

贺晨菲,马驰远,冉春龙,等. 基于调控 AMPK 信号通路的中药治疗脑缺血再灌注损伤药理机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 127-136.

He CF, Ma CY, Ran CL, et al. Research progress on the AMPK signaling pathway-based pharmacological mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 127-136.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.015

基于调控 AMPK 信号通路的中药治疗脑缺血再灌注损伤药理机制研究进展

贺晨菲^{1,2}, 马驰远¹, 冉春龙¹, 程豪格^{1,2}, 张 数^{1,2}, 王森雨^{1,2}, 宇翰林^{1,2}, 刘向哲^{1*}

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心,郑州 450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450046)

【摘要】 脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)指脑血管缺血后血液再次恢复供应,导致脑组织进一步的损伤和功能障碍。目前,现代医学在 CIRI 的防治中取得了一定的进展,但仍然面临一些挑战和局限性。因此,寻找有效的干预措施来防治 CIRI 具有重要的临床价值。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及其下游蛋白是治疗 CIRI 的重要靶点,在细胞能量稳态调节中起着关键作用。中药具有多靶点、多途径和多效应的特点,可以激活 AMPK 信号通路级联反应,通过调节细胞自噬、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等来治疗 CIRI,并取得一定成果。故文章总结了 AMPK 相关信号通路的结构与机制,详述其与 CIRI 的关系,并对中医药调控 AMPK 信号通路防治 CIRI 的研究现状进行系统性总结,以期对 CIRI 的中医防治及新药研发提供新的思路。

【关键词】 中药;AMPK 信号通路;脑缺血再灌注损伤;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0127-10

Research progress on the AMPK signaling pathway-based pharmacological mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury

HE Chenfei^{1,2}, MA Chiyuan¹, RAN Chunlong¹, CHENG Haoge^{1,2}, ZHANG Shu^{1,2}, WANG Senyu^{1,2},
YU Hanlin^{1,2}, LIU Xiangzhe^{1*}

(1. Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. Henan University of Traditional Chinese Medicine First Clinical Medical College, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) refers to the recovery of blood supply after cerebral ischemia, which leads to further damage and the dysfunction of brain tissue. Modern medicine has made some progress in the prevention and treatment of CIRI, but it still faces some challenges and limitations. Therefore, it is of great clinical value to find effective interventions to prevent and treat CIRI. AMP-activated protein kinase (AMPK) and its downstream proteins are important targets for the treatment of CIRI and play key roles in the regulation of cellular energy homeostasis. Traditional Chinese medicine for CIRI has multi-target and multi-pathway activities and multiple effects. It can activate a cascade of reactions in the AMPK signaling pathway and can be used to treat CIRI by regulating autophagy, oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis, and has achieved certain result. Therefore, this paper summarizes the

【基金项目】河南省科技攻关项目(242102311277);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]8号);河南省中医药科学研究专项课题(2023ZXZX1077)。

【作者简介】贺晨菲(1998—),女,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管病研究。E-mail:hechenfei163@163.com

【通信作者】刘向哲(1966—),男,主任医师,教授,博士,博士生导师,研究方向:中医药防治脑血管病研究。

E-mail:liuxiangzhe@163.com

structure and mechanisms of the AMPK-related signaling pathway, elaborates on its relationship with CIRI, and systematically summarizes the research status of traditional Chinese medicine's ability to regulate the AMPK signaling pathway in the prevention and treatment of CIRI. This paper aims to provide new ideas for the prevention and treatment of CIRI using traditional Chinese medicine and the development of new drugs.

[Keywords] traditional Chinese medicine; AMPK signaling pathway; cerebral ischemia-reperfusion injury; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路在细胞能量稳态调节中起到关键作用, 与脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI) 神经元细胞凋亡、自噬和线粒体稳态关系密切, 是治疗 CIRI 的重要靶点。AMPK 是一种异源三聚体复合物, 由 α -催化亚基、 β -调节亚基以及 γ -调节亚基组成^[1]。哺乳动物分别由不同的基因表达两种亚型的 α -亚基 ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$) 和 β -亚基 ($\beta 1$ 、 $\beta 2$), 三种亚型的 γ -亚基 ($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$), 每个亚基的所有亚型以 1:1:1 的异源三聚体比率相互作用, 产生 12 种组合^[2]。在应激、饥饿、缺氧等情况下, 腺苷酸 (adenosine monophosphate, AMP)/三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 比例变化激活 AMPK, 使 ATP 分解增加合成减少, 维持机体能量平衡。另外, AMPK 复合物的上游激酶肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 和 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 2 (Ca^{2+} /calmodulin-dependent

protein kinase 2, CaMKK2) 也可以激活 AMPK^[3]。AMPK 被激活后, 可以调控上下游信号通路, 改善缺血缺氧脑组织的物质能量代谢, 减轻 CIRI (见图 1)。中药具有多成分、多途径、多靶点的作用, 越来越多的中药单体、复方被证明可通过调控 AMPK 信号通路治疗 CIRI, 但尚缺乏系统的总结归纳。因此, 笔者对中医药调控 AMPK 信号通路防治 CIRI 进行梳理归纳, 以期对中医药治疗 CIRI 提供有利的医学证据, 指导临床治疗, 并为新药研发提供参考。

1 中药通过调节 AMPK 信号通路调节细胞自噬治疗 CIRI

细胞自噬通过溶酶体降解途径去除细胞内受损的细胞质, 使细胞能够在外源性能量供应不足时回收其自身的能量材料维持细胞内稳态^[4]。研究表明, 自噬能在 CIRI 中被激活, 且具有双向调节的作用, 适当的自噬可以修复受损的神经元, 而过度的自噬可导致神经元凋亡^[5]。UNC-51 样激酶 1

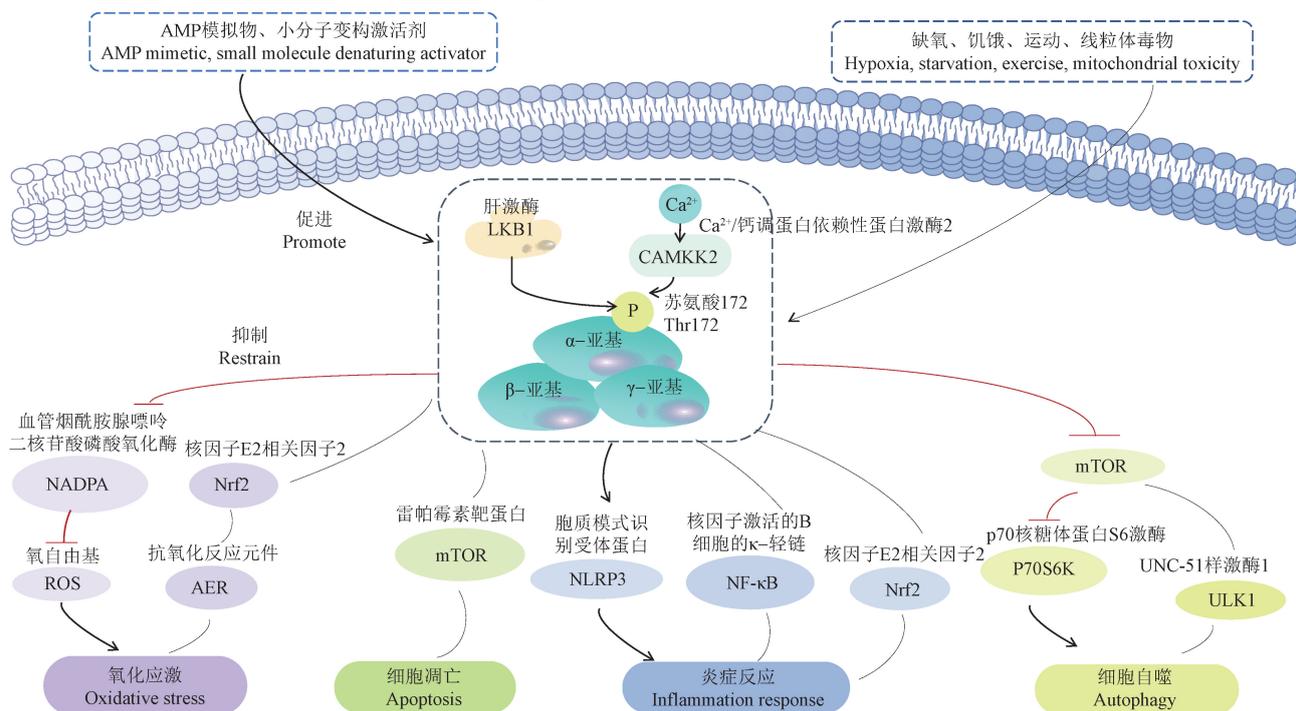


图 1 AMPK 信号通路机制图

Figure 1 Mechanism diagram of AMPK signaling pathway

(ULK-51-like kinase 1, ULK1) 复合物是体内连接上游营养或能量感受器哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 AMPK 与下游自噬体形成的桥梁。CIRI 促进 AMPK 活化, 催化 ULK1 的丝氨酸磷酸化, 进而启动自噬, 满足细胞的能量供给^[6-7]。

1.1 中药调节 AMPK 信号通路抑制自噬

马秀娟等^[8]研究发现, 补阳还五汤 (黄芪、赤芍、当归、红花、桃仁、川芎、地龙) 可通过抑制 AMPK 磷酸化, 促进下游 mTOR 和 ULK1 的磷酸化, 抑制细胞自噬, 减少神经细胞凋亡。血小板内沉默信息调节因子 2 同系物 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 是肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 去乙酰化的必需物质^[9]。程巨萍等^[10]研究表明, 地黄饮子 (熟地黄、肉苁蓉、附子、五味子、麦门冬、菖蒲、远志、巴戟、山茱萸、石斛、官桂、白茯苓) 能提高大鼠脑组织 SIRT1 和 mTOR 蛋白表达, 降低 p-AMPK 和 p-eNOS 蛋白表达, 其机制可能是通过调节 SIRT1-AMPK-mTOR/eNOS 通路信号表达, 发挥脑组织保护作用。

葛根素是从葛根中提取的一种异黄酮类单体, 在降低炎症因子的表达、减少星形胶质细胞的凋亡、抗神经元细胞凋亡等多个方面防治 CIRI^[11]。最近研究发现, 葛根素预处理后 p-AMPK 含量显著降低, p-mTOR 及 pS757-ULK1 含量显著提高, 提示其可能通过调节 AMPK-mTOR-ULK1 信号通路, 抑制自噬来改善 CIRI^[12]。表没食子儿茶素-3-没食子酸酯 (epigallocatechin-3-O-gallate, EGCG) 是最丰富和最有活性的多酚, 占有儿茶素的 50%~80%, 具有抗增殖、抗氧化、促凋亡、抗血管生成和抗侵袭功能^[13]。Wang 等^[14]证明, EGCG 可抑制自噬, 促进 AKT 和 mTOR 的磷酸化, 同时抑制 AMPK 的磷酸化, 进而保护脑神经。

中药复方补阳还五汤、地黄饮子可以抑制 AMPK 磷酸化, 从而抑制自噬, 减少神经细胞凋亡; 葛根素通过调节 AMPK-mTOR-ULK1 信号通路抑制自噬, EGCG 促进 AKT 和 mTOR 的磷酸化来抑制自噬, 均能发挥脑保护作用。然而, 中药成分复杂, 单一通路的研究不能全面解释其药效机制, 仍需要进一步深入研究。

1.2 中药调节 AMPK 信号通路诱导自噬

AMPK/mTOR 已被公认为调节自噬的关键途径, AMPK 促进自噬, mTOR 抑制自噬, 二者相互拮

抗。片仔癀由麝香、牛黄、蛇胆、三七等组成, 是明代皇家首次开出的中成药配方, 该方已被中国药典正式列为治疗炎症性疾病的专利方。Huang 等^[15]用脂多糖诱导 BV 2 小胶质细胞的体外实验证明, 片仔癀治疗可使 p-AMPK/AMPK、p-ULK1/ULK1 和 p-mTOR/mTOR 蛋白水平明显升高, 其自噬的调节作用与 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路相关。丁香酚主要是从丁香油中获得的一种酚类芳香族化合物^[16]。Sun 等^[17]证明, 丁香酚给药能增高 CIRI 大鼠 p-AMPK α /AMPK α 比值, 降低 p-mTOR/mTOR 和 p-P70S6K/P70S6K 比值, 故丁香酚通过激活 AMPK/mTOR/P70S6K 途径诱导自噬来减轻脑神经损伤。红景天苷是从中药红景天中分离出的苯丙素糖苷类化合物, 可以通过抑制细胞凋亡、抗氧化应激、调节自噬、保护血脑屏障等多种机制减轻 CIRI^[18]。Li 等^[19]研究证明, 红景天苷通过调节 AMPK/TSC2/mTOR 通路诱导自噬缓解 CIRI, 且具有剂量依赖性, 高剂量红景天苷对脑损伤的治疗作用更为显著。山奈酚是具有多种药理作用的黄酮醇类化合物^[20]。有研究证明山奈酚通过激活 AMPK, 调控自噬相关蛋白, 如上调 Bcl-2、Beclin-1 的表达和 LC3II/LC3I 的比值, 下调 p62 的表达, 有效减轻脑梗死面积^[21]。

因此, 中药复方片仔癀、丁香酚、红景天苷、山奈酚分别可以通过调节 AMPK/mTOR/ULK1、AMPK/mTOR/P70S6K、AMPK/TSC2/mTOR、激活 AMPK 信号通路诱导细胞自噬, 进而减轻脑缺血再灌注损伤。

2 中药通过调节 AMPK 信号通路抑制氧化应激治疗 CIRI

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指机体受到有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 产生过多, 氧化和抗氧化失衡, 从而导致组织损伤^[22-23]。CIRI 所引起的细胞内部环境发生改变, 如能量代谢失衡、钙离子紊乱等会诱发氧化应激和线粒体功能障碍, 并最终引起细胞凋亡级联反应^[24]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclearfactor erythroidderived 2-like 2, Nrf2) 是一种核转录因子, 调节 ROS 解毒和抗氧化基因的表达^[25]。研究表明, Nrf2 的上调有助于缓解缺血性脑卒中的急性损伤和功能恢复, AMPK 磷酸化可以促进 Nrf2 的活化, 减少自由基的表达从而减轻 CIRI^[26]。

桃叶珊瑚苷广泛存在于杜仲、车前草、玄参等中药,属于环烯醚萜苷类化合物,有抗氧化、抗衰老和抗炎等作用^[27]。桃叶珊瑚苷能激活 AMPK/Nrf2 通路,上调 Nrf2 的表达,减少缺血级联反应期间 ROS 的产生,从而减轻氧化应激,抑制神经炎症^[28]。

黄藤素,又名巴马汀,广泛存在于黄柏、黄连、延胡索等多种中药中,其药用记录最早记载于《本草纲目》。作为一种天然的异喹啉类生物碱,黄藤素具有良好的抗炎和抗氧化作用^[29]。研究表明,黄藤素治疗能显著上调 CIRI 后 AMPK 的磷酸化和核 Nrf2 表达,减轻氧化应激、炎症反应和神经元凋亡^[30]。

生物碱是植物中具有显著生物活性的天然有机化合物,木兰花碱是分布最广泛的天然季孢菌素生物碱^[31]。研究发现,木兰花碱通过激活 SIRT1/AMPK 通路,抑制 CIRI 大鼠脑组织中 NO 和丙二醛表达,增加谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶,进而通过缓解脑缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 大鼠脑组织氧化应激反应、自噬和炎症反应来保护其神经细胞^[32]。

竹节参皂苷是从中药竹节参提取出的三萜皂苷类成分,有促进自噬、抗炎和抗肿瘤等作用^[33-34]。研究发现,竹节参皂苷通过激活 AMPK 和 SIRT1-1 来减轻 I/R 后 ROS 水平和线粒体损伤^[35]。

连翘酯苷是连翘的主要活性成分之一,能降低细胞内 ROS 和丙二醛水平,具有减轻氧化应激、抗菌及抗病毒活性^[36]。研究表明,连翘酯苷可通过 AMPK 激活 DAF-16/FOXO3 信号通路,进而降低 ROS 含量,抑制脑组织氧化应激,减轻 CIRI^[37]。

CIRI 产生大量 ROS,导致 SOD 抗氧化能力不足,引发氧化应激反应,减轻脑缺血再灌注导致的氧化应激损伤具有重要的作用。桃叶珊瑚苷及黄藤素均可激活 AMPK/Nrf2 通路,上调 AMPK 的磷酸化和核 Nrf2 表达,减少 ROS 产生;木兰花碱及竹节参皂苷可激活 SIRT1/AMPK 通路,连翘酯苷通过 AMPK 调控 DAF-16/FOXO3 信号通路,同样发挥了减轻氧化应激的作用。

3 中药通过调节 AMPK 信号通路抑制炎症反应治疗 CIRI

脑血管闭塞后,内皮上的剪切应力改变和血液流变学改变立即激活炎症级联反应,神经元立即释放损伤相关分子,以及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 等诱

发炎症反应^[38]。AMPK 可以通过抑制炎症因子的产生和 NF- κ B、Nrf2 通路的活性,激活 p53 和 FOXO 等转录因子多种途径发挥抗炎作用,从而减轻 CIRI^[37,39-40]。

清开灵注射液的一些成分被认为是 AMPK/NLRP3 炎性体通路激活的关键调节剂,如异甘草素、胆酸和黄芩苷。Ma 等^[41]发现经清开灵注射液腹腔注射后的 CIRI 模型大鼠脑组织中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 表达下降,p-AMPK/AMPK 水平升高,证明了清开灵注射液可以抑制 AMPK 介导的 NLRP3 炎症小体的激活抑制炎症反应,并缓解 CIRI。

黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一。黄芩素给药能显著增强缺血大脑皮层中 AMPK 磷酸化和核 Nrf2 表达,下调核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的表达及 AMPK/Nrf2 通路从而发挥抗炎抗氧化作用,减轻脑水肿,保护脑神经^[42]。

叶下珠脂素是一种存在于叶下珠属植物中的天然产物,主要来源于珍珠草,具有抗氧化、抑制免疫等作用^[43]。研究表明,叶下珠脂素可以通过抑制 AMPK 和 Nrf2 表达,降低 LOX-1、环氧化酶-2 和前列腺素 E 受体 2 的水平,减少炎症和相关氧化应激,减轻脑功能障碍和脑水肿^[44]。

红花黄色素 B 是红花的主要活性成分,具有抗血栓、抗氧化、抗癌等多种药理作用^[45]。体内外实验证实,红花黄色素 B 可诱导 AMPK 磷酸化,激活下游通路,抑制 NF- κ B 表达,降低 IL-1、IL-6、TNF- α 和环氧化酶-2 水平,从而减轻炎症反应,减轻脑神经损伤^[46]。

因此,清开灵注射液可以抑制 AMPK,抑制 NLRP3 炎症小体激活;黄芩素、叶下珠脂素通过抑制 AMPK/Nrf2 发挥抗炎抗氧化作用;红花黄色素通过抑制 NF- κ B 表达,降低 IL-1、IL-6、TNF- α 和环氧化酶-2 水平,减轻炎症反应,从而发挥脑保护作用。

4 中药通过调节 AMPK 信号通路抑制细胞凋亡治疗 CIRI

细胞凋亡 (apoptosis) 是基因控制下的程序性死亡,对维持内环境的稳态和平衡具有重要意义。细胞死亡的方式包括细胞凋亡、焦亡、自噬、铁死亡、

铜死亡、坏死等十余种^[47]。其中,细胞凋亡是缺血区域神经元死亡的关键机制,CIRI 可导致内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质聚集并触发内质网应激,严重和持续的内质网应激可能导致细胞凋亡信号传导途径中的必需分子 C/EBP 同源蛋白的转录增加,然后触发细胞凋亡^[48]。体外氧-葡萄糖剥夺/复氧诱导后细胞凋亡增加,研究发现 miR-340-5p 可以调节 APPL1/LKB1/AMPK 通路,抑制 CEBPA-AS1 表达,减轻神经损伤^[49]。因此,抑制或减轻细胞凋亡对 CIRI 有重要的治疗价值。

夏佛塔昔是主要存在于广金钱草中一种黄酮碳苷类化合物^[50]。动物实验及体外实验均证实了夏佛塔昔可以增强自噬标志物 LC3 表达,降低 p62 表达,提高 pAMPK/AMPK 比率,并减弱 p-mTOR/mTOR 比率,减少大脑中动脉栓塞和体外氧-葡萄糖剥夺/复氧诱导大鼠的细胞凋亡和炎症反应,促进自噬,减轻 CIRI^[51]。

胡黄连苷II是从胡黄连中提取的一种环烯醚萜

类化合物,具有抗凋亡、抗炎、抗氧化应激等多种药理活性^[52]。研究表明,胡黄连苷II可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路,减少细胞凋亡,减轻 CIRI^[53]。

《本草拾遗》记载:“鼠尾草,性平。主诸痢,煮汁服,亦未服。”鼠尾草酚是迷迭香和鼠尾草植物多酚的主要成分,具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化作用^[54]。Xiao 等^[55]对离体培养的原代神经元进行氧糖剥夺处理,采用反转录-聚合酶链反应方法检测炎症及凋亡相关基因信使核糖核酸水平,Western blot 测定总 AMPK 和磷酸化 AMPK 蛋白水平,发现鼠尾草酚可激活 AMPK,从而抑制细胞凋亡和炎症反应,保护原代神经元活性。

综上所述,夏佛塔昔、胡黄连苷 II、鼠尾草酚均可通过 AMPK 信号通路来整合并控制上游信号及下游基因表达,抑制细胞凋亡。中草药具有多靶点、多通路的特点,在 CIRI 的治疗中具有多方面的调节作用,随着相关通路研究的深入,可以为缺血性卒中的防治提供新的研究方向(详见表 1)。

表 1 中药调控 AMPK 治疗脑缺血再灌注损伤的药理机制

Table 1 Pharmacological mechanism of traditional Chinese medicine regulating AMPK in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury

中药成分/复方 Chinese medicine ingredients/compound	来源/主要成分 Source/main components	研究模型 Research model	作用信号通路 Signaling pathway of action	作用机制 Action mechanism
补阳还五汤 ^[8] Buyanghuanwu Decoction	黄芪、赤芍、当归、 红花、桃仁、川芎、地龙 Astragalus, Red peony, angelica, Safflower, Peach kernel, Chuanxiong, Eearthworm	SD 大鼠 SD rats	AMPK/mTOR/ULK1 信号通路 AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway	自噬↓ Autophagy ↓
地黄饮子 ^[10] Decoction of rehmanniae	熟地黄、肉苁蓉、附子、 五味子、麦门冬、菖蒲、远 志、官桂、白茯苓、巴戟、山 茱萸、石斛 Rehmannia glutinosa, Cistanche deserticola, Aconite, Schisandra, Ophiopogon japonicus, Acorus calamus, Polygala tenuifolia, Cinnamon, White Poria, Morinda officinalis, Cornus officinalis, Dendrobium	SD 大鼠 SD rats	SIRT1-AMPK-mTOR/eNOS 信号通路 SIRT1-AMPK-mTOR/eNOS signaling pathway	自噬↓ Autophagy ↓
葛根素 ^[12] Puerarin	葛根 Pueraria lobata	SD 大鼠 SD rats	AMPK-mTOR-Ulk1 信号通路 AMPK-mTOR-Ulk1 signaling pathway	自噬↓ Autophagy ↓
表没食子儿茶素- 3-没食子酸酯 ^[14] Epigallocatechin-3- O-gallate	绿茶 Green tea	C57 BL/6 小鼠 C57 BL/6 mice	AKT/AMPK/mTOR 信号通路 AKT/AMPK/mTOR signaling pathway	自噬↓ Autophagy ↓

续表

中药成分/复方 Chinese medicine ingredients/compound	来源/主要成分 Source/main components	研究模型 Research model	作用信号通路 Signaling pathway of action	作用机制 Action mechanism
丁香酚 ^[17] Eugenol	丁香 Elove	SD 大鼠 SD rats	AMPK/mTOR/P70S6K 信号通路 AMPK/mTOR/P70S6K signaling pathway	自噬 ↑ Autophagy ↑
红景天苷 ^[19] Rhodioloside	红景天 Rhodiola	SD 大鼠 SD rats	AMPK/TSC2/mTOR 信号通路 AMPK/TSC2/mTOR signaling pathway	自噬 ↑ Autophagy ↑
山奈酚 ^[21] Kaempferol	杜仲、连翘、迷迭香、银杏叶 Eucommia, Forsythia, Rosemary, Ginkgo leaves	SD 大鼠 SD rats	AMPK/mTOR 信号通路 AMPK/mTOR signaling pathway	自噬 ↑ 神经元凋亡 ↓ Autophagy ↑ Neuronal apoptosis ↓
桃叶珊瑚苷 ^[28] Aucubin	杜仲、车前草、玄参 Eucommia, Plantain, Scrophularia	SD 大鼠 SD rats	AMPK/Nrf2 信号通路 AMPK/Nrf2 signaling pathway	氧化应激 ↓ 炎症反应 ↓ Oxidative stress ↓ Inflammatory response ↓
黄藤素 ^[30] Palmatine	黄柏、黄连、延胡索 Phellodendron chinense, Coptis chinensis, Corydalis yanhusuo	C57BL/6J 小鼠 C57BL/6J mice	AMPK/Nrf2 信号通路 AMPK/Nrf2 signaling pathway	氧化应激 ↓ 炎症反应 ↓ Oxidative stress ↓ Inflammatory response ↓
木兰花碱 ^[32] Magnolflorine	威灵仙、黄柏 Clematidis Radix Et Rhizoma, phellodendri chinensis cortex	SD 大鼠 SD rats	SIRT1/AMPK 信号通路 SIRT1/AMPK signaling pathway	氧化应激 ↓ 自噬 ↓ 炎症反应 ↓ Oxidative stress ↓ Autophagy ↓ Inflammatory response ↓
竹节参皂苷 ^[35] Chikusetsu saponin V	竹节参 Panax japonicus	SD 大鼠 SD rats	AMPK 和 SIRT-1 信号通路 AMPK and SIRT-1 signaling pathway	氧化应激 ↓ 线粒体损伤 Oxidative stress ↓ Mitochondrial damage ↓
连翘酯苷 B ^[37] Forsythiaside B	连翘 Fructus forsythiae	SPF 小鼠 SPF mice	AMPK/DAF-16/FOXO3 信号通路 AMPK/DAF-16/FOXO3 signaling pathway	氧化应激 ↓ Oxidative stress ↓
清开灵注射液 ^[41] Qingkailing injection	板蓝根、金银花、珍珠母、黄芩苷、栀子、胆酸、猪去氧胆酸、水牛角 Radix Isatidis, Flos Lonicerae, Concha Margaritifera Usta, Baicalin, Fructus gardeniae, Cholic acid, Hyodeoxycholic acid, and Cornu Bubaliand	SD 大鼠 SD rats	AMPK/NLRP3 信号通路 AMPK/NLRP3 signaling pathway	炎症反应 ↓ Inflammatory response ↓
黄芩素 ^[42] Baicalein	黄芩 Scutellariae radix	SH-SY 5 Y 细胞/ Wistar 大鼠 SH-SY 5 Y cells/ Wistar rats	AMPK/Nrf2 通路 AMPK/Nrf2 signaling pathway	炎症反应 ↓ 氧化应激 ↓ Inflammatory response ↓ Oxidative stress ↓
叶下珠素 ^[44] Phyllanthin	珍珠草 Pearl grass	Wistar 大鼠 / SH-SY 5 Y 细胞 Wistar rats / SH-SY 5 Y cells	AMPK/Nrf2 通路 AMPK/Nrf2 signaling pathway	炎症反应 ↓ 氧化应激 ↓ Inflammatory response ↓ Oxidative stress ↓
红花黄色素 B ^[46] Safflower yellow B	红花 Safflower	大鼠/PC 12 细胞 Rat/PC 12 cells	AMPK/NF-κB 信号通路 AMPK/NF-κB signaling pathway	炎症反应 ↓ Inflammatory response ↓
夏佛塔苷 ^[51] Schaftoside	金钱草 Lysimachia christinae hance	SD 大鼠/HT 22 细胞 SD rats/HT 22 cells	AMPK/mTOR 信号通路 AMPK/mTOR signaling pathway	细胞凋亡 ↓ 炎症反应 ↓ Apoptosis ↓ Inflammatory response ↓ 自噬 ↑ Autophagy ↑

5 总结与展望

CIRI 是缺血性脑卒中重要的病理过程,因此寻求有效的生物保护剂势在必行。AMPK 信号通路作为一条维持细胞能量平衡、调节葡萄糖和脂肪酸代谢的经典通路,在细胞自噬、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等病理过程中发挥重要作用。本文对 AMPK 信号通路及 CIRI 相关的抑制神经炎症、I/R 后 ROS 水平、线粒体损伤、改善脑梗死体积、减轻脑功能障碍和脑水肿等之间的关系进行探讨,发现 AMPK 信号通路的激活有利于抑制 CIRI 的发生与发展。我国 I 类新药丁苯酞可通过 AMPK 调节线粒体融合与裂变从而减轻 CIRI^[56], D-阿洛糖^[57]、膜联蛋白 A1^[58]、异氟醚^[59]、脂联素肽^[60]、 $1\alpha, 25\text{-二羟维生素 D}_3$ ^[61] 也被证明可通过调控 AMPK 治疗 CIRI,故以该通路为出发点研究药物治疗 CIRI 的作用机制具备一定的理论及研究基础,但相关研究多集中在动物及细胞实验,且目前的研究发现 CIRI 的防治药物临床疗效欠佳,这可能由于 CIRI 的病理机制复杂,针对某种单一的损伤机制来开发治疗药物难以取得满意的疗效。

CIRI 的西医治疗方法主要结合了药理和生理两种手段。在药理方面,药物选择包括氧自由基清除类药物、兴奋性氨基酸拮抗剂、钙离子通道阻滞剂、抗炎药物、基因药物以及天然药物等多种类型。在物理治疗方面,则采用了高氧疗法和亚低温疗法等^[62],以达到减小脑梗死面积、减少神经元死亡的治疗目的,但动物实验中所发现的 CIRI 防治药物并不能在临床试验中获得理想的疗效。中医学对药物治疗 CIRI 的机制进行探索,主要有调节细胞自噬类方剂及中药提取物,如补阳还五汤、地黄饮子、葛根素、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、丁香酚、红景天苷、山奈酚;调节氧化应激类,如桃叶珊瑚苷、黄藤素、木兰花碱、竹节参皂苷、连翘酯苷 B;调节炎症反应类,如清开灵注射液、黄芩素、叶下珠素、红花黄色素 B;抑制细胞凋亡类,如夏佛塔苷、胡黄连苷 II、鼠尾草酚等。结果证实以上药物能够通过干预 AMPK 通路对 CIRI 发挥良好的治疗作用,为中医药防治 CIRI 患者提供明确的方向。

中医药靶向 AMPK 治疗 CIRI 可能是一种有效手段,具有极大的研究潜力和研究价值。然而现阶段尚存在诸多问题:(1)实验尚停留在动物实验阶段,缺乏大规模、多中心的临床试验和循证医学验

证,使得确定这些单体及有效成分、复方的有效量、最佳剂量、安全性(包括潜在的副作用)和可行性具有挑战性;(2)中药复方药物相混合后化学成分复杂,阐明其机制仍需要多靶点、多成分、多组学的深入研究;(3)中药调控 AMPK 治疗 CIRI 的病理机制研究并不全面,例如,铁死亡是 CIRI 死亡模式的一种,现阶段中药抑制铁死亡治疗 CIRI 相关通路研究较多集中在 Nrf2/HO-1、AKT/GSK 3 β 、SPHK1/mTOR 信号通路,尚缺乏 AMPK 相关通路的的研究;(4)目前中药靶向治疗 CIRI 的研究大多集中在单一信号通路,然而 CIRI 的病理过程复杂,涉及多种机制,需要对多靶点、多通路之间的交互作用进行更深层次的挖掘研究。

因此,本文提出以下几点建议:(1)加强临床试验与证据收集。开展大规模、多中心的临床试验,利用现代循证医学方法,系统收集和分析临床数据,为中药的疗效和安全性提供可靠证据;(2)深入中药复方及单体调控 AMPK 治疗 CIRI 机制的研究;利用多靶点、多成分、多组学的研究方法,整合多种技术从现代药理学、分子生物学和生物信息学技术等水平深入剖析中药复方药物治疗 CIRI 的药理机制,关注铁死亡等新型死亡模式在 AMPK 相关通路调控 CIRI 中的作用;(3)多靶点、多通路交互作用研究。CIRI 的病理过程复杂,中药研究需要关注多个靶点、多个通路之间的交互作用,利用网络药理学、系统生物学等方法构建中药作用网络,揭示其在 CIRI 治疗中的综合效应;(4)构建中药治疗 CIRI 标准化体系。在 CIRI 病证结合模型构建与评价、中药治疗 CIRI 药效评价指标优化、有效成分的筛选及临床转化等方向进行深入探索,为 CIRI 药物研究提供参考。综上,中药调控 AMPK 治疗 CIRI 还需更深层次、更多维度、更多层面的研究,为逐步完善中药调控 CIRI 的药理信息网络奠定基础及临床治疗 CIRI 患者提供更多新的思路和参考方向。

参考文献:

- [1] WU S, ZOU M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4987.
- [2] SAIKIA R, JOSEPH J. AMPK: a key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy [J]. *J Mol Med*, 2021, 99(11): 1539-1551.
- [3] ASLAM M, LADILOV Y. Emerging role of cAMP/AMPK signaling [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 308.
- [4] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy

- genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11–42.
- [5] ZHANG D M, ZHANG T, WANG M M, et al. TIGAR alleviates ischemia/reperfusion-induced autophagy and ischemic brain injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 137: 13–23.
- [6] TANG B, LUO Z, ZHANG R, et al. An update on the molecular mechanism and pharmacological interventions for ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/mTOR signaling pathway in autophagy [J]. *Cell Signal*, 2023, 107: 110665.
- [7] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress [J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304–322.
- [8] 马秀娟, 赵艳萌, 王文良, 等. 补阳还五汤通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路调控自噬减轻大鼠脑缺血/再灌注损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 147–152.
- MA X J, ZHAO Y M, WANG W L, et al. Buyang Huanwu Decoction attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by regulating autophagy through AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(1): 147–152.
- [9] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132–141.
- [10] 程巨萍, 戴奉德, 郑娅. 地黄饮子通过 SIRT1-AMPK-mTOR/eNOS 通路减轻老龄大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(11): 1189–1198.
- CHENG J P, DAI F D, ZHENG Y. Dihuang yinzi alleviates cerebral Ischemia-reperfusion injury in aged rats through SIRT1-AMPK-MTOR/eNOS pathway [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2022, 46(11): 1189–1198.
- [11] 韦克克, 张琛, 王雅婷, 等. 中药有效成分及配伍抗缺血性脑损伤诱导的神经血管单元损伤作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12): 2951–2954.
- WEI K K, ZHANG C, WANG Y T, et al. Research progress of effective components of traditional Chinese medicine and its compatibility against neurovascular unit injury induced by ischemic brain injury [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(12): 2951–2954.
- [12] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节 AMPK-mTOR 信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(13): 3127–3133.
- HUANG Y G, WANG J F, DU L P, et al. Effect of puerarin on regulation of AMPK-mTOR signaling pathway to inhibit autophagy and alleviate focal cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(13): 3127–3133.
- [13] NEGRI A, NAPONELLI V, RIZZI F, et al. Molecular targets of epigallocatechin-gallate (EGCG): a special focus on signal transduction and cancer [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1936.
- [14] WANG L, DAI M, GE Y, et al. EGCG protects the mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the AKT/AMPK/mTOR phosphorylation pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 921394.
- [15] HUANG Z, ZHOU X, ZHANG X, et al. Pien-Tze-Huang, a Chinese patent formula, attenuates NLRP3 inflammasome-related neuroinflammation by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111814.
- [16] ULANOWSKA M, OLAS B. Biological properties and prospects for the application of eugenol—a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3671.
- [17] SUN X, WANG D, ZHANG T, et al. Eugenol attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR-P70S6K pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 84.
- [18] 徐浩群, 张文静, 娄原, 等. 红景天苷对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 256–266.
- Xu H Q, Zhang W J, Lou Y, et al. Progress on the protective effect and mechanism of rhodiola rosea glycosides on cerebral ischemic injury [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(15): 256–266.
- [19] LI C, CHI J, DAI H, et al. Salidroside attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating TSC2-induced autophagy [J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(1): 113–125.
- [20] PERIFERAKIS A, PERIFERAKIS K, BADARAU I A, et al. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15054.
- [21] YUAN Y, XIA F, GAO R, et al. Kaempferol mediated AMPK/mTOR signal pathway has a protective effect on cerebral ischemic-reperfusion injury in rats by inducing autophagy [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(8): 2187–2197.
- [22] MOSSAD O, BATUT B, YILMAZ B, et al. Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N⁶-carboxymethyllysine [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(3): 295–305.
- [23] KOUTSALIARIS I K, MOSCHONAS I C, PECHLIVANI L M, et al. Inflammation, oxidative stress, vascular aging and atherosclerotic ischemic stroke [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(34): 5496–5509.
- [24] ZHANG B, ZHANG H X, SHI S T, et al. Interleukin-11 treatment protected against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108816.
- [25] ZHOU F, WANG M, JU J, et al. Schizandrin A protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing inflammation and oxidative stress and regulating the AMPK/Nrf2 pathway regulation [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 199–209.
- [26] YU J, WANG W N, MATEI N, et al. Ezetimibe attenuates oxidative stress and neuroinflammation via the AMPK/Nrf2/TXNIP pathway after MCAO in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4717258.
- [27] 李天敏, 王纯玉. HPLC 波长切换法同时测定车前草中桃叶珊瑚苷、大车前苷、木犀草苷的含量 [J]. *四川中医*, 2021, 39(6): 47–51.
- LI T M, WANG C Y. Simultaneous determination of aucubin,

- plantamajoside and galuteolin in plantain by HPLC wavelength switching method [J]. *J Sichuan Tradit Chin Med*, 2021, 39(6): 47-51.
- [28] ZHAO J J, ZHAO B, BAI X, et al. Aucubin promotes activation of AMPK and alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(6): 801-809.
- [29] 赵宜丰, 甘利平, 赵红月, 等. 黄藤素的生物学功能及其生产应用 [J]. *饲料工业*, 2023, 44(15): 12-18.
- ZHAO Y F, GAN L P, ZHAO H Y, et al. Biological function of palmatine and its application in animal production [J]. *Feed Ind*, 2023, 44(15): 12-18.
- [30] TANG C, HONG J, HU C, et al. Palmatine protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by activation of the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6660193.
- [31] XU T, KUANG T, DU H, et al. Magnoflorine: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104632.
- [32] LIANG H, CHANG X, XIA R, et al. Magnoflorine attenuates cerebral ischemia-induced neuronal injury via autophagy/Sirt1/AMPK signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2131561.
- [33] 袁林, 梁晓晓, 罗颖, 等. 竹节参皂苷 IVa 抑制 THP-1 源性巨噬细胞泡沫化的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(10): 1051-1054.
- YUAN L, LIANG X X, LUO Y, et al. Chikusetsu saponin IVa mitigate foam production of THP-1 derived macrophages [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(10): 1051-1054.
- [34] 梁宸, 周颖, 凡畅畅, 等. 竹节参皂苷 IVa 抑制三阴性乳腺癌细胞增殖的研究 [J]. *药学学报*, 2023, 58(9): 2677-2684.
- LIANG C, ZHOU Y, FAN C C, et al. Inhibitory effect of *Panax japonicus* saponin IVa on the proliferation of triple negative breast cancer cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(9): 2677-2684.
- [35] ZHANG T, LI Z, QIN Z, et al. Neuroprotection of Chikusetsu saponin V on transient focal cerebral ischemia/reperfusion and the underlying mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153516.
- [36] 张哲, 吕毓, 黄攀豪. NF- κ B 介导的连翘酯苷 B 对宫颈癌细胞增殖活性的抑制作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(4): 387-392.
- ZHANG Z, LYU Y, HUANG P H. Forsythiaside B inhibits the proliferation activity of HeLa cells through transcription factor NF- κ B [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(4): 387-392.
- [37] 陈兴, 王开万, 储德海, 等. 连翘酯苷 B 抑制小鼠脑缺血/再灌注引起的氧化应激损伤: 基于激活 AMPK/DAF-16/FOXO3 通路 [J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(2): 199-205.
- CHEN X, WANG K W, CHU D H, et al. Forsythiaside B inhibits cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress injury in mice via the AMPK/DAF-16/FOXO3 pathway [J]. *J South Med Univ*, 2023, 43(2): 199-205.
- [38] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14.
- [39] CAI J, CHEN X, LIU X, et al. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(11): 4079-4096.
- [40] DUAN J, CUI J, YANG Z, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24.
- [41] MA C, WANG X, XU T, et al. Qingkailing injection ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury and modulates the AMPK/NLRP3 Inflammasome Signalling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 320.
- [42] YUAN Y, MEN W, SHAN X, et al. Baicalein exerts neuroprotective effect against ischaemic/reperfusion injury via alteration of NF- κ B and LOX and AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(5): 1327-1341.
- [43] JANTAN I, HAQUE M A, ILANGKOVAN M, et al. An insight into the modulatory effects and mechanisms of action of *Phyllanthus* species and their bioactive metabolites on the immune system [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 878.
- [44] YUAN H, YANG Q, YANG B, et al. Phyllanthin averts oxidative stress and neuroinflammation in cerebral ischemic-reperfusion injury through modulation of the NF- κ B and AMPK/Nrf2 pathways [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40(1): 85-97.
- [45] WANG C, GAO Y, ZHANG Z, et al. Safflower yellow alleviates osteoarthritis and prevents inflammation by inhibiting PGE2 release and regulating NF- κ B/SIRT1/AMPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153305.
- [46] DU S, DENG Y, YUAN H, et al. Safflower yellow B protects brain against cerebral ischemia reperfusion injury through AMPK/NF- κ B pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7219740.
- [47] BEDOUI S, HEROLD M J, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11): 678-695.
- [48] SUN X, LIU H, SUN Z, et al. Acupuncture protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 105.
- [49] TU X, ZHANG H, CHEN S, et al. LncRNA CEBPA-AS1 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by sponging miR-340-5p regulating APPL1/LKB1/AMPK pathway [J]. *FASEB J*, 2022, 36(1): e22075.
- [50] 魏雅芹, 王天云, 李雅婷, 等. UPLC-Q/TOF-MS/MS 法分析鉴定夏佛塔苷在小鼠体内的代谢产物 [J]. *药学学报*, 2022, 57(9): 2811-2820.
- WEI Y Q, WANG T Y, LI Y T, et al. Metabolites of schaftoside in mouse plasma, bile, urine and feces after oral administration by UPLC-Q/TOF-MS/MS [J]. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57(9): 2811-2820.
- [51] ZHANG L, WU M, CHEN Z. Schaftoside improves cerebral

- ischemia-reperfusion injury by enhancing autophagy and reducing apoptosis and inflammation through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(12): 1343-1354.
- [52] 蔡楠, 李晓璇, 赵利斌, 等. 胡黄连苷 II 药理作用研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2022, 41(1): 124-130.
CAI N, LI X X, ZHAO L B, et al. Research progress on pharmacological effects of picroside II [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2022, 41(1): 124-130.
- [53] 于竹芹, 汪贯习, 王潇璐, 等. 胡黄连苷 II 干预脑缺血/再灌注损伤后 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的作用机制 [J]. *解剖学报*, 2021, 52(2): 196-204.
YU Z Q, WANG G X, WANG X L, et al. Effect and mechanism of picroside II on p38 mitogen activated protein kinase signal transduction pathway after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. *Acta Anat Sin*, 2021, 52(2): 196-204.
- [54] O'NEILL E J, HARTOGH D J D, AZIZI K, et al. Anticancer properties of carnosol: a summary of *in vitro* and *in vivo* evidence [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10): 961.
- [55] XIAO W C, ZHOU G, WAN L, et al. Carnosol inhibits cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting AMPK activation [J]. *Brain Res Bull*, 2023, 195: 37-46.
- [56] 陈蕾, 王雪如, 黄杰, 等. AMPK 介导线粒体融合与裂变在丁苯酞抗小鼠脑缺血/再灌注损伤中的作用 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(19): 1929-1935.
CHEN L, WANG X R, HUANG J, et al. Role of mitochondrial fusion and fission regulated by AMPK in the protective effects of dl-3-N-butylphthalide against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Chin J N Drugs*, 2022, 31(19): 1929-1935.
- [57] 罗耀文, 程俊凯, 张敏, 等. D-阿洛糖下调半乳糖凝集素-3 抑制 AMPK/mTOR 通路减轻脑缺血再灌注损伤 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(9): 1467-1473.
LUO Y W, CHENG J K, ZHANG M, et al. D-allose alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury by down-regulating galectin-3 inhibition of the AMPK/mTOR pathway [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(9): 1467-1473.
- [58] XU X, GAO W, LI L, et al. Annexin A1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating microglia/macrophage polarization via FPR2/ALX-dependent AMPK-mTOR pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 119.
- [59] ZHAI J, LI N, ZHANG X, et al. Isoflurane enhances autophagy by activating AMPK/ULK1, inhibits NLRP3, and reduces cognitive impairment after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2023, 73(7/8): 549-562.
- [60] LIU H, WU X, LUO J, et al. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/GSK-3 β [J]. *Exp Neurol*, 2020, 329: 113302.
- [61] LI Y, LI X, XU S, et al. 1, 25-D3 attenuates cerebral ischemia injury by regulating mitochondrial metabolism *via* the AMPK/AKT/GSK3 β pathway [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1015453.
- [62] LI M, TANG H, LI Z, et al. Emerging treatment strategies for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neuroscience*, 2022, 507: 112-124.

[收稿日期]2024-03-08