

AMP 活化蛋白激酶在缺血性心脏病中的作用

杨龙 郑宏

新疆医科大学第一附属医院麻醉科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 郑宏, Email: xjzhenghong@aliyun.com

【摘要】 有效防治围手术期心肌缺血/再灌注损伤是多学科亟待解决的重大问题, 而优化缺血心肌能量代谢是减轻心肌缺血/再灌注损伤的关键。已有文献证实 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是调控能量代谢的重要枢纽, 并且能够通过增加葡萄糖摄取、促进自噬、抑制凋亡来减轻缺血心肌的损伤。文章总结了 AMPK 在缺血性心脏病中的保护作用及机制, 为寻求以 AMPK 为靶点防治心肌缺血/再灌注损伤的策略提供理论依据。

【关键词】 AMP 活化蛋白激酶; 心肌缺血; 能量代谢

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金青年项目(2017D01C340)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.019

The role of AMP-activated protein kinase in ischemic heart disease

Yang Long, Zheng Hong

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Zheng Hong, Email: xjzhenghong@aliyun.com

【Abstract】 Effective prevention and treatment of perioperative myocardial ischemia-reperfusion injury is an important problem to be urgently solved by multiple disciplines. Optimizing the energy metabolism of ischemic myocardium is essential to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury. It has been confirmed that AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important hub of energy metabolism, and can reduce ischemic myocardial injury by increasing glucose uptake, promoting autophagy and inhibiting apoptosis. This paper summarizes the protective effect and mechanism of AMPK in ischemic heart disease, and provides theoretical evidence for seeking the strategy of preventing and treating myocardial ischemia/reperfusion injury with AMPK as the target.

【Key words】 AMP-activated protein kinase; Myocardial ischemia; Energy metabolism

Fund program: Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation (Youth Project)(2017D01C340)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.019

心血管疾病是对人类健康构成严重威胁的头号杀手, 缺血性心脏病是人类心血管疾病死亡的主要原因。据报道, 缺血性心脏病的发病率和病死率逐年上升, 严重威胁着全世界人类的健康。新近研究发现, AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 不仅是细胞代谢的关键调节因子, 还是心肌缺血期间对心肌细胞发生应激后作出适应性反应的重要组分, 尤其是在保护缺血性心脏病中扮演重要角色, 很有希望为预防和治疗心肌缺血提供重要靶点。因此, 本文围绕 AMPK 在缺血性心脏病中的作用的研究进展进行综述。

1 AMPK 概述

1.1 AMPK 的结构

AMPK 是异源三聚体复合物, 由 1 个具有催化

作用的 α 亚基和 2 个调节作用的亚基 β 、 γ 组成。人类的 α 亚基存在两种亚型($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$), β 亚基有两种亚型($\beta 1$ 、 $\beta 2$), γ 亚基有 3 种亚型($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$)^[1]。它们的不同组合使 AMPK 全酶具有不同特性。 α 亚基包含激酶结构域和一个重要残基(苏氨酸 172), 能够被上游激酶磷酸化。 β 亚基包含一个碳水化合物结合位点从而使 AMPK 与糖原结合。 γ 亚基包含 4 个串联胱硫醚- β -合成酶(cystathionine beta synthase, CBS)腺嘌呤核苷酸结合域, 能够与 AMP 结合激活 AMPK, 使 AMPK 能够感应 ATP/AMP 比例变化。

1.2 AMPK 的活性调节

AMPK 是一种能够感知 AMP 变化的能量激酶, 是调节生物能量代谢的关键分子^[2]。目前研究发现, AMPK 活性的调节主要通过以下方式: ① AMPK 复合物通过上游激酶催化 α 亚基的活化环中 Thr172

位点,而被磷酸化激活。有研究发现,肝脏激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)是 AMPK 的上游激酶之一,在低应激时 LKB1 主要对 AMPK 进行活化^[3]。敲除 LKB1 的细胞研究表明,LKB1 介导了几乎所有线粒体损伤和低能量条件时的 AMPK 活化^[4]。② AMPK 也可以被钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2 (recombinant calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 2, CAMKK2)激活,通过感应钙离子流直接引起 Thr172 磷酸化,从而将钙信号转导与 AMPK 调节能量代谢联系起来^[5]。值得注意的是,CAMKK2 还能在细胞应激后激活 AMPK(包括氨基酸匮乏和细胞与基质的脱离)^[6]。③ AMPK 的小分子激活剂通过结合到 α 和 β 亚基的表面激活 AMPK,并且不依赖于核苷酸水平。其中最具有代表性的这类药物如化合物 PF-739,它具有很高的效力和特异性^[7]。④ 此外,体内各种生理条件都可以导致 AMPK 的活化(包括线粒体抑制、营养不足和运动)。这些条件可以通过调节 ATP/AMP 比例来诱导 AMPK 活化。

2 AMPK 在缺血性心脏病中的作用

AMPK 作为应激活化蛋白激酶对缺血性心脏病具有显著的保护作用。已有文献证实,在心肌缺血期间,AMPK 被激活后通过增加葡萄糖摄取、促进自噬、抑制凋亡来减轻缺血心肌的损伤。目前,AMPK 保护缺血性心脏病的具体作用机制尚未完全阐明,但主要是通过以下几种方式发挥保护作用。

2.1 对糖代谢的调节

心肌在有氧的情况下,可以忽略糖酵解产生的 ATP。然而,心肌缺血导致糖酵解率降低和葡萄糖氧化速率降低,此时糖酵解产生的 ATP 显得至关重要。AMPK 在心肌缺血时对葡萄糖代谢的调节能够减轻缺血心肌的损伤。主要途径:① AMPK 磷酸化 TBC1D1(Tre-2/BUB2/cdc1 domain family 1)蛋白,导致葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)转移到细胞膜上,促进葡萄糖的吸收^[8],维持缺血心肌的能量平衡。据文献报道,在心肌缺血时,AMPK 能够促进葡萄糖摄取,并提高 ATP 水平和恢复心肌收缩效率^[9]。此外,Russell 等^[10]在大鼠离体灌注心脏中也发现,AMPK 活性的增加与葡萄糖摄取增加有关,葡萄糖摄取增加是由于 GLUT4 从细胞内池向质膜的转运增加。但是 Young^[11]发现,在低流量缺

血的大鼠心肌中,AMPK 活性增加,而葡萄糖摄取并没有相应的增加,具体原因并未详细阐述,这可能与缺血时间及缺血程度有一定关系。Heather 等^[12]也证实了磷酸化的 AMPK 能够诱导 GLUT4 转移到心肌细胞的质膜上,以应对缺血代谢应激。此外,缺血预处理显著促进 AMPK 的激活和 GLUT4 向质膜的转位,并促进再灌注 1 h 后心肌葡萄糖摄取的增加。然而,在 AMPK 抑制剂 Wortmannin 干预后,AMPK 未能诱导 GLUT4 移位和葡萄糖摄取。这表明通过激活 AMPK 增加葡萄糖摄取对于缺血预处理诱导的心脏保护至关重要^[13]。同时也验证了 AMPK 主要是通过增强 GLUT4 的表达和移位来抵抗缺血心肌损伤^[14]。② AMPK 磷酸化激活磷酸果糖激酶 1 (phosphofructokinase-1, PFK-1)和磷酸果糖激酶 2 (phosphofructokinase-2, PFK-2),并促进葡萄糖转化为丙酮酸,增强了细胞对葡萄糖的摄取,并在一定程度上能够防治缺血性损伤。③ AMPK 通过抑制糖原合成酶 1(glycogen synthase 1, GYS1)和糖原合成酶 2(glycogen synthase 2, GYS2)磷酸化,抑制糖原的储存,有利于缺血心肌对葡萄糖摄取。

2.2 对脂代谢的调节

在正常情况下,脂肪酸是心肌的首选能源,为心肌提供 60%~80%的 ATP。虽然脂肪酸氧化在缺血期间减少,但在再灌注期间迅速恢复,并为心肌提供 90%~100%的 ATP。AMPK 通过促进脂肪酸的氧化来优化缺血心肌的能量代谢。研究发现,在心肌缺血过程中,活化的 AMPK 可通过减少合成(通过抑制乙酰辅酶 A 羧化酶活性)或增加丙二醛的降解(通过激活丙二酸单酰辅酶 A 脱羧酶)来降低丙二酰辅酶 A 水平,然后取消对肉毒碱棕榈酰转移酶 1 的变构抑制,并且增加脂肪酸的线粒体转运,进一步增加 β 氧化^[15-16]。此外,Zhu 等^[17]发现,AMPK 激活通过对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活因子-1a (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1a, PGC-1a)的调节,增加线粒体的生物合成,继而增加脂肪酸的 β 氧化。但是 Zordoky 等^[18]研究发现,乙酰辅酶 A 羧化酶可能并不参与依赖 AMPK 抑制乙酰辅酶 A 羧化酶途径发挥的心肌保护作用。因此,我们还需大量证据去验证 AMPK 在心肌缺血时调节脂代谢发挥心肌保护作用的具体途径。

2.3 对自噬的调节

自噬是一种广泛存在于真核细胞中与维持细

胞稳态相关的细胞内降解系统,可以通过溶酶体途径降解衰老、受损的细胞器。同时,它提供氨基酸、核苷酸及脂肪酸用于细胞的修复和重建。AMPK 可通过直接磷酸化 unc-51 样激酶 1 激酶复合物诱导自噬或通过抑制雷帕霉素靶蛋白复合物 1 复合物的激活间接诱导自噬。众多研究发现,通过激活 AMPK 诱导自噬的发生可以减轻缺血心肌的损伤:① Yang 等^[19]研究认为,在心肌缺血时 AMPK 被激活后通过促进自噬流减少了心肌梗死面积和抑制细胞凋亡,最终改善了再灌注后的心肌功能。② Xie 等^[20]研究发现,通过激活 AMPK 可以保护自噬泡与溶酶体结合即自噬流,从而抑制再灌注期间细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成和细胞死亡。③ Fu 等^[21]证实,通过激活 AMPK 可以增加自噬通量,清除功能失调的线粒体,从而保护邻近的线粒体和心肌细胞。此外,Chen 等^[22]却提出,在再灌注期通过抑制 AMPK 调控的自噬可以减少心肌梗死面积,改善心肌功能和减少 LDH 释放。由此可见,通过不同时期对 AMPK 进行干预都会减轻缺血心肌的损伤。但是,活化 AMPK 诱导自噬在心肌缺血/再灌注不同时期的保护作用机制有待进一步研究。

2.4 对氧化应激的调节

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致大量自由基在体内产生的一种负面作用,被认为是参与心肌缺血/再灌注损伤的重要机制之一。研究发现,AMPK 对心肌缺血时氧化应激的调节至关重要。Kosuru 等^[23]研究发现,在糖尿病状态下,激活 AMPK 可以明显降低氧化应激,进一步减轻缺血心肌损伤。Tong 等^[24]研究发现,Ghrelin 能够激活 AMPK 并以 AMPK 依赖性方式降低乳酸脱氢酶活性和 ROS 含量,显著减弱氯化钴诱导的 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤,能够预防缺血性心脏病。Chen 等^[25]也发现,AMPK 的内在激活可以抑制 H9c2 细胞缺氧和复氧时大量 ROS 的产生。此外,Quan 等^[26]研究发现,Sestrin2 可通过 AMPK/PGC-1 α 途径减少超氧化物歧化酶,增加丙二醛水平来改善氧化应激。但是最近 Li 等^[27]发现在缺血期间,AMPK 通过细胞外调节蛋白激酶上调钠葡萄糖共同转运载体 1,从而增加蛋白激酶 C 和还原型辅酶 II 氧化酶 2 的活性和氧化应激,抑制钠葡萄糖共同转运载体 1 可能是减轻缺血心肌损伤的潜在靶点。因此,在心肌缺血时无论是通过激活还是抑制 AMPK 来降低

氧化应激都会减轻缺血心肌的损伤,但其具体作用机制还需要进一步探讨。

2.5 对凋亡的调节

研究发现,心肌细胞凋亡在心肌缺血/再灌注损伤的病理生理过程中起重要作用,AMPK 可以抑制细胞凋亡并起到保护作用。研究发现,网膜素通过 AMPK 依赖性机制明显降低缺血/再灌注后的梗死面积和细胞凋亡,从而改善心肌急性缺血性损伤^[28]。Pei 等^[29]研究发现,心肌内源性心房利钠肽可以增加 AMPK 磷酸化来抑制心肌细胞凋亡,减轻缺血心肌的损伤。此外,Zhu 等^[30]研究证实,Pim1 过表达通过上调缺氧和氧化应激后的自噬来阻止细胞凋亡,这主要通过激活 AMPK/mTOR/ATG5 自噬途径来实现。基于以上证据,至少可以说明 AMPK 通过直接或间接的方式抑制细胞凋亡是一种有效减轻缺血心肌损伤的途径。

3 AMPK 为靶点的心肌保护策略

AMPK 在心肌缺血期间被激活,主要通过调节代谢和非代谢途径来减轻缺血心肌的损伤。因此,以 AMPK 为靶点的心肌保护策略主要通过以下两种途径实现:① 通过调节葡萄糖和脂肪酸代谢的代谢途径。作为治疗糖尿病的一线药物,二甲双胍除了有效降低血糖外还参与了以激活 AMPK 为作用靶点,磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶调节肌肉中的胰岛素敏感性和葡萄糖摄取,减轻缺血心肌损伤的过程^[31-33]。此外,在缺血/再灌注期,应用抗凝血酶可以通过激活 AMPK 增加葡萄糖氧化,抑制脂肪酸氧化来调节心肌底物代谢发挥保护作用^[34]。② 通过调节氧化应激、细胞凋亡和自噬的非代谢途径。缺血预处理是减轻心肌缺血/再灌注损伤的内源性保护手段。研究发现缺血预处理可以通过激活 AMPK 减少 ROS 的产生、抑制心肌细胞凋亡、改善缺血心脏功能^[35]。此外,缺血后处理也可以通过 AMPK 为作用靶点促进自噬、降低氧化应激、减少心肌梗死面积^[36]。新近研究报道,药物预处理也可以通过激活 AMPK,增强乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化,减少超氧化物歧化酶和丙二醛的生成,改善心功能,缩小心肌梗死范围,降低血清肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶活性,抑制心肌细胞凋亡^[37]。以上研究提示,通过干预 AMPK 对代谢或非代谢途径的调节有望为开发靶向 AMPK 保护缺血心肌的新型治疗策略提供思路。

4 展 望

综上所述, AMPK 不仅是生物能量代谢调节的关键分子, 还是一种内源性的抗心肌缺血的保护性调节因子。在心肌发生缺血时可以促进 AMPK 磷酸化, 进而通过调节糖脂代谢、促进自噬、降低氧化应激、抑制细胞凋亡等不同方式最终减轻缺血心肌的损伤。但是 AMPK 在心肌缺血时通过优化能量代谢、促进自噬发挥保护作用的具体机制尚不清楚, 如果能通过调控 AMPK 达到改善缺血性心脏病患者的预后, 这将对寻求新型心肌保护策略提供重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hardie DG, Alessi DR. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after [J/OL]. *BMC Biol*, 2013, 11(1): 36. DOI:10.1186/1741-7007-11-36.
- [2] Pelosse M, Cottet-Rousselle C, Bidan CM, et al. Synthetic energy sensor AMPfret deciphers adenylate-dependent AMPK activation mechanism[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1038. DOI:10.1038/s41467-019-08938-z.
- [3] Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin [J]. *Science*, 2005, 310 (5754): 1642-1646. DOI:10.1126/science.1120781.
- [4] Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 563-575. DOI:10.1038/nrc2676.
- [5] Jin L, Chun J, Pan C, et al. The PLAG1-GDH1 axis promotes anoikis resistance and tumor metastasis through CamKK2-AMPK signaling in LKB1-deficient lung cancer[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(1): 87-99. e7. DOI:10.1016/j.molcel.2017.11.025.
- [6] Sundararaman A, Amirtham U, Rangarajan A. Calcium-oxidant signaling network regulates amp-activated protein kinase (AMPK) activation upon matrix deprivation [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (28): 14410-14429. DOI:10.1074/jbc.M116.731257.
- [7] Cokorinos EC, Delmore J, Reyes AR, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non-human primates and mice[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1147-1159. e10. DOI:10.1016/j.cmet.2017.04.010.
- [8] Thomas EC, Hook SC, Gray A, et al. Isoform-specific AMPK association with TBC1D1 is reduced by a mutation associated with severe obesity [J]. *Biochem J*, 2018, 475 (18): 2969-2983. DOI:10.1042/BCJ20180475.
- [9] Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Metformin and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2015, 16(4): 225-231. DOI:10.1714/1848.20186.
- [10] Russell RR 3rd, Bergeron R, Shulman GI, et al. Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2): H643-H649. DOI:10.1152/ajpheart.1999.277.2.H643.
- [11] Young LH. AMP-activated protein kinase conducts the ischemic stress response orchestra[J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 832-840. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.713115.
- [12] Heather LC, Pates KM, Atherton HJ, et al. Differential translocation of the fatty acid transporter, FAT/CD36, and the glucose transporter, GLUT4, coordinates changes in cardiac substrate metabolism during ischemia and reperfusion [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (5): 1058-1066. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000342.
- [13] Ji L, Zhang X, Liu W, et al. AMPK-regulated and Akt-dependent enhancement of glucose uptake is essential in ischemic preconditioning-alleviated reperfusion injury[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e69910. DOI:10.1371/journal.pone.0069910.
- [14] Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Samuel SM, et al. Niacin bound chromium treatment induces myocardial Glut-4 translocation and caveolar interaction via Akt, AMPK and eNOS phosphorylation in streptozotocin induced diabetic rats after ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(1): 39-48. DOI:10.1016/j.bbadis.2008.10.018.
- [15] Huynh DN, Elimam H, Bessi VL, et al. A linear fragment of unacylated ghrelin (UAG6-13) protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in mice in a growth hormone secretagogue receptor-independent manner [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 798. DOI:10.3389/fendo.2018.00798.
- [16] Hopkins TA, Dyck JR, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase regulation of fatty acid oxidation in the ischaemic heart [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31 (Pt 1): 207-212. DOI:10.1042/bst0310207.
- [17] Zhu L, Wang Q, Zhang L, et al. Hypoxia induces PGC-1 α expression and mitochondrial biogenesis in the myocardium of TOF patients[J]. *Cell Res*, 2010, 20(6): 676-687. DOI:10.1038/cr.2010.46.
- [18] Zordoky BN, Nagendran J, Pulinilkunnil T, et al. AMPK-dependent inhibitory phosphorylation of ACC is not essential for maintaining myocardial fatty acid oxidation [J]. *Circ Res*, 2014, 115(5): 518-524. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.304538.
- [19] Yang F, Xue L, Han Z, et al. Vaspin alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via activating autophagic flux and restoring lysosomal function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 501-507. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.05.004.
- [20] Xie H, Xu Q, Jia J, et al. Hydrogen sulfide protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by activating AMP-activated protein kinase to restore autophagic flux [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458 (3): 632-638. DOI:10.1016/j.

- bbr.2015.02.017.
- [21] Fu S, Chen L, Wu Y, et al. Gastrodin pretreatment alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through promoting autophagic flux [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2421-2428. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.06.171.
- [22] Chen WR, Liu HB, Chen YD, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy via an AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2067-2076. DOI:10.1159/000491474.
- [23] Kosuru R, Cai Y, Kandula V, et al. AMPK contributes to cardioprotective effects of pterostilbene against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats by suppressing cardiac oxidative stress and apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1381-1397. DOI:10.1159/000489154.
- [24] Tong XX, Wu D, Wang X, et al. Ghrelin protects against cobalt chloride -induced hypoxic injury in cardiac H9c2 cells by inhibiting oxidative stress and inducing autophagy [J]. *Peptides*, 2012, 38(2): 217-227. DOI:10.1016/j.peptides.2012.06.020.
- [25] 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. DOI:10.1016/j.metabol.2018.03.004.
- [26] Quan N, Wang L, Chen X, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to post myocardial infarction via AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 115: 170-178. DOI:10.1016/j.yjmcc.2018.01.005.
- [27] Li Z, Agrawal V, Ramratnam M, et al. Cardiac sodium-dependent glucose cotransporter 1 is a novel mediator of ischaemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (11): 1646-1658. DOI:10.1093/cvr/cvz037.
- [28] Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2722-2733. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.032.
- [29] Pei H, Qu Y, Lu X, et al. Cardiac-derived adiponectin induced by long-term insulin treatment ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic mice via AMPK signaling[J/OL]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108 (1): 322. DOI:10.1007/s00395-012-0322-0.
- [30] Zhu HH, Wang XT, Sun YH, et al. Pim1 overexpression prevents apoptosis in cardiomyocytes after exposure to hypoxia and oxidative stress via upregulating cell autophagy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2138-2150. DOI:10.1159/000493817.
- [31] 李秀秀, 赵鑫, 许芳霞, 等. 二甲双胍对异氟醚麻醉小鼠血糖的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38 (8): 677-681. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.08.002.
- [32] Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (12): 1649-1654. DOI:10.1038/nm.3372.
- [33] Driver C, Bamitale KDS, Kazi A, et al. Cardioprotective effects of metformin[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(2): 121-127. DOI:10.1097/FJC.0000000000000599.
- [34] Ma Y, Wang J, Gao J, et al. Antithrombin up-regulates AMP-activated protein kinase signalling during myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(2): 338-349. DOI:10.1160/TH14-04-0360.
- [35] Ruze A, Chen BD, Liu F, et al. Macrophage migration inhibitory factor plays an essential role in ischemic preconditioning-mediated cardioprotection [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(5): 665-680. DOI:10.1042/CS20181013.
- [36] Zhou B, Leng Y, Lei SQ, et al. AMPK activation restores ischemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced type 1 diabetic rats: Role of autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3648-3656. DOI:10.3892/mmr.2017.7033.
- [37] Ding M, Wang Y, Sun D, et al. Punicalagin pretreatment attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via activation of AMPK [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45 (1): 53-66. DOI:10.1142/S0192415X17500057.

(本文编辑:张丽)