

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.023  
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.023>

· 综述 ·

## 糖原合酶激酶-3 $\beta$ : 神经炎症的潜在重要调节靶点

胡胜<sup>1</sup> 综述 田绍文<sup>2</sup>, 游咏<sup>1,3</sup> 审校

(1. 南华大学附属第一医院神经内科, 湖南 衡阳 421001; 2. 桂林医学院基础医学院, 广西 桂林 541000;  
3. 海南医学院第二附属医院神经内科, 海口 570100)

**[摘要]** 中枢神经系统的炎症反应在神经退行疾病、精神疾病等中起重要作用, 其涉及到胶质细胞的激活、炎症因子的释放等, 其炎症反应涉及许多信号调节通路, 但具体仍需深入研究。目前越来越多的研究证据表明糖原合酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )参与了神经炎症反应的多条调控途径, 包括内质网应激、线粒体损伤等, 其激活状态可增强与炎症反应调控相关信号促进神经炎症反应导致中枢神经系统损伤。

**[关键词]** 神经炎症; 糖原合酶激酶-3 $\beta$ ; Toll样受体; 内质网应激; 线粒体

## Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ : A potentially important regulatory target for neuroinflammation

HU Sheng<sup>1</sup>, TIAN Shaowen<sup>2</sup>, YOU Yong<sup>1,3</sup>

(1. Department of Neurology, First Hospital of University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Faculty of Basic Medicine, Medical College of Guilin, Guilin Guangxi 541000; 3. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China)

**Abstract** The inflammatory response of the central nervous system plays an important role on neurodegenerative diseases and mental diseases etc, involving the activation of gliocyte and the release of inflammatory factors and many other signaling regulatory pathways. However, more of this inflammatory response needs to be further studied. Nowadays, more and more researches have confirmed that glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) takes part in regulating pathways of neuroinflammation, including Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial damage. Activated GSK-3 $\beta$  can strengthen signal of inflammation to promote neuroinflammatory reaction that leads to the damage of central nervous system. Hence, this article gives a brief introduction that GSK-3 $\beta$  regulates and controls related mechanism of neuroinflammation. Meanwhile, the paper discusses the prospect of GSK-3 $\beta$  for researches about diseases related with neuroinflammation.

**Keywords** neuroinflammation; glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ; Toll-like receptor; endoplasmic reticulum stress; mitochondria

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-23

通信作者 (Corresponding author): 游咏, Email: 652797262@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81771170); 湖南省自然科学基金(2018JJ2359); 湖南省自然科学基金青年基金(2019JJ0551)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81771170), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ2359), and the Youth Foundation Project of Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ0551), China.

神经炎症是大脑或脊髓内的炎症反应，由细胞因子、趋化因子、活性氧和次级信使的产生所介导<sup>[1]</sup>。神经炎症已知在神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病等)、抑郁等精神疾病进展中发挥重要作用，同时与神经系统疾病相关的行为改变、记忆减退、认知功能下降具有紧密的关联性<sup>[2]</sup>。神经炎症反应产生促炎因子、一氧化氮合酶、细胞因子等造成神经系统结构和功能的损伤，在细胞水平诱导氧化应激导致组织细胞结构损伤、功能破坏及促进神经元等细胞的死亡，如在阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)，神经炎症反应产生促炎因子、细胞毒性因子触发相关病理级联反应加重神经变性，并且已有研究<sup>[3-4]</sup>证实长期使用非甾体抗炎药可降低AD的风险。神经炎症以胶质细胞激活、大脑微环境神经炎症介质等存在为特征，因此阻断激活的胶质细胞和神经炎症介质等对大脑伤害已是治疗神经炎症相关疾病的策略<sup>[5]</sup>。

糖原合酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)于1980年从骨骼肌中分离出来，是参与糖原合成酶磷酸化的五种酶之一，现已被证明可参与调节细胞分裂、增殖、分化和黏附等<sup>[6]</sup>。GSK-3β也可以参与经典Wnt途径和核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)途径调节免疫反应<sup>[7]</sup>，研究表明<sup>[8]</sup>在大脑其可以调节促炎因子的释放。在神经退行疾病、情绪障碍等疾病中，GSK-3β增加会导致多种炎症因子产生，并导致强烈的免疫反应，加剧疾病的发生发展<sup>[9]</sup>。同时，GSK-3β参与了神经炎症反应中的内质网应激、线粒体功能损伤所致氧化应激<sup>[10-12]</sup>，因此探索其在神经炎症中的潜在作用可为疾病治疗提供新的方向。

## 1 GSK-3β 的结构和主要功能

### 1.1 GSK-3β 的结构

GSK-3β的分子质量为47 kD，具有2个结构域激酶折叠区：在N-末端由第25-138位的残基形成β-链结构域和在C-末端由第139-343残基形成α-螺旋结构域，这种结构形成了可以结合磷酸丝氨酸的环形区域，该区域结合磷酸丝氨酸后被激活，然后与一些基本底物结合，同时阻止其他物质与该区域结合<sup>[13]</sup>。GSK-3β氨基端方向的第199位半胱氨酸残基是ATP的结合点，其与亲电子底物通过碳-硫键形成共价结构对一些生物反应的关键酶的可逆和不可逆失活发挥关键作用<sup>[6]</sup>。GSK-3β羧基端α-

螺旋形成的球状结构包含着激活部分，羧基末端第390位的苏氨酸可受到p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化调节而失活<sup>[2]</sup>。

### 1.2 GSK-3β 的主要功能

GSK-3β最初被鉴定为丝氨酸/苏氨酸激酶<sup>[14]</sup>，其磷酸化糖原合成关键酶糖原合成酶(glycogen synthase, GS)后抑制其活性。但随着研究的深入，GSK-3β可以通过多条途径调节细胞的命运<sup>[9]</sup>，其是一种生物作用底物非常广泛的酶，其作用的底物超过100种；目前已知GSK-3β在真核生物中普遍表达，并在糖原代谢、细胞周期控制、凋亡、胚胎发育、细胞分化、细胞运动、微管功能、细胞黏附和炎症等各种基本生理和病理过程中发挥多种作用<sup>[15]</sup>，如在胰岛素调节的糖代谢中激活的蛋白激酶B又被称作Akt，可以作用于GSK-3β第9位的丝氨酸使其磷酸化转化为失活状态，促进磷酸化酶作用的下游相关酶如糖原合酶，降低糖原合酶磷酸化水平从而将糖原合酶转化为激活状态。在Wnt途径中<sup>[16]</sup>，GSK-3β与酪蛋白激酶-1(casein kinase-1, CK-1)等共同调控Wnt的配体对细胞增殖、极化、炎症反应等。研究<sup>[17]</sup>证明：内质网应激可导致磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路的抑制，使GSK-3β活性增强而促进NF-κB依赖途径的炎症因子产生，同时，GSK-3β的过度表达可以通过NF-κB途径导致AD患者神经元死亡<sup>[18]</sup>。

## 2 GSK-3β 与神经炎症调控

### 2.1 GSK-3β 活化与 TLR4 调控炎症密切相关

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)作为炎症调控重要的膜受体，在宿主防御入侵病原体中发挥重要作用。TLRs通过启动信号转导级联反应导致促炎细胞因子的释放。然而，TLR信号的不适当激活可导致炎症性疾病或自身免疫性疾病<sup>[19]</sup>。TLR介导炎症激活反应的普遍信号通路是由TLR4参与的，活化的TLR4通过髓样化因子88(myeloid differentiation factor 88, Myd88)依赖途径和Myd88非依赖途径诱导细胞因子的产生，而GSK-3β可通过这两种途径增强炎症信号<sup>[10]</sup>。研究<sup>[20-21]</sup>证明：在Myd88途径通过磷酸化作用可以抑制GSK-3β活性来阻止NF-κB转位从而降低TLR4介导的炎症因子产生和释放，同时增加白细胞介

素-10(interleukin-10, IL-10)产生以响应TLR4激活后的抗炎效应。Wang等<sup>[22]</sup>在用BV-2小胶质细胞研究芬太尼对术后神经炎症导致的认知功能障碍时，验证了可以通过抑制GSK-3β活性来降低小胶质细胞TLR4调控的促炎因子释放。随后El-Abhar等<sup>[23]</sup>在研究西洛他唑对亨廷顿氏舞蹈症神经保护作用时发现其可通过TLR-4, Akt/GSK-3β/CREB, IL-6/JAK-2/STAT-3/SOCS-3复杂上下游关系调控炎症反应达到神经保护的作用。

神经元等细胞的凋亡是神经炎症标志性特征，TLR4相关的信号途径在炎症介质刺激下可导致细胞的凋亡，这些信号通路和炎症介质导致的细胞凋亡在损伤、疾病或应激条件下，诱导中枢神经系统产生更剧烈的炎症反应<sup>[24]</sup>。Li等<sup>[25]</sup>已证明GSK-3β参与调控LTR4介导的细胞凋亡。在大脑中，TLR过去被认为主要表达在小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞中，但随着研究的深入发现其也表达在神经元上<sup>[26]</sup>。GSK-3β位于PI3K/AKT下游，PI3K/AKT的激活与失活可调控GSK-3β激活状态来调控细胞的存活<sup>[27]</sup>。He等<sup>[28]</sup>使用脂多糖诱导神经元炎症反应时，发现TLR4-PI3K/AKT-GSK-3β途径的激活可以促进凋亡基因Bax/Bcl-2表达，然后激活细胞凋亡蛋白酶caspase-3和线粒体介导凋亡途径，最后导致神经元凋亡进一步加重炎症反应。关于GSK-3β涉及到的炎症信号调控文献报道揭示了其在神经炎症中的潜在作用。

## 2.2 GSK-3β 激活与内质网应激调控

内质网应激反应对于正常的细胞内稳态维持十分重要，因为不同的损伤信号可从内质网转导到细胞质和细胞核，导致细胞适应生存或诱导凋亡等，其可能在多数疾病的发病机制中发挥关键作用<sup>[29]</sup>。近年来内质网应激被认为是各种炎症性疾病潜在病理因素，在炎症反应过程中发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。未折叠蛋白质反应(unfolded protein response, UPR)是在内质网应激时的一种恢复细胞蛋白质稳态的适应性反应，可通过三种不同的跨膜信号蛋白启动，即肌醇依赖酶1α (inositol-requiring enzyme 1α, IRE1α)、蛋白激酶R样内质网激酶[protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase, PERK]和激活转录因子(activating transcription factor, ATF)；在非活性状态，三者与内质网腔中的结合免疫球蛋白(heavy-chain binding protein, Bip)结合，未折叠蛋白积累后使Bip与它们分离后处于激活状态<sup>[31]</sup>。

内质网应激触发炎症时，IRE1α自身磷酸化

后结合肿瘤坏死因子联合受体2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)募集I-κB激酶(I-κB kinase, IKK)降解I-κB及促进NF-κB核转位调节炎症反应。同时，IRE1-TRAF2复合物还可以与Jun N-末端激酶相互作用，激活转录因子激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)，导致炎症基因的表达<sup>[30,32]</sup>。在内质网应激的情况下，IRE1α自动磷酸化激活核糖核酸内切酶，从编码X-box结合蛋白-1(X-box binding protein1, XBP-1)的mRNA中裂解26碱基内含子，导致具有强大转录活性形式的XBP-1表达，活化后的XBP-1诱导UPR基因表达和增强TLR信号促进下游相关调节因子激活导致炎症反应<sup>[33,34]</sup>。近年来研究<sup>[11]</sup>发现：GSK-3β作为炎症正性调控因子在内质网应激下活性增强，抑制内质网激活后，可降低GSK-3β活性然后负性调控炎症途径中的NF-κB和MAPK减少促炎因子生成。Kim等<sup>[35]</sup>研究发现：在内质网应激时，GSK-3β通过IRE1α依赖性激活增强白介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)的选择性转录，抑制GSK-3β后IL-1β转录降低，而GSK-3β激活抑制XBP-1导致肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)表达和生成增加；因此，Kim等<sup>[35]</sup>认为TNF-α的转录通过IRE1α依赖的GSK-3β激活和IRE1α依赖性激活的内切酶调控，而IL-1β的转录则优先通过IRE1α依赖的GSK-3β激活来调控。同时Pintado等<sup>[35,36]</sup>研究发现：炎症状态下海马UPR激活，并且内质网相关蛋白降解(endoplasmic reticulum associated protein degradation, ERAD；应对不同应激源刺激恢复蛋白质稳定)标志物减少、GSK-3β活性增强，提示UPR-内质网应激-GSK-3β在神经炎症中发挥着重要作用。

## 2.3 GSK-3β 与线粒体受损调控

线粒体调节机制的受损涉及到人类的多数疾病，其功能障碍可导致神经炎反应，神经炎症反应也可导致线粒体功能障碍，目前人们逐渐认识到线粒体功能障碍和炎症具有相互影响的重要性<sup>[37]</sup>。研究<sup>[38]</sup>发现：在小鼠小胶质细胞系中，线粒体裂解产物诱导TNF-α, IL-8及基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase 8, MMP8)的mRNA表达，而抑制细胞因子产生的蛋白-髓样细胞2表达的触发受体的mRNA表达降低，这些效应可能是通过激活MAPK，促进促炎转录因子NF-κB轻链增强子信号转导产生炎症反应。在炎症刺激下，线粒体内、外膜损伤释放线粒体成分进一步引发免疫反应，而中枢神经系统中调控炎症反应的小胶质细胞在

炎症反应刺激下会发生细胞表型和基因表达的变化，包括诱导型一氧化氮合酶亚型和炎症因子如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的从头表达；同时小胶质细胞在神经炎症反应时多种炎症介质被释放，如细胞因子和趋化因子等，这些炎症介质能够触发氧化和亚硝化应激使线粒体损伤加重而增强炎症反应<sup>[39-40]</sup>。

GSK-3 $\beta$ 传统上被认为是一种主要存在于细胞质的蛋白，但现已有研究<sup>[12]</sup>发现GSK-3 $\beta$ 也存在于线粒体和细胞核以及其他亚细胞室中，其水平和激活状态可以通过局部信号活动来调节；因此，线粒体GSK-3 $\beta$ 在氧化应激和某些凋亡等条件下可能特别重要。GSK-3 $\beta$ 对线粒体的生物发生、生物能量学、膜通透性、运动和凋亡具有调节作用；GSK-3 $\beta$ 失活后可促进线粒体生物发生，促进物质动力学，降低线粒体通透性，改善线粒体依赖性的细胞凋亡等。转录因子核因子红系衍生2相关因子2(NF-E2 related factor 2, Nrf2)可影响细胞的许多功能，包括增殖、分化、炎症等，Nrf2活性增强能对抗神经炎症反应中线粒体能量代谢受损所致的氧化应激反应等，研究<sup>[41-42]</sup>发现：在帕金森病疾病模型中，星形胶质细胞显著激活并产生促炎细胞因子、活性氧和脂质过氧化反应介导对多巴胺能神经元的神经炎症反应，但星形胶质细胞同时也伴随着Nrf2和Wnt1表达的增加进而对多巴胺神经元起到一定保护作用。而GSK-3 $\beta$ 可使Nrf2的neh6结构域磷酸化，从而抑制Nrf2活性降低其对抗炎症的效应<sup>[43]</sup>。

### 3 GSK-3 $\beta$ 与中枢外炎症反应

#### 3.1 GSK-3 $\beta$ 调控糖尿病心脏病炎症反应

研究<sup>[7,44]</sup>早已表明：GSK3 $\beta$ 参与周围系统疾病的调控，如心血管疾病、糖尿病、肿瘤及代谢综合征等，抑制GSK3 $\beta$ 可阻止巨噬细胞中的促炎症基因程序，但可促进抗炎基因程序调控外周炎症反应，所以GSK3 $\beta$ 对于治疗外周炎症反应有着巨大潜力。同时Sun等<sup>[45]</sup>研究发现：在糖尿病心肌病中，GSK3 $\beta$ 的磷酸化水平降低，同时伴随NF- $\lambda$ B磷酸化、TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达增加，导致心脏炎症增加；并且发现传统中药丹参酮可以逆转糖尿病心肌病上诉改变而保护心脏损伤。目前也有研究<sup>[46]</sup>发现：当糖尿病伴发心力衰竭时，心脏产生严重的氧化应激反应导致NF- $\lambda$ B激活促使心脏炎症反应加重，以及GSK-3 $\beta$ 激活后调控细胞增殖、存活、凋亡等进一步加重炎症反应。Zhang等<sup>[47]</sup>随后又发现：山奈酚可以阻断GSK-3 $\beta$ 活化调控相关激酶信

号转导通路，抑制大鼠心脏细胞凋亡降低糖尿病伴发心力衰竭时炎症反应而发挥心脏保护作用。综上所述，GSK-3 $\beta$ 极有可能通过NF- $\lambda$ B经典炎症调控途径调控炎症反应，而抑制其活性则可作为阻断心脏炎症反应的关键点。

#### 3.2 GSK-3 $\beta$ 调控肝脏炎症反应

在肝脏相关疾病中，炎症反应发挥十分重要的作用。研究<sup>[48]</sup>表明：铅诱导的肝损伤后，肝脏出现脂质过氧化、一氧化氮、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、脱氧核糖核酸片段化、血清C反应蛋白、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 升高，同时GSK-3 $\beta$ 磷酸化明显降低，说明GSK-3 $\beta$ 是肝损伤时炎症反应的关键因素。Alhusaini等<sup>[49]</sup>发现：铅中毒使肝组织NF- $\kappa$ B和c-Jun氨基末端激酶磷酸化(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3, caspase-3)裂解增加，而AKT和GSK3 $\beta$ 磷酸化降低；而姜黄素可以通过激活AKT、抑制谷胱甘肽激酶-3 $\beta$ 、GSK3 $\beta$ ，减轻氧化损伤和炎症反应从而预防铅肝毒性。现有越来越多的证据<sup>[50]</sup>表明：内质网应激出现肝损伤早期的炎症反应中。与此同时，内质网应激可促进NF- $\lambda$ B和GSK-3 $\beta$ 激活使肝脏产生明显的炎症反应，但是在给予GSK-3 $\beta$ 特异性抑制剂SB216763后可逆转上诉改变起到保护肝脏的作用<sup>[11]</sup>。在缺血再灌注引发的肝脏炎症中，GSK-3 $\beta$ /TLR信号通路被激活导致明显炎症反应，Zhou等<sup>[51]</sup>通过敲除小鼠GSK-3 $\beta$ 发现可以显著抑制缺血再灌注引发的肝脏炎症反应。这些研究揭示了GSK-3 $\beta$ 可以作为肝损伤的治疗靶点。

### 4 结语

GSK-3 $\beta$ 与神经退行性疾病、抑郁等神经系统疾病有着密切关系，在大部分神经系统疾病中可以促进炎症反应从而加剧疾病发展。现对GSK-3 $\beta$ 的研究越来越多地聚焦在神经炎的症调控机制上，其参与了中枢炎症反应的许多病理、生理过程，并且在神经退行性疾病、精神疾病等发现其潜在重要的调节作用，目前已发现一些GSK-3 $\beta$ 阻断剂在相关疾病控制上发挥了相应的治疗作用，尤其是在非神经系统疾病已有相关药物用于临床。但是GSK-3 $\beta$ 对神经炎症反应调控的决定性机制尚不是很清楚，以期更加深入地研究GSK-3 $\beta$ 在神经炎症中的调控机制为神经系统疾病治疗提供更好的方法。

## 参考文献

1. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details[J]. *Neurochem*, 2016, 139(Suppl 2): 136-153.
2. Rana AK, Singh D. Targeting glycogen synthase kinase-3 for oxidative stress and neuroinflammation opportunities, challenges, and future directions for cerebral stroke management[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 139: 124-136.
3. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, et al. Neuroinflammation pathways: a general review[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 127(7): 624-633.
4. in t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med* 2001, 345(21): 1515-1521.
5. Shao QH, Zhang XL, Chen Y, et al. Anti-neuroinflammatory effects of 20C from *Gastrodia elata* via regulating autophagy in LPS-activated BV-2 cells through MAPKs and TLR4/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 99: 115-123.
6. Rampa A, Gobbi S, Concetta Di Martino RM, et al. Dual BACE-1/GSK-3β inhibitors to combat Alzheimer's disease: a focused review[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(31): 3361-3369.
7. Beurel E, Michalek SM, Jope RS, et al. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3)[J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(1): 24-31.
8. Green HF, Nolan YM. GSK-3 mediates the release of IL-1β, TNF-α and IL-10 from cortical glia[J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(5): 666-671.
9. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 148: 114-131.
10. Jope RS, Cheng Y, Lowell JA, et al. Stressed and inflamed, can GSK3 be blamed?[J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(3): 180-192.
11. Ren F, Zhou L, Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress-activated glycogen synthase kinase 3β aggravates liver inflammation and hepatotoxicity in mice with acute liver failure[J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 1151-1165.
12. Bijur GN, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3b is highly activated in nuclei and mitochondria[J]. *Neuroreport*, 2003, 14(18): 2415-2419.
13. Yang K, Chen Z, Gao J, et al. The key roles of GSK-3β in regulating mitochondrial activity[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1445-1459.
14. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 7): 1175-1186.
15. Cao Q, Karthikeyan A, Dheen ST, et al. Production of proinflammatory mediators in activated microglia is synergistically regulated by Notch-1, glycogen synthase kinase (GSK-3β) and NF-κB/p65 signalling[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186764.
16. Patel P, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase 3: a kinase for all pathways? [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 123: 277-302.
17. Kim S, Joe Y, Surh YJ, et al. Differential regulation of Toll-like receptor-mediated cytokine production by unfolded protein response[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9827312.
18. Maqbool M, Mobashir M, Hoda N. Pivotal role of glycogen synthase kinase-3: A therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 107: 63-81.
19. Yang H, Ye X, Zhang X, et al. Intracellular osteopontin negatively regulates toll-like receptor 4-mediated inflammatory response via regulating GSK3β and 4EBP1 phosphorylation[J]. *Cytokine*, 2018, 108: 89-95.
20. Gui B, Su M, Chen J, et al. Neuroprotective effects of pretreatment with propofol in LPS-induced BV-2 microglia cells: role of TLR4 and GSK-3β[J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 1632-1640.
21. Wang H, Garcia CA, Rehani K, et al. IFN-β production by TLR4-stimulated innate immune cells is negatively regulated by GSK3-β[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10): 6797-6802.
22. Wang J, Jin Y, Li J. Protective role of fentanyl in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in BV-2 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3740-3744.
23. El-Abhar IDH, Abd El Fattah MA, Wadie W, et al. Cilostazol disrupts TLR-4, Akt/GSK-3β/CREB, and IL-6/JAK-2/STAT-3/SOCS-3 crosstalk in a rat model of Huntington's disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203837.
24. Blanco AM, Vallés SL, Pascual M, et al. Involvement of TLR4/Type I IL-1 receptor signaling in the induction of inflammatory mediators and cell death induced by ethanol in cultured astrocytes[J]. *J Immunol*, 2005, 175(10): 6893-6899.
25. Li H, Sun X, LeSage G, et al. beta-arrestin 2 regulates Toll-like receptor 4-mediated apoptotic signalling through glycogen synthase kinase-3β[J]. *Immunology*, 2010, 130(4): 556-563.
26. Okun E, Griffioen KJ, Lathia JD, et al. Toll-like receptors in neurodegeneration[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 59(2): 278-292.
27. Arboleda G, Morales LC, Beníteza B, et al. Regulation of ceramide-induced neuronal death: cell metabolism meets neurodegeneration[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 59(2): 333-346.
28. He Y, Zhou A, Jiang W. Toll-like receptor 4-mediated signaling participates in apoptosis of hippocampal neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(29): 2744-2753.
29. Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(10): 1211-1233.
30. Kolattukudy PE, Niu J. Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 pathway[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 174-189.
31. Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in

- neurodegeneration[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(8): 477-491.
32. Davis RJ. Signal transduction by the JNK Group of MAP kinases[J]. Cell, 2000, 103(2): 239-252.
33. Todd DJ, McHeyzer-Williams LJ, Kowal C, et al. XBP1 governs late events in plasma cell differentiation and is not required for antigen-specific memory B cell development[J]. J Exp Med, 2009, 206(10): 2151-2159.
34. Martin M, Rehani K, Jope S, et al. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3[J]. Nat Immunol, 2005, 6(8): 777-784.
35. Kim S, Joe Y, Kim HJ, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced IRE1alpha activation mediates cross-talk of GSK-3beta and XBP-1 to regulate inflammatory cytokine production[J]. J Immunol, 2015, 194(9): 4498-4506.
36. Pintado C, Macias S, Dominguez-Martin H, et al. Neuroinflammation alters cellular proteostasis by producing endoplasmic reticulum stress, autophagy activation and disrupting ERAD activation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8100.
37. Wilkins HM, Carl SM, Greenlief AC, et al. Bioenergetic dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease: a possible connection[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 311.
38. Wilkins HM, Carl SM, Weber SG, et al. Mitochondrial lysates induce inflammation and Alzheimer's disease-relevant changes in microglial and neuronal cells[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 45(1): 305-318.
39. Di Filippo M, Chiasserini D, Tozzi A, et al. Mitochondria and the link between neuroinflammation and neurodegeneration[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(Suppl 2): S369-S379.
40. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(1): 57-69.
41. Esteras N, Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. Nrf2 activation in the treatment of neurodegenerative diseases a focus on its role in mitochondrial bioenergetics and function[J]. Biol Chem, 2016, 397(5): 383-400.
42. Trudler D, Nash Y, Frenkel D. New insights on Parkinson's disease genes: the link between mitochondria impairment and neuroinflammation[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(10): 1409-1419.
43. Rada P, Rojo AI, Chowdhry S, et al. SCF/ $\beta$ -TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(6): 1121-1133.
44. Nogueira JE, Passaglia P, Mota CMD, et al. Molecular hydrogen reduces acute exercise-induced inflammatory and oxidative stress status[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129: 186-193.
45. Sun D, Shen M, Li J, et al. Cardioprotective effects of tanshinone II pretreatment via kinin B2 receptor-Akt-GSK-3 $\beta$  dependent pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10: 4.
46. David JA, Rifkin WJ, Rabbani PS, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 4826724.
47. Zhang L, Guo Z, Wang Y, et al. The protective effect of kaempferol on heart via the regulation of Nrf2, NF- $\kappa$ B, and PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathways in isoproterenol-induced heart failure in diabetic rats[J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3): 294-309.
48. Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, et al. Arctium lappa root extract prevents lead-induced liver injury by attenuating oxidative stress and inflammation, and activating Akt/GSK-3 $\beta$  signaling[J]. Antioxidants, 2019, 8(12): 582.
49. Alhusaini A, Fadda L, Hasan IH, et al. Hasan curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway[J]. Biomolecules, 2019, 9(11): 703.
50. Nürnberger S, Miller I, Duvigneau JC, et al. Impairment of endoplasmic reticulum in liver as an early consequence of the systemic inflammatory response in rats[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(12): G1373-G1383.
51. Zhou H, Wang H, Ni M, et al. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  promotes liver innate immune activation by restraining AMP-activated protein kinase activation[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 99-109.

**本文引用:** 胡胜, 田绍文, 游咏. 糖原合酶激酶-3 $\beta$ : 神经炎症的潜在重要调节靶点[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(4): 879-884. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.023

**Cite this article as:** HU Sheng, TIAN Shaowen, YOU Yong. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ : A potentially important regulatory target for neuroinflammation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(4): 879-884. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.023