in vivo* by modulation of oxidative stress, apoptosis and inflammation through interplay of MAPK signaling cascade[J]. *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 2017, 34: 154–161.
- [54] WANG C, QU Z, KONG L, et al. Quercetin ameliorates lipopolysaccharide-caused inflammatory damage via down-regulation of miR-221 in WI-38 cells[J]. *Experimental & Molecular Pathology*, 2019, 108: 1–8.
- [55] ZHAI K F, DUAN H, CUI C Y, et al. Liquiritin from

- Glycyrrhiza uralensis* attenuating rheumatoid arthritis via reducing inflammation, suppressing angiogenesis, and inhibiting MAPK signaling pathway[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2019, 67(10): 2856–2864.
- [56] PARK S H, KIM J Y, CHEON Y H, et al. Protocatechuic acid attenuates osteoclastogenesis by downregulating JNK/c-Fos/NFATc1 signaling and prevents inflammatory bone loss in mice[J]. *Phytotherapy Research* Ptr, 2016, 30(4): 604–612.
- [57] WANG J, GUO C, WEI Z, et al. Morin suppresses inflammatory cytokine expression by downregulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated primary bovine mammary epithelial cells[J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(4): 3016–3022.
- [58] HUANG Y, SUN M, YANG X, et al. Baicalin relieves inflammation stimulated by lipopolysaccharide via upregulating TUG1 in liver cells[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2019, 75(4): 463–473.
- [59] CHEN C C, CHOW M P, HUANG W C, et al. Flavonoids inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: Structure-activity relationships[J]. *Molecular Pharmacology*, 2004, 66(3): 683–693.
- [60] KIM Y J, SHIN Y, LEE K H, et al. Anethum graveolens flower extracts inhibited a lipopolysaccharide-induced inflammatory response by blocking iNOS expression and NF- κ B activity in macrophages[J]. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, 2012, 76(6): 1122–1127.
- [61] PARK J Y, LIM M S, KIM S I, et al. Quercetin-3-O- β -D-glucuronide suppresses lipopolysaccharide-induced JNK and ERK phosphorylation in LPS-challenged RAW264.7 cells[J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2016, 24(6): 610–615.
- [62] LIN M, LU S S, WANG A X, et al. Apigenin attenuates dopamine-induced apoptosis in melanocytes via oxidative stress-related p38, c-Jun NH₂-terminal kinase and Akt signaling[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2011, 63(1): 10–16.
- [63] 刘佳慧. 芸香柚皮苷对 OVA 诱导过敏性哮喘免疫失衡的干预作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018. [LIU J H. Intervention of naringin on immune imbalance induced by OVA[D]. Changchun: Jilin University, 2018.]
- [64] CHEN Y W, YANG W H, WONG M Y, et al. Curcumin inhibits thrombin-stimulated connective tissue growth factor (CTGF/CCN₂) production through c-Jun NH₂-terminal kinase suppression in human gingival fibroblasts[J]. *Journal of Periodontology*, 2012, 83(12): 1546.