

AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路在糖尿病心肌病中的作用

王嘉睿 吴永祥 刘金来



通讯作者简介: 刘金来, 中山大学附属第三医院教授、博士生导师、主任医师。现任中山大学附属第三医院心内科副主任。欧洲心脏病学会高血压委员会会员, 任广东省康复医学会第三届理事会理事, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会双心疾病专业组委员, 广东省医学会循证医学分会副主任委员, 广东省健康管理学会心血管病学专业委员会副主任委员, 广东省老年保健协会心血管内科委员会副主任委员, 广东省康复医学会心血管分会副会长, 广东省医学会心血管病分会高血压学组成员, 广东省心脏起搏及心电生理学会委员, 广东省医师协会高血压医师分会常务委员, 广东省医师协会心脏起搏及心电生理分会副主任委员, 广东省医师协会心血管病分会委员, 广东省中医药学会络病专业委员会第二届委员会常务委

员。任《循证医学》《中华老年多器官疾病杂志》《Journal of Experimental Cardiology and Research》编委。主持和参与多项部省级科研课题。主编学术专著 4 部, 参编 5 部, 发表学术论文 100 余篇。

【摘要】 糖尿病心肌病是糖尿病重要并发症之一, 其发病机制涉及糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、心肌细胞凋亡等诸多因素。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是机体能量的感受器, 可以调节机体代谢状态并激活下游众多分子。SIRT1 是一个去乙酰化酶, 参与调节由能量限制引发的长寿作用。核转录因子- κ B (NF- κ B) 参与多种炎症因子转录调控并发挥关键作用。研究表明这三者之间存在着相互调控关系, 可形成 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路对下游分子产生级联反应。该文主要关注该通路在糖尿病心肌病中的作用。

【关键词】 糖尿病心肌病; 腺苷酸活化蛋白激酶; SIRT1; 核因子- κ B; 炎症反应; 氧化应激; 胰岛素抵抗

Role of AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway in diabetic cardiomyopathy Wang Jiarui, Wu Yongxiang, Liu Jinlai. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Liu Jinlai, E-mail: lj.lai@medmail.com.cn

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy is one of the vital complications of diabetes mellitus. The underlying pathogenesis is involved with glycolipid metabolic disorder, insulin resistance, oxidative stress, myocardial cell apoptosis and alternative multiple factors. As a cellular energy sensor, adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase (AMPK) can regulate the metabolic status and activate multiple molecules in the downstream signaling pathway. SIRT1 is nicotinamide adenine dinucleotide-dependent histone deacetylase, which participates in the regulation of longevity effect induced by calorie restriction. NF- κ B plays a pivotal role in regulating the transcription of multiple inflammatory cytokines. These three cytokines exert a mutually regulatory effect, which lead to the cascade reaction of the molecules in the downstream AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase; SIRT1; Nuclear factor- κ B; Inflammatory response; Oxidative stress; Insulin resistance

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.10.001

基金项目: 广东省自然科学基金 (2016A030313841)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院心内科

通讯作者: 刘金来, E-mail: lj.lai@medmail.com.cn

糖尿病是一个由多病因引起的、以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,全球糖尿病的患病率、发病率和糖尿病患者数量急剧上升,据国际糖尿病联盟(IDF)统计,2011年全世界糖尿病患者数已达3.66亿,较2010年的2.85亿增加近30%^[1]。据估计,到2030年,糖尿病将成为世界上死亡原因的第七位,到时政府要拿出15%的卫生财政预算应对它。糖尿病患者容易出现心血管病变、视网膜、肾脏及神经病变等多种慢性并发症,而美国糖尿病协会曾提及近80%的与糖尿病相关的死亡都是由于心血管系统的并发症引起^[2-3]。糖尿病心肌病(DCM)是一类在没有冠状动脉疾病、高血压病以及瓣膜疾病的糖尿病患者身上表现出一系列异常心脏表现的疾病,包括了左心室射血时间缩短、射血前期时间延长、充盈末期心室压力升高、左室壁僵硬、心收缩力减弱以及等容舒张时间延长。DCM发病的具体机制至今未被完全地掌握,目前认为糖基化终末产物(AGE)、炎症、细胞凋亡、胰岛素抵抗、脂代谢异常及脂毒性、线粒体功能异常、氧化应激、内质网应激、miRNA等机制在病情的发展中起着重要的作用^[4-5]。本文主要归纳了腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/SIRT1/NF- κ B通路的相关研究成果及该通路在DCM中的作用。

一、AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路背景介绍

1. AMPK

AMPK被认为是细胞内的能量感受器,可以快速感知能量缺乏情况,并且能产生代谢反应产能来维持细胞在不利环境下的生存。细胞内能量情况是AMPK的核心调节因子,腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)是一个能反映细胞内能量压力的标志物,细胞内的能量不平衡表现为代谢压力导致的胞内AMP/ATP比例升高,从而引起AMPK的激活。AMPK激活后可维持细胞的能量平衡,在开启产能的分解代谢途径的同时关闭耗能的合成途径,这在细胞缺氧时有助于细胞的存活^[6]。在心肌缺血中其作用已被详细阐述,主要由缺氧导致的ATP不足引起的AMPK激活,其下游反应主要是通过磷酸化AS160促进细胞对糖的摄取以及磷酸化PFK-2促进糖酵解,抑制合成反应,保存线粒体完整性,促进心肌细胞存活。而近年来关于AMPK与心肌疾病,如DCM、心肌肥厚及心力衰竭的相关性也被发现^[7]。它是一个真核生

物中高度保守的异三聚体激酶,由一个催化亚基(α)与2个调节亚基(β 、 γ)组成,而在哺乳动物中每个亚基都存在数个异构体的形式($\alpha 1$, $\alpha 2$; $\beta 1$, $\beta 2$; $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$)^[6]。其中 α 亚基中由上游激酶磷酸化的苏氨酸残基172(Thr172)是激活AMPK活性的开关,激活后可磷酸化下游分子,改变细胞能量状态。AMPK第一个被发现的上游激酶是一个包含肝激酶B1(LKB1)的复合物^[8]。其次,AMP与AMPK的结合可以导致AMPK变构激活与Thr172的磷酸化,除了通过LKB1的磷酸化作用外还可以通过抑制Thr172的去磷酸化发挥作用^[9]。此外,AMPK还能通过依赖于钙调蛋白的蛋白激酶激酶 β 激活^[8]。AMPK可以减轻胰岛素抵抗及增加糖代谢,有研究证实AMPK可以被降糖药二甲双胍所激活^[10]。近来越来越多的研究将AMPK信号通路受损与肥胖、糖尿病等代谢综合征及心血管疾病联系起来,提出了对上述疾病发病机理的新解释。

2. SIRT1

沉默信息调节因子2(SIR2)相关蛋白(Sirtuin)是在研究酵母基因沉默时发现的一类高度保守的蛋白去乙酰化酶,能够催化组蛋白与非组蛋白赖氨酸残基的去乙酰化,参与调节由能量限制引发的长寿作用,被称为“长寿基因”^[11]。Sirtuin在原核和真核细胞中都能调节重要的代谢通道,与细胞存活、增殖、衰老、凋亡、DNA修复、细胞代谢与能量限制等重要生命活动相关^[12]。在哺乳动物中,SIR2蛋白共有7个同源的成员(SIRT1-SIRT7),SIRT1是被发现最早也是被研究得最多的SIRT家族成员,它需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)作为去乙酰化的辅助因子, NAD^+ / $NADH$ 比例升高是SIRT1激活的充分条件^[13]。SIRT1与机体能量代谢相关,当机体限制饮食或处于应激状态时都会诱导SIRT1活性上调,对下游分子产生作用。SIRT1存在于细胞核与胞浆中,被认为是众多心血管疾病(特别是DCM)的潜在治疗位点^[14]。

3. NF- κ B

核转录因子- κ B(NF- κ B)是一个广泛存在的同源或异源二聚体转录因子,它可以调控细胞存活、分化与增殖,功能涉及机体防御、组织损伤、应激及炎症过程中相关基因表达调控^[15]。它包含了五个亚单位:Rel(c-Rel),RelA

(p65), RelB, NF- κ B1 (p50/p105) 和 NF- κ B2 (p52/p100)。这些蛋白都有一个由大约 300 个氨基酸组成的高度保守的 Rel 同源区域^[16]。这个结构域负责其与 DNA 结合以及家族内其他成员相互作用形成二聚体。在非激活的情况下, NF- κ B 的同源及异源二聚体与 NF- κ B 抑制剂富含锚蛋白的区域结合, 停留于细胞浆中保持非激活状态^[17]。在不同的细胞及组织中, NF- κ B 有着 2 种基础的激活通路, 分别是经典与非经典通路。经典通路通过磷酸化、泛素化以及蛋白酶体对特定 I κ B 的降解来进行。反应后产生 NF- κ B 游离二聚体释放并转位至细胞核内, 与 DNA 结合以调控基因的转录。非经典途径较经典途径要更慢且更弱, 依赖 NF- κ B 诱导激酶诱导的 I κ B 激酶激活, 对 NF- κ B1 (p50/p105) 与 NF- κ B2 (p52/p100) 进行磷酸化、泛素化及蛋白酶体降解, 生成成熟的 p50 或 p52 与 RelB 形成二聚体, 影响下游 DNA 转录^[18]。DCM 的病理生理过程包括了氧化应激、炎症、内皮功能异常、间质纤维化、心肌肥大与凋亡等, 而 NF- κ B 都可以参与以上过程^[19]。

二、AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路与 DCM 的调控作用

1. AMPK/SIRT1 与 DCM

研究表明 AMPK 是一个 SIRT1 的激动剂, 在 Fulco 等^[20]的研究中, 通过激活 AMPK, 可以观察到 NAD⁺ 生物合成酶烟酰胺磷酸核糖转移酶 (Nampt) 的升高, 导致 NAD⁺/NADH 比例的上升以及烟酰胺的下降, 从而导致 SIRT1 的激活。进一步的研究表明 AMPK 的激活剂如二甲双胍等不能直接激活 SIRT1 以及增加 NAD⁺/NADH 的比值, 提示 AMPK 活化后可进一步增加 SIRT1 的活性^[21]。另外 SIRT1 也可以作为 AMPK 的激动剂。实验显示, SIRT1 的过度表达可以导致 LKB1 的赖氨酸去乙酰化, 从而激活下游的 AMPK^[22]。相对, 用 SIRT1 的短发夹 RNA (shRNAi) 转染细胞来沉默 SIRT1 后观测到 LKB1 及 AMPK 的激活水平下降。此外, Park 等^[23]发现, 用 SIRT1 的激动剂作用于小鼠骨骼肌细胞可以使糖代谢增加, 而这个过程需要 AMPK 激活的参与。以上发现均提示了 SIRT1/LKB1/AMPK 通路的存在。综上所述, AMPK 与 SIRT1 两者可相互促进, 共同促进下游的反应。

胰岛素抵抗在 DCM 的发病过程中起着重要的作用, 在胰岛素抵抗的心脏中, AMPK 通路激活可以增加胰岛素的敏感性, 其具体机制与抑制 mTOR/p70S6K 通路相关^[4,24]。另有研究表明二甲双胍的胰岛素增敏效果可能依赖于由 AMPK 所介导的脂肪酸代谢^[25]。AMPK 对胰岛素敏感性的重新构建可以解释为对胰岛素负性调节环机制和对胆固醇代谢的作用。通过促进脂肪酸的氧化与抑制脂肪酸与甘油三酯的合成, 激活 AMPK 的治疗有望减少肝与骨骼肌中的脂质存量, 从而提高胰岛素敏感性。通过促进骨骼肌对葡萄糖的摄取以及抑制肝内糖原生成, AMPK 的激活有望缓解 2 型糖尿病直接相关的高血糖^[26]。除了代谢途径, AMPK 还通过促进自噬与保存内皮功能来保护糖尿病中的心脏。慢性高血糖可以产生 AGE, 而过量的 AGE 是 DCM 等糖尿病并发症病理生理过程中最重要的机制之一^[27]。它们可以与胶原蛋白、弹性蛋白等细胞内蛋白共价交联, 使心肌舒张功能受损^[28]。它们还可以增加细胞内的氧化应激, 产生细胞损伤。Na⁺/K⁺-ATP 酶是一个广泛存在于细胞膜上的跨膜蛋白, 通过消耗 ATP 发挥离子泵的功能, 维持细胞膜的活性, 是众多生理活动的基础^[29]。AGE 通过减少 SIRT1 与 AMPK 的表达来下调 Na⁺/K⁺-ATP 酶的活性。此外, 在糖尿病的心脏中, 肌纤维膜上的钠/钾-ATP 酶状态与细胞内 Ca²⁺ 与 Na⁺ 超载相关。实验表明 SIRT1 与 AMPK 可以共同改善 AGE 引发的 Na⁺/K⁺-ATP 酶功能异常、细胞内部的离子平衡紊乱, 以及改善糖尿病心脏的收缩功能^[29]。

活性氧的升高可以导致内皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 的表达下降, 影响一氧化氮的生物利用度, 也能够与一氧化氮直接作用成过氧亚硝酸盐, 使一氧化氮瞬间灭活, 这两条途径共同损伤血管舒张功能, 造成 DCM 中微血管功能障碍^[30-31]。对 SIRT1 的过表达不仅可减少过氧化物产生, 而且能增加抗氧化酶超氧化物歧化酶 (SOD) 在糖尿病心脏组织中的表达^[32]。eNOS 的激活可以减少缺血再灌注后心脏的心肌梗死面积和改善心功能, 而 SIRT1 的上调可以减少 eNOS 的乙酰化 (抑制状态) 和增强 eNOS 的磷酸化 (激活状态)^[33-34]。这些研究表明 SIRT1 能够在 DCM 中维持 eNOS 功能和保持其激活状态,

是心肌的保护因子。

DCM 中增加纤维化和炎症的通路也可活化细胞凋亡通路。在 1 型和 2 型糖尿病的小鼠模型和患者心肌组织中都能观测到细胞凋亡增多^[32-33]。此外, SIRT1 通过对 p53 的 k373/k382 位点的赖氨酸去乙酰化, 可负性调控依赖于 p53 的细胞凋亡。SIRT1 抑制凋亡、维持心肌存活的作用还可表现在对 DNA 修复蛋白 KU70 的去乙酰化, 使其与促凋亡因子 Bax 的结合后失活^[14]。

综上所述, AMPK/SIRT1 可能参与糖尿病及 DCM 的发病, 并可能对糖尿病患者的心肌组织起到保护作用。

2. SIRT1/NF- κ B 与 DCM

SIRT1 与 NF- κ B 之间也存在着调控关系, 研究表明 SIRT1 可以通过对 Rel/p65 二聚体的第 310 位赖氨酸去乙酰化, 从而抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化及其下游反应。此外, 也有实验提示 SIRT1 是通过干扰 IKK 活性来抑制 NF- κ B^[35]。另外 Tian 等^[37]发现白藜芦醇处理后明显增加小鼠肝细胞中 AMPK α 的磷酸化与 SIRT1 的蛋白水平, 从而抑制由高脂饮食诱导的 NF- κ B 通路的过度激活, 减少了众多炎症因子的合成。相对的, 对 AMPK α 或 SIRT1 的抑制明显下调了白藜芦醇对 NF- κ B 通路的抑制作用, 提示了 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路的存在。

在 DCM 等众多疾病的进展中, 炎症过程扮演了一个十分重要的角色^[4]。NF- κ B 激活可促进粘附因子表达, 介导中性粒细胞、单核细胞、T 细胞等与内皮细胞的粘附, 产生炎症浸润, 同时激活的 NF- κ B 可进入细胞核内与 c-myc 等调控元件结合, 促进凋亡相关基因转录, 诱导细胞凋亡^[38-39]。DCM 造成的心脏损伤会导致大量心肌细胞死亡与瘢痕形成。糖尿病心脏的间质与血管周围都可以观测到纤维化。在糖尿病患者的肝脏中, 循环中的血管活性肽、活性氧与生长因子如血管紧张素-Ⅱ, 转化生长因子- β (TGF- β) 可以激活 NF- κ B。而 NF- κ B 也可以通过与 AP-1 的相互作用来过表达胶原蛋白、纤连蛋白与 TGF- β , 加重心肌间质纤维化^[14]。NF- κ B 与 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路被认为与细胞内炎症过程相关, SIRT1 的激活既能促进细胞浆中 p38 MAPK 的磷酸化, 同时又能抑制细胞核内 NF- κ B 表达, 从而减轻心力衰竭中的炎症反

应^[36]。SIRT1 的激活能够对 NF- κ B p65 的 K310 与组蛋白 3 的 K9 发挥去乙酰化作用, 导致 NF- κ B p65 与 DNA 之间的连接减少, 继而下调还原型辅酶 II 的氧化应激亚单位 (NOX1 和 NOX2) 的转录, 实现减轻心肌肥厚和下调氧化应激^[40]。因此, SIRT1/NF- κ B 通路对 DCM 的发生发展有着密切联系, 并可能对心肌与心功能保护方面有着重要的地位。

三、小 结

综上所述, 作为一个独立的疾病, DCM 以心肌细胞肥厚、间质纤维化、毛细血管基底膜增厚、毛细血管微动脉瘤以及毛细血管密度降低为特点, 其分子机制错综复杂, 主要有糖脂代谢异常、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、血管活性因子异常以及神经内分泌等因素的参与, 众多因素互相影响, 相互促进疾病的产生。众多的心肌疾病之间有着类似的病理生理改变与分子机制, 同一条通路也可以参与不同心肌疾病的发生, 但发挥功能的侧重点各有不同。与能量代谢密切相关的 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路是介导 DCM 中病理生理过程的重要信号通路。它在 DCM 中通过抑制 mTOR/p70S6K 通路, 解除该通路对胰岛素受体底物-1 的抑制作用, 从而改善胰岛素抵抗; 同时也能调节 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶使细胞膜表面胆固醇含量减少, 增加胰岛素介导的经管葡萄糖转运; 此外, 糖尿病作为一个全身性的疾病, 该通路对糖尿病心脏的保护作用还与 AMPK 对糖尿病中肝脏、肌肉、下丘脑等其他器官的保护作用、以及纠正机体全身的能量稳态相关, 与缺血性心肌病、心肌肥厚等其他心肌病变产生区别^[41]。其上游受到机体的能量代谢情况所调控, 通过 AMPK 与 SIRT1 之间的相互作用共同激活下游级联反应, 调节机体代谢情况, 抑制 NF- κ B 所引起的炎症反应、间质纤维化、心肌肥厚、氧化应激等作用, 从而保护心肌, 改善心功能, 在 DCM 的治疗中有着重要意义。

参 考 文 献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87 (1): 4-14.
- [2] Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, Nichols G. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010

- and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87 (3): 293-301.
- [3] Colwell JA, Franz MJ, Ginsberg H, Gwynne JT, Landsberg L, Lockwood D, Service FJ, Stern MP, Vinik A, Weir GC. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 1989, 12 (8): 573-579.
- [4] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 2014, 57 (4): 660-671.
- [5] 周彬, 钱孝贤. 糖尿病心肌病的研究进展. *新医学*, 2010, 41 (3): 197-199, 210.
- [6] Beauloye C, Bertrand L, Horman S, Hue L. AMPK activation, a preventive therapeutic target in the transition from cardiac injury to heart failure. *Cardiovasc Res*, 2011, 90 (2): 224-233.
- [7] Daskalopoulos EP, Dufey C, Beauloye C, Bertrand L, Horman S. AMPK in cardiovascular diseases. *EXS*, 2016, 107: 179-201.
- [8] Salt IP, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: an ubiquitous signaling pathway with key roles in the cardiovascular system. *Circ Res*, 2017, 120 (11): 1825-1841.
- [9] Gowans GJ, Hawley SA, Ross FA, Hardie DG. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. *Cell Metab*, 2013, 18 (4): 556-566.
- [10] Meng F, Song L, Wang W. Metformin improves overall survival of colorectal cancer patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5063239.
- [11] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460 (7255): 587-591.
- [12] Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, Jarho E, Lahtela-Kakkonen M, Mai A, Altucci L. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clin Epigenetic*, 2016, 8: 61.
- [13] Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, Oh DY, Lu M, Milne JC, Westphal C, Bandyopadhyay G, Olefsky JM. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298 (3): E419-E428.
- [14] Karbasforooshan H, Karimi G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 386-392.
- [15] Chen CJ, Yu W, Wang W. Red wine may be used in the therapy of myocarditis. *J Cell Biochem*, 2010, 111 (4): 808-810.
- [16] Zhang D, Muellemann RL, Li YL. Angiotensin II-super-oxide-NF κ B signaling and aortic baroreceptor dysfunction in chronic heart failure. *Front Neurosci*, 2015, 9: 382.
- [17] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*, 2017, 168 (1-2): 37-57.
- [18] Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1 (4): a000034.
- [19] Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramírez E, Egido J, Tuñón J. Potential role of nuclear factor κ B in diabetic cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*, 2011, 2011: 652097.
- [20] Fulco M, Cen Y, Zhao P, Hoffman EP, McBurney MW, Sauve AA, Sartorelli V. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Namp1. *Dev Cell*, 2008, 14 (5): 661-673.
- [21] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20 (2): 98-105.
- [22] Park SY, Lee HR, Lee WS, Shin HK, Kim HY, Hong KW, Kim CD. Cilostazol modulates autophagic degradation of β -amyloid peptide via SIRT1-coupled LKB1/AMPK α signaling in neuronal cells. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0160620.
- [23] Park SJ, Ahmad F, Um JH, Brown AL, Xu X, Kang H, Ke H, Feng X, Ryall James, Philip A, Schenk S, Kim M, Sartorelli V, Chung JH. Specific sirt1 activator-mediated improvement in glucose homeostasis requires sirt1-independent activation of AMPK. *EBioMedicine*, 2017, 18: 128-138.
- [24] Ginion A, Auquier J, Benton CR, Mouton C, Vanoverschelde JL, Hue L, Horman S, Beauloye C, Bertrand L. Inhibition of the mTOR/p70S6K pathway is not involved in the insulin-sensitizing effect of AMPK on cardiac glucose uptake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (2): H469-H477.
- [25] Smith BK, Steinberg GR. AMP-activated protein kinase, fatty acid metabolism, and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20 (4): 248-253.
- [26] Shirwany NA, Zou MH. AMPK: a cellular metabolic and redox sensor. A minireview. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19: 447-474.
- [27] Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*, 2014, 19 (1): 49-63.
- [28] Acar E, Ural D, Bildirici U, Sahin T, Yılmaz I. Diabetic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11 (8): 732-737.
- [29] Yuan Q, Zhou QY, Liu D, Yu L, Zhan L, Li XJ, Peng HY, Zhang XL, Yuan XC. Advanced glycation end-products impair Na⁺/K⁺-ATPase activity in diabetic cardiomyopathy: role of the adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin 1 pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41 (2): 127-133.
- [30] Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*, 2015, 5 (1): 194-222.
- [31] Guo AJ, Choi RC, Cheung AW, Chen VP, Xu SL, Dong TT, Chen JJ, Tsim KW. Baicalin, a flavone, induces the differentiation of cultured osteoblasts: an action via the wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Biol Chem*, 2011, 286 (32): 27882-27893.
- [32] Koka S, Aluri HS, Xi L, Lesnfsky EJ, Kukreja RC. Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 with tadalafil attenuates mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic hearts: role of NO/SIRT1/PGC-1 α signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,

- 2014, 306 (11): H1558-H1568.
- [33] Ding M, Lei J, Han H, Li W, Qu Y, Fu E, Fu F, Wang X. SIRT1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via activating eNOS in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 143.
- [34] Wang HB, Yang J, Ding JW, Chen LH, Li S, Liu XW, Yang CJ, Fan ZX, Yang J. RNAi-mediated down-regulation of CD47 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial damage via activation of eNOS in a rat model. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (5): 1163-1174.
- [35] Busch F, Mobasher A, Shayan P, Stahlmann R, Shakibaei M. Sirt-1 is required for the inhibition of apoptosis and inflammatory responses in human tenocytes. *J Biol Chem*, 2012, 287 (31): 25770-25781.
- [36] Pan W, Yu H, Huang S, Zhu P. Resveratrol protects against TNF- α -induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF-KB and p38 MAPK. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147034.
- [37] Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, Li D. Resveratrol supplement inhibited the NF- κ B inflammation pathway through activating AMPK α -SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422 (1-2): 75-84.
- [38] Xu H, Ye X, Steinberg H, Liu SF. Selective blockade of endothelial NF-kappa b pathway differentially affects systemic inflammation and multiple organ dysfunction and injury in septic mice. *J Pathol*, 2010, 220 (4): 490-498.
- [39] Zhao Y, Feng G, Wang Y, Yue Y, Zhao W. A key mediator, ptx3, of IKK/IKappab/NF-kappa B exacerbates human umbilical vein endothelial cell injury and dysfunction. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (11): 7699-7707.
- [40] Bagul PK, Deepthi N, Sultana R, Banerjee SK. Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NFkB-p65 and histone 3. *J Nutr Biochem*, 2015, 26 (11): 1298-1307.
- [41] Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL, Bertrand L. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9 (3): 164-173.

(收稿日期: 2017-05-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

