

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.08.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 08-0034-06

综述

腺苷酸活化蛋白激酶在炎症性肠病的研究进展*

王裕倩¹, 蓝程², 符永华³, 王新月¹

(1. 海南医学院临床学院, 海南 海口 571199; 2. 海南医学院附属海南医院 消化内科, 海南 海口 570311; 3. 海南医学院第一附属医院 创伤医学中心, 海南 海口 570102)

摘要: 炎症性肠病(IBD)是一种与炎症及免疫相关的慢性肠道疾病,发病率逐年递增,是全球卫生问题的重大挑战。但是目前IBD确切的发病机制仍未十分清楚。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种高度保守的细胞能量保护器,在维持体内能量平衡中发挥了十分重要的作用。近年来研究发现,AMPK可通过增强肠道屏障功能、抑制炎症反应、抗纤维化、增强自噬等方面延缓炎症性肠病疾病的进展。该文对以上方面进行综述,为IBD提供新的治疗靶点。

关键词: 炎症性肠病; 腺苷酸活化蛋白激酶; 结肠炎

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

Research progress of AMP-activated protein kinase in inflammatory bowel disease*

Wang Yu-qian¹, Lan Cheng², Fu Yong-hua³, Wang Xin-yue¹

(1. The Clinical School, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China; 2. Department of Gastroenterology, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China; 3. Trauma Medical Center, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory and immune-related intestinal disease and represents a major global health challenge with its incidence being on the rise year by year. However, the exact pathogenesis of inflammatory bowel disease is still not well understood. AMP-activated protein kinase (AMPK) is a highly conserved cellular energy sensor that plays a crucial role in maintaining energy balance within the body. In recent years, studies have found that AMPK can slow down the progression of inflammatory bowel disease by enhancing intestinal barrier function, inhibiting inflammatory responses, exerting anti-fibrosis effects, and promoting autophagy. This review will explore the aforementioned perspectives, with the aim of providing novel insights into therapeutic targets for inflammatory bowel disease.

Keywords: inflammatory bowel disease; AMP-activated protein kinase; colitis

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是慢性肠道炎症及免疫相关性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn

disease, CD)^[1]。IBD的发病率逐年上升,现已成为我国的常见病及多发病,并呈现年轻化的特点。IBD的发病机制目前尚未明确,考虑可能与环境因素、

收稿日期: 2023-03-27

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82060102, No: 81860102); 海南省自然科学基金(No: 821RC1116); 海南省卫生健康行业科研项目(No: 20A200066)

[通信作者] 蓝程, E-mail: lan Cheng71@163.com; Tel: 0898-68642101

生活方式改变、遗传易感性、肠道屏障减弱及肠道微生物失调等复杂因素相关。针对IBD的传统治疗方法主要包括使用氨基水杨酸制剂、激素,及免疫抑制剂^[2]。近年来,新型药物(如抗白细胞介素-12、抗白细胞介素-23、抗肿瘤因子- α 等生物制剂)的出现在重症IBD患者中取得了显著的疗效,但长期运用此类药物可能会增加恶性淋巴瘤和其他难治性疾病的风险。此外,由于新型药物的价格高昂,使患者在就诊过程中依从性普遍下降,因此寻找并开发新的治疗方法迫在眉睫。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛存在于真核细胞中,是维持细胞能量稳态的感受器。AMPK有益于肠道健康,如调节肠道屏障、减轻肠道炎症及治疗肠道疾病等。因此,本文将对AMPK在肠道健康中扮演的作用进行综述,并分析AMPK成为IBD潜在治疗靶点的可行性。

1 AMPK结构及功能

AMPK是一种高度保守的细胞能量保护器,普遍存在于植物、哺乳动物、果蝇等真核细胞动物中,对维持能量平衡起着十分关键的作用。AMPK由3个亚基组成,分别为催化亚基 α 、调节亚基 β 和调节亚基 γ ,每个亚基具有许多亚型($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$)^[3],一共可以组成12种异三聚合体,并分别表达于不同的亚细胞当中^[4]。其中, $\alpha 1$ 亚型广泛分布于细胞,而 $\alpha 2$ 亚型则在心肌、肝脏和骨骼肌中高表达; $\beta 1$ 亚型主要在肝脏中表达,而 $\beta 2$ 亚型在骨骼肌中高表达; $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 亚型广泛分布于各种组织,而 $\gamma 3$ 亚型仅在骨骼肌中表达^[5]。AMPK可在各种代谢相关的器官和组织中表达,其活性主要受腺苷一磷酸(adenosine monophosphate, AMP)/腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)比率的调节,并被各种刺激所激活,如饥饿、缺氧和其他可能影响细胞代谢的物质^[6]。 α 亚基包括丝氨酸/苏氨酸激酶结构域和位于N-末端区域的关键残基Thr172,是调控AMPK活性至关重要的部位。Thr172可被钙调蛋白依赖性蛋白激酶2(calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 2, CaMKK2)或肝脏激酶B1(liver kinase B1, LKB1)直接磷酸化^[7]。当体内低能量(AMP/ATP升高)时,上游LKB1或CaMKK2磷酸化

Thr172残基,从而催化AMPK α 亚基,导致下游AMPK磷酸化,生成大量ATP,并同时抑制ATP的能量消耗,从而保证能量守恒。 γ 亚基含有4个结合腺嘌呤核苷酸的半胱氨酸- β -合酶结构域。AICAR(AMPK常用的药理激活剂)及二甲双胍是AMPK的间接激活剂,可分别产生ZMP(一种AMP类似物)和AMP/ATP来激活AMPK的 γ 亚基^[8]。 β 亚基含有1个碳水化合物结合模块,与丝氨酸/苏氨酸激酶结构域一起共同形成变构药物和代谢物的结合部位,该部位可被小分子激动剂(如化合物991和A769662)直接变构激活^[9]。

2 AMPK参与肠道屏障保护作用

肠道屏障是机体接触外部环境的最大表面,不仅参与营养物质的吸收,更有抵制细菌及毒素对机体的侵袭作用。机械屏障和免疫屏障构成了肠道屏障。

2.1 AMPK在肠道机械屏障中的重要作用

肠道机械屏障又被称作为物理屏障,以黏膜上皮、固有层和黏膜肌层为基础^[10]。在肠上皮中,紧密连接(tight junction, TJ)紧密结合上皮细胞,从而保护肠道免受外界的影响,这对于维持肠道机械屏障非常重要。TJ家族由跨膜蛋白(包括Claudins、Occludins)、连接黏附分子和Zonula Occludins(ZO)蛋白组成^[11]。这3种类型的跨膜蛋白嵌入到肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)的细胞膜上,同一或相邻细胞的跨膜蛋白通过ZO-1蛋白相互连接,致使上皮细胞间连接紧密,可有效阻断细菌、病毒及内毒素进入。一旦机体发生了细胞旁通透性及TJ屏障功能的障碍,病原体(如毒素及细菌、过敏源)可扩散进入机体,导致大量的炎症细胞募集,释放炎症细胞因子[如白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、IL- β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等],导致发生全身免疫紊乱及肠道炎症疾病,如IBD、自身免疫性疾病、肥胖、糖尿病等。

活化的AMPK通过上调TJ蛋白调控上皮屏障功能,增强肠道的屏障功能^[11]。通过诱导结肠炎模型,有学者发现,白藜芦醇和微生物代谢产物通过活化AMPK促进CDX2的表达,从而调控TJ蛋白的生成,促进肠道屏障作用^[12]。在急性结肠损伤的实验中,通过测定促炎细胞因子、细胞旁通透性和TJ

指标,分析肠上皮屏障的完整性,结果发现二甲双胍对肠上皮损伤的修复作用需通过激活 AMPK 才得以实现^[13]。此外,体外研究结果表明,AMPK 直接激活剂化合物 991 可降低 TJs 的分解,确保 Caco 2 细胞(人克隆结肠腺癌细胞,结构和功能类似分化的小肠上皮细胞)中 TJ 的组装,稳定上皮屏障功能^[14]。

另外,CDX2 是参与调节 IECs 分化的关键转录因子,主要在低分化的上皮细胞中表达^[15]。CDX2 缺乏会影响 IECs 分化,研究显示 AMPK 主要位于成人空肠绒毛上皮的顶端,当 AMPK 被敲除后会显著降低 CDX2 的表达,进而破坏肠道屏障完整性,如 TJ 超微结构会出现不同程度的损伤,且导致上皮细胞迁移和肠道增生发生^[16]。综上表明,AMPK 可通过增强 CDX2 基因表达改善 IECs 分化和屏障功能。

2.2 AMPK 对肠道免疫屏障至关重要

肠道免疫屏障又称肠黏膜免疫屏障,功能主要依赖于肠黏膜。肠黏膜具有选择性通透性,不仅吸收养分,还在内外环境之间建立屏障。肠道免疫屏障的关键成分包括抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)、分泌型免疫球蛋白^[10]。AMPs 在抵御肠道疾病方面起着至关重要的作用。研究发现,AMPs 水平随着 AMPK 磷酸化的减少而下降,这表明 AMPK 与 AMPs 表达相关^[17]。有研究表明,在 IBD 小鼠模型中,AMPK 的缺失减弱了 AMPs 缓解肠道损伤的能力^[18]。除此之外,AMPs 还可通过激活 LKB1-AMPK 通路减轻内毒素对宿主的攻击^[18]。因此,AMPK 的激活正向调控 AMPs 的表达,从而增强肠道免疫屏障作用。

分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, SIgA)是一种二聚体抗体,在黏膜分泌物中最常见,可与 IECs 基底外侧表面的聚合免疫球蛋白受体结合,释放到肠腔内,并与各种肠道抗原相互作用,从而限制共生菌和可溶性抗原攻击肠上皮的能力^[19]。重要的是,SIgA 从多种机制对免疫反应进行调控,对于维护肠道内环境稳定具有不可替代的重要作用^[19]。有报道称,饲喂果胶的猪回肠黏膜 SIgA 含量显著增加,这是因为肠道微生物群发酵,果胶产生大量短链脂肪酸,可进一步激活 AMPK^[20]。从以上来看,活化的 AMPK 可促进 SIgA 在肠道中的表达,进而增强肠道的免疫屏障功能。

2.3 AMPK 与肠道微生物区系的关系

值得注意的是,肠道 AMPK 的激活与肠道微生物群密切相关。肠道微生物区系对肠道屏障功能(无论机械屏障还是免疫屏障)也有重要影响。有学者研究发现,短链脂肪酸可以激活结肠细胞中的 AMPK^[21]。双歧杆菌、乳杆菌和类杆菌能改善 IBD,而肝螺杆菌会加重 IBD,菌群发挥不同作用的原因是其在短链脂肪酸方面的差异^[22]。有研究发现,口服二甲双胍或黄连素可增加肠道微生物区系中的球状杆菌、类杆菌、布鲁氏菌、丁球菌和弧形杆菌的数量,促进短链脂肪酸产生,被激活的 AMPK 信号进一步调节肠道微生物区系,增加有益细菌及降低有害细菌,修复肠黏膜屏障^[23]。

3 AMPK 在 IBD 中的抗炎作用

IBD 是一种由肠道炎症引起的免疫性疾病,当肠道发生炎症反应时,免疫细胞产生促炎细胞因子,触发 T 细胞的激活和中性粒细胞的聚集来抵御细菌侵袭。文献报道称,肠道炎症的进展主要因调节性 T 细胞不足、效应性 T 细胞过多和促炎细胞因子的过度产生,从而加重结肠炎^[22]。因此,有效阻断促炎细胞因子为 IBD 的治疗提供了巨大潜力^[24]。

3.1 AMPK 下调 NF- κ B 信号抑制 IBD 的发展

NF- κ B 的磷酸化和核转位可通过诱导促炎细胞因子的产生导致 IBD 的进展,这与 ZHANG 等^[25]报道的 IBD 患者的结肠中 NF- κ B p65 表达显著升高一致。当 AMPK 信号激活下游靶点[包括沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)、kappa B 激酶抑制因子、叉头盒 O(forkhead box O, FOXO)家族、P53 和过氧化物增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)信号]时,NF- κ B 信号被下调,从而抑制促炎因子的表达。一项动物实验发现,在结肠炎模型中,被活化的 AMPK 可介导 SIRT1/NF- κ B 途径来抑制产生促炎细胞因子^[12];此外,桔梗发酵液实验证明通过激活 AMPK/NF- κ B/NLRP3 信号通路,减轻经葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的 IBD 小鼠模型的炎症反应^[26]。因此有理由相信,AMPK 可通过下调 NF- κ B 从而抑制结肠炎的发生,可作为潜在的抗炎及免疫调节剂用于治疗 IBD。

3.2 AMPK参与巨噬细胞免疫调节

巨噬细胞可通过产生许多关键的细胞因子(如抗炎因子 IL-10、人精氨酸酶 1, 促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等)参与 IBD 的发生、发展。在 UC 患者中, 免疫失衡是因为包括巨噬细胞在内的免疫细胞产生过多的促炎细胞因子^[27]。由此可见, 平衡巨噬细胞极化是延缓 UC 进展的必要条件。研究表明 AMPK 参与巨噬细胞的极化, 可通过激活 PI3K/Akt 通路使 M2 巨噬细胞发生极化, 上调抗炎因子水平, 同时其亦可通过抑制 NF- κ B 通路使 M1 巨噬细胞发生极化, 下调促炎因子的表达^[27]。

3.3 AMPK上调 PGC-1 α 减轻结肠炎

线粒体对于肠道干细胞正常分化和功能表达是不可或缺的。线粒体中 pGC-1 α 是参与生物合成和呼吸的主要调节器, 可调控抗氧化基因的表达。在 UC 患者的肠道中, 线粒体氧化磷酸化和线粒体功能的相关基因表达减少。据 RIUS-PÉREZ 等^[28]报道, PGC-1 α 是连接代谢调节、氧化还原控制和炎症通路的关键节点, PGC-1 α 失调后可改变细胞氧化还原稳态, 并加剧炎症反应。萝卜素是一种萝卜硫素的前体, 具有抗炎和抗氧化作用, 在通过 DSS 诱导结肠炎的小鼠模型中已被证实, 可通过补充萝卜素使 AMPK/PGC-1 α 通路维持结肠组织中线粒体的稳态, 减少氧化应激, 从而减轻结肠炎^[29]。

3.4 AMPK抑制结肠固有层 CD4⁺T 细胞改善慢性结肠炎

越来越多的证据表明, IBD 是由先天性和获得性免疫系统对共生微生物的不适当反应引起^[30]。结肠固有层中炎症细胞 CD4⁺T 的存在是 IBD 发病的关键因素。二甲双胍是 2 型糖尿病一线降糖药物, 多年来一直在临床上广泛使用。二甲双胍可通过抑制 ATP 的合成和抑制线粒体呼吸链复合体 I 的活性, 激活真核细胞中代谢应激感受器 AMPK。体内外实验均证实了二甲双胍可通过激活 AMPK 对结肠固有层内 CD4⁺T 细胞的抑制作用来改善慢性结肠炎的发生^[31]。

3.5 AMPK下调 mTOR 阻止 Th17/Treg 细胞失衡

辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, Th17) 通过促炎细胞因子加重肠道炎症反应, 而调节性 T 细胞 (regulatory T, Treg) 可维持肠道免疫耐受和平衡, 两者在肠道微环境中参与 IBD 的发生、发展, 因此纠正

Th17 与 Treg 细胞之间的失衡, 有助于预防和治疗 IBD^[32]。在 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型的实验研究中, 从肉桂中提取的 CTD1 激活 AMPK/mTOR 途径, 一方面抑制 TNF- α 、IL- β 、IL-6、MPO 等促炎因子水平, 同时阻止 Th17/Treg 细胞失衡, 最终减轻炎症反应^[32], 这阐明了 AMPK 活化可抑制 Th17/Treg 细胞之间的紊乱, 维护肠道微环境稳态, 改善结肠炎。

4 AMPK在IBD中的抗纤维作用

UC 是黏膜层及黏膜下层的炎症病变, 而 CD 可累及口腔至肠道的任意部位, 特点是全肠层透壁性炎症^[33], 常见的并发症为肠纤维化, 可能导致肠腔狭窄、肠梗阻、穿孔或瘘管。通过三硝基苯磺酸诱导复制体外及小鼠肠纤维化模型, 证实了发生纤维化的 CD 小鼠体内脂联素表达会增强。重要的是, 用脂联素处理过的纤维化模型小鼠其纤维化程度有所减轻, 其原因是脂联素通过促进 AMPK 磷酸化, 抑制转化生长因子- β_1 /Smad 信号通路, 发挥抗纤维化的作用^[34]。

5 AMPK通过增强自噬改善结肠炎

自噬是一种介导溶酶体将损伤及衰老的细胞、细胞内异常蛋白降解的程序性死亡方式。研究表明自噬及其相关基因通过病原体清除、免疫功能、调节炎症信号或抑制炎症体等途径参与 IBD 的免疫应答^[35]。有效的自噬可以通过多种平衡来保持肠道耐受和免疫耐受的动态平衡。因此, 自噬调节在 IBD 的发生、发展中发挥了重要作用。

AMPK 是细胞内关键的能量感受器, 在均衡能量供需、协调各种细胞代谢途径中起关键作用, 从而协调细胞和器官生长发育^[36]。哺乳动物雷帕霉素靶标 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是细胞生长和增殖的中央调节因子, 有 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体^[37]。能量代谢平衡调节可通过多条相关信号通路进行介导, 其中, AMPK/mTOR 信号通路是细胞内合成代谢与分解代谢过程之间的焦点。AMPK 的重要下游靶点之一是 mTOR, 其在自噬中起负性调节的作用。

在结肠炎发展过程中, 氧化应激会损伤肠道结构及功能, 而自噬可通过清除衰老的细胞器和受损的蛋白质来降低细胞的氧化应激, 对维持 IECs 的稳

定起重要作用。自噬的标志物有轻链 3 (light chain 3, Lc3)、自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5)、Beclin-1 和 P62。研究发现药用植物薯蓣皂苷,可引起自噬的发生,表现在 ATG5 和 Lc3 水平升高, P62 水平降低,抑制了氧化应激,并使用化合物 C (AMPK 抑制剂)证明了薯蓣皂苷通过激活 AMPK/mTOR 信号通路参与自噬的调节,从而有效地缓解了结肠炎损伤程度^[38]。另外,原花青素 A1 被发现可改善小鼠 UC,并增加自噬标志物的表达(自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3-II 水平升高, P62 降低),且研究证实了完成自噬的过程需要激活 AMPK/mTOR/p70S6k 信号通路^[39]。这些实验研究充分表明 AMPK 通过抑制 mTOR 信号促进自噬的发生,从而延缓 IBD 的进展。

6 总结

AMPK 作为细胞能量调节器,通过调节肠道屏障功能及多种途径下调肠道炎症免疫反应,从而对肠道组织产生保护作用。不少关于 AMPK 激动剂的体内外实验研究也表明 AMPK 可能成为治疗 IBD 的潜在靶点,且 AMPK 存在于多种植物化学物质中,这为天然产品在 IBD 的治疗提供了良好的前景。由于 AMPK 异三聚体的复杂性,现今大多数针对 AMPK 的研究多是针对其化合物的验证。因此,探索一种植物化学物质是否会不同的 AMPK 亚型有类似的影响,这将是一个十分有挑战性和有趣的课题。与此同时,目前研究对象多以 AMPK 和 UC 的实验性研究为主,以 CD 作为研究对象的报道很少,并且针对 AMPK 的临床试验研究鲜有报道。因此,AMPK 作为 IBD 的潜在治疗靶点仍需进行大量深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] 柴昕浩,刘俊.小分子 Janus 激酶抑制剂在炎症性肠病中的应用[J].中国现代医学杂志,2020,30(16):50-54.
- [2] 何琼,李建栋.炎症性肠病流行病学研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(18):2962-2966.
- [3] ABDUL KHALIQ H, ALHOUAYEK M, QUETIN-LECLERCQ J, et al. 5'AMP-activated protein kinase: an emerging target of phytochemicals to treat chronic inflammatory diseases[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022: 1-26. Epub ahead of print. DOI: 10.1080/10408398.2022.2145264.
- [4] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2): 121-135.
- [5] MENG X F, ZHANG Y, BOTCHWAY B O A, et al. Role of AMP activated protein kinase signaling pathway in intestinal development of mammals[J]. Ann Anat, 2018, 220: 51-54.
- [6] CARLING D. AMPK signalling in health and disease[J]. Curr Opin Cell Biol, 2017, 45: 31-37.
- [7] ALGHAMDI F, ALSHUWEISHI Y, SALT I P. Regulation of nutrient uptake by AMP-activated protein kinase[J]. Cell Signal, 2020, 76: 109807.
- [8] MARÍN-AGUILAR F, PAVILLARD L E, GIAMPIERI F, et al. Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase: a new target for nutraceutical compounds[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 288.
- [9] STEINBERG G R, CARLING D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(7): 527-551.
- [10] WU Z H, XU C F, ZHENG T H, et al. A critical role of AMP-activated protein kinase in regulating intestinal nutrient absorption, barrier function, and intestinal diseases[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(10): 3705-3716.
- [11] ROWART P, WU J S, CAPLAN M J, et al. Implications of AMPK in the formation of epithelial tight junctions[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2040.
- [12] ZHANG B W, ZHANG Y H, LIU X X, et al. Differential protective effect of resveratrol and its microbial metabolites on intestinal barrier dysfunction is mediated by the AMPK pathway[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(36): 11301-11313.
- [13] OLIVIER S, DIOUNOU H, POCHARD C, et al. Intestinal epithelial AMPK deficiency causes delayed colonic epithelial repair in DSS-induced colitis[J]. Cells, 2022, 11(4): 590.
- [14] OLIVIER S, LECLERC J, GRENIER A, et al. AMPK activation promotes tight junction assembly in intestinal epithelial caco-2 cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5171.
- [15] CRISSEY M A S, GUO R J, FUNAKOSHI S, et al. Cdx2 levels modulate intestinal epithelium maturity and Paneth cell development[J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 517-528.e8.
- [16] SUN X F, YANG Q Y, ROGERS C J, et al. AMPK improves gut epithelial differentiation and barrier function via regulating Cdx2 expression[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(5): 819-831.
- [17] GONZALEZ A, KRIEG R, MASSEY H D, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(5): 783-794.
- [18] WU W C, WANG S S, LIU Q, et al. Cathelicidin-WA attenuates LPS-induced inflammation and redox imbalance through activation of AMPK signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129: 338-353.
- [19] KABAT A M, POTT J, MALOY K J. The mucosal immune system and its regulation by autophagy[J]. Front Immunol, 2016, 7: 240.
- [20] WU W D, ZHANG L, XIA B, et al. Modulation of pectin on mucosal innate immune function in pigs mediated by gut microbiota[J]. Microorganisms, 2020, 8(4): 535.

- [21] REN W K, YIN J, DUAN J L, et al. mTORC1 signaling and IL-17 expression: Defining pathways and possible therapeutic targets[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 291-299
- [22] SUN X F, ZHU M J. AMP-activated protein kinase: a therapeutic target in intestinal diseases[J]. *Open Biol*, 2017, 7(8): 170104.
- [23] ZHANG X, ZHAO Y F, XU J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [24] NEURATH M. Current and emerging therapeutic targets for IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(11): 688.
- [25] ZHANG Y, GUO C C, LI Y R, et al. Alginate oligosaccharides ameliorate DSS-induced colitis through modulation of AMPK/NF- κ B pathway and intestinal microbiota[J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2864.
- [26] WANG Z, LI C H, HE X, et al. Platycodon grandiflorum root fermentation broth reduces inflammation in a mouse IBD model through the AMPK/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 3946-3956.
- [27] GUO R Q, MENG Q Y, WANG B S, et al. Anti-inflammatory effects of Platycodin D on dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis and *E. coli* lipopolysaccharide (LPS) induced inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107474.
- [28] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1452696.
- [29] TIAN Q Y, XU Z X, SUN Q, et al. Broccoli-derived glucoraphanin activates AMPK/PGC1 α /NRF2 pathway and ameliorates dextran-sulphate-sodium-induced colitis in mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2404.
- [30] KASER A, ZEISSIG S, BLUMBERG R S. Inflammatory bowel disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 573-621.
- [31] TAKAHARA M, TAKAKI A, HIRAOKA S, et al. Metformin ameliorates chronic colitis in a mouse model by regulating interferon- γ -producing lamina propria CD4⁺ T cells through AMPK activation[J]. *FASEB J*, 2022, 36(2): e22139.
- [32] YANG Y X, YUAN Y, XIA B N. Cinnamtannin D1 ameliorates DSS-induced colitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/mTOR pathway[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2022, 50(5): 153-161.
- [33] 郭思远, 杨川华, 孙伟力, 等. 471例克罗恩病患者治疗方案分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(17): 63-70.
- [34] XIE M H, XIONG Z Z, YIN S, et al. Adiponectin alleviates intestinal fibrosis by enhancing AMP-activated protein kinase phosphorylation[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(6): 2232-2243.
- [35] 黄胜男, 李芳芳, 金丹. 自噬在炎症性肠病中作用机制的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(6): 559-564.
- [36] LÓPEZ M, NOGUEIRAS R, TENA-SEMPERE M, et al. Hypothalamic AMPK: a canonical regulator of whole-body energy balance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(7): 421-432.
- [37] KIM L C, COOK R S, CHEN J. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2017, 36(16): 2191-2201.
- [38] LI H, PANG B, NIE B, et al. Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(2): 238-246.
- [39] ZHANG H H, LANG W Y, LIU X, et al. Procyanidin a1 alleviates DSS-induced ulcerative colitis via regulating AMPK/mTOR/p70S6k-mediated autophagy[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(1): 213-227.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王裕倩, 蓝程, 符永华, 等. 腺苷酸活化蛋白激酶在炎症性肠病的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(8): 34-39.

Cite this article as: WANG Y Q, LAN C, FU Y H, et al. Research progress of AMP-activated protein kinase in inflammatory bowel disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(8): 34-39.