

· 综述 ·

AMPK 与心力衰竭发病机制和治疗的研究进展

王 微, 张瑞英

(哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区心血管重症监护科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 心力衰竭(heart failure, HF)作为心血管疾病的终末阶段,是一种复杂的临床综合征,主要表现为心脏的收缩和舒张功能障碍。虽然治疗 HF 的药物在不断更新,但其病死率仍维持在较高水平,因此人们需要不断探索 HF 新的治疗靶点。近年来的研究表明单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)参与 HF 的发生发展,可调控 HF 时的心肌代谢、心肌纤维化、氧化应激等。现对 AMPK 保护 HF 的机制及其相关药物的研究进展作一综述。

关键词: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶;心力衰竭;心肌代谢;心肌纤维化;氧化应激

中图分类号: R541

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2022)01-0094-04

DOI: 10.12125/j.chj.202105038

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202105038>

Research progress of AMPK and heart failure in pathogenesis and treatment

WANG Wei, ZHANG Rui-ying

(Department of Cardiovascular Intensive Care Unit, Qunli Hospital, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

Abstract: Heart failure (HF) is the final stage of cardiovascular disease and a complex clinical syndrome, which mainly manifested as systolic and diastolic dysfunction of the heart. Although the treatment of HF drugs are constantly updated, the fatality rate of it remains higher. Therefore, exploration of new therapeutic targets of HF is always in progress. Recent researches have shown that AMP-activated protein kinase (AMPK) is involved with the occurrence and development of HF. AMPK can regulate the myocardial metabolism, myocardial fibrosis and oxidative stress during the time of HF. In this review, we will discuss the mechanisms of AMPK in protecting HF and the progression of related drugs.

Key words: AMP-activated protein kinase (AMPK); heart failure; myocardial metabolism; myocardial fibrosis; oxidative stress

心力衰竭(heart failure, HF)属于临床常见的疾病,多见于中老年人群,主要表现为心脏的结构和功能受损,导致心脏的舒张和收缩能力下降以致供血不能满足机体的需要。目前,改善 HF 患者预后的药物机制主要是拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活。即使采取最佳的治疗方案, HF 患者的预后仍较差,1 年生存率约为 80%,5 年生

存率约为 50%,甚至低于某些恶性肿瘤的生存率^[1]。因此,我们仍需对 HF 的发病机制进行深入研究进而发现新的治疗靶点。最近许多研究证实单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)可参与 HF 相关的病理生理机制,延缓疾病的进展。

1 AMPK 的结构和活性调节

AMPK 是一种异三聚体蛋白质复合物,由具有催化活性的 α 亚基($\alpha 1/\alpha 2$)和调节活性的 β ($\beta 1/\beta 2$)和 γ ($\gamma 1/\gamma 2/\gamma 3$)亚基构成,因为每个亚基都是由 2 至 3 种基因编码的异构体,所以 α 、 β 、 γ 亚基组成的异构体在不同的组织中可有不同的组合^[2]。AMPK 是

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才基金项目资助(2017RAXXJ064)

通讯作者: 张瑞英,主任医师,主要从事心力衰竭和冠心病的临床研究 Email: zhangruiyingha@126.com

作者简介: 王微,住院医师,硕士生 Email: 1432526249@qq.com

一种蛋白激酶,可感知细胞内能量的细微变化并对此进行快速的调节,主要通过两种机制活化。第一,肝激酶 B1 和钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 是 AMPK 上游的激酶,通过磷酸化 AMPK 的 α 亚基上第 172 个苏氨酸残基而激活 AMPK^[3]。第二, HF 时细胞内的能量产生不足,单磷酸腺苷(AMP)/三磷酸腺苷(ATP)的比值升高,AMP 结合具有调节活性的 γ 亚基,通过蛋白磷酸酶 2A、蛋白磷酸酶 2C 和 dMg^{2+}/Mn^{2+} 依赖性蛋白磷酸酶 1E 三种磷酸酶使 AMPK 的 α 亚基免受去磷酸化作用从而增加 AMPK 的活化^[4],活化的 AMPK 可以使下游的多种靶蛋白磷酸化,这些靶蛋白参与心肌代谢、心肌纤维化和氧化应激等过程^[4]。

2 AMPK 与 HF 的发病机制

2.1 AMPK 与心肌代谢 HF 时的心肌代谢较正常时发生显著变化,包括底物利用的改变和线粒体功能的障碍。HF 早期利用的底物以葡萄糖为主,因为在耗氧相同的情况下葡萄糖产生的能量更多^[5]。近年来研究表明,在 HF 晚期酮体和支链氨基酸的利用率增加,通过提高乙酰辅酶 A 水平可增加 ATP 的产生^[6]。HF 时活化的 AMPK 参与心肌代谢及线粒体发生的调控。葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)在葡萄糖代谢中起着关键作用,AMPK 可提高 GLUT4 从细胞质到细胞膜的转运效率,作为 GLUT4 在细胞膜转位的媒介,使 GLUT4 保持在其活性部位,提高心肌的葡萄糖代谢水平^[7]。AMPK 可使脂肪酸转运体 CD36 的转位速度提高,增加心肌细胞单位时间内脂肪酸的摄取量,提高乙酰辅酶 A 羧化酶的活性,使丙二酰辅酶 A 的浓度下降,从而提高肉碱棕榈酰转移酶 I 的活性,增加脂肪酸的氧化^[8]。另外,AMPK 可通过直接磷酸化丝氨酸来激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α),或间接激活去乙酰化酶 1 再过去乙酰化增加 PGC-1 α 的活性来诱导线粒体的生物发生^[9]。综上所述, HF 时活化的 AMPK 可通过调控葡萄糖代谢、脂肪酸代谢及线粒体的生物发生改善 HF 时的心肌代谢。

2.2 AMPK 与心肌纤维化 心肌纤维化使心脏的僵硬程度增加和射血功能受损,最终导致 HF 的发生。转化生长因子- β (Transforming growth factor β , TGF- β)是最有效和常见的促纤维化细胞因子,主要通过激活下游的 Smads 蛋白、ERK、c-jun 氨基末端激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶相关通路参与心肌纤维化^[10]。近年来的研究表明,AMPK 可阻断上述

通路发挥抗心肌纤维化作用。AMPK 可抑制成纤维细胞中的肝细胞核因子的表达进而调节 TGF- β 的转录^[11]。Du 等^[12]研究发现,AMPK 可通过抑制 ERK 通路来降低心脏成纤维细胞的活性,减少成纤维细胞的生长和繁殖。Chen 等^[13]研究显示,活化的 AMPK 可调控 JNK-NF- κ B 信号转导通路来减轻炎症反应和细胞死亡。综上所述,AMPK 可通过阻断 TGF- β 介导的心肌纤维化相关的信号通路,减少心脏的重构,改善 HF 的预后。

2.3 AMPK 与氧化应激 氧化应激时心肌细胞内产生的大量活性氧(reactive oxygen specie, ROS)会损伤细胞,继而引起心脏的重塑,最终导致心脏功能的障碍及 HF。近年来一些药物研究发现心肌中 AMPK 的活化可使心脏免受氧化应激的损伤。Guo 等^[14]的研究发现,白藜芦醇通过激活 AMPK 可抑制 NADPH 氧化酶介导的 ROS 产生、提高心脏抗氧化酶的活性,减少氧化应激所致的心肌细胞损伤。Xu 等^[15]的实验表明西格列酮可通过激活 AMPK-内皮型一氧化氮合酶轴来减少线粒体超氧化物产生,使内皮细胞少受氧化应激的损伤。二甲双胍诱导的 AMPK 活化对急性氧化应激的线粒体具有保护作用,可防止 PPAR α 和 CypD 之间的氧化应激诱导的相互作用,从而阻止 PTP 的形成。除膜电位外,AMPK 还可以通过增加线粒体 SOD 的表达来减少 ROS 的产生^[16]。综上所述,一些药物可通过激活 AMPK 来抑制氧化应激进而减轻心肌细胞的损伤,但 AMPK 减轻氧化应激的具体机制仍有待探索。

2.4 AMPK 与炎症 在 HF 的发生发展过程中,心肌缺血和感染引起的炎症起着重要作用。广泛的研究证明,炎症是 HF 发展过程中的重要机制^[17,18]。低水平的炎症是对缺血性损伤的早期反应,是心脏组织愈合和重塑所必需的,而持续或较强的炎症是 HF 加重的主要原因^[19]。近年来对 AMPK 的研究表明,AMPK 参与一些药物减轻 HF 时炎症反应的通路。Zhang 等^[20]的实验表明利拉鲁肽可通过激活 AMPK 使心肌细胞免受白介素 1 β 诱导的代谢紊乱和线粒体功能障碍所致的心脏炎症反应。半乳糖凝集素-3 是一种重要的炎症调节因子,小檗碱可通过调控 NF- κ B 和 AMPK 信号通路下调半乳糖凝集素-3 的表达,减少氧化型低密度脂蛋白所诱导的巨噬细胞的活化进而减轻炎症反应^[21]。以上研究显示 AMPK 可通过参与炎症反应的减轻,延缓 HF 的进展。

2.5 AMPK 与自噬 自噬是人体维持细胞稳态、节约能量的一种方法。在 HF 期间,中等程度的自噬可以使心脏的结构和功能得到恢复。Li 等^[22]的研究

表明, AMPK 通过促进自噬抑制心脏肥大并延缓 HF 的进展。Li 等^[23]的研究发现与生理盐水对照组小鼠相比, 经过 4 周 AMPK 激活剂治疗的 HF 组自噬水平显著减轻, 然而在未接受手术的小鼠中, AMPK 激活剂显著增加了自噬。上述实验证明 AMPK 与自噬的关系与心脏所处的功能状态有关, 活化的 AMPK 可减轻衰竭心脏的自噬, 但诱导非衰竭心脏的自噬。Unc-51 样激酶 1 (Unc-51 like kinase 1, ULK1) 是调控自噬的关键酶, 活化的 AMPK 可通过两种不同的机制增强 ULK1 活性来调节自噬。AMPK 可通过降低哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的活性来增加 ULK1 的磷酸化^[24]。其次, AMPK 能够直接磷酸化 ULK1 的四个残基 Ser467, Ser555, Thr574 和 Ser637, 增强 ULK1 的活性来调控自噬的水平^[24]。

3 AMPK 与 HF 的治疗

3.1 二甲双胍 二甲双胍主要通过上调胰岛素在肝脏的敏感性、减少肝脏葡萄糖的释放和减少外周组织对葡萄糖摄取而发挥降糖作用。最近研究发现, 二甲双胍除了有降血糖的药效外, 还可通过活化 AMPK 改善 2 型糖尿病患者的心血管疾病的预后^[25,26], 发挥心脏保护作用。二甲双胍是多种类型细胞中 AMPK 的强激活剂, 具有抗氧化和抗炎作用, 防止心室重构和 HF^[27]。Ouyang 等^[28]的研究表明, 二甲双胍可抑制 AMP 脱氨酶, 提高细胞内的 AMP 水平, 也可间接地活化 AMPK。

3.2 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2 抑制剂) SGLT2 抑制剂可选择性地抑制肾近端小管的 SGLT2, 降低糖尿的肾小管阈值并增加尿中葡萄糖的排泄, 从而可独立于胰岛素分泌的途径发挥降血糖作用。最近的许多研究证实 SGLT2 抑制剂可明显的改善心血管疾病的预后。Koyani 等^[29]的研究发现恩格列净发挥心脏保护作用的新机制: HF 或糖尿病时的炎症可激活 AMPK, AMPK 通过介导能量补充和减轻炎症反应发挥作用。综上所述, SGLT2 抑制剂可通过活化 AMPK 发挥改善心血管疾病预后的作用。

3.3 曲美他嗪 曲美他嗪可选择性地抑制长链 3-酮酰基辅酶 A 硫解酶, 使心肌代谢的底物由脂肪酸转化为葡萄糖, 改善 HF 时的心肌代谢。除此之外, 刘等研究证实曲美他嗪可调控心肌细胞的 ATP 水平来提高 AMPK 的活性^[30]。Li 等^[31]通过实验证明曲美他嗪可使 AMPK 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α 活化来调节酮体的代谢, 从而减轻 HF 大鼠的心肌代谢重塑, 发挥对心脏的保护作用。综上所述,

曲美他嗪可提高 AMPK 的活性发挥改善心肌代谢的作用, 但其临床应用效果仍有待进一步研究。

3.4 他汀类药物 他汀类药物通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶发挥药理作用, 包括降低胆固醇、抗炎和稳定斑块等, 是心血管疾病预防方面的重要药物。近年来的研究表明他汀类药物可以减轻心室重构。Xu 等^[32]的研究表明抑制甲羟戊酸途径可以减轻心室重构, 与其他药物相比瑞舒伐他汀对心肌成纤维细胞的复制和胶原蛋白的合成的抑制效果最强。有研究表明, 他汀类药物可活化成纤维细胞内的 AMPK 发挥抗心肌纤维化的作用, 逆转心脏重构和改善舒张功能, 发挥对心脏的保护作用^[33]。

3.5 白藜芦醇 多种植物(红葡萄、浆果、花生)中含有白藜芦醇成分, 其属于天然植物抗毒素家族的一员, 在心血管疾病中作为代谢调节剂来调节代谢稳态^[34]。Gu 等^[35]的研究证明 Sirt1 的激活剂白藜芦醇可以通过提高 AMPK 的表达来改善 HF 的心功能。Lan 等^[36]的研究表明白藜芦醇可通过能量依赖性 (ATP 合酶抑制) 和能量非依赖性 (SIRT1-LKB1 激活) 两种方式激活 AMPK。

4 总结

AMPK 作为一种能量调控器, 不仅参与 HF 时心肌代谢的调节, 还可以减轻心肌纤维化、氧化应激、炎症等病理生理过程来缓解 HF 的病情进展, 但其发挥作用的机制仍需我们进一步探索和完善。近年来发现一些具有 AMPK 活化作用的药物可以改善 HF 患者的预后, 在未来 AMPK 激活剂可能成为治疗 HF 的一类重要药物, 深入研究 AMPK 参与 HF 的机制及其靶向治疗或将成为今后的研究方向。

参考文献:

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American heart association council on epidemiology and prevention statistics committee and stroke statistics subcommittee. heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139 – e596.
- [2] Sanli T, Steinberg GR, Singh G, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(2): 156 – 169.
- [3] Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP [J]. *Nature*, 2011, 472(7342): 230 – 233.
- [4] Timm KN, Tyler DJ. The role of ampk activation for cardioprotection in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(2): 255 – 269.
- [5] Rosano GM, Vitale C. Metabolic modulation of cardiac metabolism in heart failure [J]. *Card Fail Rev*, 2018, 4(2): 99 – 103.
- [6] Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for

- intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(8): 706–716.
- [7] Li X, Liu J, Lu Q, *et al.* AMPK: a therapeutic target of heart failure—not only metabolism regulation[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181767.
- [8] Lipovka Y, Konhilas JP. AMP-activated protein kinase signalling in cancer and cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Pharm Open Access*, 2015, 4(3): 154.
- [9] Almannai M, El-Hattab AW, Ali M, *et al.* Clinical trials in mitochondrial disorders, an update[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131(1-2): 1–13.
- [10] Zhang YE. Non-smad signaling pathways of the TGF- β family[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2): a022129.
- [11] Chen R, Feng Y, Wu J, *et al.* Metformin attenuates angiotensin II-induced TGF β 1 expression by targeting hepatocyte nuclear factor-4- α [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1217–1229.
- [12] Du J, Guan T, Zhang H, *et al.* Inhibitory crosstalk between ERK and AMPK in the growth and proliferation of cardiac fibroblasts[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(2): 402–407.
- [13] Chen X, Li X, Zhang W, *et al.* Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway[J]. *Metabolism*, 2018, 83: 256–270.
- [14] Guo S, Yao Q, Ke Z, *et al.* Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412: 85–94.
- [15] Xu L, Wang S, Li B, *et al.* A protective role of ciglitazone in ox-LDL-induced rat microvascular endothelial cells via modulating PPAR γ -dependent AMPK/eNOS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 92–102.
- [16] Barreto-Torres G, Hernandez JS, Jang S, *et al.* The beneficial effects of AMP kinase activation against oxidative stress are associated with prevention of PPAR α -cyclophilin D interaction in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(7): H749–H758.
- [17] Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know?[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 159–176.
- [18] Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, *et al.* Role of inflammation in heart failure[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(6): 27.
- [19] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91–112.
- [20] Zhang L, Tian J, Diao S, *et al.* GLP-1 receptor agonist liraglutide protects cardiomyocytes from IL-1 β -induced metabolic disturbance and mitochondrial dysfunction[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 332: 109252.
- [21] Pei C, Zhang Y, Wang P, *et al.* Berberine alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage activation by downregulating galectin-3 via the NF- κ B and AMPK signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 294–308.
- [22] Li RL, Wu SS, Wu Y, *et al.* Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121: 242–255.
- [23] Li Y, Wang Y, Zou M, *et al.* AMPK blunts chronic heart failure by inhibiting autophagy[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20170982.
- [24] Holczer M, Hajdú B, Lőrincz T, *et al.* Fine-tuning of AMPK-ULK1-mTORC1 regulatory triangle is crucial for autophagy oscillation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17803.
- [25] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, *et al.* Metformin: from mechanisms of action to therapies[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 953–966.
- [26] El Messaoudi S, Rongen GA, Riksen NP. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(4): 314.
- [27] Mummidi S, Das NA, Carpenter AJ, *et al.* Metformin inhibits aldosterone-induced cardiac fibroblast activation, migration and proliferation in vitro, and reverses aldosterone + salt-induced cardiac fibrosis in vivo[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98: 95–102.
- [28] Ouyang J, Parakhia RA, Ochs RS. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 1–11.
- [29] Koyani CN, Plastira I, Sourij H, *et al.* Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104870.
- [30] Liu Z, Chen JM, Huang H, *et al.* The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway[J]. *Metabolism*, 2016, 65(3): 122–130.
- [31] Li H, Ma Z, Zhai Y, *et al.* Trimetazidine ameliorates myocardial metabolic remodeling in isoproterenol-induced rats through regulating ketone body metabolism via activating AMPK and PPAR α [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1255.
- [32] Xu H, Shen Y, Liang C, *et al.* Inhibition of the mevalonate pathway improves myocardial fibrosis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 224.
- [33] Hermida N, Markl A, Hamelet J, *et al.* HMGCoA reductase inhibition reverses myocardial fibrosis and diastolic dysfunction through AMP-activated protein kinase activation in a mouse model of metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 44–54.
- [34] Cheng CK, Luo JY, Lau CW, *et al.* Pharmacological basis and new insights of resveratrol action in the cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(6): 1258–1277.
- [35] Gu XS, Wang ZB, Ye Z, *et al.* Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 323–335.
- [36] Lan F, Weikel KA, Cacicedo JM, *et al.* Resveratrol-Induced AMP-activated protein kinase activation is cell-type dependent: lessons from basic research for clinical application[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 751.

(收稿日期: 2021-05-12; 接受日期: 2021-09-25)