·综　　述·

NMDAR 下游信号通路与脑缺血损伤防治新药开发的研究进展*

谢立新[1,2]，李　娟[1]，黄冰心[1]，祝　青[1]，蒋　佩[1]，李　辉[1]

（1. 娄底职业技术学院，湖南 娄底 417000；2. 中南大学药学院，湖南 长沙 410013）

［摘　要］ 缺血性脑卒中导致的神经元损伤，其核心机制之一是谷氨酸过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）所引发的兴奋毒性。传统 NMDAR 拮抗剂因干扰受体正常生理功能而临床应用受限，促使研究重心转向其下游信号网络，以探寻更安全的干预靶点。该文系统评价了 NMDAR 下游的促存活与促死亡信号通路：前者如 NR2A-CREB-BDNF-TrkB、NR2A-PI3K-Akt 及 Kidins220/ARMS 通路介导的信号，能够促进神经元生存与修复；而后者如 CaM-DAPK1-NR2B 通路、NMDAR-PSD95-nNOS 复合体、自噬-炎症相关信号及钙蛋白酶异常激活，则主导神经元凋亡与损伤。基于此，未来脑卒中神经保护药物的开发策略应聚焦于精准调控这些下游信号通路中的关键节点，而非直接阻断受体本身。这一策略有望在抑制兴奋毒性的同时，最大限度地保留 NMDAR 的生理功能，从而为突破当前神经保护药临床转化的瓶颈提供思考。

［关键词］ 脑缺血；　兴奋毒性；　NMDAR；　信号通路；　神经保护；　药物靶点；　综述

DOI：10.3969/j.issn.1009-5519.2026.07.026　　**中图法分类号**：R743.3；R96

文章编号：1009-5519(2026)07-1575-08　　**文献标识码**：A

Research progress on downstream signal pathway of NMDAR and development of new drugs for prevention and treatment of cerebral ischemia injury*

Xie Lixin[1,2], *Li Juan*[1], *Huang Bingxin*[1], *Zhu Qing*[1], *Jiang Pei*[1], *Li Hui*[1]

(1. *Loudi Vocational and Technical College*, *Loudi*, *Hunan* 417000, *China*; 2. *School of Pharmacy*, *Central South University*, *Changsha*, *Hunan* 410013, *China*)

［**Abstract**］ Ischemic stroke-induced neuronal damage is primarily driven by excitotoxicity, which is triggered by glutamate overactivation of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR). Traditional NMDAR antagonists have shown limited clinical utility due to their interference with the receptor's physiological functions. Consequently, research focus has shifted towards the downstream signaling network to identify safer therapeutic targets. This review systematically delineates both pro-survival and pro-death signaling pathways downstream of NMDAR. Pro-survival pathways, such as NR2A-CREB-BDNF-TrkB and NR2A-PI3K-Akt axes, along with signaling mediated by Kidins220/ARMS, promote neuronal survival and repair. In contrast, pro-death pathways, including CaM-DAPK1-NR2B pathway, NMDAR-PSD95-nNOS complex, autophagy-inflammation related signals and abnormal activation of calpain, lead to neuronal apoptosis and injury. Based on this, the development strategy of neuroprotective drugs for stroke in the future should focus on precisely regulating the key nodes in these downstream signal pathways, rather than directly blocking the receptors themselves. This strategy is expected to keep the physiological function of NMDAR as much as possible while inhibiting excitotoxicity, thus providing thinking for breaking through the bottleneck of clinical transformation of neuroprotective drugs.

［**Key words**］ Cerebral ischemia;　Excitotoxicity;　N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs);　Signaling pathways;　Neuroprotection;　Drug targets;　Review

缺血性脑卒中约占全部脑卒中的 70%，是人类死　亡和致残的主要原因之一。脑缺血损伤的重要分子

*　**基金项目**：湖南省自然科学基金区域（娄底市）联合基金项目（2023JJ50516；2024JJ7426）。

网络首发　https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260311.1519.002（2026-03-12）

引用格式：谢立新，李娟，祝青，等. NMDAR 下游信号通路与脑缺血损伤防治新药开发的研究进展[J]. 现代医药卫生，2026，42(7)：1575-1582.

机制是谷氨酸的兴奋毒性，后者作为中枢神经系统的主要兴奋性递质，在脑缺血缺氧时大量释放至突触间隙，过度激活突触后膜 N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR），引起钙离子（Ca^{2+}）内流，激活钙依赖性酶及下游死亡信号通路，从而启动坏死、凋亡和自噬过程，最终导致神经元损伤。长期以来，针对脑缺血损伤的药物开发聚焦于 NMDAR 拮抗剂，然而，现有拮抗剂因严重的不良反应或临床试验时发现无效而被迫终止。例如，非竞争性拮抗剂 MK-801 有幻觉、共济失调等不良反应；竞争性拮抗剂赛福太可能引起精神失常、幻觉妄想等严重不良反应。但这 2 种药物虽在动物实验中显示出较好的治疗效果，却在临床试验时没有明显的脑保护作用，均终止于Ⅲ期临床试验。目前普遍认为，NMDAR 兴奋后，其下游多条信号通路之间形成复杂网络，导致经典 NMDAR 拮抗剂的药理效应复杂且难以控制。因此，必须在谷氨酸受体的下游信号网络中寻找药物作用靶点，才能开发出疗效好且不良反应少的脑卒中防治药物。

1　NMDAR 及亚基下游信号通路的双重作用

NMDAR 包含 GluN1、GluN2 和 GluN3 3 种亚基，通常由 GluN1 和 GluN2 组成异源四聚体，其中 GluN1 是 NMDAR 的主体结构部分，GluN2 亚基分为 GluN2A、B、C、D 4 种类型，对 NMDAR 的功能起关键调节作用[1]。不同亚基组成的 NMDAR 具有不同的功能特性：含有 GluN2A 亚基的受体（NR2A）活化时，通常传递神经元存活信号[2]，且主要分布于突触；而含有 GluN2B 亚基的受体（NR2B）兴奋时，通常传递神经元死亡信号，且主要表达于突触外区域。用药物干预 NR2A 或 NR2B 的功能来治疗神经系统疾病时，药物对受体的选择性是相对的，常常产生不良反应，这主要是由于 NMDAR 亚基在突触内外的分布并非绝对分隔，已有研究证实突触部位同时存在 NR2A 和 NR2B 亚基。因此，抑制突触外 NR2B 活性的药物，也可能会拮抗突触内的 NR2A，导致现有的选择性作用于 NR2A 或 NR2B 亚基的药物常表现为临床疗效不理想或不良反应较多。例如，曲索罗地是 NR2B 的选择性拮抗剂，有心脏不良反应且神经保护的药效不佳；艾芬地尔虽有神经保护作用，但有认知及运动功能障碍等不良反应。为了开发高效且不影响 NMDAR 正常生理功能的药物，应更多地聚焦于对 NR2A 和 NR2B 受体下游信号通路的调控，而非局限于受体本身。

2　NMDAR 下游促细胞存活信号通路及干预策略

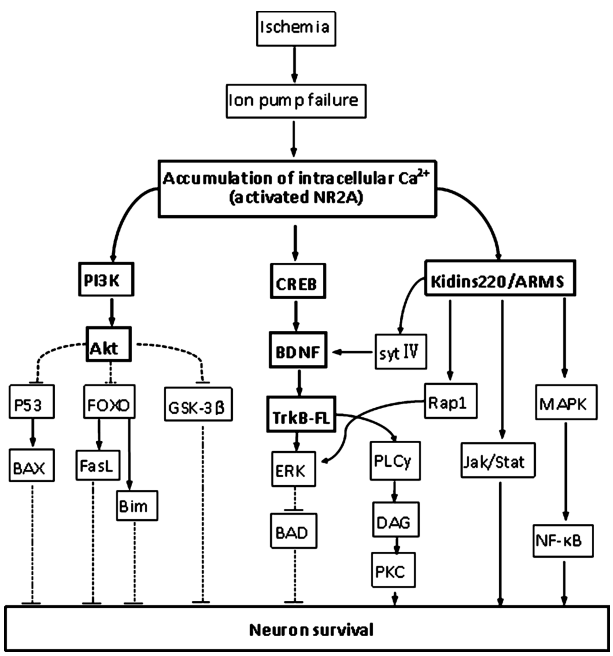
2.1　NR2A-CREB-BDNF-TrkB 通路　在 NMDAR 下游的促生存信号网络中，NR2A-CREB- BDNF-TrkB 通路占据核心地位。CREB（cAMP 反应元件结合蛋白）与 BDNF（脑源性神经营养因子）在维持神经元存活及抵御脑缺血损伤中发挥重要作用[3]。该通路的激活依赖于 Ca^{2+} 与 Mg^{2+} 的调控：缺血时，突触后膜去极化促使 Mg^{2+} 从 NMDAR 通道解离，导致 Ca^{2+} 大量内流，进而激活 PKA（cAMP 依赖性蛋白激酶）和 CaMK（钙调素依赖性蛋白激酶）等多种激酶，最终驱动 CREB 磷酸化及其下游基因转录[4]。磷酸化的 CREB 可增强 BDNF 的表达，随后，BDNF 与其受体 TrkB-FL（原肌球蛋白相关激酶 B 全序列）结合，进一步启动 MAPK/ERK（丝裂原活化的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶）、PI3K/Akt（磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B）及 PLCγ（磷脂酶 Cγ）等下游保护性信号（图 1），发挥显著的神经保护效应[5]。值得注意的是，CREB-BDNF-TrkB 通路的活性与 NMDAR 的位置分布及亚型有关：突触内以 NR2A 为主的 NMDAR 激活，可增强该通路信号，促进神经元存活；而突触外以 NR2B 为主的 NMDAR 激活，则会抑制该通路，并引发 Ca^{2+} 超载等兴奋毒性反应，最终导致神经元损伤。有研究表明，BDNF-TrkB 系统是脑卒中后神经功能恢复的关键调节因子，因此，靶向此通路的药物研发具有重要的临床转化潜力[5]。

目前，临床前及临床研究已有多种策略通过提升 BDNF-TrkB 信号来干预缺血性脑卒中，例如：脑缺血神经兴奋毒性产生时，TrkB-FL 被钙蛋白酶（Calpain）降解，BDNF-TrkB 促存活信号中断而失去神经保护作用；含 TrkB-FL 的神经保护肽 TFL457，能阻止 TrkB-FL 逆向运输至高尔基体而被切割分解，从而维持 BDNF-TrkB 信号通路促神经元存活的功能，可降低脑梗死体积，促进神经再生，发挥神经保护作用[5-6]；重复经颅磁刺激（rTMS）和经颅直流电刺激（tDCS）也已用于康复治疗，帮助中风患者改善运动功能，其机制在于，这些措施能显著提升 BDNF 和磷酸化 TrkB 蛋白的表达水平，激活 TrkB 的下游靶点（如 Akt），从而缩小脑梗死体积并促进神经再生与修复[7]。此外，规律的体育锻炼同样被证实可促进 BDNF mRNA 转录，并增加 BDNF 及其受体的表达，增强神经存活信号。综上所述，选择性激活 NR2A-CREB-BDNF-TrkB 信号网络被视为抗缺血性脑卒中兴奋毒性损伤的有效途径，该通路是极具潜力的治疗靶点。

2.2　NR2A-PI3K-Akt 信号通路　PI3K-Akt 信号级联是 NMDAR 下游的另一条关键促生存通路，对神经细胞的存活、损伤修复及生长具有重大意义。该通路的活化和神经保护效应高度依赖于谷氨酸的浓度：生理水平的谷氨酸能够活化 NR2A 受体，有效激活 PI3K-Akt 通路，发挥神经保护作用；相反，当谷氨酸浓度达到兴奋毒性水平时，则会抑制该通路。在作用机制方面，PI3K-Akt 通路主要通过以下 2 种方式发

挥神经保护效应：首先，通过磷酸化抑制叉头框转录因子(FOXO)，间接下调 Bim-1 与 FasL 等促凋亡基因的表达；其次，通过抑制肿瘤抑制因子 p53 的活性，下调其下游促死亡效应蛋白如 BAX 的表达与功能(图 1)。

目前已发现许多化合物通过激活该通路展现神经保护活性，例如：地骨皮素能增强 PI3K-Akt-GSK-3β(糖原合成酶激酶-3β)通路的磷酸化水平，并降低 NR2B 受体表达，从而拮抗兴奋毒性[8]；褪黑素可活化 PI3K-Akt- GSK-3β 通路，对抗缺血诱导的 NR2A 下调，抑制塌陷反应介质蛋白 2(CRMP2)的磷酸化失活，对大脑中动脉栓塞(MCAO)模型大鼠产生神经保护作用；氧化苦参碱通过激活 PI3K-Akt-GSK-3β 信号通路，减轻低氧和缺血引起的脑损伤[9]；人参提取物 G115 和银杏叶提取物 GK501 可诱导海马神经元中的 ERK1/2 和 Akt 磷酸化活化，从而保护神经元免受兴奋性毒性损伤[10]。上述研究提示：NR2A-PI3K-Akt 信号通路是防治脑卒中神经元损伤的另一个重要靶点。



注：实线表示活化；虚线表示抑制；粗线表示主要信号通路。

图 1　脑缺血后 NMDAR 下游促存活信号通路

2.3　NMDAR-Kidins220/ARMS 信号通路　蛋白激酶 D(PKD)相互作用底物 Kidins220(也称 ARMS)是一种分子量约 220 kDa 的多功能支架蛋白，它不仅是 PKD 的底物，也参与神经营养因子信号转导的调控，对神经元存活与增殖至关重要。作为 NMDAR 复合物的组分，Kidins220 在参与 ERK 和 BDNF 的激活过程中发挥重要作用，这对神经元存活十分重要。此外，它还能调控 MAPK/ERK、JAK/STAT(janus 激酶/信号转导与转录活化因子)和 NF-κB(核因子 κB)等保护性信号通路(图 1)。

尽管 Kidins220 在神经元分化、存活与信号传递中作用显著，但其调控机制尚未完全阐明，可能通过调控突触结合蛋白 Ⅳ(Syt Ⅳ)的水平来影响 BDNF 释放[11]。在兴奋毒性进程中，该蛋白的作用具有时相差异：在兴奋毒性早期，Kidins220 转位至高尔基体，首先激活 Rap1(Ras 相关蛋白 1)，进而启动 ERK 信号，产生神经保护效应(图 1)；而在晚期，高尔基体内活化的钙蛋白酶能降解 Kidins220、Rap1 复合物中的 PDZ-GEF1(含 PDZ 结构域的 GEF1 蛋白)和 S-SCAM(突触支架蛋白)，导致 Rap1-ERK 级联信号关闭，从而使其丧失神经保护功能[12]。因此，以 Kidins220 为药物靶点开发神经保护药是一个值得探索的方向。例如，Tat-K 是 Kidins220 的衍生肽，因含钙蛋白酶作用位点，能干扰并减少缺血引起的钙蛋白酶对 Kidins220 的降解，维持 Kidins220 信号通路的促神经元存活功能，故可减轻神经元兴奋毒性损伤[13]。另有研究表明，缺血前运动训练可影响 Kidins220 信号通路下游的 ERK1/2 磷酸化水平，减轻脑缺血再灌注损伤[10]。

3　NMDAR 介导的下游细胞死亡信号通路及干预策略

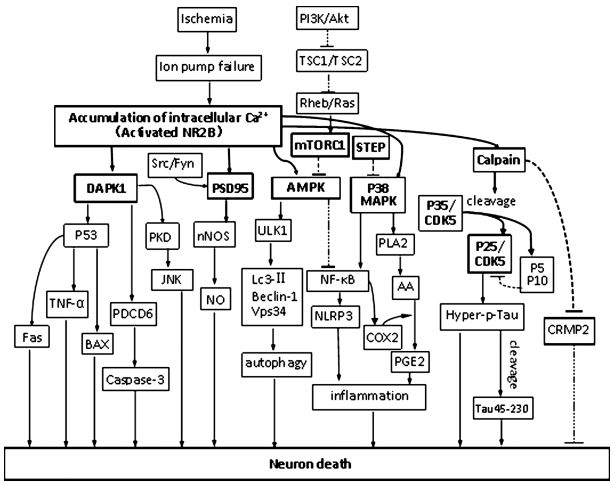
3.1　CaM-DAPK1-NR2B 信号通路　死亡相关蛋白激酶(DAPKs)是一个 Ca^{2+}/钙调素(CaM)依赖性丝氨酸/苏氨酸激酶家族，已知由 5 个成员(DAPK1～5)组成，其中 DAPK1 是该家族的重要成员。DAPK1 的死亡结构域与蛋白质之间的相互作用、激酶活性及细胞凋亡功能密切相关，它参与了肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、Fas 、神经酰胺、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体(mTORC1)、p53 诱导的神经元坏死和凋亡过程。此外，DAPK1 还能与程序性细胞死亡蛋白 6(PDCD6)相互作用，经 caspase-3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3)依赖途径促进细胞凋亡(图 2)；DAPK1 也可与 ERK 相互作用，在 Ser735 位点磷酸化后活性增强，抑制 ERK 的信号传导，促进脑细胞凋亡[14]；DAPK1 还与 PKD 相互作用，后者诱导 JNK(c-Jun N 端激酶)磷酸化活化，促进细胞死亡(图 2)。DAPK1 的活化受 Ca^{2+}/钙调素调节：脑缺血时，谷氨酸兴奋 NMDAR 引发 Ca^{2+} 内流，激活钙调素，导致 DAPK1 在其 pS308 位点去磷酸化而被激活。随后，DAPK1 被募集并结合至 NR2B 的 C 末端，使 NR2B 亚基在 Ser-1303 位点磷酸化，提高 NR1/NR2B 受体通道的活性，使大量 Ca^{2+} 进入神经细胞，这被认为是导致缺血损伤的重要原因[15]。另有研究表明，DAPK1 与 NR2B 受体结合可激活神经元死亡信号复合体(NDC)中的死亡信号蛋白，后者与 nNOS 信号复合体(如 NR2B/PSD95/nNOS)相关联，进一步促进神经元死亡。因此，DAPK1 是神经元死亡信号的关键因子，

其功能与它和 NR2B 受体之间的相互作用密切相关。

鉴于上述机制，CaM-DAPK1-NR2B 通路有望成为临床治疗缺血性中风的潜在药物靶点。干预此通路不仅能有效预防缺血性脑损伤，而且可能不会干扰突触传递的正常生理功能。针对此通路的研究，目前主要集中在 3 个领域：(1) DAPK1 抑制剂的开发。已有研究证明，DAPK1 抑制剂具有神经保护作用，然而，与多数蛋白激酶抑制剂类似，DAPK1 抑制剂在治疗浓度时可能非特异性地抑制其他激酶，因而产生不良反应。因此，开发选择性高的 DAPK1 抑制剂是关键。已发现一些小分子化合物如氨基哒嗪的衍生物，可选择性阻断 DAPK1，活体实验与体外细胞培养均证明有神经保护作用[16]；有学者从 ZINC-12 数据库中筛选 DAPK1 抑制剂，发现一些天然化合物(如编号为 ZINC85628835 的化合物)对 DAPK1 有良好的亲和力，能特异性抑制 DAPK1[17]，目前处于临床前研究。(2)干预 DAPK1 与 NR2B 结合，以阻止 DAPK1-NR2B 相互作用。有研究报道，利用 NR2B 羧基端 1292～1304(NR2B 与 DAPK1 结合位点)接上穿膜肽 Tat，制备融合肽 Tat-NR2B-CT1291～1304，能有效阻止 NR2B 与 DAPK1 结合，显示有良好的神经保护作用，且有较高的 DAPK1 选择性[15]；此外，丙酮酸盐能促进 DAPK1 与 beclin-1 蛋白之间相互作用，诱导 DAPK1 与 NR2B 分离，抑制后者磷酸化激活，从而保护神经元免受兴奋毒性损伤。(3)利用 CaM(钙调蛋白)或其调控剂抑制 DAPK1 活化。某些天然化合物能作用于 CaM 影响其活性，从而抑制 DAPK1，产生神经保护功能。例如，人参二醇苷 Rd 能抑制 CaM 活性，阻止 DAPK1 活化，降低 NMDAR 介导的兴奋毒性，对缺血性脑损伤产生神经保护作用[18]；三七皂苷 R1 能下调基底核和海马区 DAPK1 与 NR2B 的表达水平，抑制 Ca^{2+} 内流，因而防止神经细胞死亡。最近研究发现，某些 miRNA(如 miR-124)能靶向 DAPK1，下调其表达，减轻缺血损伤，发挥神经保护效果[19]；相反，长链非编码 RNA 是 miRNA 的内源性竞争抑制剂(ceRNA)，能拮抗 miRNA 对促凋亡因子的抑制作用[20]，从而促进细胞凋亡。两者都可能成为调控 DAPK1 的靶点。总之，上述多种调控途径为缺血性脑卒中治疗药物的开发提供了思路。

3.2 NMDAR-PSD95-nNOS 信号通路　突触后密度蛋白(PSD)是突触后膜致密区的核心支架蛋白，属于膜相关鸟苷酸激酶家族，在维持突触正常功能、神经可塑性及信号传导方面发挥关键作用。PSD 家族包括 PSD95 与 PSD93 等成员，其中 PSD95 是关键蛋白，包含 3 个 PDZ 结构域、1 个 SH3 结构域和 1 个鸟苷酸激酶同源结构域，通过不同的结构域与其他蛋白质相互作用，例如，与 NMDAR 作用形成复合物，调控下游信号。

在脑缺血兴奋毒性过程中，突触后神经元上 NMDAR 激活后，钙通道开放，大量 Ca^{2+} 内流可激活神经元一氧化氮合酶(nNOS)，产生过量的一氧化氮(NO)，NO 与超氧阴离子反应生成过氧亚硝酸盐等活性氮族，损伤细胞膜、细胞内蛋白质和 DNA，导致神经毒性及细胞死亡。此过程高度依赖于 NMDAR-PSD95-nNOS 复合物的形成与活化，其活化机制包括 CaMKII(钙调蛋白激酶 II)依赖性磷酸化和 Src/Fyn 激酶依赖性磷酸化 2 条途径。其中 CaMKII 依赖性磷酸化 PSD95 对 NR2A 与 NR2B 亚型产生的结果不同：即 PSD95 的磷酸化会导致 PSD95 与 NR2B 结合，却与 NR2A 分离，向下游传导死亡信号；而在 Src/Fyn 激酶介导的 NR2A 酪氨酸磷酸化过程中，PSD95 与 NR2A 相互作用，在促进 NR2A 酪氨酸磷酸化的同时，导致 Fyn-NR2A-PSD95 复合物增加和 NMDAR 功能增强，进而引起缺血性神经元死亡(图 2)。因此，通过调控 PSD95 来抑制 NMDAR-PSD95-nNOS 复合物形成并阻断其下游信号，是保护神经元细胞免受兴奋性毒性损伤的关键。目前，已开展大量以 PSD95 为药物靶点的研究，并取得了一系列研究成果。例如，干扰肽 Tat-NR2B9c(又称 NA-1)有细胞穿膜功能，可结合至 PSD95 的 PDZ1 和 PDZ2 结构域，抑制 NMDAR-PSD95-nNOS 信号通路的连接，保护皮层神经元免受兴奋性损伤[21]。此外，Tat-NR2B9c 还能通过阻止 NMDAR 活化来防止超氧阴离子产生，减轻氧化应激损伤。这些特性使 Tat-NR2B9c 具有更长的治疗时间窗口和潜在的临床应用价值，目前该药物处于 3 期临床试验阶段，有望成为治疗缺血性中风的有效药物。另一种干扰肽是二聚体 UCCB01-144(Tat-N-dimer)，也能够与 PSD-95 的 PDZ1 结构域高亲和力结合，从而阻止 NMDAR-PSD95-nNOS 复合物的形成和死亡信号传导，有利于神经元存活，且无明显的心血管不良反应。TP95414 也是一种细胞穿膜肽(CPPs)，能进入细胞裂解 PSD95，减轻 PSD95 过度活化引起神经损伤[22]。另外，一些人工合成的小分子化合物，能通过血脑屏障，干扰或解除 PSD95-nNOS 之间的偶联，抑制 NMDAR 兴奋诱导的 NO 合成，有明确的神经保护作用，也能缓解神经性疼痛，且无 NMDAR 拮抗剂的不良反应，这类解偶联剂如 ZL006、IC87201、SCR-4026、PCC-0105002 及 3-氨基苯磺酸等。综上所述，以 NMDAR-PSD95-nNOS 为靶点的新药开发取得了显著成效，也为进一步的研发提供了启迪。



注：实线表示活化；虚线表示抑制；粗线表示主要信号通路。

图 2　脑缺血后 NMDAR 下游促死亡信号通路

3.3 自噬-炎症相关信号通路　自噬是一种细胞内的自我吞噬现象，可由缺血、缺氧等病理因素及细胞器损伤、蛋白质错误折叠等诱导，其功能在于清除受损细胞器、维持细胞稳态。生理状态下，细胞既维持低活性的基础自噬状态以促进存活，又避免过度自噬导致不可逆的细胞损伤。缺血性脑卒中时，自噬由 AMPK（AMP 活化的蛋白激酶）启动，早期阶段，细胞内升高的 AMP/ATP 或 ADP/ATP 比值，以及 NMDAR 介导的细胞内高钙，均能激活细胞能量传感器 AMPK。活化的 AMPK 不仅启动分解代谢以减少 ATP 消耗，帮助恢复中风期间细胞内 ATP 水平，而且可激活自噬，并诱导 Unc-51 样激酶 1（ULK1）、液泡分选蛋白 34（VPS34）和自噬相关蛋白肌球蛋白样 BC-1（Beclin-1）磷酸化以促进自噬（图 2）；另一方面，活化的 AMPK 通过抑制 NF-κB 和 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体（NLRP3）以减轻炎症反应，有助于进一步增强自噬作用强度，自噬作用过强会加重脑损伤。因此，精准调控兴奋毒性诱导的自噬强度，对于预防和治疗缺血性中风至关重要。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）是自噬调控的关键因子。在真核细胞中，mTOR 以 mTORC1 和 mTORC2 2 种复合物形式存在，其中 mTORC1 在营养和能量充足时被激活，促进细胞生长和合成代谢，雷帕霉素能抑制其活性。通常情况下，mTORC1 可被 Rheb-GTP 酶（脑内 GTP 结合态的 Ras 同源物）激活[23]，而后者受 TSC1/TSC2-GTP（GTP 结合态的结节性硬化复合物）负性调控。促生存信号如 Ras/MAPK 和 PI3K/Akt 通路可通过直接磷酸化 TSC2 而抑制其活性，解除 TSC1/TSC2-GTP 对 Rheb 的抑制，进而促进 Rheb 介导的 mTORC1 活化，活化的 mTORC1 能够抑制 AMPK 激活的自噬作用（图 2），以平衡自噬作用强度。然而，在脑缺血兴奋毒性中，活化的 NMDAR 通过影响 Ras/MAPK 和 PI3K/Akt 通路抑制 mTORC1 信号，因而导致自噬活性增强；另外，NMDAR 也可以减少对精氨酸的摄取来抑制 mTORC1 的活化并促进自噬[22]。因此，自噬是脑缺血损伤的重要机制。多项研究证实，通过活化 mTORC1 通路来抑制自噬具有神经保护作用[24-25]，增强 PI3K/Akt/mTOR1 活性的药物可抑制自噬，已在动物实验中证明可有效预防谷氨酸兴奋毒性引起的脑缺血损伤[26]。例如，传统中药提取物葛根素能降低缺血再灌注损伤大鼠的脑梗死体积，改善神经功能，其机制与下调促自噬蛋白 p-AMPK、pS317-ULK1 与 Beclin-1 的表达水平，以及上调抗自噬因子 p-mTORC1 与 pS757-ULK1 含量有关，且 LC3-II/LC3-I 比值降低，反映自噬活性减弱，提示葛根素对缺血脑组织的保护作用与调控 APMK-mTOR-ULK1 信号通路，降低自噬活性有关；丙泊酚（PPF）是临床常用的短效静脉麻醉药，近年发现该药能调控 Ca^{2+}/CaMKKβ/AMPK/mTORC1 信号通路，抑制过度自噬，对缺血神经产生保护作用；七氟烷（一种吸入性全麻药）通过调节 PTEN（同源性磷酸酶-张力蛋白）/Akt/mTOR1 信号通路来抑制过度自噬，对低氧缺血脑损伤产生保护作用[27]。此外，右美托咪定（DEX）、雷帕霉素，以及中药提取物花青素、银杏内酯（GK）、白藜芦醇等能诱导适度自噬，保护神经组织。值得注意的是，环状 RNA（circRNA）与微小 RNA（miRNA）也能调节自噬，对缺血神经组织产生保护作用[28]，是目前一个重要研究方向。

然而，自噬对神经元存活有双刃效应，例如，在小鼠模型中，无论是用氯喹抑制自噬还是用雷帕霉素诱导自噬，均能减少脑梗死体积并改善脑卒中后的神经功能。此外，诱导自噬反应的时机也影响自噬结果，主要表现为：培养的大鼠神经元经氧糖剥夺（OGD）后，使用 mTORC1/2 抑制剂促进自噬，增加神经元死亡[29]；但预处理实验通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路促进自噬，却能有效保护细胞免受脑卒中引发的凋亡和炎症反应[30]，表明自噬在特定条件下是内源性保护机制。因此，自噬反应对神经组织的意义，学者意见并不统一，mTORC1 和 AMPK 作为神经保护靶点仍存在争议，有待进一步研究阐明。目前主流观点认为：缺血前预处理诱导适度自噬，可在早期快速抑制凋亡和炎症，增强神经组织抗缺血损伤的能力；而脑卒中发作后若继续使用自噬诱导药物，则可能因过度自噬导致神经损伤。

MAPK 家族成员包括 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK，是细胞表面向细胞核传递信号的重要介质。在脑缺血时，NMDAR-MAPK-PGE2 信号通路的激活介导缺血性损伤，其中 p38 MAPK 是神经元损伤的关键介质。NMDAR 的过度激活会促进 p38MAPK 磷

酸化[31]，活化的 p38 MAPK 会增强胞质内磷脂酶 A2（PLA2）的磷酸化修饰，并催化花生四烯酸（AA）生成，而 AA 是前列腺素 E2（PGE2）生物合成的初始底物；同时，p38 MAPK 的活化还会诱导环氧合酶-2（COX-2）表达增加，COX-2 催化 AA 转化为炎症介质 PGE2，引发炎症反应（图 2）。由于 NMDAR-MAPK-PGE2 信号通路具有细胞损伤效应，抑制该通路可阻断炎症因子的表达与活化，同时提升抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xl 的水平，有效防止兴奋性神经元死亡[31]。此外，纹状体富集蛋白酪氨酸磷酸酶（STEP）作为 NMDAR 的负调控因子，能够与 NMDAR 的某些底物结合并抑制其活性，是神经元中 p38 MAPK 磷酸化激活的关键调控因子（图 2）。在病理条件下，突触外 NMDAR 活化可激活钙蛋白酶，后者水解 STEP61 蛋白为 STEP33，导致其功能丧失，STEP 的缺失使其无法抑制 p38 MAPK 活性[32]，加剧了缺血性脑损伤（图 2）。使用 STEP61 的模拟肽可减轻脑损伤，据报道，由 STEP61 肽链特有的 KIM 基序（激酶相互作用基序）和 KIS 序列（激酶特异性序列）组成的肽段，与蛋白转导结构域（TAT）制备融合肽 TAT-STEP-myc，能穿过细胞膜，可以进入活体脑细胞或培养的神经元内，模拟 STEP61 的功能，恢复 STEP/p38 MAPK 信号通路对下游炎症反应的调控，抑制 p38 MAPK 介导的 PLA2/COX-2/PGE2 通路活化，产生神经保护作用[33-34]。此外，传统中药藏红花，及从芍药根皮中分离得到的天然酚类单体芍药醇，也通过抑制 p38 MAPK 产生神经保护作用[35]。藁本内酯是中药当归的有效成分，前者的衍生物通过抑制 FPR1（甲酰肽受体 1）/NLRP3 信号通路发挥抗炎作用，减轻神经损伤，对缺血性中风有保护效应[36]。这些中药或其提取物，通过干预炎症损伤环节，有神经保护功能，是治疗缺血性脑卒中的候选药物。近年来，人们发现，采用人脐静脉间充质干细胞（hUCB-MSCs）移植，能抑制神经组织的炎症反应和自噬作用，显著减轻中风损伤，改善神经功能，被认为是很有临床应用前景的治疗方法[37]。

3.4　钙蛋白酶通路　钙蛋白酶是一种钙依赖性半胱氨酸蛋白酶，大量表达于中枢神经系统。它不仅参与调控神经元的病理生理过程，还能选择性水解其底物（如细胞骨架蛋白、膜蛋白、突触密度蛋白、激酶和磷酸酶等），进而在钙依赖性神经元功能（如神经元兴奋性、神经递质释放、突触可塑性及囊泡运输等）的调节中发挥独特作用。当细胞内 Ca^{2+} 浓度因 NMDAR 过度激活而异常升高时，钙蛋白酶作为 NMDAR 活化后的下游效应器被大量激活，切割细胞内的关键蛋白质，对细胞产生破坏性影响。例如，CRMP2（塌陷反应介质蛋白 2）是 CRMPs 蛋白家族的五个亚型之一，在生理条件下参与神经元生长和发育。然而，在缺血性脑卒中时，过度活化的钙蛋白酶分解 CRMP2，从而介导缺血性损伤（图 2）。钙蛋白酶抑制剂能抑制钙蛋白酶活性，阻止 CRMP2 的分解，有神经保护作用。值得注意的是，经典蛋白激酶 Cβ（cPKCβ）介导 CRMP2 磷酸化，能阻止后者被钙蛋白酶裂解，也有神经保护作用。另外，融合肽 TAT-CRMP2 是当前研究的热点，TAT 是一种短链穿膜肽，与 CRMP2 上含钙蛋白酶切割位点的短截肽段组成 TAT-CRMP2 融合肽，进入细胞阻断 CRMP2 酶解，从而减轻缺血性脑卒中引起的神经损伤。

钙蛋白酶的另一个重要底物是细胞周期蛋白依赖性激酶 5（CDK5）及后者的特异性激活因子 p35。生理条件下，它们对哺乳动物神经突起的生长和大脑皮质层状结构的形成至关重要；病理状态下，活化的钙蛋白酶切割 p35 为 p25 和 p10 片段，当 p25/CDK5 复合物过度活化时，使 CDK5 的多种底物（如 tau 蛋白和神经丝蛋白）过度磷酸化（图 2），从而引起细胞骨架破坏和神经元凋亡。该通路中 p25/CDK5 复合物的过度活化，是引起神经元凋亡与损伤的关键，也是药物干预的靶点。除了用钙蛋白酶抑制剂阻止 p35 裂解外，P35 分解后的短截肽段如 p5 与 p10，是 CDK5 的抑制肽（CIP），能选择性抑制 p25/CDK5 的活化与底物磷酸化（图 2），因而能防止神经元损伤，同时不影响 P35/CDK5 结合后维持神经元的正常功能。另外，将干细胞疗法与 CIP 结合，是当前研究的热点，例如，将脂肪间充质干细胞与 p5 肽段连接，移植入 MCAO 模型大鼠的脑皮质内，能改善神经功能，降低病死率[38]，可能是一种有临床应用前景的治疗方法。

钙蛋白酶还切割 Tau 蛋白，引起神经退行性改变。Tau 蛋白是神经元内的微管相关蛋白，正常情况下，能稳定微管结构和促进轴突生长，但是，病理条件下（如脑卒中后），钙蛋白酶被过度活化，切割 tau 蛋白成不同片段（如 tau45-230），后者引发树突扭曲、细胞骨架与细胞器结构改变[39]，甚至神经元死亡。此外，钙蛋白酶还能切割酪氨酸激酶 Src 和 Kidins220[2,40] 等促细胞存活蛋白，抑制其原有的神经保护功能，钙蛋白酶抑制剂则能恢复其功能，对神经组织产生保护作用。总之，激活 NMDAR 引发钙蛋白酶过度活化是缺血性中风神经元损伤的重要机制，抑制钙蛋白酶或 p25/CDK5 的过度活化，是颇具前景的治疗策略。

4　结语与展望

脑缺血损伤的兴奋毒性机制错综复杂，其核心在于 NMDAR 下游促存活与促死亡信号通路构成的精密网络，受到精细而复杂的调控。传统 NMDAR 拮抗剂因广泛干扰受体生理功能，常伴随较多不良反应。近年来，研究重点已从直接拮抗受体，转向精准调控

其下游通路中的关键靶点。该策略旨在精准抑制兴奋毒性信号(如 DAPK1-NR2B、PSD95-nNOS、自噬-炎症通路与钙蛋白酶的过度激活),同时最大限度地保留生理功能(如维持 NR2A-CREB-BDNF、PI3K-Akt 及 Kidins220/ARMS 通路信号),力求在抑制毒性与保留功能间取得平衡。

要实现上述目标,未来药物开发面临以下主要挑战。首先,信号通路的复杂性与时空特异性。下游信号网络存在大量交互与反馈,同一通路在不同疾病种类、脑区位置、神经细胞类型及干预时相下,其效应可能有差异。因此,未来的药物需要具备更高的细胞特异性、更精确的亚细胞定位,并在精准的时点递送到靶位。其次,靶点的可成药性与可达性。传统观点认为,许多关键靶点(如蛋白-蛋白相互作用界面)难以用小分子药物干预,而多肽、寡核苷酸等新型药物则面临能否通过血脑屏障和细胞膜的挑战。最后,是科学有效的评价体系。需要发展与人类疾病的病理生理过程更吻合的动物模型,并探索能灵敏反映下游通路调控效果及神经功能细微改善的检测指标。

为应对这些挑战,未来的药物研发可参考以下 3 个方面。第一,多靶点协同精准干预。开发能同时适度增强促存活信号并抑制促死亡信号的药物,如某些能作用于多个靶点的天然药物,或探索具有协同效应的药物联合方案。第二,新型技术赋能药物开发。针对通常不可成药的靶点,利用人工智能辅助设计小分子或环肽类药物;借助融合肽的穿膜功能、纳米递送系统、超声技术等,实现药物脑内靶向递送;利用基因编辑、RNA 干扰(如靶向 DAPK1 的 miRNA)及 circRNA 疗法等技术,探索对特定信号靶点进行长效调控的潜力。第三,发展基于机制的分层与个体化治疗。未来有望根据患者基因背景、脑卒中类型及病理时相,选择针对通路下游特定靶点的个性化神经保护方案。总之,从阻断受体到调控网络的转变,代表了脑卒中治疗观念的重要进步。通过深度融合基础医学研究成果与前沿生物技术,人们有理由相信,针对 NMDAR 下游信号网络的精准治疗策略,将为突破当前临床转化瓶颈、开发下一代高效低毒的脑卒中防治药物带来实质性突破。

参考文献

[1] Chou T H, Epstein M, Fritzemeier R G, et al. Molecular mechanism of ligand gating and opening of NMDA receptor[J]. Nature, 2024, 632(8023): 209-217.

[2] Raich L, Lillo J, Rebassa J B, et al. Dual role of NMDAR containing NR2A and NR2B subunits in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9): 4757.

[3] Liu X, Fan L, Li J, et al. Mailuoning oral liquid attenuates convalescent cerebral ischemia by inhibiting AMPK/mTOR-associated apoptosis and promoting CREB/BDNF-mediated neuroprotection[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116731.

[4] Ling Y Z, Zhang X W, Wang X, et al. Changes of CaMCaMK-CREB signaling pathway and related neuron factors in hippocampus of rats after sevoffurane and propofol administration[J]. Eur Rev Med Pharm Sci, 2021, 25(2): 957-967.

[5] Tejeda G S, Esteban-Ortega G M, Sanantonio E, et al. Prevention of excitotoxicity-induced processing of BDNF receptor TrkB-FL leads to stroke neuroprotection[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(7): e9950.

[6] Esteban-Ortega G M, Torres-Campos E, Diaz-Guerra M. Retrograde transport of neurotrophin receptor TrkB-FL induced by excitotoxicity regulates golgi stability and is a target for stroke neuroprotection[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 659.

[7] Chen D, Jiang Y, Ge F, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation upregulates BDNF expression and promotes synaptogenesis in mouse models of Parkinson's disease[J]. Neuroscience, 2025, 579: 129-143.

[8] Yang Y, Gao L, Niu Y, et al. Protects against NMDA-induced neurotoxicity accompanied with down-regulation of GluN2B-containing NMDA receptors and phosphorylation of PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway in cultured primary cortical neurons[J]. Neurochem Res, 2020, 45(11): 2703-2711.

[9] Liu Y, Wang H, Liu N, et al. Oxymatrine protects neonatal rat against hypoxic-ischemic brain damage via PI3K/Akt/GSK3βpathway[J]. Life Sci, 2020, 254: 116444.

[10] Landucci E, Pellegrini D E, Bilia A R, et al. Enhanced neuroprotective effects of panax ginseng G115® and Ginkgo biloba GK501® combinations in vitro models of excitotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5872.

[11] Lopez-Benito S, Sanchez-Sanchez J, Brito V, et al. Regulation of BDNF release by ARMS/Kidins220 through modulation of synaptotagmin-IV levels[J]. J Neurosci, 2018, 38(23): 5415-5428.

[12] Lopez-Menendez C, Simon-Garcia A, Gamir-Morralla A, et al. Excitotoxic targeting of Kidins220 to the Golgi apparatus precedes calpain cleavage of Rap1-activation complexes[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 535.

[13] Gamir-Morralla A, Lopez-Menendez C, Ayuso-Dolado S, et al. Development of a neuroprotective peptide that preserves survival pathways by preventing Kidins220/ARMS calpain processing induced by excitotoxicity[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(10): e1939.

[14] Qin C, Yang S, Chu Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target

Ther, 2022, 7(1): 215.

[15] Tu W, Xu X, Peng L, et al. DAPK1 interaction with NMDA receptor NR2B subunits mediates brain damage in stroke[J]. Cell, 2010, 140(2): 222-234.

[16] Zhang T, Kim B M, Lee T H. Death-associated protein kinase 1 as a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 4-8.

[17] Talwar P, Singh P, Ravanan P. Structure-based virtual screening and discovery of new bi-functional DAPK1 inhibitors[J]. Mol Biotechno, 2024, 66(4): 876-901.

[18] Zhang C, Liu X, Xu H, et al. Protopanaxadiol ginsenoside Rd protects against NMDA receptor-mediated excitotoxicity by attenuating calcineurin-regulated DAPK1 activity [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8078.

[19] Shi Y, Tian T, Cai E L, et al. miR-124 alleviates ischemic stroke-induced neuronal death by targeting DAPK1 in mice[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 649982.

[20] Cao Y, Gao W, Tang H, et al. Long non-coding RNA TALNEC2 aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury via acting as a competing endogenous RNAs for miR-650 to target apoptotic peptidase activating factor 1 [J]. Neuroscience, 2021, 458: 64-76.

[21] Kamel E M, Allam A A, Rudayni H A, et al. Uncoupling toxic NO signaling: progress, challenges, and therapeutic promise of disrupting the PSD-95/nNOS protein-protein interaction[J]. Eur J Med Chem, 2025, 298: 117994.

[22] Ayuso-Dolado S, Esteban-Ortega G M, Vidaurre O G, et al. A novel cell-penetrating peptide targeting calpain-cleavage of PSD-95 induced by excitotoxicity improves neurological outcome after stroke[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 6746-6765.

[23] Carroll B. Spatial regulation of mTORC1 signalling: beyond the Rag GTPases[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 107: 103-111.

[24] Takahara T, Amemiya Y, Sugiyama R, et al. Amino acid dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 87.

[25] Stanzione R, Pietrangelo D, Cotugno M, et al. Role of autophagy in ischemic stroke: insights from animal models and preliminary evidence in the human disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1360014.

[26] Yang Y, Gao H, Liu W, et al. Arctium lappa L. roots ameliorates cerebral ischemia through inhibiting neuronal apoptosis and suppressing AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153526.

[27] Ajoolabady A, Wang S, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107848.

[28] Xu G, Liu G, Wang Z, et al. Circular RNAs: promising treatment targets and biomarkers of ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 178.

[29] Ahsan A, Liu M, Zheng Y, et al. Natural compounds modulate the autophagy with potential implication of stroke[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(7): 1708-1720.

[30] Sun Z, Gu L, Wu L, et al. VX-765 enhances autophagy of human umbilical cord mesenchymal stem cells against stroke-induced apoptosis and inflammatory responses via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(9): 952-961.

[31] Bhatia H S, Apweiler M, Sun L, et al. Licochalcone a inhibits prostaglandin E2 by targeting the MAPK pathway in LPS activated primary microglia[J]. Molecules, 2023, 28(4): 1927.

[32] Rajagopal S, Yang C, Demars K M, Regulation of post-ischemic inflammatory response: a novel function of the neuronal tyrosine phosphatase STEP[J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 141-155.

[33] Paramasivam P, Choi S W, Poddar R, et al. Impairment of neuronal tyrosine phosphatase STEP worsens post-ischemic inflammation and brain injury under hypertensive condition[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 271-214.

[34] Rajagopal S, Poddar R, Paul S. Tyrosine phosphatase STEP is a key regulator of glutamate-induced prostaglandin E2 release from neurons[J]. J Biol Chem, 2021, 297(2): 100944.

[35] 姜乔继，杨红伟，丁亮，等. 基于 p38 MAPK/NF-κB 信号通路探究芍药醇对创伤性脑损伤小鼠神经保护作用的机制研究[J]. 临床神经外科杂志，2024，21(4)：371-376.

[36] Gao J, Su G, Liu J, et al. A novel compound ligusticum cycloprolactam alleviates neuroinflammation after ischemic stroke via the FPR1/NLRP3 signaling axis[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(12): e70158.

[37] Issa E B, Alghazo E M, Gharaibeh R, et al. Therapeutic potential and challenges of mesenchymal stem cells in neurological disorders: a concise analysis [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2025, 84(8): 668-679.

[38] Paudyal A, Ghinea F S, DRIGA M P, et al. P5 peptide-loaded human adipose-derived mesenchymal stem cells promote neurological recovery after focal cerebral ischemia in a rat model[J]. Transl Stroke Res, 2021, 12(1): 125-135.

[39] Afreen S, Ferreira A. The formation of small aggregates contributes to the neurotoxic effects of tau45-230 [J]. Neurochem Int, 2022, 152: 105252.

[40] Shen Z, Xiang M, Chen C, et al. Glutamate excitotoxicity: potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113125.

（收稿日期：2025-12-03　修回日期：2026-02-22）