

JNK在运动防治帕金森病中的作用研究进展

游书娴¹ 周文辉^{1*} 李刚强²

(¹常德职业技术学院, 常德 415000; ²中南林业科技大学涉外学院, 长沙 410000)

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种涉及不同病理过程的多因素神经退行性疾病。c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路失调参与PD的发病机制。抑制JNK活性已被认为是PD的一种新的治疗策略。运动可降低PD发病率并缓解PD运动与非运动症状,运动也能够抑制JNK活性,提示JNK可能是运动防治PD的潜在分子靶点。该文以JNK及其信号通路为切入点,对它在PD中的作用和PD运动防治中的可能机制等方面的研究进行综述,以期PD的治疗策略与运动效应分子的探索提供新的思路。

关键词 运动防治; 帕金森病; JNK信号通路

Progress in the Effect of JNK in the Prevention and Treatment of Parkinson's Disease by Exercise

YOU Shuxian¹, ZHOU Wenhui^{1*}, LI Gangqiang²

(¹Changde Vocational and Technical College, Changde 415000, China;

²School of Foreign Affairs, Central South University of Forestry and Science, Changsha 410000, China)

Abstract PD (Parkinson's disease) is a multifactorial neurodegenerative disease involving different pathological processes. Dysregulation of JNK (c-Jun N-terminal kinase) signaling pathway is involved in the pathogenesis of PD. The inhibition of JNK activity has been proposed as a novel therapeutic strategy for PD. Exercise can reduce the incidence of PD and relieve PD motor and non-motor symptoms, and it can also inhibit JNK activity, suggesting that JNK may serve as a potential molecular target for exercise-mediated prevention and treatment of PD. This review focuses on JNK and its signaling pathway, a comprehensive review of current research regarding its therapeutic effects in PD and the underlying mechanisms of exercise-mediated neuroprotection in PD management. The aim is to provide novel insights for developing PD therapeutic strategies and exploring exercise-induced effector molecules.

Keywords exercise prevention; Parkinson's disease; JNK signaling pathway

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种高致残率和致死率的神经退行性疾病,根据世界卫生组织的数据,2019年PD造成了580万人残疾,且造成了约33万人死亡,二者的数据相比2000年时几乎翻了一番^[1]。该病的主要病理特征是中脑黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺(dopamine, DA)能神经元渐进性丢失,残存的DA能神

经元胞质内错误折叠的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)异常聚集并形成大量的嗜酸性包涵体-路易小体(Lewy body, LB),纹状体DA含量显著降低^[2]。PD患者的临床特征主要包括平衡不稳、步态障碍、运动迟缓、静止性震颤和肌肉僵直等在内的运动功能障碍^[3]。目前针对PD的治疗药物(L-多巴)^[4]和脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)^[5],在疾病的早期阶段对症状的缓解具有积极的作用,但随着病情的加重其治疗效果逐渐降低,且容易使患者在疾病的晚期阶段发生运动并发症和精神异常等副作用

收稿日期: 2025-01-08

接受日期: 2025-02-17

*通信作者。Tel: 18474744772, E-mail: 1872637076@qq.com

Received: January 8, 2025

Accepted: February 17, 2025

*Corresponding author. Tel: +86-18474744772, E-mail: 1872637076@qq.com

用,不能够阻止疾病的进展。因此,阐明PD发病机制和探寻新型靶向药物及科学有效的干预手段,对进一步提高PD患者相关行为功能障碍的治疗效果具有重要的现实意义。

大量研究表明, c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)具有处于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路末端和脑组织特异性高表达的双重优势,并且与PD退行性病变有着密切的关系,是PD治疗的潜在药物靶标^[6-8]。有相关研究发现,靶向JNK信号通路的药理学调节剂可能代表PD的一种新的治疗策略^[9]。近年来,学者们发现体力活动可以降低PD的发病风险,适当的身体活动可显著改善PD患者的步态、平衡、协调等方面的行为功能障碍^[10-11]。动物实验和临床研究均表明,早期运动介入,且适当的运动持续时间和运动强度对PD行为功能障碍有明显的改善作用^[12-13]。目前有关运动对JNK信号通路的影响已有相关的研究报道。方炫鸿^[14]研究发现,持续8周的跑步机训练可使衰老模型小鼠海马区Bax、JASK1、JNK蛋白表达水平显著下调,细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白表达水平和Bcl-2/Bax的值显著升高,模型小鼠相关行为功能障碍显著改善。LIU等^[15]研究表明,8周的跑步机训练能够使加速衰老模型小鼠海马区p-JNK与JNK的表达量比值显著降低。这提示JNK可能是运动防治PD的潜在分子靶点。该文以JNK及其信号通路为切入点,对它在PD中的作用和PD运动防治中的可能机制等方面的研究进行综述,以期PD的治疗策略与运动效应分子的探索提供新的思路。

1 JNK

JNK最初于20世纪90年代早期被发现,随后,DERIJARD等^[16]连续克隆了三种哺乳动物JNK亚型,并进一步探索了JNK的功能意义,包括在胚胎发育和神经退行性病变方面的作用。作为MAPK信号通路的重要组成部分,JNK信号通路也影响着细胞凋亡、代谢重编程和炎症等过程^[6-7]。JNK家族包括JNK1、JNK2和JNK3。这三种亚型分别由*jnk1*、*jnk2*和*jnk3*基因编码^[17]。三种JNK亚型的分子量为46 kDa~55 kDa。JNK属于前向丝氨酸/苏氨酸激酶家族,可被多种外部因素激活,包括细胞因子、生长因子、活性氧(reactive oxygen species,

ROS)、热休克、剪切应力、病原体和药物^[18]。与其他MAPK通路一样,JNK通路主要由3个组分组成,即丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAP kinase kinase kinases, MAPKKKs)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAP kinase kinases, MAPKKs)(即MKK4和MKK7)以及JNKs(JNK1/2/3)。细胞受到细胞外应激刺激会导致STE20蛋白同源生发中心激酶(包括HPK、NIK和GCK)的激活,这些激酶与MEKK1相互作用并使MEKK1磷酸化,或直接引起膜近端MAP3KKKs[如凋亡信号激酶-1(apoptosis-signaling kinase-1, ASK1)、转化生长因子激酶1(transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1)或MLK3]的激活,然后磷酸化并激活MKK4和MKK7,而活化的MKK4或MKK7通过保守三肽基序内酪氨酸和苏氨酸残基的双重磷酸化进一步磷酸化并激活不同的JNK亚型^[19]。值得注意的是DUSPs和PP2A可以使JNK去磷酸化,抑制JNK信号。激活后,一方面,JNK磷酸化c-Jun、ATF2、SP1等几种核转录因子,引起其靶基因的转录;另一方面,JNK也与一些非核蛋白相互作用并使其磷酸化,包括线粒体Bcl-2家族成员(如Bcl-XL和Bcl-2)和一些细胞质蛋白^[17,20]。最后,这些蛋白介导多种细胞反应,包括细胞生长、分化、增殖、存活、凋亡、炎症、代谢应激和细胞死亡。此外,几种蛋白复合物也参与调节JNK信号。例如,由ACID、JIP1和JNK1组成的复合物,由JIP1和JNK1/2/3组成的复合物以及由Sab和JNK1/2/3组成的复合物也参与JNK信号转导,这几种复合物分别对包括PD在内的神经退行性疾病、自身免疫性炎症性疾病/肾小球硬化和非酒精性脂肪性肝炎的发生发展产生重要影响(图1)。

综上,激活的JNK信号通路可以调节细胞分化、增殖和存活等过程,这些过程在多种类型的疾病中发挥不同的作用。

2 JNK在PD中的作用

研究发现,JNK信号通路介导PD神经元细胞凋亡,体外和体内PD小鼠模型显示,给予杀虫剂鱼藤酮和百草枯后,黑质DA能神经元中JNK3被过度活化^[22]。在PD中已有研究证实JNK通过增加Bax/Bcl-2值参与细胞凋亡的激活^[23]。Bcl-2已被确定为一种关键蛋白,能够分别通过抑制Beclin-1和Bax来抑制自噬和凋亡。而且,JNK和p38均通过增加Bax/Bcl-2值,

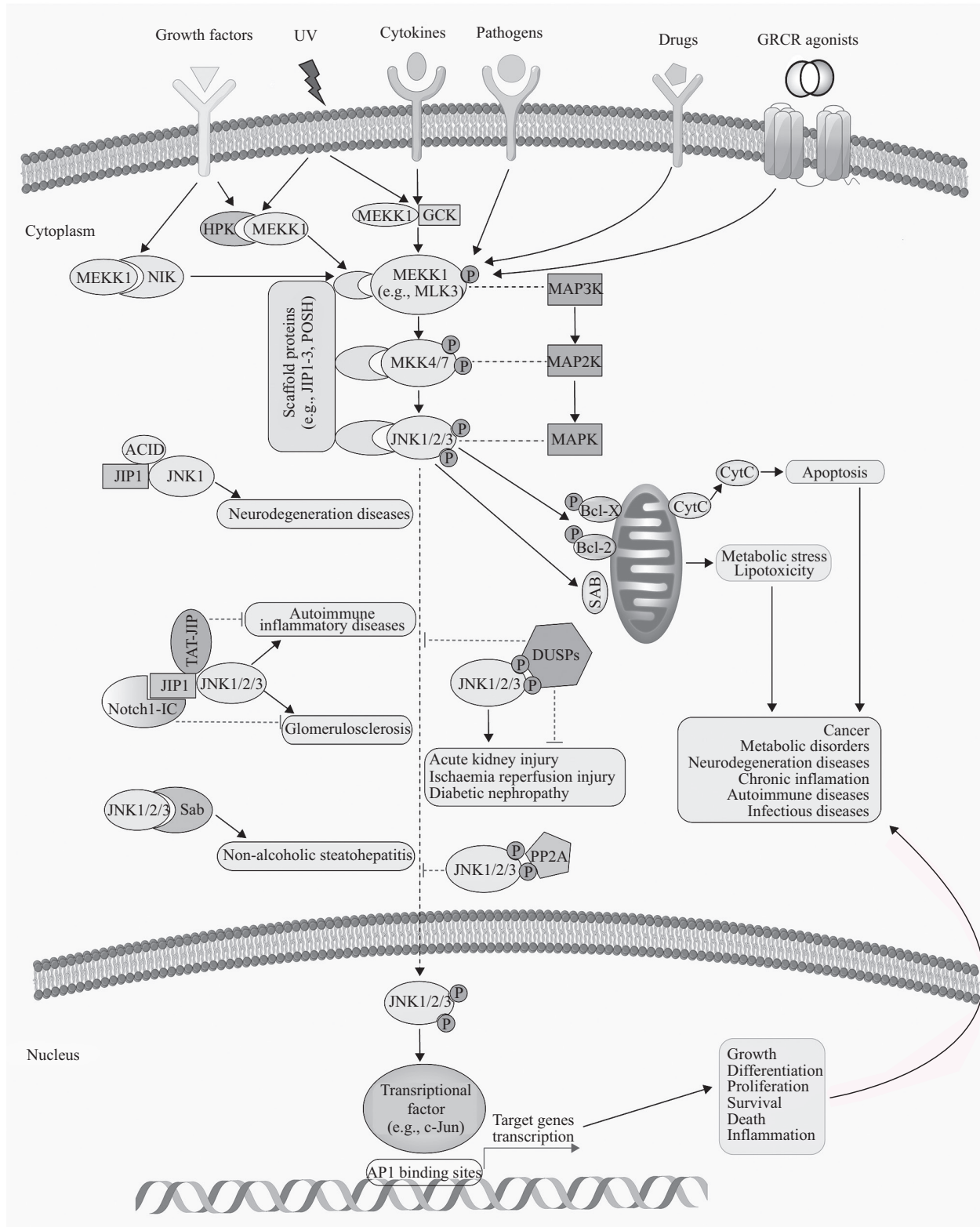


图1 JNK信号通路的激活机制(根据参考文献[21]修改)

Fig.1 Mechanism of activation of JNK signaling pathway (modified from reference [21])

并通过凋亡介导PD DA能神经元死亡；关于自噬，JNK介导的Bcl-2磷酸化也抑制Bcl-2在自噬中的功能。JNK过度激活可诱导DA能神经元凋亡^[23]。一

致地，双敲除 $JNK3^{-/-}$ 和 $JNK2^{-/-}$ 小鼠可预防神经毒素MPTP诱导的DA能神经元死亡^[20]。机制上，JNK介导的自噬和凋亡在PD进展中发挥关键作用^[23]。目

前有证据表明,抑制JNK信号通路是防治PD的一种神经保护策略^[24]。此外,最近的研究结果还表明,受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)表达在体外和体内PD模型动物中上调,RIPK1通过激活JNK信号通路促进细胞凋亡、坏死、炎症反应、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和线粒体功能障碍,这些发现证明JNK与p38、Bcl-2、Bax、Beclin-1、RIPK1等其他因子共同介导PD发生发展。最近研究还发现,RIPK1抑制剂Nec-1s对PD具有神经保护作用,因为它抑制ASK1/JNK信号通路^[25]。最后,DA I型受体(dopamine I type receptor, D₁R)的药理学激活诱导纹状体投射神经元JNK磷酸化,JNK在DA耗竭时介导DA传递,这也被认为是PD的潜在治疗方法^[26]。同样,果蝇PD模型显示,JNK/Bsk磷酸化^[27]。最后,JNK/Bsk的显性负性形式在DA神经元中的表达促进了PD神经元细胞的存活,缓解了神经退行性病变和运动损伤^[22,27]。

综上,JNK信号通路的信号转导在PD中发生改变,调控JNK信号通路活性可能是PD治疗的一种新策略。

3 JNK介导的PD防治

JNK信号通路过度激活与PD发生发展密切相关,而靶向JNK信号通路的药物治疗在改善PD临床前模型的症状方面起着积极的作用。LIU等^[28]研究发现,岩藻黄质干预可使6-OHDA诱导PD模型小鼠JNK1/2磷酸化水平显著降低,模型小鼠爬杆所需时间(极点实验)显著减少,游泳行为评分(游泳实验)和悬吊实验评分均显著提高。RUAN等^[29]研究表明,尼古丁干预能够使MPTP诱导的PD模型小鼠黑质p-JNK/JNK值显著下调,模型小鼠的焦虑样行为和运动能力显著改善,表现为模型小鼠在旷场实验中中央区移动距离与总距离的比值显著增加,在高架十字迷宫实验中进入开放臂所需的时间显著升高,平均跌倒潜伏期(牵拉和转棒实验)显著改善。HE等^[30]研究发现,芍药苷干预能够使MPTP诱导PD模型小鼠海马区p-JNK/JNK值显著下调,进而降低JNK信号通路的磷酸化水平,模型小鼠攀爬时间(旷场实验)显著延长。CHEN等^[31]研究表明,原花青素干预可使MPTP诱导的PD模型小鼠黑质p-JNK/JNK值显著下调,模型小鼠在极点实验中的运动行为显著改

善。靶向JNK信号通路的电针治疗在改善PD临床前模型的症状方面也起着一定积极的作用。朱福连等^[32]研究发现,电针能够使6-OHDA诱导的PD模型大鼠海马区MAP4K3、p-MKK4/MKK4、p-JNK/JNK、Bax蛋白表达水平显著下调,模型小鼠在Morris水迷宫实验中逃避潜伏期显著缩短和原平台停留时间显著增加,在旷场实验中水平运动得分及垂直运动得分显著升高。王中明^[33]研究证明,电针可使鱼藤酮诱导的PD模型大鼠黑质p-JNK蛋白表达水平显著降低,模型大鼠在行为学评分法及敞箱实验中的行为学评分显著降低。因此,靶向JNK信号通路的治疗策略可能会在未来为PD治疗提供新的思路。

4 JNK在运动防治PD中的作用

研究表明,免疫功能异常^[34]、Glu兴奋性毒作用^[35]、线粒体功能障碍^[36]、氧化应激^[37]和DA耗竭^[38]等因素均与PD风险增加及发生发展有关。在PD中,JNK信号通路过度激活^[25]。JNK激活后导致STE20蛋白同源生发中心激酶(包括HPK、NIK和GCK)的激活,这些激酶与MEKK1相互作用并使其磷酸化,或直接引起膜近端MAP3KKKs(如ASK1、TAK1或MLK3)的激活,然后磷酸化并激活MKK4和MKK7,从而激活不同的JNK亚型^[17,20]。JNK一旦被激活,它则随后磷酸化其下游靶蛋白,后者参与调节不同的细胞反应。这些下游靶标主要包括支架蛋白(如JIP1)、线粒体蛋白(如Bcl-XL和Bcl-2)、细胞骨架蛋白、转录因子(如c-Jun、ATF2、SP1等)和跨膜受体^[39-40]。激活的JNK信号可调节Bcl-XL和Bcl-2的表达水平、线粒体细胞色素c的释放和激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)转录激活因子c-Jun的磷酸化,促进CNS的神经细胞凋亡。过氧化氢暴露抑制蛋白酶体appoptosin降解,appoptosin的过度表达作为上游调节器通过调节JNK-FoxO途径诱导细胞凋亡^[41]。JNK信号还通过激活转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)参与CNS对各种刺激的炎症反应。激活的JNK触发Ca²⁺的进一步释放,重新分配线粒体膜上的凋亡蛋白Bax与Bak蛋白表达量比值,促进细胞色素c和细胞凋亡诱导因子AIF通过线粒体释放到细胞质,激活促凋亡蛋白胱天蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase),促进氧化应激反应和细胞死亡^[42]。由于这些底物均参与JNK信号转导,过度活化的JNK最后介导神经元

细胞凋亡、氧化应激、神经炎症以及线粒体功能障碍等过程,从而驱动神经退行性病变,出现PD相关行为功能障碍。

研究发现,抑制JNK活性可降低PD中AP-1的亚单位c-Jun和c-Fos的表达水平,降低促凋亡蛋白胱天蛋白酶3(cysteiny aspartate specific proteinase-3, caspase-3)表达水平,增加Bcl-2/Bax值,从而抑制氧化应激和神经元凋亡^[43]。抑制JNK活性还可抑制ATF2,从而显著抑制活化小胶质细胞中促炎因子的表达及神经元凋亡。

PARK等^[44]研究发现,跑台运动可使MPTP诱导的PD模型小鼠p-JNK表达水平显著下调,模型小鼠运动功能显著改善。因此,不难推测,运动可能通过下调JNK表达,抑制JNK活性,从而抑制其下游凋亡蛋白(Bcl-XL和Bcl-2)以及转录因子(c-Jun、c-Fos和ATF2)等的表达,进而通过抗炎、抗氧化应激、修复线粒体功能障碍以及调控神经元细胞凋亡等功能介导PD相关行为功能障碍的改善。而这可能是运动防治PD的机制之一,但这仍需要做进一步的研究证实。

5 小结与展望

JNK及其信号通路通过调控神经细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、神经发生等生理病理过程,参与PD的发生发展。因此,调控JNK信号通路活性可能代表着PD的一种新的治疗策略。

运动能够调控JNK信号通路失调,改善PD相关行为功能障碍,其机制可能是通过下调JNK表达水平,抑制JNK活性,从而抑制其下游凋亡蛋白(Bcl-XL和Bcl-2)、转录因子(c-Jun、c-Fos和ATF2)等的表达,进而通过抗炎、抗氧化应激、修复线粒体功能障碍以及调控神经细胞凋亡等功能实现的。而这仍需要做进一步的研究证实。因此,探索JNK信号通路在PD运动防治中的作用和证实JNK信号通路可能是PD运动防治的新靶点,是未来防治PD新的关注点。

参考文献 (References)

- [1] AL-KURAIISHY H M, AL-HAMASH S M, JABIR M S, et al. The classical and non-classical axes of renin-angiotensin system in Parkinson's disease: the bright and dark side of the moon [J]. Ageing Research Rev, 2024; doi: 10.1016/j.arr.2024.102200.
- [2] JELLINGER K A. Pathobiology of cognitive impairment in

- Parkinson's disease: challenges and outlooks [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 498.
- [3] ALROUJI M, AL-KURAIISHY H M, AL-GAREEB A I, et al. A story of the potential effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Parkinson's disease: beneficial or detrimental effects [J]. Inflammopharmacol, 2023, 31(2): 673-88.
- [4] LEROY T, BAGGEN R J, LEFEBER N, et al. Effects of oral levodopa on balance in people with idiopathic Parkinson's disease [J]. J Parkinson's Dis, 2023, 13(1): 3-23.
- [5] SPINDLER P, ALZOABI Y, KÜHN A A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease-related postural abnormalities: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(5): 3083-92.
- [6] XU R, HU J. The role of JNK in prostate cancer progression and therapeutic strategies [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109679.
- [7] PAPA S, CHOY P M, BUBICI C. The ERK and JNK pathways in the regulation of metabolic reprogramming [J]. Oncogene, 2019, 38(13): 2223-40.
- [8] 甘静文. 信号转导通路及帕金森病发病机制的研究[J]. 医学理论与实践(GAN J W. Signal transduction pathway and pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Medical Theory and Practice), 2022, 35(5): 749-51,43.
- [9] 何甜, 陈缤彬, 石清明, 等. 帕金森病相关分子机制研究进展[J]. 局解手术学杂志(HE T, CHEN B B, SHI Q M, et al. Progress in molecular mechanisms associated with Parkinson's disease [J]. Journal of Local Analytic Surgery), 2022, 31(5): 456.
- [10] HOU L, CHEN W, LIU X, et al. Exercise-induced neuroprotection of the nigro-striatal dopamine system in Parkinson's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 358.
- [11] FANG X, HAN D, CHENG Q, et al. Association of levels of physical activity with risk of Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA Network Open, 2018, 1(5): e182421.
- [12] JANKOVIC J, TAN EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. J Neurol Neurosurg Psych, 2020, 91(8): 795-8.
- [13] 刘晓莉, 赵刚, 王弘, 等. 运动通过调节纹状体A_{2A}R/D₂DR表达改善帕金森病模型大鼠行为功能障碍[J]. 中国运动医学杂志(LIU X L, ZHAO G, WANG H, et al. Exercise improves behavioral dysfunction in Parkinson's disease model rats by regulating A_{2A}R/D₂DR expression in striatum [J]. Chinese Journal of Sports Medicine), 2020(5): 381-9.
- [14] 方炫鸿. DAXX-ASK1-JNK通路在运动调控衰老小鼠海马神经元细胞凋亡中的作用研究[D]. 成都: 成都体育学院, 2023.
- [15] LIU Y, MENG X, TANG C, et al. Aerobic exercise modulates RIPK1-mediated MAP3K5/JNK and NF-κB pathways to suppress microglia activation and neuroinflammation in the hippocampus of D-gal-induced accelerated aging mice [J]. Physiol Behav, 2024, 286: 114676.
- [16] DERIJARD B, HIBI M, WU I H, et al. JNK1: a protein kinase stimulated by UV light and Ha-Ras that binds and phosphorylates the c-Jun activation domain [J]. Cell, 1994, 76(6): 1025-37.
- [17] XU R, HU J. The role of JNK in prostate cancer progression and therapeutic strategies [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109679.
- [18] CRAIGE S M, CHEN K, BLANTON R M, et al. JNK and cardiometabolic dysfunction [J]. Biosci Rep, 2019, 39(7):

- BSR20190267.
- [19] 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.
 - [20] JOHNSON G L, NAKAMURA K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1341-8.
 - [21] YAN H, HE L, LÜ 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.
 - [22] CHOI W S, ABEL G, KLINTWORTH H, et al. JNK3 mediates paraquat-and rotenone-induced dopaminergic neuron death [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69(5): 511.
 - [23] EKKER M, ABRAHAMS S, LOOS B, et al. Can the interplay between autophagy and apoptosis be targeted as a novel therapy for Parkinson's disease [J]? *Neurobiol Aging*, 2021, 100: 91-5.
 - [24] PENG J, ANDERSEN J. The role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in Parkinson's disease [J]. *IUBMB Life*, 2003, 55(4/5): 267-71.
 - [25] LIU J, HU H, WU B. RIPK1 inhibitor ameliorates the MPP⁺/MPTP-induced Parkinson's disease through the ASK1/JNK signalling pathway [J]. *Brain Res*, 2021, 1757: 147310.
 - [26] SPIGOLON G, CAVACCINI A, TRUSEL M, et al. cJun N-terminal kinase (JNK) mediates cortico-striatal signaling in a model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 110: 37-46.
 - [27] YANG D, THOMAS J M, LI T, et al. The *Drosophila* hep pathway mediates Lrrk2-induced neurodegeneration [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(4): 441-9.
 - [28] LIU J, LU Y, TANG M, et al. Fucoxanthin prevents long-term administration 1-DOPA-induced neurotoxicity through the ERK/JNK-c-Jun system in 6-OHDA-Lesioned mice and PC12 cells [J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(4): 245.
 - [29] RUAN S, XIE J, WANG L, et al. Nicotine alleviates MPTP-induced nigrostriatal damage through modulation of JNK and ERK signaling pathways in the mice model of Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1088957.
 - [30] HE Z, HUAN P, WANG L, et al. Paeoniflorin ameliorates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 1057-70.
 - [31] CHEN H, XU J, 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]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 4913-21.
 - [32] 朱福连, 梁培日, 张创良. 电针对帕金森病大鼠海马组织MAP4K3/MKK4/JNK通路的影响[J]. 遵义医科大学学报(ZHU F L, LIANG P R, ZHANG C L. Effect of electroacupuncture on MAP4K3/MKK4/JNK pathway in hippocampus of Parkinson's disease rats [J]. *Journal of Zunyi Med University*), 2022, 45(2): 153-8.
 - [33] 王中明. 电针对帕金森病模型大鼠黑质网状网激活IRE1 α -ASK1-JNK通路的影响研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
 - [34] 李华, 赵颖倩, 郭婕, 等. 电针调控Wnt信号改善帕金森病模型小鼠纹状体抑制性突触变性的研究[J]. 中国康复医学杂志(LI H, ZHAO Y Q, GUO J, et al. Electroacupuncture regulation of Wnt signaling improves striatal inhibitory synaptic degeneration in Parkinson's disease model mice [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*), 2023(10): 1336-43.
 - [35] 周文辉, 李刚强. 纹状体星形胶质细胞EAATs介导的帕金森病运动防治研究进展[J]. 中国细胞生物学报(ZHOU W H, LI G Q. Progress in the prevention and treatment of Parkinson's disease movement mediated by striatal astrocytes EAATs [J]. *Chinese Journal of Cell Biol*), 2023, 45(8): 1238-47.
 - [36] 李淑华, 陈海波. 帕金森病疾病修饰治疗进展[J]. 中国实用内科杂志(LI S H, CHEN H B. Progress in disease modification therapy for Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*), 2023, 43(10): 822-6.
 - [37] 周文辉, 李刚强. 运动通过降低氧化Glu毒作用改善PD运动功能障碍研究进展[J]. 吉林体育学院学报(ZHOU W H, LI G Q. Research progress of exercise in improving PD motor dysfunction by reducing oxidative Glu toxicity [J]. *Journal of Jilin Institute of Physical Education*), 2023, 39(1): 69-74,108.
 - [38] 时凯旋, 刘晓莉, 乔德才. 运动通过调节皮层-纹状体通路功能连接可塑性改善PD模型大鼠行为[J]. 体育科学(SHI K X, LIU X L, QIAO D C. Exercise improves the behavior of PD model rats by regulating the plasticity of cortex-striatal pathway functional connectivity [J]. *Sports Science*), 2020, 40(6): 49-58.
 - [39] ANFINOGENOVA N D, QUINN M T, SCHEPETKIN I A, et al. Alarmins and c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling in neuroinflammation [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2350.
 - [40] CHEN Y, LI N, YANG J, et al. PUMA overexpression dissociates thioredoxin from ASK1 to activate the JNK/BCL-2/BCL-XL pathway augmenting apoptosis in ovarian cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12): 166553.
 - [41] ZHANG C L, TAN Z Q, XIE Y Z, et al. Apoptosis mediates lesions induced by oxidative stress through the JNK-FoxO1 pathway [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 243.
 - [42] VERMA G, DATTA M. The critical role of JNK in the ER-mitochondrial crosstalk during apoptotic cell death [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(5): 1791-5.
 - [43] WANG L, YANG Y, 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.
 - [44] JAE-SUNG P, SUNG-JIN Y. Effect of Treadmill exercise on p-JNK, GDNF expression in dentate gyrus and locomotor ability on MPTP-induced Parkinson models of mice [J/OL]. *Korean J Sports Sci*, 2011, 20(4): 779-88.