

宁静华,张鑫,张钰哲. AMPK:多样性调控机制与疾病治疗新视角 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 167-178.
Ning JH, Zhang X, Zhang YZ. AMPK: Diverse regulatory mechanisms and new perspectives for disease treatment [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 167-178.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.021

AMPK:多样性调控机制与疾病治疗新视角

宁静华¹, 张鑫¹, 张钰哲^{1,2,3*}

(1.大理大学基础医学院,云南 大理 671000;2.云南抗病原药用植物筛选重点实验室,云南 大理 671000;
3.云南省昆虫生物医药重点实验室,云南 大理 671000)

【摘要】 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种保守的细胞能量感受器,在调控细胞生长、增殖、分化、自噬、磷酸化、串扰以及葡萄糖和脂质代谢等方面起着重要作用,当机体能量匮乏或某些极端情况时 AMPK 被激活,而在营养过剩时被抑制,以维持能量平衡。此外,AMPK 信号通路介导铁死亡发生的调控机制也体现了其独特作用,AMPK 在不同细胞器里发挥特殊调控功能为疾病治疗提供了新的方向。这也是预防疾病的治疗靶标,如生殖系统疾病、衰老、癌症、炎症和心脏功能障碍等。该文综述了细胞能量不平衡对机体微环境造成的损害,AMPK 通过多样性信号调控机制激发了其在疾病和药物中的潜在治疗潜力,为不同系统疾病提供了治疗新思路。通过综述 AMPK 信号通路的多样性调节机制,为靶向 AMPK 的癌症治疗和其他疾病的治疗提供理论参考。

【关键词】 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶;能量代谢;铁死亡;信号传导;治疗靶标

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 02-0167-12

AMPK: Diverse regulatory mechanisms and new perspectives for disease treatment

NING Jinghua¹, ZHANG Xin¹, ZHANG Yuzhe^{1,2,3*}

(1. Basic Medicine Science College of Dali University, Dali 671000, China. 2. Yunnan Key Laboratory for Screening of Pathogen Resistant Medicinal Plants, Dali 671000. 3. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical, Dali 671000)

【Abstract】 AMP-activated protein kinase (AMPK) is a conserved cellular energy receptor that plays an important role in regulating cell growth, proliferation, differentiation, autophagy, phosphorylation, crosstalk, and glucose and lipid metabolism. AMPK is activated during low-energy or other extreme conditions, and it is suppressed by an excess of nutrients to maintain the energy balance. Additionally, the regulatory mechanism of the AMPK signaling pathway mediating ferroptosis reflects its unique role. AMPK plays a specialized regulatory function in various organelles, which provides a new direction for disease therapy. It is also a therapeutic target to prevent diseases such as reproductive system diseases, aging, cancer, inflammation and cardiac dysfunction. This article reviews cellular energy imbalance. AMPK stimulates its potential therapeutic potential in diseases and drugs through diverse signal regulatory mechanisms. It provides a new

【基金项目】 云南省地方高校联合专项面上项目(202001BA070001-064, 202101BA070001-102); 云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y0950, 2022Y80); 云南省滇西抗病原植物资源筛选研究重点实验室开放项目(APKL2101); 大理大学博士科研启动基金项目(KYBS2018012)。

【作者简介】 宁静华(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 病理学与病理生理学。E-mail: 15334447389@163.com

【通信作者】 张钰哲(1980—), 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 癌症表观遗传学。E-mail: lzuyz1568@hotmail.com

treatment for different system diseases. This review summarizes the diverse regulatory mechanisms of the AMPK signaling pathway and provides a theoretical reference for cancer therapy and other disease therapies targeting AMPK.

【Keywords】 AMP-activated protein kinase; energy metabolism; ferroptosis; signal transduction; therapeutic targets
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

代谢是生物体生长繁殖、保持结构、对外界环境做出反应以及维持生命活动的有序化学反应的总称。单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一个在进化上保守、广泛表达的一类丝氨酸-苏氨酸激酶,这是一个感知细胞内低 ATP 浓度水平的复杂系统,当机体处于低能量水平时,由 AMP/ATP 和 ADP/ATP 比率的增加发出信号,AMPK 通过促进产生 ATP 的分解代谢途径同时抑制能量消耗过程来恢复能量稳态^[1]。AMPK 参与了细胞增殖、线粒体生物合成、自噬、与铁死亡共同调控疾病以及在细胞器等中发挥新光彩,还参与了能量和氧化还原平衡等过程。此外,由炎症、缺氧和衰老引起的肿瘤微环境的改变也与 AMPK 密切相关,且其发挥的作用机理是双面性的,这也为癌症提供了可能的治疗新靶标。AMPK 参与了多种多样的调控机制,在不同的信号机制和通路中发挥了独特作用^[2]。因此,深入认识 AMPK 的激活状态及调节途径对某些疾病和癌症的治疗至关重要。该文梳理了 AMPK 在多种疾病发生发展中的功能机制,尤其是在能量代谢调节和癌症调控中的作用,这对未来从基于 AMPK 的相关疾病中挖掘出其作为疾病诊断的生物标记物或者治疗靶标提供参考。

1 AMPK 的复合体结构、功能与机制

1.1 AMPK 的异构体

AMPK 几乎存在于所有真核细胞中,它是含有

催化亚基 α 和调节亚基 β 、 γ 的异源三聚体蛋白, α 亚基有 2 种异构体,分别为 $\alpha 1$ (PRKAA1) 和 $\alpha 2$ (PRKAA2); β 亚基也有 2 种异构体分别为 $\beta 1$ (PRKAB1) 和 $\beta 2$ (PRKAB2); γ 亚基有 3 种异构体为 $\gamma 1$ (PRKAG1)、 $\gamma 2$ (PRKAG2) 和 $\gamma 3$ (PRKAG3)。 α 、 β 和 γ 亚单位可组合多达 12 种亚型^[3](图 1)。AMPK 在组织分布、调节和功能方面有所差异。AMPK $\alpha 1$ 、AMPK $\beta 1$ 和 AMPK $\gamma 1$ 广泛表达,而其他异构体表达有限。AMPK $\alpha 2$ 在心肌、骨骼肌中表达量高,在肝亦有表达,但在其他组织中表达较低;AMPK $\beta 2$ 在骨骼肌和心肌中是主导的 β 亚单位,在其他组织中表达较少;AMPK $\gamma 2$ 和 AMPK $\gamma 3$ 的表达似乎仅限于骨骼和心脏组织^[4]。

1.2 AMPK 的功能与机制

1.2.1 AMPK 的磷酸化、泛素化及串扰

磷酸化在生命活动中调控着许多细胞功能,当磷酸化途径改变时会导致疾病的发生^[5]。AMPK 的磷酸化在维持能量平衡上发挥极大作用,AMPK 在 Thr-172 位点处被磷酸化会使得其活性得到极大提高,这也使其在多种细胞功能中发挥重要调控作用^[6]。转录因子 E3 (transcription factor E3, TFEB) 和与 IGHM 增强子 3 结合的转录因子(transcription factor binding to IGHM enhancer 3, TFE3) 是自噬和溶酶体活性的重要转录调节因子,其中 TFEB 的丝氨酸簇中依赖 AMPK 的磷酸化位点对转录活性是必需的,AMPK 磷酸化是增强 TFEB 和 TFE3 转录活

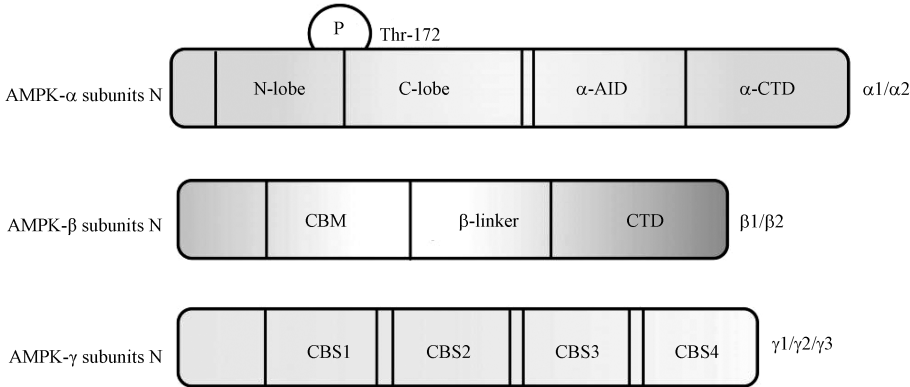


图 1 AMPK 结构示意图
Figure 1 Schematic diagram of the structure of AMPK

性的必要条件^[7]。核因子- κ B 激酶亚基 β (inhibitor of nuclear factor κ B kinase subunit β , IKK β) 是磷酸化 AMPK 的上游激酶, IKK β 通过竞争性磷酸化 AMPK 和 I κ B 介导炎症中的稳态功能^[8]。

溶酶体损伤激活了 AMPK, 能引起强烈的泛素化反应^[9]。AMPK 促进受损溶酶体中 K63 和 TAK1 的泛素化, 从而触发自噬^[10]。Cereblon (CRBN) 是 Cullin 环 E3 泛素连接酶的底物受体, CRBN 通过 AMPK γ 的泛素依赖性蛋白酶降解来调节 AMPK^[11]。高糖可通过 MG53 (也称 TRIM72) E3-泛素-连接酶介导的 AMPK α 降解和失活抑制 AMPK 信号转导^[12]。

肠道是吸收、代谢营养物质的重要器官, 肠道 AMPK α 1 与棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 相互影响能增强产热, 肠道 AMPK α 1 激活与调节肠道微生物群和代谢物调节 BAT 产热之间存在联系^[13]。研究发现若对仔猪使用谷氨酰胺 (Gln) 调节 AMPK 激活和线粒体功能之间的串扰, 能减少肠道内的炎症反应^[14]。泛素化和磷酸化是常见的蛋白质修饰, 磷酸化是调节和控制蛋白质功能的基本机制, 泛素化也参与了多种生理过程, 能通过级联反应放大信号, 相继或同时发生改善蛋白质的生物学功能, 在细胞信号传导过程中起着重要作用。大多数抗癌药物通过改变蛋白质翻译后修饰来调节细胞通路的活动^[15]。AMPK 在肿瘤发生、发展中扮演重要角色, 因此, 研究 AMPK 的信号转导过程是很有意义的。

1.2.2 AMPK 参与细胞自噬和增殖

自噬是一种在细胞内以蛋白质、细胞器、生物大分子等为主要物质进行降解的一种分解代谢途径, 通过自我降解过程被引导到溶酶体, 以维持细胞环境的平衡。AMPK 对调节自噬有重要作用, 营养缺乏下诱导自噬, 加上自噬活动出现的积极意义, 表明自噬对 AMPK 激活的一些积极作用有利于未来进一步的研究 AMPK 的潜在机制^[16]。例如, AMPK 是内皮细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 的有效调节剂, 并且可以被 VEGF 激活, 自噬诱导通过 VEGF/AMPK 途径可能有助于血管生成^[17]。研究表明三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 促进 ROS 诱导, 导致 TFEB 的核转位并抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路, 这些作用促进巨噬细胞自噬, 降低了早期动脉粥样硬化病变程度, 也将为临床治疗提供新思路^[18]。细胞自噬和凋亡都是生命基本现象, 保证了

新、旧细胞器的更迭, 深入研究和了解后能提供新的疾病治疗切入点。

2 AMPK 与铁死亡

铁是一种重要的生命元素。人体中的铁含量是被严格控制的, 过高或过低的铁含量都会导致很多临床症状^[19]。铁死亡是指由脂质过氧化作用介导的铁依赖性、特化和调节性坏死, 与包括癌症在内的多种疾病密切相关^[20]。铁死亡是需要能量的非凋亡性细胞死亡过程, 能量应激介导 AMPK 的激活可抑制铁死亡。从机制上讲, AMPK 通过乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA) 生物合成来调节铁死亡^[21]。AMPK 与铁死亡之间的交互调控在疾病治疗中逐渐引起关注。有研究表明肾小管损伤在糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 的发病机制中起着关键作用, 与糖尿病小鼠 DKD 相关的主要病理过程之一是铁死亡, empagliflozin 可通过促进 AMPK 介导的抗氧化转录因子 NFE2 相关因子 2 (antioxidant transcription factor NFE2-related factor 2, NRF2) 激活途径来预防铁死亡的发展治疗肾损伤, 为 DKD 可能的新治疗方法提供重要见解^[22]。此外, 铁死亡与神经退行性疾病和糖尿病相关的器官损伤有关, 用 2 型糖尿病小鼠模型研究发现 AMPK 激活可以减少海马体铁死亡, 从而改善糖尿病小鼠的认知能力^[23]。对于 2 型糖尿病性骨质疏松症 (type 2 diabetic osteoporosis, T2DOP), 维生素 K2 可以通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路抑制铁死亡来改善 T2DOP^[24]。还有研究发现, 当诱导铁中毒后, AMPK 被上游激酶 LKB1 激活, LKB1-AMPK 轴通过抑制脂肪酸合成负向调节铁死亡, 以铁蛋白酶为诱饵的肿瘤治疗, 有机会克服肿瘤对现有药物的耐药性^[25]。AMPK 与铁死亡在癌症中的调控作用也不容忽视。乳酸摄取可以促进肝癌细胞中 ATP 的产生并使 AMPK 失活, 以增强抗铁死亡单不饱和脂肪酸的产生, 富含乳酸的肝癌细胞对常见的铁死亡诱导剂介导的铁死亡损伤表现出更强的抵抗力, 突出了其作为基于铁死亡的肿瘤治疗靶点的转化潜力^[26]。结直肠癌组织中的 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调控蛋白 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR) 表达显著高于邻旁组织, TIGAR 通过 ROS/AMPK/SCD1 信号通路在结直肠癌细胞中诱导铁死亡抗性, 铁死亡已成

为结直肠癌治疗的一个有希望的靶点^[27]。众所周知,黑色素瘤是表皮黑色素细胞恶变引起的致命皮肤癌,CAMKK2 通过激活 AMPK-NRF2 通路在铁死亡中发挥保护作用,这可能扩宽铁死亡诱导剂和免疫疗法协同治疗黑色素瘤疗效的前景^[28]。ALOX5 是黑色素瘤独立的预后因素,ALOX5 缺陷通过抑制 AMPK/mTOR 通路抵抗自噬和铁死亡,这一调控机制为黑色素瘤药物开发提供新思路^[29]。基于铁死亡的 AMPK 调控为维持机体健康稳态发挥了重要作用,也为揭示 AMPK 与铁死亡在疾病进展中的作用提供了重要理论依据(图 2)。

3 AMPK 与细胞器的调控

3.1 AMPK 与线粒体

越来越多的研究表明,AMPK 与线粒体之间也存在串扰。线粒体作为一种重要细胞器,通过改变其数量、大小、形状和细胞内位置以维持平衡^[30]。AMPK 已经成为线粒体的守护者,因为几乎所有的线粒体损伤都能激活 AMPK。线粒体的结构和功能变化在疾病条件下可被放大。因此,对其功能和特

性进行深入研究,将对促进细胞生物学研究和疾病治疗具有重要意义^[31]。在正常神经肌肉系统中,线粒体的更新和动力学过程受到 AMPK 的调控。杜氏肌营养不良症、1 型强直性肌营养不良症和脊髓性肌萎缩症是儿童及成年患者常见的三种不同类型神经肌肉疾病,这些疾病之间存在的线粒体压力可能作为减轻神经肌肉疾病的潜在治疗靶点,靶向 AMPK 以改善神经肌肉系统的线粒体健康,这是未来基于 AMPK 开发相关治疗药物的一个重要方向和机遇^[32]。AMPK 调节泛醇-细胞色素 c 还原酶核心蛋白 2 (ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 2 gene,UQCRC2)是线粒体自噬中的重要线粒体事件,它确定了一个新的信号轴 AMPK-NFE2L2-UQCRC2,可以调节肝中的线粒体自噬水平,线粒体自噬可以防止酒精引起的肝损伤,这有助于去除受损的线粒体,以减少 ROS 的积累,为治疗酒精性肝病提供了一种可能的治疗策略^[33](图 3)。

3.2 AMPK 与溶酶体

AMPK 作为能量传感器的经典机制是通过感知核苷酸的变化来进行调节。但研究发现了一种新

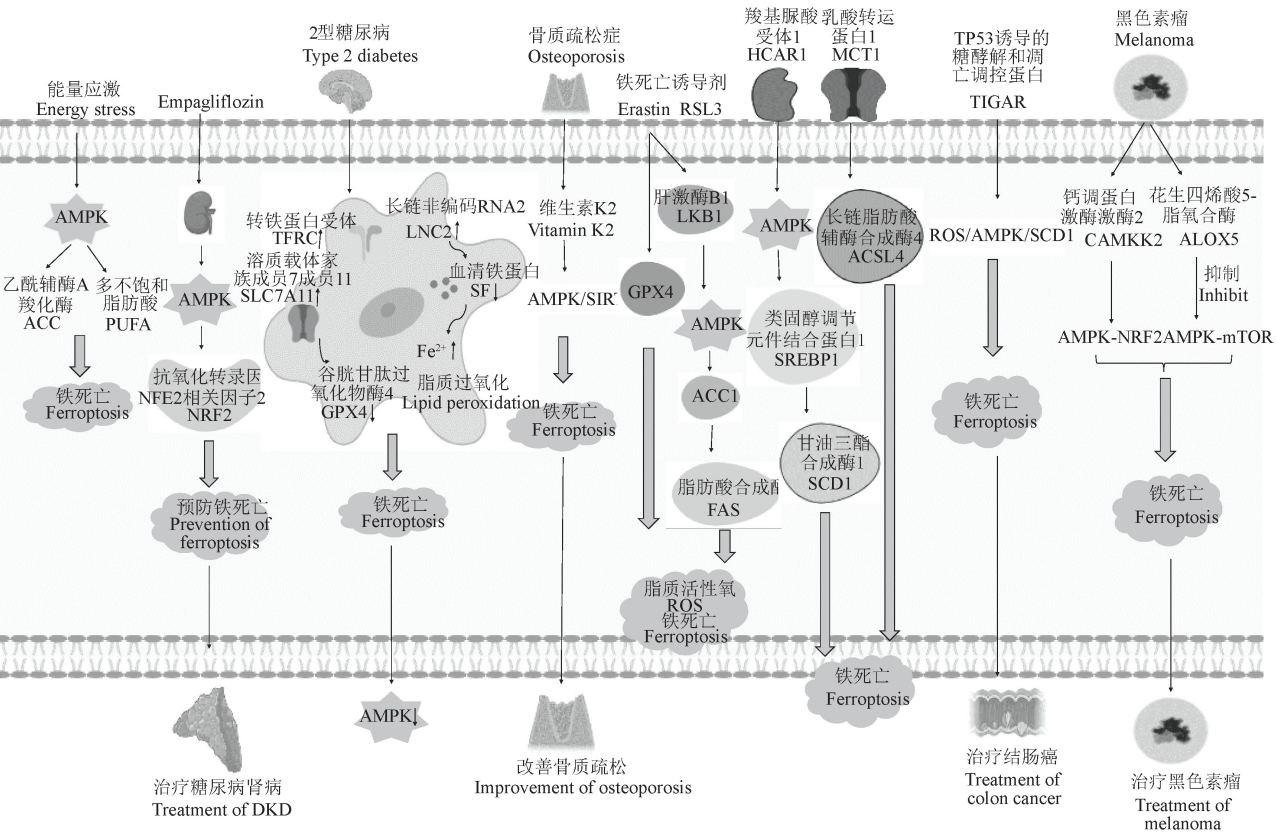


图 2 AMPK 和铁死亡的调控示意图

Figure 2 Schematic diagram of the regulation of AMPK and ferroptosis

3.3 AMPK 与内质网

Ghrelin 是一种胃内分泌肽以浓度依赖方式减轻衣霉素诱导的内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激, 并可能通过抑制 AMPK 的磷酸化来减轻细胞的 ER 应激, 在成骨细胞中诱导细胞凋亡, 这项研究可能为胃泌素通过维持 ER 平衡和调节内质网应激对骨骼的保护作用提供新见解^[36] (图 5)。褪黑激素对草酸盐诱导的内质网应激和细胞凋亡的保护作用部分依赖于 HK-2 细胞中的 AMPK 激活, 这为预防和治疗肾结石提供了见解^[37]。血管钙化 (vascular calcification, VC) 是慢性肾病糖尿病的重要特征, 死亡相关蛋白激酶 3 (death-associated protein kinase, DAPK3) 参与高血压的血管重塑, 研究表明, DAPK3 通过 AMPK 介导的内质网应激信号传导调节血管平滑肌细胞钙化^[38]。二甲双胍通过激活 AMPK 诱导的自噬和抑制内质网应激反应减少心肺复苏后的脑损伤^[39]。此外, 植物甾醇酯 α -亚麻酸 (PS-ALA) 通过激活 AMPK 减弱内质网应激介导的细胞凋亡, 这为非酒精性脂肪肝中的保护作用提供了新的见解^[40]。

4 AMPK 与癌症是敌是友

癌细胞中的营养获取和代谢途径被改变, 以满

足生物能量和生物合成的需求。AMPK 是细胞代谢和能量稳态的主要调节剂, 在癌症形成前, AMPK 充当肿瘤抑制因子。然而, 在癌症发作后, AMPK 既能发挥抑制作用又能发挥促进作用, AMPK 作为肿瘤抑制因子或癌基因的双面性是由不同的细胞微环境决定的, 因此, 未来研究中应正确判断和应用 AMPK 靶标^[41]。

4.1 AMPK 与主要癌症

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全世界癌症死亡的第三大诱因^[42]。肝在新陈代谢中起重要作用, 并参与败血症的先天免疫和炎症反应, 在实验中证明了 AMPK α 1 是败血症中的重要肝保护酶^[43]。研究已知异丙酚通过诱导自噬和激活 AMPK 能抑制 HepG2 细胞的增殖、凋亡和细胞周期^[44]。特比萘芬可激活 AMPK 来抑制 mTORC1 信号传导, 有效抑制肝细胞的增殖^[45]。核苷酸结合寡聚结构域 2 (NOD2) 是已知的先天免疫传感器, 能引起对病原体的强烈免疫反应, NOD2 可以通过直接激活 AMPK 通路在 HCC 细胞中起到肿瘤抑制和化疗调节剂的作用。因此, 调节 NOD2-AMPK 信号轴有望治疗 HCC^[46]。

乳腺癌 (breast carcinoma, BC) 是基因、激素失

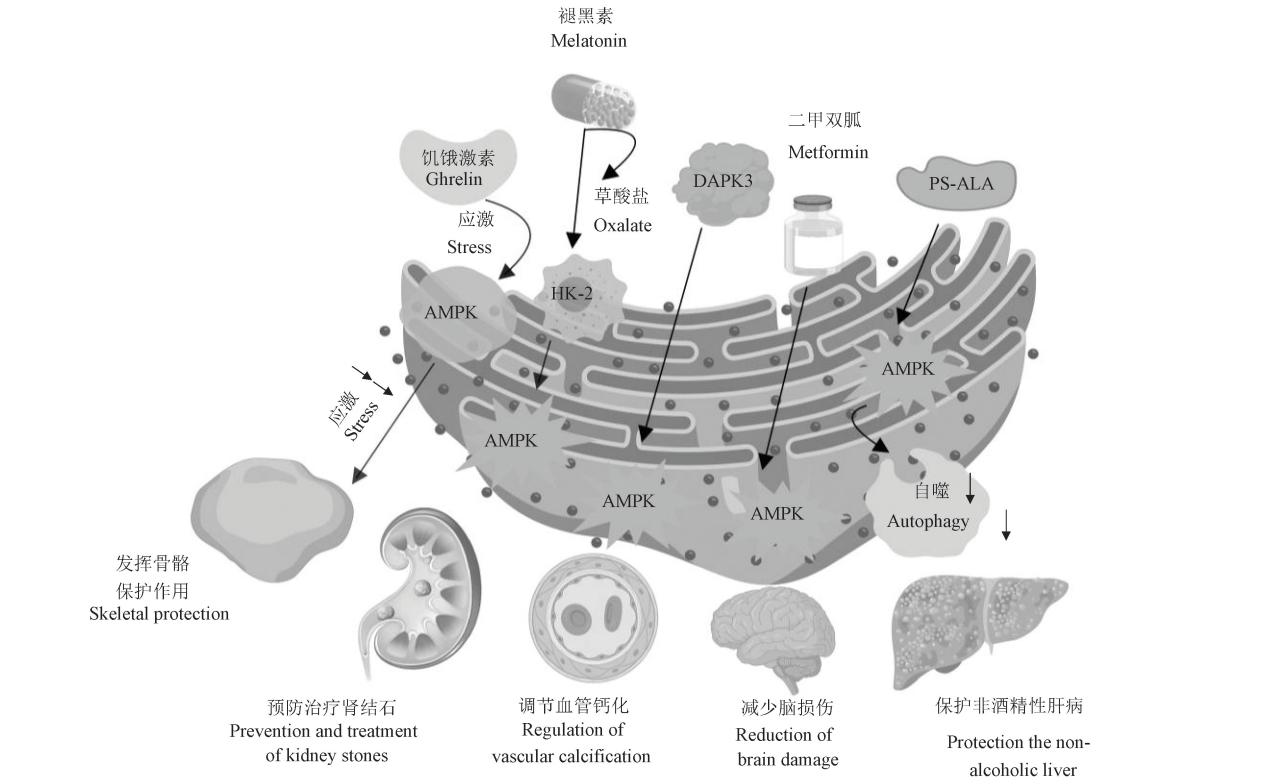


图 5 AMPK 在内质网中的调节
Figure 5 Regulation of AMPK in the endoplasmic reticulum

调引起的乳腺组织癌变的恶性肿瘤,现在是最常见的妇科恶性肿瘤。研究表明,AMPK 活性降低与乳腺肿瘤发展有关^[47]。AMPK 介导的铜转运蛋白 1 (CTR1)的磷酸化和稳定性揭示了能量反应和铜吸收之间的串扰,突出了 AMPK 激动剂与铜螯合剂相结合来对抗乳腺癌的潜力^[48]。AMPK 在人类乳腺癌的调控中发挥着重要作用,在多种激酶、基因和压力条件下,AMPK 在三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 细胞内过表达,而在其他一些乳腺癌细胞中被抑制。AMPK 的激活或抑制针对各种下游分子,调控乳腺癌细胞的生长、增殖、凋亡和 MDR^[49]。

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 通过 AMPK 激活剂可以促进细胞生长,AMPK 的激活在正常情况下抑制 RCC 细胞的增殖,但在葡萄糖剥夺条件下通过与丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 相互作用而促进 RCC 细胞的增殖,这表明了 AMPK 在正常和糖剥夺 (glucose deprivation, GD) 条件下介导 RCC 细胞增殖的双重作用,因此,AMPK 激活与抑制核 PKM2 相结合才能为 RCC 患者获得更好的治疗效果^[50]。RCC 最常见的亚型是透明细胞 RCC (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC),而 ccRCC 的命运与 TP53 调控基因的改变有关,p53 的功能异常会影响自噬,自噬在不同晚期癌症中会增加,可能与癌症的进展有关,由于线粒体钙单向转运蛋白 (mitochondrial calcium unidirectional transporter, MCU) 的下调引起 ATP 生成减少,引发 AMPK 激活,导致线粒体钙的吸收减少,破坏 p53,从而促进了 ccRCC 的细胞增殖^[51]。营养感应激酶 mTOR 和 AMPK 在许多细胞类型中表达,在肾中,生理水平的 mTOR 和 AMPK 活性可维持肾细胞的生长分化和肾细胞的完整性。mTORC1 的过度激活使荚膜细胞和肾小管细胞容易受损和发生功能紊乱,导致某些慢性肾疾病的发展。因此,针对 mTOR/AMPK 可能是控制或预防这些疾病的有效方法^[52]。

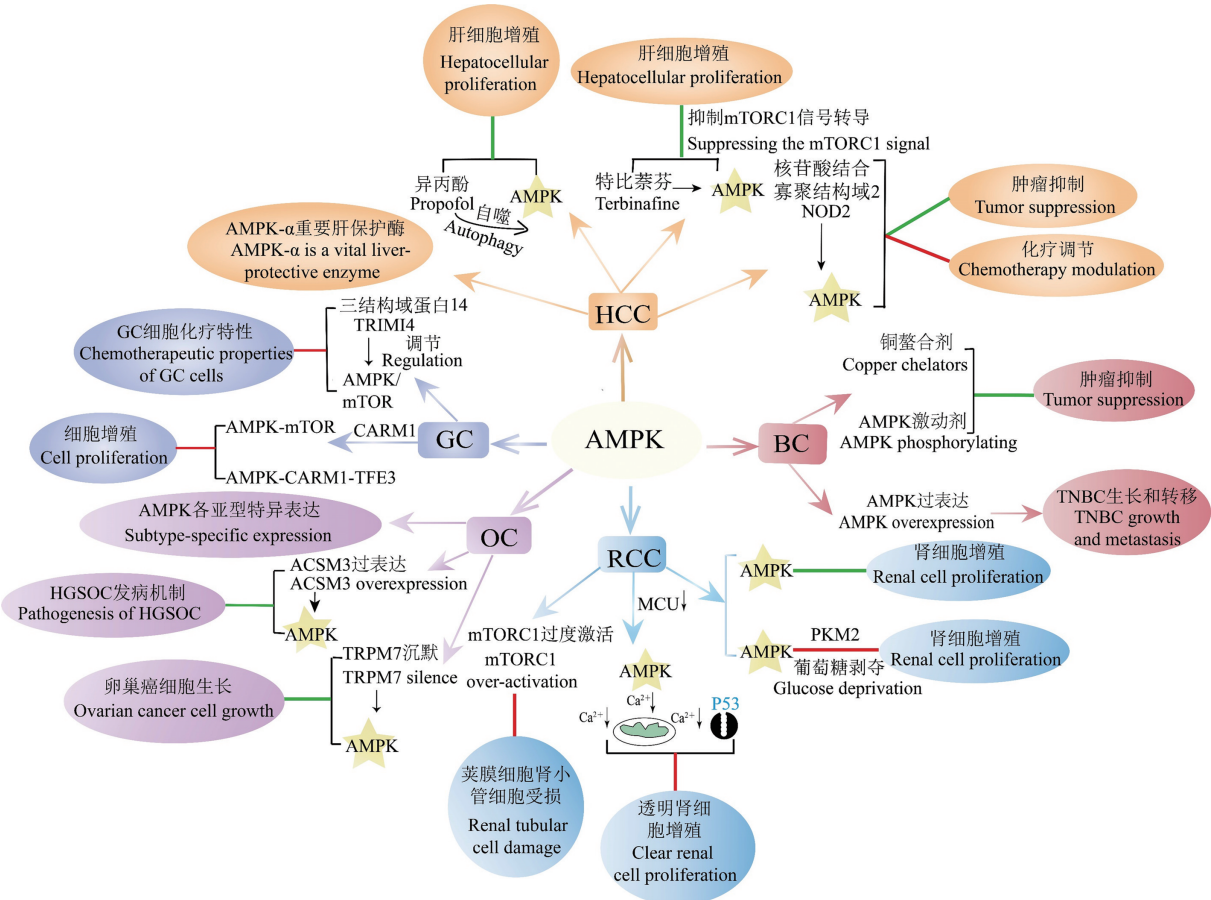
卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性五大常见的恶性肿瘤之一且易复发。在卵巢癌组织中,AMPK 各亚型异构体的特异性表达和功能有所不同。AMPK α 2、AMPK β 1 mRNA 水平在卵巢癌组织中明显高于良性肿瘤,但 AMPK β 2、AMPK γ 1 和 AMPK γ 2 mRNA 在卵巢癌中与良性卵巢肿瘤中表达无差异,AMPK 亚基之间的差异可能与 AMPK 在多种肿瘤中的多种功能有关^[53]。高级别浆液性卵巢癌 (high

grade serous ovarian cancer, HGSOC) 是卵巢癌主要亚型,ACSM3 过表达会增加 AMP/ATP 比值和 AMPK 磷酸化水平,研究表明,ACSM3-AMPK 轴参与了 HGSOC 的发病机制,可以作为卵巢癌的治疗靶点^[54]。瞬时受体电位 7 (transient receptor potential 7, TRPM7) 沉默增强了 AMPK 的激活,促进了低氧诱导因子在卵巢癌细胞中的泛素化和降解,抑制卵巢癌的生长,这可能揭示了 TRPM7 在卵巢癌生长中的新功能^[55]。Mfn2 表达增加会触发 AMPK,促进自噬减少 ROS,并通过下调 p-Mtor (2481 和 2448) 和 p-ERK 轴来抑制 OC 进展,研究表明,Mfn2 介导线粒体融合的恢复抑制了 OC 的进展,并表明该过程可能是 OC 治疗的潜在策略^[56]。

胃癌 (gastric carcinoma, GC) 是发生于胃上皮组织的恶性肿瘤,具有高度异质性,淋巴间质的胃癌显示出组织形态学和生物学行为之间的低相关性^[57]。TRIM14 通过调节 AMPK/mTOR 途径促进了 GC 细胞的化疗抗性,并可能成为治疗 GC 的一个新的生物标志物^[58]。CARM1 在临床 GC 组织和细胞系中上调,并且 CARM1 的高表达与不利的预后有关。更重要的是,有研究首次证明了 CARM1 治疗能明显抑制 GC 肿瘤在体内和体外的生长,并与自噬抑制剂协同作用,这表明了一种有前景的治疗策略^[59]。从机制上讲,CARM1 通过激活细胞膜 AMPK-mTOR 和核 AMPK-CARM1-TFE3 信号通路,促进 TFE3 核转位并增强其活性,从而增强自噬作用,促进了 GC 细胞增殖^[59] (图 6)。

4.2 AMPK 与其他癌症

食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是多病因引起的食管鳞状细胞分化的恶性上皮肿瘤,具有复杂的肿瘤生态学特征^[60]。子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是最常见的妇科恶性肿瘤之一。小鼠淋巴瘤 2 (PIM2) 使 AMPK α 1 磷酸化导致 AMPK α 1 激酶活性降低,进而促进有氧糖酵解和肿瘤生长^[61]。前列腺癌细胞 (prostate cancer, PCa) 对细胞外物质的巨胞饮作用是一种关注较少的相互作用,在抑癌基因 PTEN 缺陷与 AMPK 激活的情况下增加巨胞饮作用,同位素标记证实巨胞饮作用的坏死细胞蛋白促进了 PCa 中新蛋白的合成^[62]。EGFR-TKIs 是小分子靶向治疗药物,VEGFR-TKIs 的一个子集在 LKB1 突变肺癌中激活 AMPK,体现了 VEGFR-TKI 子集在治疗



注:红线:促进作用;绿线:抑制作用。

图 6 AMPK 参与部分癌症的调控机制

Note. Red line, Promoting effect. Green line, Inhibiting effect.

Figure 6 Regulation of AMPK involvement in some cancers

LKB1 突变非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中具有潜在价值^[63]。胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 基因组图谱数据的分析显示, AMPK 亚型在 GBM 中高度表达,抑制 AMPK 可以显著降低 GBM 干细胞增殖及成瘤能力^[64]。丁酸盐抑制结肠癌细胞的生长,但长期接触丁酸盐会增加人结肠癌对丁酸盐的抵抗,AMPK 的激活通过抑制 Akt/mTOR 恢复了对丁酸盐的敏感性。因此,激活 AMPK 为克服抗性恢复对癌症治疗和丁酸盐的敏感性提供了解决方案^[65]。AMPK 及其各种亚型在恶性肿瘤的微环境中扮演了重要角色,AMPK 被激活后通过复杂的途径参与调控肿瘤的发展,因此,进一步研究 AMPK 家族的活性机制有望成为开发新型癌症治疗剂的新策略。

癌症转移是癌症相关死亡的主要原因之一。研究表明在小鼠转移模型中激活的 AMPK 驱动丙酮酸脱氢酶复合物 (PDHc) 激活以维持 TCA 循环,

并通过使癌细胞适应代谢和氧化应激促进癌症转移^[66]。癌症化疗常见并发症之一是肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome, TLS),这种由化疗带来的代谢改变导致疗效差。TLS 通过抑制 AMPK 诱导了癌症化疗耐药机制,导致疗效不佳,甚至治疗后复发^[67]。在大多数癌症中,受影响的器官若能使癌细胞获得足够的营养,则 AMPK 抑制癌症生长和增殖;但在某些癌症中,微环境的营养不足,癌细胞反而依赖 AMPK 的活性,这时 AMPK 的激活会增加肿瘤细胞的活力,降低患者的生存率^[68]。AMPK 在癌症治疗中扮演的角色可能是“敌”也可能是“友”,这为将来的临床治疗提供了新的可能性,也增加了 AMPK 靶向治疗的更多思考。

5 其他

生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 与不同病理条件下心脏病的发病机制有

关,GDF11 激活 AMPK α 以减少辐射诱导的氧化损伤,GDF11 通过激活 AMPK α 减轻心脏放射毒性^[69]。还有研究越来越倾向于利用 AMPK 途径来治疗眼部疾病,抑制 AMPK 可能比激活 AMPK 更能贴切地治疗眼部疾病^[70]。弱精子症是男性不育症中的常见形式,氧化应激可以通过激活 AMPK/mTOR2 信号通路影响精浆代谢,从而导致精子活力降低^[71]。此外,丁香油的主要成分丁香酚能通过 TRPV1 介导的 CaMKK2/AMPK 通路促进食欲^[72]。帕金森病是常见的神经系统变性疾病,胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是具有抗神经炎作用的激素,利拉鲁肽是 GLP-1 受体激动剂,可以通过 AMPK/NF- κ B 途径介导神经炎症的抑制^[73]。已有研究表明,在传统药物与疾病调节过程中 AMPK 也发挥了作用,例如,小檗碱是对多种癌症具有抗肿瘤作用的天然产物,通过 AMPK 途径抑制糖酵解来抑制胰腺上皮内瘤变^[74]。Capilliposide B (CPS-B) 是一种从珍珠菜中发现的新型齐墩果烷三萜皂苷 Hems1,是一种有效的抗癌剂,CPS-B 通过 ROS/AMPK/mTOR 通路诱导自噬抑制前列腺癌迁移,是一种潜在的癌症治疗剂^[75]。金丝桃苷是从贯叶金丝桃中提取的一种中药有效成分,其可能通过激活 AMPK/mTOR/ULK1 通路促进肾细胞自噬活性,减轻肾病综合征大鼠的足细胞损伤等肾病变^[76]。黄酮醇类化合物槲皮素预处理可能通过激活肝缺血再灌注大鼠肝组织中 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬,缓解肝损伤^[77]。巨噬细胞特异性敲除 AMPK α 1 对非酒精性脂肪肝小鼠模型口服糖耐量受损,血清甘油三酯上调,肝脂肪变性以及血清中丙酸与乳酸水平下调相关^[78]。AMPK 的多样性调控有利于打开在疾病治疗过程中的新思路,为临床治疗提供新视角。

6 小结及展望

AMPK 作为能量感应器,在机体代谢过程中起着关键的调控作用,是调节机体代谢稳态的重要机制,因其具有多种重要的生物学调控效应而备受关注。AMPK 通过不同的信号通路和作用机理在疾病和癌症中发挥独特的调理作用,也因此成为重要的药物靶点。然而如本文所述,由于 AMPK 激活与功能的复杂性,针对其进行靶向治疗仍是个难题,AMPK 在癌症中的作用是一个复杂的平衡过程,取决于多种因素,AMPK 双重效应的作用发挥依赖于

肿瘤微环境,更可能依赖于肿瘤的进程与能量需求。在代谢障碍环境中或持续处于能量匮乏状态的肿瘤,很可能依赖 AMPK 的活性来维持能量平衡和细胞生存。AMPK 既可通过抑制合成代谢途径来抑制肿瘤细胞的生长和增殖,又可通过维持肿瘤细胞在代谢或能量应激条件下的存活来促进肿瘤进展。因此,确定特定的肿瘤类型和肿瘤微环境对加强我们对抑制/激活 AMPK 作为癌症治疗策略的理解是非常有意义的。AMPK 在不同细胞器中的作用形成了复杂的调控网络,这种多层次的调控有助于维持细胞的稳态;AMPK 作为代谢传感器参与了多种传统药物的调节机制,这也将可能为传承、创新、改造和提升当代中药的研发开启一个新阶段;AMPK 信号通路在多种方向为疾病和药物研发提供了更多新方向,比如循环系统疾病、生殖系统疾病、神经系统疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、感官系统疾病等。此外,AMPK 通过对能量、葡萄糖等的感知维持能量稳态,在多种代谢综合征乃至延缓衰老、延长寿命方面也有独特的贡献,这引发了阐述延长寿命和维持稳态潜在机制和治疗靶标的广泛兴趣。今后,围绕着 AMPK 调节和功能上的“时间性”“空间性”开展日益深入的研究,将多维度展示其在疾病和癌症治疗的靶标作用机制及功能。进一步深入确立 AMPK 活性机制、作用新靶点以及 AMPK 在复杂调控网络维持能量平衡的机制至关重要,更透彻地阐明 AMPK 异构体的调节作用,加深 AMPK 信号通路多样性调控的认识,有益于揭示正确有意义的生物学见解和未来治疗策略的方向,为人类在疾病探索进程中发现新视角及人类未来战胜癌症提高了自信心。

参考文献:

- [1] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(4): 255-272.
- [2] MENG S S, GU H W, ZHANG T, et al. Gradual deterioration of fatty liver disease to liver cancer *via* inhibition of AMPK signaling pathways involved in energy-dependent disorders, cellular aging, and chronic inflammation [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1099624.
- [3] ROSS F A, MACKINTOSH C, HARDIE D G. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours [J]. FEBS J, 2016, 283(16): 2987-3001.
- [4] GARCIA D, SHAW R J. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance [J]. Mol Cell, 2017, 66(6): 789-800.

- [5] SINGH V, RAM M, KUMAR R, et al. Phosphorylation; implications in cancer [J]. Protein J, 2017, 36(1): 1–6.
- [6] SEOANE-COLLAZO P, LÓPEZ M. Analyzing AMPK function in the hypothalamus [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1732: 433–448.
- [7] PAQUETTE M, EL-HOUJEIRI L, ZIRDEN L C, et al. AMPK-dependent phosphorylation is required for transcriptional activation of TFEB and TFE3 [J]. Autophagy, 2021, 17(12): 3957–3975.
- [8] LIU J, ZHUANG Y, WU J, et al. IKK β mediates homeostatic function in inflammation *via* competitively phosphorylating AMPK and I κ B α [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 651–664.
- [9] JIA J, BISSA B, BRECHT L, et al. AMPK is activated during lysosomal damage via a galectin-ubiquitin signal transduction system [J]. Autophagy, 2020, 16(8): 1550–1552.
- [10] JIA J, BISSA B, BRECHT L, et al. AMPK, a regulator of metabolism and autophagy, is activated by lysosomal damage via a novel galectin-directed ubiquitin signal transduction system [J]. Mol Cell, 2020, 77(5): 951–969, e9.
- [11] YANG S J, JEON S J, VAN NGUYEN T, et al. Ubiquitin-dependent proteasomal degradation of AMPK gamma subunit by Cereblon inhibits AMPK activity [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(8): 118729.
- [12] JIANG P, REN L, ZHI L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53 [J]. Mol Cell, 2021, 81(3): 629–637, e5.
- [13] ZHANG E, JIN L, WANG Y, et al. Intestinal AMPK modulation of microbiota mediates crosstalk with brown fat to control thermogenesis [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1135.
- [14] HE L, ZHOU X, WU Z, et al. Glutamine in suppression of lipopolysaccharide-induced piglet intestinal inflammation: the crosstalk between AMPK activation and mitochondrial function [J]. Anim Nutr, 2022, 10: 137–147.
- [15] ZECHA J, BAYER F P, WIECHMANN S, et al. Decrypting drug actions and protein modifications by dose-and time-resolved proteomics [J]. Science, 2023, 380(6640): 93–101.
- [16] WANG S, LI H, YUAN M, et al. Role of AMPK in autophagy [J]. Front Physiol, 2022, 13: 1015500.
- [17] SPENGLER K, KRYEZIU N, GROßE S, et al. VEGF triggers transient induction of autophagy in endothelial cells via AMPK α 1 [J]. Cells, 2020, 9(3): 687.
- [18] FANG S, WAN X, ZOU X, et al. Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 88.
- [19] RISHI G, HUANG G, SUBRAMANIAM V N. Cancer; the role of iron and ferroptosis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 141: 106094.
- [20] SUN Y, XUE Z, HUANG T, et al. Lipid metabolism in ferroptosis and ferroptosis-based cancer therapy [J]. Front Oncol, 2022, 12: 941618.
- [21] LEE H, ZHUANG L, GAN B. Energy stress inhibits ferroptosis via AMPK [J]. Mol Cell Oncol, 2020, 7(4): 1761242.
- [22] LU Q, YANG L, XIAO J J, et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 89–102.
- [23] XIE Z, WANG X, LUO X, et al. Activated AMPK mitigates diabetes-related cognitive dysfunction by inhibiting hippocampal ferroptosis [J]. Biochem Pharmacol, 2023, 207: 115374.
- [24] JIN C, TAN K, YAO Z, et al. A novel anti-osteoporosis mechanism of VK2: interfering with ferroptosis via AMPK/SIRT1 pathway in type 2 diabetic osteoporosis [J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(6): 2745–2761.
- [25] LI C, DONG X, DU W, et al. LKB1-AMPK axis negatively regulates ferroptosis by inhibiting fatty acid synthesis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 187.
- [26] ZHAO Y, LI M, YAO X, et al. HCAR1/MCT1 regulates tumor ferroptosis through the lactate-mediated AMPK-SCD1 activity and its therapeutic implications [J]. Cell Rep, 2020, 33(10): 108487.
- [27] LIU M Y, LI H M, WANG X Y, et al. TIGAR drives colorectal cancer ferroptosis resistance through ROS/AMPK/SCD1 pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 182: 219–231.
- [28] WANG S, YI X, WU Z, et al. CAMKK2 defines ferroptosis sensitivity of melanoma cells by regulating AMPK-NRF2 pathway [J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(1): 189–200, e8.
- [29] WANG M, ZENG G, XIONG B, et al. ALOX5 promotes autophagy-dependent ferroptosis by activating the AMPK/mTOR pathway in melanoma [J]. Biochem Pharmacol, 2023, 212: 115554.
- [30] YU S B, PEKKURNAZ G. Mechanisms Orchestrating Mitochondrial Dynamics for Energy Homeostasis [J]. Mol Biol. 2018 Oct 19;430(21):3922–3941.
- [31] WU S, ZOU M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4987.
- [32] MIKHAIL A I, NG S Y, MATTINA S R, et al. AMPK is mitochondrial medicine for neuromuscular disorders [J]. Trends Mol Med, 2023, 29(7): 512–529.
- [33] LU X, XUAN W, LI J, et al. AMPK protects against alcohol-induced liver injury through UQCRC2 to up-regulate mitophagy [J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3622–3643.
- [34] MORRISON K R, SMILES W J, LING N X Y, et al. An AMPK α 2-specific phospho-switch controls lysosomal targeting for activation [J]. Cell Rep, 2022, 38(7): 110365.
- [35] ZHANG C S, LI M, WANG Y, et al. The aldolase inhibitor aldometanib mimics glucose starvation to activate lysosomal AMPK [J]. Nat Metab, 2022, 4(10): 1369–1401.
- [36] LV X, ZHANG Q, CHENG B, et al. Ghrelin alleviates endoplasmic reticulum stress in MC3T3E1 cells by inhibiting AMPK phosphorylation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9940355.
- [37] SONG Q, HE Z, LI B, et al. Melatonin inhibits oxalate-induced

- endoplasmic reticulum stress and apoptosis in HK-2 cells by activating the AMPK pathway [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(20): 2600–2610.
- [38] LI K X, DU Q, WANG H P, et al. Death-associated protein kinase 3 deficiency alleviates vascular calcification via AMPK-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 90–98.
- [39] CHUAN L, ZHANG L, FU H, et al. Metformin prevents brain injury after cardiopulmonary resuscitation by inhibiting the endoplasmic reticulum stress response and activating AMPK-mediated autophagy [J]. *Scott Med J*, 2021, 66(1): 16–22.
- [40] HAN H, XUE T, LI J, et al. Plant sterol ester of α -linolenic acid improved non-alcoholic fatty liver disease by attenuating endoplasmic reticulum stress-triggered apoptosis via activation of the AMPK [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107: 109072.
- [41] HSU C C, PENG D, CAI Z, et al. AMPK signaling and its targeting in cancer progression and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 52–68.
- [42] WEI J, FANG D. Endoplasmic reticulum stress signaling and the pathogenesis of hepatocarcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1799.
- [43] KIKUCHI S, PIRAINO G, O'CONNOR M, et al. Hepatocyte-specific deletion of AMPK α 1 results in worse outcomes in mice subjected to sepsis in a sex-specific manner [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 210.
- [44] WANG Y, XU B, ZHOU J, et al. Propofol activates AMPK to inhibit the growth of HepG2 cells *in vitro* and hepatocarcinogenesis in xenograft mouse tumor models by inducing autophagy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(6): 1322–1332.
- [45] ZHANG E B, ZHANG X, WANG K, et al. Antifungal agent Terbinafine restrains tumor growth in preclinical models of hepatocellular carcinoma via AMPK-mTOR axis [J]. *Oncogene*, 2021, 40(34): 5302–5313.
- [46] MA X, QIU Y, SUN Y, et al. NOD2 inhibits tumorigenesis and increases chemosensitivity of hepatocellular carcinoma by targeting AMPK pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 174.
- [47] PONNUSAMY L, NATARAJAN S R, THANGARAJ K, et al. Therapeutic aspects of AMPK in breast cancer: progress, challenges, and future directions [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188379.
- [48] ZHANG X, JIANG Q, SU Y, et al. AMPK phosphorylates and stabilises copper transporter 1 to synergise metformin and copper chelator for breast cancer therapy [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(8): 1452–1465.
- [49] PENG B, ZHANG S Y, CHAN K I, et al. Novel anti-cancer products targeting AMPK: natural herbal medicine against breast cancer [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 740.
- [50] LIU M, ZHANG Z, WANG H, et al. Activation of AMPK by metformin promotes renal cancer cell proliferation under glucose deprivation through its interaction with PKM2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 617–627.
- [51] PATERGNANI S, GUZZO S, MANGOLINI A, et al. The induction of AMPK-dependent autophagy leads to P53 degradation and affects cell growth and migration in kidney cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(1): 112190.
- [52] HUYNH C, RYU J, LEE J, et al. Nutrient-sensing mTORC1 and AMPK pathways in chronic kidney diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(2): 102–122.
- [53] 姚莎莎, 彭启松. 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 部分亚基在卵巢癌组织中的表达及临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(7): 628–633.
- YAO S S, PENG Q S. Partial isoform-specific expression and function of AMPK in ovarian carcinoma [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2020, 36(7): 628–633.
- [54] YANG X, WU G, ZHANG Q, et al. ACSM3 suppresses the pathogenesis of high-grade serous ovarian carcinoma via promoting AMPK activity [J]. *Cell Oncol*, 2022, 45(1): 151–161.
- [55] CHEN Y, LIU L, XIA L, et al. TRPM7 silencing modulates glucose metabolic reprogramming to inhibit the growth of ovarian cancer by enhancing AMPK activation to promote HIF-1 α degradation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 44.
- [56] ASHRAF R, KUMAR S. Mfn2-mediated mitochondrial fusion promotes autophagy and suppresses ovarian cancer progression by reducing ROS through AMPK/mTOR/ERK signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 573.
- [57] UNER M, ISIK A, OZTOP S, et al. Gastric carcinoma with lymphoid stroma: a combination of mismatch repair deficient medullary type and epstein-barr virus-associated gastric carcinomas [J]. *Int J Surg Pathol*, 2022, 30(6): 623–633.
- [58] XIAO F, OUYANG B, ZOU J, et al. Trim14 promotes autophagy and chemotherapy resistance of gastric cancer cells by regulating AMPK/mTOR pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(5): 544–550.
- [59] YANG S, ZHANG J, CHEN D, et al. CARM1 promotes gastric cancer progression by regulating TFE3 mediated autophagy enhancement through the cytoplasmic AMPK-mTOR and nuclear AMPK-CARM1-TFE3 signaling pathways [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 102.
- [60] ZHANG X, PENG L, LUO Y, et al. Dissecting esophageal squamous-cell carcinoma ecosystem by single-cell transcriptomic analysis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5291.
- [61] HAN X, REN C, YANG T, et al. Negative regulation of AMPK α 1 by PIM2 promotes aerobic glycolysis and tumorigenesis in endometrial cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(38): 6537–6549.
- [62] KIM S M, NGUYEN T T, RAVI A, et al. PTEN deficiency and AMPK activation promote nutrient scavenging and anabolism in prostate cancer cells [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 866–883.
- [63] YANG L, ZHANG Q, XIONG Y, et al. A subset of VEGFR-TKIs activates AMPK in LKB1-mutant lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(4): 1651–1662.

- [64] CHHIPA R R, FAN Q, ANDERSON J, et al. AMP kinase promotes glioblastoma bioenergetics and tumour growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 823–835.
- [65] YOO H Y, PARK S Y, CHANG S Y, et al. Regulation of butyrate-induced resistance through AMPK signaling pathway in human colon cancer cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1604.
- [66] CAI Z, LI C F, HAN F, et al. Phosphorylation of PDHA by AMPK drives TCA cycle to promote cancer metastasis [J]. *Mol Cell*, 2020, 80(2): 263–278, e7.
- [67] ABD EL-FATTAH E E. Tumor lysis syndrome promotes cancer chemoresistance and relapse through AMPK inhibition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109568.
- [68] SADRIA M, SEO D, LAYTON A T. The mixed blessing of AMPK signaling in Cancer treatments [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 105.
- [69] LI X, DING D, CHEN W, et al. Growth differentiation factor 11 mitigates cardiac radiotoxicity *via* activating AMPK α [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(2): 176–185.
- [70] SHUKAL D K, MALAVIYA P B, SHARMA T. Role of the AMPK signalling pathway in the aetiopathogenesis of ocular diseases [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271211063165.
- [71] CAO N, HU C, XIA B, et al. The activated AMPK/mTORC2 signaling pathway associated with oxidative stress in seminal plasma contributes to idiopathic asthenozoospermia [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4240490.
- [72] HUANG T, CHEN X, CHEN D, et al. Eugenol promotes appetite through TRP channels mediated-CaMKK2/AMPK signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 2759–2770.
- [73] CAO B, ZHANG Y, CHEN J, et al. Neuroprotective effects of liraglutide against inflammation through the AMPK/NF- κ B pathway in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(2): 451–462.
- [74] LIU M, YANG Y, KANG W, et al. Berberine inhibits pancreatic intraepithelial neoplasia by inhibiting glycolysis via the adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 915: 174680.
- [75] WANG L, HAN H, FENG Y, et al. Capilliposide B inhibits the migration of prostate cancer by inducing autophagy through the ROS/AMPK/mTOR pathway [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 2902–2914.
- [76] 孔露娇, 王心, 刘静, 等. 金丝桃苷通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对肾病综合征大鼠自噬反应的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(11): 88–95.
- KONG L J, WANG X, LIU J, et al. Influence of hyperoside on autophagy in rats with nephrotic syndrome through AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(11): 88–95.
- [77] 沈钦海, 张盟辉, 秦召敏, 等. 槲皮素预处理调节 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径改善大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 16–22.
- SHEN Q H, ZHANG M H, QIN Z M, et al. Quercetin pretreatment modulates the autophagy pathway mediated by the AMPK/mTOR signaling pathway and improves liver ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(3): 16–22.
- [78] 王顺意, 陈思烁, 于天力, 等. 巨噬细胞 AMPK α 1 敲除对非酒精性脂肪肝小鼠模型的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(1): 85–92.
- WANG S Y, CHEN S S, YU T L, et al. Effect of macrophage AMPK α 1 knockout on a non-alcoholic fatty liver model in mice [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(1): 85–92.

[收稿日期]2023-07-18