

# FAK在神经系统疾病中的研究进展

赵璐, 杨光路\*

内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

## 摘要

黏着斑激酶(FAK)是一种非受体细胞酪氨酸激酶, 是主要细胞功能的重要参与者, 更是中枢神经系统病理生理过程中一个多功能的核心, 它不仅是参与细胞增殖、存活、迁移和侵袭的关键调节器。在感染性与非感染性神经系统疾病中, FAK信号被异常激活, 通过调控血脑屏障完整性、神经炎症、胶质细胞反应及神经元存活, 发挥着或促进疾病或神经保护的“双面”作用, 多项研究已证实FAK在多种人类恶性肿瘤中上调。本文将系统梳理FAK在中枢神经系统疾病背景下被差异调控的机制, 重点探讨了其对于疾病发生的作用及作为治疗靶点的潜力, 以期对相关领域的研究提供新的理论依据。

## 关键词

黏着斑激酶, 中枢神经系统感染性疾病, 中枢神经系统非感染性疾病

# Research Progress on FAK in Neurological Diseases

Lu Zhao, Guanglu Yang\*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

## Abstract

Focal Adhesion Kinase (FAK) is a non-receptor cell tyrosine kinase that serves as a critical participant in major cellular functions and a multifunctional core in the pathophysiological processes of the Central Nervous System (CNS). It is not only a key regulator involved in cell proliferation, survival, migration, and invasion, but multiple studies have also confirmed the upregulation of FAK in various human malignancies. In both infectious and non-infectious neurological diseases, FAK signaling is abnormally activated, exerting a “dual-faced” role—either promoting disease progression or providing neuroprotection—by regulating Blood-Brain Barrier (BBB) integrity, neuroinflammation,

\*通讯作者。

glial cell responses, and neuronal survival. This article systematically reviews the mechanisms underlying the differential regulation of FAK in the context of CNS diseases, with a focus on its role in disease pathogenesis and its potential as a therapeutic target, aiming to provide new theoretical foundations for research in related fields.

## Keywords

Focal Adhesion Kinase, Central Nervous System Infectious Diseases, Central Nervous System Non-Infectious Diseases

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

黏着斑激酶(Focal Adhesion Kinase, FAK)家族是介导细胞黏附、信号转导与功能调控的核心非受体酪氨酸激酶家族, 其中仅包含两个成员 FAK (由 PTK2 基因编码)与 FAK2 (Pyk2, 由 PTK2B 编码), 二者具有高度同源的结构特征, 约有 45%氨基酸序列相同, 二者相似度高达 65%。它们共同构成了细胞内与细胞外的双重信号调控网络[1]。它们作为关键的信号枢纽, 广泛表达于各种细胞, 通过整合细胞外基质与细胞骨架之间信号, 来调控细胞的黏附、迁移、增殖与存活。

## 2. FAK

FAK 由 1052 个氨基酸组成, 分子量为 125 kD。由三个不同的结构域组成, 包括 N 端的 FERM 结构域、中心激酶结构域和 C 端的 FAT 结构域。N 端 FERM 区域包括 F1、F2 和 F3 三个区域。F1 包含核输出序列, F2 包含核定位序列, 这些序列对 FAK 的核运输非常重要, 它与不同的连接酶相互作用, 诱导转录因子的降解[2]。例如, F1 和 F2 与 p53 相互作用, 诱导 p53 泛素化和降解, 从而促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡[3]。FERM 结构域在激活 FAK 的过程中也发挥着关键作用。例如, 当抑制 FERM 结构域与中心激酶结构域之间 Tyr397 位点的磷酸化过程便可以阻止 FAK 激活[4]。FERM 结构域还有多种蛋白质的结合位点, 例如: 整合素、生长因子受体和 G 蛋白偶联受体, 在相应的生物过程中, 这些蛋白相互作用, 可以引起级联反应并诱导 FAK 激活[5]。中心激酶结构域具有至关重要的催化活性, 它是 FAK 酶活性的主要组成部分, 包含催化位点和 ATP 结合位点, 核输出信号 2 (NES2)位于中央激酶结构域, 除了具有促进核转位功能, 还具有使得转录因子活化的生物活性[6]。C 端主要由 FAT 结构域组成, 在控制 FAK 激活也很重要, FAT 可以通过与 FERM 结构域竞争特定细胞内受体, 结合并诱导去磷酸化, 从而起到抑制 FAK 激活的作用[7]。

FAK 在机体的绝大多数组织和细胞中普遍表达, 是细胞与细胞外基质相联系信号的核心调控分子。在神经元中, 它富集于迁移神经元的前缘、轴突生长锥以及突触区室, 直接调控神经元的迁移、轴突以及突触结构的形成[8] [9]。除此之外, FAK 也普遍表达在中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的非神经元细胞中, 如内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞等, 它们参与构成神经血管单元(Neurovascular Unit, NVU) [10], 共同维护脑内微环境的稳定。FAK 作为整合细胞内外信号的关键枢纽, 维持着细胞黏附、迁移等基础生理过程, 在不同神经系统疾病中都作为核心调控靶点, 发挥不可或缺的作用, 并且在不同的细胞中, 表现为不同作用机制及功能[11] [12]。FAK 作为信号分子具有多功能性, 因为它可以表现出激酶依赖性或非依赖性活性, 尤其是整合素信号激活, 引发经典途径

Tyr397 自磷酸化, 高度磷酸化的 Tyr397 与 Src 家族的激酶 SH2 结构域相互作用, 进而激活下游如 PI3K/AKT、Ras/MAPK 等多条通路[13], 进而参与细胞黏附、迁移、增殖和存活等多种关键细胞活动[14]。

### 3. FAK2

FAK2 (也称 PYK2, 由 PTK2B 基因编码), 是非受体酪氨酸激酶家族(FAK 家族)的另一位核心成员, 同样包含 N 端 FERM 结构域、中央激酶结构域、脯氨酸富集区和 C 端 FAT 结构域; 其主要定位于细胞质和黏着斑, 钙离子浓度的升高和整合素自身酪氨酸残基(如 Tyr402、Tyr579/580)磷酸化是 FAK2 激活的关键标志[15]。FAK2 的表达有组织特异性, 主要集中在神经元、造血细胞、星形胶质细胞中, 参与神经突触的调控、造血细胞的活化以及对于某些特殊应激刺激做出应答反应等生物活动。FAK2 通过自身磷酸化招募下游信号分子, 整合并调控多条关键通路, 如整合素激活后, FAK2 与 FAK 形成异源二聚体, 磷酸化下游 paxillin、Crk、p130Cas 等蛋白, 调控 Rho GTP 酶活性, 最终影响肌动蛋白细胞骨架重排, 从而实现介导细胞黏附、迁移和侵袭的功能[16]。FAK2 还可以被细胞内升高的  $Ca^{2+}$  激活, 通过钙调蛋白结合 FERM 结构域, FAK2 也可以反过来调控  $Ca^{2+}$  通道和钙库释放, 以正反馈的方式参与神经元兴奋性、平滑肌收缩等过程[17]。FAK2 也可以与 PI3K 的 p85 亚基结合, 激活 AKT/mTOR 通路, 抑制凋亡蛋白, 从而促进细胞存活、代谢以及调控肿瘤干细胞活性的维持[18]。

总之, FAK2 通过整合钙信号、细胞因子信号等多条通路, 在神经元、免疫细胞、肿瘤细胞等多种细胞中调控相关的关键生物学过程, 并最终参与中枢神经系统疾病等多类疾病的病理进程, 是我们未来治疗相关疾病的潜在治疗靶点。

## 4. FAK 在中枢神经系统疾病中的作用

### 4.1. 神经系统感染性疾病中的 FAK

中枢神经系统(CNS)受到血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)的保护, 由内皮细胞, 星形胶质细胞, 神经元和周细胞等组成神经血管单元(NVU)组成[19], 但仍然极易受到微生物侵袭, 最迅速致命的感染是急性细菌性脑膜炎(Bacterial Meningitis, BM) [20]。BM 是 CNS 的严重感染性疾病, 主要由肺炎链球菌、大肠杆菌、脑膜炎奈瑟菌等病原体引起[21]。细菌穿过 BBB 引起 BM 的多种机制包括: 穿透细胞作用, 旁细胞运输或作为巨噬细胞内的“特洛伊木马”运入 CNS [22]。

BBB 的完整性是抵御细菌入侵 CNS 的关键, 其病理过程不仅涉及细菌的直接侵袭, 更与宿主细胞, 特别是脑血管内皮细胞和神经胶质细胞等宿主细胞的特异性反应密切相关[23]。研究发现, FAK 在 BM 的致病机制中扮演了多重关键角色, 其异常激活加剧了 BBB 破坏、促进了炎症级联反应和神经损伤[24]。例如: 第一, 大肠杆菌毒力因子(如 FimH)与脑微血管内皮细胞受体结合, 募集内皮细胞整合素并磷酸化 FAK, 启动整合素-FAK 信号, 进而激活下游效应因子, 如桩蛋白(Paxillin)和黏着斑黏附激酶底物(如 Crk-associated substrate, p130Cas) [25]。FAK-p130Cas-Crk 通路通过激活 Rac1 等小 GTP 酶, 引发细胞骨架重组, 导致内皮细胞收缩、紧密连接蛋白内化或降解, 从而增加内皮细胞通透性[26]。第二, FAK 激活还通过促进内皮细胞表达细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)表达, 为中性粒细胞等炎性细胞黏附并穿越 BBB 创造条件[27]。c-Src 作为酪氨酸激酶激活 FAK, 进而发生级联反应激活其他下游通路, 如有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 AKT 通路, Src 还可以诱导 FAK 从整合素中脱离, 从而增加炎性细胞的局部黏附功能[28] [29]。FAK-PI3K-AKT 和 FAK-MAPK 信号通路激活后, 通过对连接蛋白的调控, 促进小胶质细胞向感染部位迁移, 并增强其吞噬功能并加强炎症因子分泌功能。第三, FAK 激活还能通过增强 NF- $\kappa$ B 等转录因子的活性, 通过 FAK/NF- $\kappa$ B 信号途径放大炎症反应, 进而促进相关炎症免疫因子的分泌, 过度的炎症和细菌毒素可导致神经元和胶质细胞凋亡[30]。

总之, FAK 在 BM 中是一个重要的中枢性信号枢纽, 通过整合细菌侵袭、整合素和细胞因子的多重刺激, 广泛参与 BBB 破坏、神经炎症放大及细胞损伤等关键病理环节。靶向 FAK 信号通路, 可能成为减轻 BBB 损伤、控制炎症反应、从而改善 BM 预后的潜在治疗策略。

## 4.2. 阿尔茨海默病中的 FAK

阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)作为全球范围内最常见的进行性神经退行性疾病之一, 其起病过程极为隐匿, 病程进展缓慢且不可逆, 该病的核心症状集中表现为认知功能进行性障碍与记忆力进行性减退, 早期多以近事记忆遗忘为典型表现, 随着疾病的持续进展, 记忆力障碍会逐渐恶化并累及远事记忆, 记忆力障碍多会逐渐恶化, 严重时可出现生活自理能力的严重下降[31]。目前 AD 的病理机制研究已明确两大核心病理特征: 细胞外淀粉样斑块(Amyloid plaques)的异常沉积与细胞内神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFT)的大量形成, 这两种病理改变相互作用, 共同驱动神经元损伤、突触缺失以及大脑皮层萎缩等一系列病理进程[32]。

在神经系统中, FAK 参与突触结构稳定与突触功能调控, 其活性与突触可塑性存在密切的关联。FAK2 敲除小鼠模型, 或利用特异性抑制剂阻断 FAK2 活性后发现, 小鼠海马 CA1 区的 LTP 诱导与维持均出现显著受损, 同时伴随海马依赖的空间学习记忆能力明显下降[33], 这一实验结果进一步从体内层面证实了 FAK 在突触功能调控与认知过程中的核心作用, 为后续探索其在 AD 病理中的作用提供了重要理论依据。

细胞内神经纤维缠结(NFT)主要由过度磷酸化的 tau 蛋白异常聚集形成, tau 蛋白作为一种微管相关蛋白, 正常生理状态下可通过与微管结合, 维持神经元骨架的稳定性[34], 而在 AD 病理状态下, tau 蛋白发生异常过度磷酸化后会脱离微管, 形成可溶性寡聚体并进一步聚合为不溶性的纤维丝, 最终组装成 NFT 结构[35]。大量临床病理研究与动物实验证实, NFT 的形成与分布范围和 AD 患者的认知功能障碍程度呈显著正相关, 是介导 AD 神经退行性变和认知障碍的关键病理因素。在果蝇模型中开展的大规模功能筛选研究过程中, 研究人员发现 FAK 的表达水平与活性状态在 tau 蛋白介导的神经毒性中具有十分重要的调控意义, 当 FAK 功能异常时, tau 蛋白的聚集程度与神经毒性作用均会显著增强[36]。但目前关于 FAK 失调具体通过何种分子机制影响 AD 疾病进展的调控网络仍尚不十分明朗, 仍需更多深入研究予以阐明。

FAK2 作为 FAK 家族的重要成员, 也被称为脯氨酸富集酪氨酸激酶 2 (Proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2), 其基因多态性位点 rs28834970 已通过全基因组关联研究证实是 AD 发生发展的决定性风险因素[37]。免疫组织化学与共定位分析研究发现, FAK2 蛋白与过度磷酸化的 tau 蛋白可共同定位于 AD 患者大脑的病变区域(如海马区、颞叶皮层)及 AD 小鼠模型的脑组织中, 这一现象提示 FAK2 可能通过直接或间接调控 tau 蛋白的磷酸化水平或聚集状态, 参与 AD 的病理进程[38]。

除此之外, Src 家族酪氨酸激酶(Src Family Kinases, SFKs)作为重要的上游调控分子, 可介导 FAK 酪氨酸位点(如 Tyr397 位点)的磷酸化修饰, 激活 FAK 及其下游信号通路[39], 而在 AD 小鼠模型的病程进展过程中, 随着病理损伤的加重, FAK2 的激活水平(即磷酸化 FAK2 的表达量)可能呈现逐渐升高的趋势, 提示其可能参与 AD 病理进展的恶性循环[40]。而且, 有研究提出, 蛋白酪氨酸磷酸酶(Striatal-enriched protein tyrosine phosphatase, STEP)在 AD 患者的脑组织表达水平显著增加, 证实了 STEP 可通过对 FAK2 等关键信号分子进行去磷酸化修饰, 直接抑制细胞存活, 并抑制突触可塑性相关通路的正常功能, 进而加剧 AD 的病理进程。这一发现提示 FAK2-STEP 信号轴可能成为 AD 治疗的重要潜在靶点[41]。

1992 年, Hardy 和 Higgins 首次提出了淀粉样蛋白级联假说(Amyloid cascade hypothesis), 淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)的异常剪切导致 A $\beta$  肽段过度产生, 这些 A $\beta$  肽段容易自我聚集形

成不可溶的淀粉样斑块, 而该病理产物会对大脑特定区域(如海马、内嗅皮层)的神经元产生直接或间接的神经毒性作用, 诱导氧化应激、炎症反应及钙稳态失衡等一系列损伤过程, 最终导致神经元死亡[42], 因此该假说认为淀粉样蛋白的异常产生与聚集是 AD 发病机制的核心启动步骤。

部分研究指出, 在 AD 动物模型中, 纤维状淀粉样  $\beta$  (fibrillar Amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 蛋白诱导的神经元凋亡过程是通过 FAK 激活介导实现的。机制研究表明, FAK 被激活后可通过下游的 ERK1/2 (Extracellular Regulated protein Kinases 1/2) 和 p38-MAPK (p38-Mitogen-Activated Protein Kinase) 信号通路, 调控核因子- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化状态, 进而参与淀粉样蛋白  $\beta$  诱导的神经元凋亡信号传导, 最终导致神经元大量丢失[43]。

近年来, 随着研究的不断深入, FAK2 在淀粉样蛋白  $\beta$  寡聚物 (Amyloid- $\beta$  oligomers, A $\beta$ o) 介导的神经损伤过程中可能发挥关键调控作用, 即 A $\beta$ o 作为 A $\beta$  的可溶性聚集形式, 其可能导致 FAK 活性出现过度激活或抑制, 进而引发突触结构破坏与突触功能丧失, 最终导致记忆障碍的发生[44]; 与此同时, 也有研究显示 FAK2 可能通过激活 PI3K/AKT 通路增强神经元存活, 或活化 caspase 家族蛋白酶进而抑制 A $\beta$  诱导的凋亡通路, 从而发挥着保护神经元免受 A $\beta$  介导的神经毒性损伤的作用[45] FAK 在 AD 中表现出的这种双重作用, 其核心可能与以下机制相关: 第一, 胞质中的 FAK 主要通过激酶活性介导促凋亡信号, 当 A $\beta$  诱导 FAK 在胞质中过度激活时, 可通过 ERK1/2/p38-MAPK 通路启动神经元凋亡程序[43]; 而核内 FAK 则主要发挥非激酶依赖的保护功能, 核定位的 FAK 可与转录因子 CREB 结合, 促进 BDNF 等神经营养因子的表达, 维持突触可塑性[46]。第二, 激酶活性依赖的 FAK 通过磷酸化下游底物(如 paxillin、ERK)参与细胞凋亡和炎症调控; 而非激酶功能的 FAK 可通过脚手架作用稳定微管结构, 抑制 tau 蛋白过度磷酸化[14]。第三, 神经元中的 FAK 以保护功能为主, 通过调控突触可塑性维持认知功能[33]; 而小胶质细胞中的 FAK 激活则主要介导促炎反应, 小胶质细胞表面的整合素受体与 A $\beta$  结合后, 可激活 FAK-SFK 复合物, 促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放, 加剧神经炎症和血脑屏障破坏[47]。

### 4.3. 胶质母细胞瘤中的 FAK

恶性胶质母细胞瘤 (Glioblastoma Multiforme, GBM) 作为 CNS 中最常见且极具侵袭性的原发性恶性肿瘤, 其生物学行为以高度侵袭性、快速增殖能力和极强的治疗抵抗性为典型特征, 预后极差, 是临床治疗的巨大挑战[48]。GBM 的复杂病理特征相互交织, BBB 的结构遭到破坏, 导致肿瘤微环境紊乱, 肿瘤细胞具备极强的侵袭迁移能力, 并持续激活的神经炎症反应, 为肿瘤生长提供了微环境, 而异常活跃的血管生成, 则为肿瘤快速增殖提供了必要的营养与氧气支持[49]。

大量基础与临床研究表明, FAK 在 GBM 的恶性进展过程中扮演着核心调控角色。FAK 可与 Src 家族激酶形成稳定的二元复合物, 该复合物通过特异性激活下游 PI3K/AKT 信号通路, 直接抑制凋亡相关蛋白的活性, 阻断肿瘤细胞的内源性凋亡通路[49]; 同时, 该复合物还能通过启动 MAPK/ERK 信号级联反应, 持续促进 GBM 细胞的增殖周期进程与细胞迁移能力, 从而维持肿瘤细胞的恶性增殖表型, 为肿瘤的快速生长与扩散提供了关键分子基础[50]。此外, FAK 可通过与细胞膜上的整合素受体相互作用, 激活下游 Rho GTP 酶家族分子(如 RhoA、Rac1), 调控细胞骨架重排与伪足形成, 显著增强 GBM 细胞的侵袭和迁移能力, 使其能够突破 BBB, 实现浸润性生长, 因此, FAK 被认为是 GBM 肿瘤浸润性生长的关键驱动因子。

在肿瘤血管生成角度来讲, FAK 在 GBM 的肿瘤相关血管内皮细胞中高表达, 通过激活内皮细胞迁移的信号通路, 促进内皮细胞增殖、迁移及管腔形成, 加速肿瘤新生血管网络的形成, 为肿瘤生长提供营养支持, 并作为代谢废物的排出通道。GBM 肿瘤细胞还可主动释放多种炎症因子与蛋白酶(如基质金属蛋白酶)直接破坏 BBB 的完整性, 而 FAK 在受损 BBB 区域的肿瘤细胞与内皮细胞中会出现异常富集,

通过磷酸化下游黏着斑蛋白(如 paxillin), 进一步破坏内皮细胞间的紧密连接结构, 显著增加 BBB 的通透性, 不仅为外周免疫细胞向肿瘤微环境浸润创造了条件, 更促进了肿瘤细胞向 CNS 其他区域的扩散与转移[51]。

研究发现, CREB3 等上游调控分子可通过特异性调控 FAK Tyr397 位点的磷酸化水平进而激活 FAK, 通过 RNA 干扰技术敲低 CREB3 的表达后, GBM 细胞中 FAK 的磷酸化水平显著下调, 同时肿瘤细胞的增殖能力与侵袭潜能受到明显抑制, 这一发现提示 CREB3/FAK 信号通路可作为 GBM 联合靶向治疗的潜在方向[52]; 另外, GSK2256098 作为一种强效、高选择性的 FAK 抑制剂, 已在临床前研究中证实可有效阻断 FAK 的激酶活性, 抑制 GBM 细胞的增殖、侵袭与血管生成, 为 FAK 靶向治疗 GBM 提供了重要的临床转化依据[53]。总之, 未来研究中靶向 FAK 可能对于 GBM 的临床诊疗提供了新的治疗方案。

#### 4.4. 缺血性脑卒中中的 FAK

缺血性脑卒中是中枢神经系统最常见的急性血管性疾病, 约占所有脑卒中类型的 80%以上, 其核心病理机制为脑动脉阻塞, 导致脑血流灌注突然中断, 引发脑组织急性缺血缺氧、BBB 结构破坏以及级联炎症反应, 最终导致神经元不可逆损伤、胶质细胞异常活化和神经功能永久性缺损, 给患者家庭和社会带来沉重负担[54]。

缺血性脑卒中发生后, FAK 在脑卒中的病理进程中同样发挥了关键调控作用, 随着 BBB 完整性被破坏, 血液中的多种蛋白随之渗漏至脑组织微环境中, 其中玻连蛋白(Vitronectin, VTN)是脑卒中损伤程度的关键分子[55]。在缺血性脑卒中模型中, 渗漏至脑组织的 VTN 可特异性结合整合素受体, 进而激活细胞内 FAK 信号, 启动下游炎症信号通路的级联反应, 最终导致促炎因子白细胞介素-6 (IL-6)的大量分泌, 研究数据显示, 约 72%的女性脑卒中急性期 IL-6 水平升高由星形胶质细胞来源的 FAK 信号调控, 进一步加剧脑组织的细胞毒性炎症反应, 扩大缺血梗死体积, 并引发运动功能障碍等神经功能缺损[56] [57]。

脑卒中后 FAK 的激活主要依赖 VTN-整合素-FAK 信号轴, 其中 VTN 作为上游启动分子, 与结合整合素受体(如  $\alpha v\beta 3$  亚型)和尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)形成三聚体复合物[58], 从而特异性使得 FAK 自身 Tyr397 位点的磷酸化, 进而启动下游信号级联反应, 直接调控 IL-6 等促炎因子的表达, 进而促进小胶质细胞/巨噬细胞的活化与浸润, 加剧脑组织炎症浸润和缺血性损伤[59]。此外, FAK 信号还可调控星形胶质细胞的反应性活化进程, 影响 BBB 的稳定性以及神经微环境的稳态平衡, 进一步参与脑卒中后的组织损伤病理进程[60]。

与 AD 中 FAK 的双重作用不同, 缺血性脑卒中中 FAK 主要表现为促损伤效应, 但在特定条件下也存在潜在保护作用, 其机制差异可能是由于, 在脑卒中急性期, FAK 主要定位于星形胶质细胞和小胶质细胞的胞质中, 通过激酶活性激活炎症信号通路[57]; 而在缺血再灌注后期, 部分 FAK 会转移至神经元细胞核内, 通过非激酶依赖方式与 DNA 修复相关蛋白(如 PARP1)结合, 促进神经元 DNA 损伤修复, 减少细胞凋亡[61]。

研究已证实, FAK 抑制剂特异性抑制 Tyr397 位点自身磷酸化, 从而有效阻断 VTN-FAK-IL-6 通路的异常活化, 维持神经保护效应, 为脑卒中的靶向治疗提供了重要的实验依据与药物开发方向[62]; 另有研究表明, 通过基因敲除技术实现星形胶质细胞特异性 FAK 基因敲除后, 女性脑卒中模型的梗死体积可减少 80%, 这一结果进一步验证了靶向星形胶质细胞 FAK 的治疗潜力, 为开发细胞特异性 FAK 抑制剂提供了明确的研究方向。

#### 4.5. 其他神经系统疾病中的 FAK

FAK 作为调控细胞信号传导的关键分子枢纽, 除了参与上述细菌性脑膜炎、阿尔茨海默症、胶质细

胞瘤与缺血性脑卒中等常见神经系统疾病的病理进程外, 越来越多的研究证据表明, 其功能异常或信号通路失调还与多种其他神经系统疾病的发生发展密切相关。

已有研究指出, 在精神分裂症(Schizophrenia, SCZ)患者的嗅觉神经球黏膜组织中, FAK 信号通路相关基因的表达显著失调, 可能通过这些分子层面的异常, 影响神经细胞的黏附、迁移及信号传递, 进而参与 SCZ 的病理机制, 为理解该疾病的神经生物学基础提供了新的分子视角[15]。在自闭症(Autism Spectrum Disorder, ASD)患者的外周血淋巴细胞中, FAK 的蛋白表达水平明显减弱, 而淋巴细胞作为机体免疫功能与细胞信号调控的重要载体, 其 FAK 表达不足, 直接导致细胞在迁移能力、黏附功能及增殖活性方面表现出明显缺陷, 这种细胞功能异常可能间接影响 CNS 的发育与稳态, 进而参与 ASD 的发病过程[63]。在帕金森病(Parkinson's Disease, PD)的病理研究中, FAK 的异常激活被认为可能与  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)异常聚集密切相关。 $\alpha$ -突触核蛋白的错误折叠与聚集是 PD 的核心病理特征, 其形成的路易小体可导致神经元突触功能障碍和细胞骨架结构紊乱, 而 FAK 作为调控细胞骨架动态与突触功能的关键分子, FAK 的活化可能通过加剧这一系列病理改变, 促进 PD 的神经退行性进程[64]。此外, 在多发性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)及其动物模型中, FAK 在 CNS 的免疫细胞的激活与迁移过程中扮演着关键调控角色。这些免疫细胞的异常活化与浸润, 是 MS 脱髓鞘病变的重要驱动因素, 而 FAK 通过调控免疫细胞的黏附与迁移能力, 可能进一步加剧中枢神经系统的炎症反应与脱髓鞘损伤, 推动疾病进展[65]。

这些跨疾病的关联研究提示, FAK 可能作为一个共同的分子枢纽, 在更多神经病理状态下, 通过整合细胞应激信号、调控炎症反应通路及参与组织微环境重构, 介导不同类型神经系统疾病的病理进程。这一发现不仅拓展了对 FAK 生物学功能的认知, 更为开发针对多种神经系统疾病的广谱性靶向干预策略提供了重要的理论依据与潜在方向。

## 5. 总结与展望

总之, FAK 及其同源物 FAK2 在神经系统的发育、稳态维持及疾病发生发展中发挥着复杂的作用。本文综述了 FAK/FAK2 在细菌性脑膜炎、阿尔茨海默症、胶质细胞瘤及缺血性脑卒中等重大神经系统疾病中的研究进展, 并提示其在精神分裂症、自闭症、多发性硬化等其他神经病理过程中也存在潜在影响。尽管疾病类型各异, 提示靶向 FAK 可能是一种广谱的策略, 用以干预多种神经系统疾病共有的病理基础。目前, FAK 抑制剂在肿瘤模型中的成功, 以及在脑卒中、神经退行性疾病模型中展现出的神经保护或抗炎效果, 已初步验证了其治疗潜力。

总之, 随着对 FAK 的不断研究, 我们逐步认识到它的重要性。当出现中枢神经系统炎症等病理状况时, FAK 功能异常可能会加快疾病进展。目前人们对 FAK 在中枢神经系统感染性疾病中的认识还不足, 需要继续深入研究。随着研究的不断深入, 针对这一信号节点的干预策略有望为多种难治性神经系统疾病带来新的突破。

## 参考文献

- [1] Girault, J.A., Costa, A., Derkinderen, P., Studler, J. and Toutant, M. (1999) FAK and PYK2/CAKbeta in the Nervous System: A Link between Neuronal Activity, Plasticity and Survival? *Trends in Neurosciences*, **22**, 257-263. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01358-7](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01358-7)
- [2] Ossovskaya, V., Lim, S., Ota, N., Schlaepfer, D.D. and Ilic, D. (2008) FAK Nuclear Export Signal Sequences. *FEBS Letters*, **582**, 2402-2406. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.06.004>
- [3] Zhou, J., Yi, Q. and Tang, L. (2019) The Roles of Nuclear Focal Adhesion Kinase (FAK) on Cancer: A Focused Review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1265-1>
- [4] Cooper, J. and Giancotti, F.G. (2019) Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*, **35**, 347-367. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.007>

- [5] Sun, X., Meng, L., Qiao, W., Yang, R., Gao, Q., Peng, Y., *et al.* (2019) Vascular Endothelial Growth Factor A/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Axis Promotes Human Dental Pulp Stem Cell Migration via the FAK/PI3K/Akt and P38 MAPK Signalling Pathways. *International Endodontic Journal*, **52**, 1691-1703. <https://doi.org/10.1111/iej.13179>
- [6] Mousson, A., Sick, E., Carl, P., Dujardin, D., De Mey, J. and Rondé, P. (2018) Targeting Focal Adhesion Kinase Using Inhibitors of Protein-Protein Interactions. *Cancers*, **10**, Article No. 278. <https://doi.org/10.3390/cancers10090278>
- [7] Brami-Cherrier, K., Gervasi, N., Arsenieva, D., Walkiewicz, K., Boutterin, M., Ortega, A., *et al.* (2014) FAK Dimerization Controls Its Kinase-Dependent Functions at Focal Adhesions. *The EMBO Journal*, **33**, 356-370. <https://doi.org/10.1002/embj.201386399>
- [8] Valiente, M., Cicceri, G., Rico, B. and Marín, O. (2011) Focal Adhesion Kinase Modulates Radial Glia-Dependent Neuronal Migration through Connexin-26. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 11678-11691. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2678-11.2011>
- [9] Davis-Lunn, M., Goult, B.T. and Andrews, M.R. (2023) Clutching at Guidance Cues: The Integrin-FAK Axis Steers Axon Outgrowth. *Biology*, **12**, Article No. 954. <https://doi.org/10.3390/biology12070954>
- [10] Zhang, J., Li, W., Wang, W., Chen, Q., Xu, Z., Deng, M., *et al.* (2023) Dual Roles of FAK in Tumor Angiogenesis: A Review Focused on Pericyte Fak. *European Journal of Pharmacology*, **947**, Article ID: 175694. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175694>
- [11] Zhang, N., Zhu, H., Huang, W., Wen, X., Xie, X., Jiang, X., *et al.* (2022) Unraveling the Structures, Functions and Mechanisms of Epithelial Membrane Protein Family in Human Cancers. *Experimental Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00321-x>
- [12] Tan, X., Yan, Y., Song, B., Zhu, S., Mei, Q. and Wu, K. (2023) Focal Adhesion Kinase: From Biological Functions to Therapeutic Strategies. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00446-7>
- [13] Vitillo, L. and Kimber, S.J. (2017) Integrin and FAK Regulation of Human Pluripotent Stem Cells. *Current Stem Cell Reports*, **3**, 358-365. <https://doi.org/10.1007/s40778-017-0100-x>
- [14] Yang, M., Xiang, H. and Luo, G. (2024) Targeting Focal Adhesion Kinase (FAK) for Cancer Therapy: FAK Inhibitors, Fak-Based Dual-Target Inhibitors and PROTAC Degraders. *Biochemical Pharmacology*, **224**, Article ID: 116246. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116246>
- [15] de Pins, B., Mendes, T., Giralt, A. and Girault, J. (2021) The Non-Receptor Tyrosine Kinase Pyk2 in Brain Function and Neurological and Psychiatric Diseases. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, **13**, Article ID: 749001. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.749001>
- [16] Wu, Z., Jiao, M., Shu, C., Zhang, S., Wang, J., Pu, J., *et al.* (2024) Integrin  $\alpha V\beta 1$ -Activated PYK2 Promotes the Progression of Non-Small-Cell Lung Cancer via the STAT3-VGF Axis. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01639-1>
- [17] Gil-Henn, H., Girault, J. and Lev, S. (2024) PYK2, a Hub of Signaling Networks in Breast Cancer Progression. *Trends in Cell Biology*, **34**, 312-326. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.07.006>
- [18] Lim, Y., Lim, S., Tomar, A., Gardel, M., Bernard-Trifilo, J.A., Chen, X.L., *et al.* (2008) Pyk2 and FAK Connections to p190Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor Regulate RhoA Activity, Focal Adhesion Formation, and Cell Motility. *The Journal of Cell Biology*, **180**, 187-203. <https://doi.org/10.1083/jcb.200708194>
- [19] Sweeney, M.D., Ayyadurai, S. and Zlokovic, B.V. (2016) Pericytes of the Neurovascular Unit: Key Functions and Signaling Pathways. *Nature Neuroscience*, **19**, 771-783. <https://doi.org/10.1038/nn.4288>
- [20] Wall, E.C., Chan, J.M., Gil, E. and Heyderman, R.S. (2021) Acute Bacterial Meningitis. *Current Opinion in Neurology*, **34**, 386-395. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000934>
- [21] Nhu, N.T.K., Phan, M., Hancock, S.J., Peters, K.M., Alvarez-Fraga, L., Forde, B.M., *et al.* (2024) High-Risk *Escherichia coli* Clones That Cause Neonatal Meningitis and Association with Recrudescence Infection. *eLife*, **12**, RP91853. <https://doi.org/10.7554/elife.91853>
- [22] Doran, K.S., Fulde, M., Gratz, N., Kim, B.J., Nau, R., Prasadarao, N., *et al.* (2016) Host-Pathogen Interactions in Bacterial Meningitis. *Acta Neuropathologica*, **131**, 185-209. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1531-z>
- [23] Galea, I. (2021) The Blood-Brain Barrier in Systemic Infection and Inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 2489-2501. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00757-x>
- [24] Hasbun, R. (2023) Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*, **329**, 515.
- [25] Kleinschmidt, E.G. and Schlaepfer, D.D. (2017) Focal Adhesion Kinase Signaling in Unexpected Places. *Current Opinion in Cell Biology*, **45**, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.01.003>
- [26] Farhadi, P. and Park, T. (2025) The p130Cas-Crk/CrkL Axis: A Therapeutic Target for Invasive Cancers Unveiled by

- Collaboration among p130Cas, Crk, and CrkL. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 4017. <https://doi.org/10.3390/ijms26094017>
- [27] Gil, E., Venturini, C., Stirling, D., Turner, C., Tezera, L.B., Ercoli, G., *et al.* (2022) Pericyte Derived Chemokines Amplify Neutrophil Recruitment across the Cerebrovascular Endothelial Barrier. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 935798. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.935798>
- [28] Katoh, K. (2024) Signal Transduction Mechanisms of Focal Adhesions: Src and FAK-Mediated Cell Response. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **29**, Article No. 392. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2911392>
- [29] Gerber-Tichet, E., Blanchet, F.P., Majzoub, K. and Kremer, E.J. (2025) Toll-Like Receptor 4—A Multifunctional Virus Recognition Receptor. *Trends in Microbiology*, **33**, 34-47. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2024.07.001>
- [30] Anilkumar, S. and Wright-Jin, E. (2024) NF- $\kappa$ B as an Inducible Regulator of Inflammation in the Central Nervous System. *Cells*, **13**, Article No. 485. <https://doi.org/10.3390/cells13060485>
- [31] Bivona, G., Iemmolo, M., Agnello, L., Lo Sasso, B., Gambino, C.M., Giglio, R.V., *et al.* (2023) Microglial Activation and Priming in Alzheimer's Disease: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 884. <https://doi.org/10.3390/ijms24010884>
- [32] 许敏慧, 周艺铭, 苏燕, 等. 小胶质细胞脂质代谢在阿尔茨海默病中的作用[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(11): 1168-1172.
- [33] Lewis, J., Dickson, D.W., Lin, W., Chisholm, L., Corral, A., Jones, G., *et al.* (2001) Enhanced Neurofibrillary Degeneration in Transgenic Mice Expressing Mutant Tau and APP. *Science*, **293**, 1487-1491. <https://doi.org/10.1126/science.1058189>
- [34] Iijima-Ando, K., Sekiya, M., Maruko-Otake, A., Ohtake, Y., Suzuki, E., Lu, B., *et al.* (2012) Loss of Axonal Mitochondria Promotes Tau-Mediated Neurodegeneration and Alzheimer's Disease-Related Tau Phosphorylation via PAR-1. *PLOS Genetics*, **8**, e1002918. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002918>
- [35] Ising, C., Venegas, C., Zhang, S., Scheiblich, H., Schmidt, S.V., Vieira-Saecker, A., *et al.* (2019) NLRP3 Inflammasome Activation Drives Tau Pathology. *Nature*, **575**, 669-673. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1769-z>
- [36] Sekiya, M., Wang, M., Fujisaki, N., Sakakibara, Y., Quan, X., Ehrlich, M.E., *et al.* (2018) Integrated Biology Approach Reveals Molecular and Pathological Interactions among Alzheimer's A $\beta$ 42, Tau, TREM2, and TYROBP in Drosophila Models. *Genome Medicine*, **10**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0530-9>
- [37] Lambert, J.C., Ibrahim-Verbaas, C.A., Harold, D., *et al.* (2013) Meta-Analysis of 74,046 Individuals Identifies 11 New Susceptibility Loci for Alzheimer's Disease. *Nature Genetics*, **45**, 1452-1458.
- [38] Dourlen, P., Fernandez-Gomez, F.J., Dupont, C., Grenier-Boley, B., Bellenguez, C., Obriot, H., *et al.* (2016) Functional Screening of Alzheimer Risk Loci Identifies PTK2B as an *in Vivo* Modulator and Early Marker of Tau Pathology. *Molecular Psychiatry*, **22**, 874-883. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.59>
- [39] Higa-Nakamine, S., Okitsu-Sakurayama, S., Kina, S. and Yamamoto, H. (2020) Fyn-Mediated Phosphorylation of Pyk2 Promotes Its Activation and Dissociation Downstream of Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor. *The FEBS Journal*, **287**, 3551-3564. <https://doi.org/10.1111/febs.15231>
- [40] Kaufman, A.C., Salazar, S.V., Haas, L.T., Yang, J., Kostylev, M.A., Jeng, A.T., *et al.* (2015) Fyn Inhibition Rescues Established Memory and Synapse Loss in Alzheimer Mice. *Annals of Neurology*, **77**, 953-971. <https://doi.org/10.1002/ana.24394>
- [41] Kumar, R., Tiwari, V. and Dey, S. (2022) Role of Proline-Rich Tyrosine Kinase 2 (Pyk2) in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *European Journal of Neuroscience*, **56**, 5442-5452. <https://doi.org/10.1111/ejn.15569>
- [42] Hardy, J.A. and Higgins, G.A. (1992) Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, **256**, 184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- [43] Wang, X., Chen, Q. and Xing, D. (2012) Focal Adhesion Kinase Activates NF- $\kappa$ B via the ERK1/2 and p38MAPK Pathways in Amyloid- $\beta$ 25-35-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, **32**, 77-94. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120526>
- [44] Lee, S., Salazar, S.V., Cox, T.O. and Strittmatter, S.M. (2019) Pyk2 Signaling through Graf1 and RhoA GTPase Is Required for Amyloid- $\beta$  Oligomer-Triggered Synapse Loss. *The Journal of Neuroscience*, **39**, 1910-1929. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2983-18.2018>
- [45] Kilinc, D., Vreulx, A., Mendes, T., Flaig, A., Marques-Coelho, D., Verschoore, M., *et al.* (2020) Pyk2 Overexpression in Postsynaptic Neurons Blocks Amyloid  $\beta$ 1-42-Induced Synaptotoxicity in Microfluidic Co-Cultures. *Brain Communications*, **2**, fcaal139. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaal139>
- [46] Ahmed, S., Kwatra, M., Gawali, B., Panda, S.R. and Naidu, V.G.M. (2020) Potential Role of TrkB Agonist in Neuronal Survival by Promoting CREB/BDNF and PI3K/Akt Signaling *in Vitro* and *in Vivo* Model of 3-Nitropropionic Acid (3-NP)-Induced Neuronal Death. *Apoptosis*, **26**, 52-70. <https://doi.org/10.1007/s10495-020-01645-x>

- [47] Biswas, K. (2023) Microglia Mediated Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases: A Review on the Cell Signaling Pathways Involved in Microglial Activation. *Journal of Neuroimmunology*, **383**, Article ID: 578180. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578180>
- [48] Thakur, A., Faujdar, C., Sharma, R., Sharma, S., Malik, B., Nepali, K., *et al.* (2022) Glioblastoma: Current Status, Emerging Targets, and Recent Advances. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 8596-8685. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01946>
- [49] Pouyan, A., Ghorbanlo, M., Eslami, M., Jahanshahi, M., Ziaei, E., Salami, A., *et al.* (2025) Glioblastoma Multiforme: Insights into Pathogenesis, Key Signaling Pathways, and Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02267-0>
- [50] Li, B., Li, Y., Tomkiewicz-Raulet, C., Dao, P., Lietha, D., Yen-Pon, E., *et al.* (2020) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Covalent Inhibitors of Focal Adhesion Kinase (FAK) against Human Malignant Glioblastoma. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 12707-12724. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01059>
- [51] Brown, N.F., Williams, M., Arkenau, H., Fleming, R.A., Tolson, J., Yan, L., *et al.* (2018) A Study of the Focal Adhesion Kinase Inhibitor GSK2256098 in Patients with Recurrent Glioblastoma with Evaluation of Tumor Penetration of [11C]GSK2256098. *Neuro-Oncology*, **20**, 1634-1642. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov078>
- [52] Sharma, R. and Lee, K. (2025) Advances in Treatments for Acute Ischemic Stroke. *BMJ*, **389**, e076161. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076161>
- [53] Brastianos, P.K., Twohy, E.L., Gerstner, E.R., *et al.* (2023) Alliance A071401: Phase II Trial of Focal Adhesion Kinase Inhibition in Meningiomas with Somatic NF2 Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 618-628.
- [54] Zhang, Y.W., Hu, Y.X., Chu, L.Z., *et al.* (2023) Knockdown of CREB3 Inhibits Proliferation, Migration, and Invasion of Glioma Cells by Decreasing Phosphorylated FAK (Tyr397) Expression. *Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition)*, **17**, 202-209.
- [55] Lyden, P., Buchan, A., Boltze, J., Fisher, M., Ansari, S., Broderick, J.P., *et al.* (2021) Top Priorities for Cerebroprotective Studies—A Paradigm Shift: Report from STAIR XI. *Stroke*, **52**, 3063-3071. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034947>
- [56] Jia, C., Keasey, M.P., Malone, H.M., Lovins, C. and Hagg, T. (2020) Vitronectin Mitigates Stroke-Increased Neurogenesis Only in Female Mice and through FAK-Regulated IL-6. *Experimental Neurology*, **323**, Article ID: 113088. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113088>
- [57] Erta, M., Giralt, M., Jiménez, S., Molinero, A., Comes, G. and Hidalgo, J. (2016) Astrocytic IL-6 Influences the Clinical Symptoms of EAE in Mice. *Brain Sciences*, **6**, Article No. 15. <https://doi.org/10.3390/brainsci6020015>
- [58] Takada, Y., Ye, X. and Simon, S. (2007) The Integrins. *Genome Biology*, **8**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-5-215>
- [59] Kerr, N., Dietrich, D.W., Bramlett, H.M. and Raval, A.P. (2019) Sexually Dimorphic Microglia and Ischemic Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **25**, 1308-1317. <https://doi.org/10.1111/cns.13267>
- [60] Zhao, R., Zhou, X., Zhao, Z., Liu, W., Lv, M., Zhang, Z., *et al.* (2024) Farrerol Alleviates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neuronal Survival and Reducing Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, **61**, 7239-7255. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04031-9>
- [61] Jia, C., Lovins, C., Malone, H.M., Keasey, M.P. and Hagg, T. (2022) Female-Specific Neuroprotection after Ischemic Stroke by Vitronectin-Focal Adhesion Kinase Inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **42**, 1961-1974. <https://doi.org/10.1177/0271678x221107871>
- [62] Golubovskaya, V.M., Nyberg, C., Zheng, M., Kweh, F., Magis, A., Ostrov, D., *et al.* (2008) A Small Molecule Inhibitor, 1,2,4,5-Benzenetetraamine Tetrahydrochloride, Targeting the Y397 Site of Focal Adhesion Kinase Decreases Tumor Growth. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 7405-7416. <https://doi.org/10.1021/jm800483v>
- [63] Dong, B., Chang, M., Liu, J., Li, K., Xiao, H., Wu, S., *et al.* (2025) Changes in Peripheral Immune Cell Phenotypes and Their Roles in Autism: Insights from Clinical and Animal Model Studies. *Molecular Psychiatry*, **31**, 1111-1120. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03349-7>
- [64] Xiang, H., Zhang, J., Lin, C., Zhang, L., Liu, B. and Ouyang, L. (2020) Targeting Autophagy-Related Protein Kinases for Potential Therapeutic Purpose. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 569-581. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.10.003>
- [65] Reich, D.S., Arnold, D.L., Vermersch, P., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Tolebrutinib, an Oral Brain-Penetrant BTK Inhibitor, in Relapsing Multiple Sclerosis: A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **20**, 729-738.