

AMPK信号通路在酒精性脂肪肝中的研究进展

谢佛添 王冬梅 吕翼*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350108)

摘要 酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)是由于长期大量饮酒而引发的一种慢性肝病, 严重危害人们身体健康并增加社会经济负担。AFL的发病机制复杂多样, 涉及众多信号通路的调控, 其中脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应等均不同程度地参与了AFL的发生发展。AMPK属于真核细胞Ser/Thr蛋白激酶家族的一员, 在协调细胞糖脂代谢方面起着重要作用。大量研究表明, 乙醇会抑制肝脏AMPK活性而诱导AFL的发生, 而激活AMPK通路可有效缓解AFL。该文着重就目前AMPK介导的脂代谢信号通路在AFL中的研究进展进行综述, 以期为该病的防治提供新的思路。

关键词 酒精性脂肪肝; 转录因子; 脂代谢; AMPK

Research Progress of AMPK Signaling Pathway in Alcoholic Fatty Liver

XIE Fotian, WANG Dongmei, LÜ Yi*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract AFL (alcoholic fatty liver) is a chronic liver disease caused by long-term excessive ethanol consumption, which seriously endangers people's health and increases social and economic burden. The pathogenesis of AFL is complex and diverse, involving the regulation of many signaling pathways. Among them, lipid metabolism disorders, oxidative stress, and inflammatory responses are involved in the development and progress of AFL to varying degrees. AMPK belongs to the Ser/Thr protein kinase family of eukaryotic cells, and plays a critical role in coordinating cellular glucose and lipid metabolism. Numerous investigations have shown that ethanol can inhibit hepatic AMPK activity and induce AFL, and activation of AMPK pathway can effectively attenuate AFL. This review focuses on the current research progress of AMPK-mediated lipid metabolism pathways in AFL to provide new ideas for the prevention and treatment of the disease.

Keywords alcoholic fatty liver; transcription factors; lipid metabolism; AMPK

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒而引起的一系列肝脏病变, 包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和肝硬化, 甚至肝癌^[1]。酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)是ALD的最早期阶段, 长期饮酒人群中超过90%会发展为AFL^[2]。AFL作为酒精性肝损伤的早期阶段, 在组织病理学上主要表现为以甘油三酯为

代表的中性脂肪在胞质中大量蓄积, 如不及时处理将导致肝脏炎症的产生。在人类社会中, 饮酒是一种极其普遍的现象, 有数据显示, 我国部分地区饮酒人数比例高达42.76%^[3]。过度饮酒会造成诸多全球性的健康问题, 给社会带来了巨大的负面影响。世界卫生组织的一项全球酒精与健康报告指出, 2016年全球有超过300万人因酒精而死亡, 其中75%以上为

收稿日期: 2019-12-13 接受日期: 2020-03-02

国家自然科学基金(批准号: 81900535)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22868211, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

Received: December 13, 2019 Accepted: March 2, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81900535)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868211, E-mail: lvyi@fjnu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5292>

男性,且中国ALD患者人数正以惊人的速度上升^[4]。

肝脏是人体最大的解毒器官,同时也是乙醇代谢的主要场所。正常情况下,人体摄入的大部分乙醇在肝脏中通过乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和微粒体乙醇氧化系统(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS)的细胞色素P450亚型2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)代谢为乙醛和活性氧(reactive oxygen species, ROS),并最终氧化分解为二氧化碳和水排出体外。但当乙醇摄入量超出肝脏代谢能力时,乙醛和ROS等有害物质将会因无法及时清除而蓄积在胞内。乙醛会与胞内的酶类结合形成蛋白加合物,从而破坏相关酶的活性并引发异常的免疫应答,ROS则可能诱发氧化应激和内质网应激并破坏线粒体结构及触发炎症反应,最终影响脂肪酸 β 氧化乃至肝细胞凋亡。乙醇还会抑制极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的分泌,VLDL分泌减少降低了肝脂的输出,进而引起肝脂积累^[5]。由此产生的干扰不仅改变了肝实质细胞,也改变了非实质细胞,如枯否细胞、肝星状细胞和肝窦内皮细胞等。

AMPK(AMP-activated protein kinase)是广泛分布于真核细胞的一种Ser/Thr蛋白激酶,介导着胞内众多的生理生化反应。研究证实,AFL的发生发展与AMPK介导的脂代谢通路受阻紧密相关。乙醇及其代谢产生的乙醛和ROS等有害代谢物会不同程度地抑制肝脏AMPK的活性,进而促进脂肪酸合成,抑制脂肪酸氧化,最终引起脂肪变性^[6]。虽然目前关于AFL的研究已有大量报道,但详细的发病机制尚不清楚。本文着重就目前国内外对AMPK介导的脂代谢通路的研究认识,综述其在AFL中发挥的作用。

1 AMPK结构与激活

众所周知,生物体的生命活动离不开正常的能量供应,同样在细胞中,能量稳态直接关系到细胞的生死存亡。AMPK是细胞能量应激的感受器,也是维持细胞能量稳态的核心枢纽。AMPK是一种高度保守的Ser/Thr蛋白激酶,由 α 亚基(63 kDa)、 β 亚基(38 kDa)和 γ 亚基(38 kDa)构成异源三聚体,其中 α 为催化亚基, β 和 γ 为调节亚基^[7]。在哺乳动物中, α 亚基又包括 $\alpha 1/\alpha 2$ 2个亚型,分别由PRK4(recombinant protein kinase, AMP activated) A1/A2编码, β 亚基包括 $\beta 1/\beta 2$ 2个亚型,分别由PRKAB1/B2编码, γ 亚基分为 $\gamma 1/\gamma 2$

$\gamma 3$ 3个亚型,分别由PRKAG1/G2/G3编码,故理论上AMPK可存在12种不同的复合物形式^[8]。

AMPK最初是在肝脏中被分离得到的,之后研究发现,其广泛分布于包括肝脏、心脏、脑、肺、肾和骨骼肌等在内的各种组织器官中,参与细胞能量稳态的核心调控^[9]。当机体因出现低血糖、缺氧、缺血和热休克等应激而导致细胞供能不足时,细胞中AMP/ATP的比值上升,高浓度的AMP通过与 γ 亚基相互作用从而使AMPK活化^[10]。在某些细胞中,肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)或者CAMKK2(calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, 又称CAMKK β)也可以通过催化AMPK α -Thr172磷酸化而激活AMPK^[11]。最新的研究发现,胞内还存在一条完全不涉及AMP水平变化的全新AMPK活化通路,即糖酵解途径中的醛缩酶可通过感应葡萄糖水平来激活AMPK^[12]。随后,激活的AMPK能通过增强产能途径和关闭耗能过程(如细胞的生长、增殖及生物大分子的合成)来快速恢复能量平衡。

2 AMPK介导的信号轴在AFL中的作用

2.1 AMPK-ACC-CPT1轴

脂肪酸氧化是实现机体供能和碳骨架回收利用的重要途径。众所周知,细胞内的脂肪酸分解代谢主要依靠 β 氧化实现,即先将胞质中的脂肪酸运输至线粒体基质,然后在相关酶的催化下分解为乙酰辅酶A,最后再经过三羧酸循环等一系列生化反应实现彻底氧化。由于中长链脂肪酸无法实现自由跨膜,需借助线粒体膜上的肉毒碱脂酰转移酶1(carnitine palmitoyl-transferase 1, CPT1)完成,故CPT1的活性直接关系到脂肪酸的氧化效率。与之相反的是,乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)是脂肪酸从头合成的限速酶,负责催化乙酰辅酶A形成丙二酰辅酶A,之后丙二酰辅酶A作为底物再合成脂肪酸。丙二酰辅酶A既是脂肪酸合成的前体物,也是CPT1的强效抑制剂。肝脏中,AMPK通过磷酸化ACC将其失活而减少丙二酰辅酶A的合成,进而促进CPT1的表达,最终减少脂肪酸的合成而增加脂肪酸的氧化。慢性乙醇暴露会下调肝细胞的AMPK和CPT1活性,而用AMPK激动剂AICAR处理可以有效逆转这一现象^[13]。可见,激活AMPK有望抑制ACC,减少丙二酰辅酶A合成,同时增加CPT1活性,促进脂肪酸的氧化。

2.2 AMPK-SREBP-1c-lipin-1轴

固醇调节元件结合蛋白家族(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)是肝脏中调节脂肪酸、三酰甘油和胆固醇的主要转录因子, 包括SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2 3种亚型^[14]。SREBP-1和SREBP-2分别调控脂肪酸和胆固醇的合成, 其中SREBP-1c是肝脏中的优势亚型, 主要负责脂肪酸生物合成基因表达的调控^[15], 属于控制肝脏胆固醇代谢的转录因子的一员。SREBP-1c合成后以非成熟形式驻留在细胞内质网上, 乙醇代谢会诱导其从内质网转位到高尔基体加工形成有转录活性的成熟形式, 之后SREBP-1c入核并激活生脂基因转录^[16]。

脂素1(lipin-1)是一种兼具酶活性和转录调控活性的多功能蛋白, 在不同的亚细胞结构中发挥着不同的脂质代谢调控作用^[17]。在细胞质中, lipin-1主要发挥Mg²⁺依赖性的磷脂酸磷酸水解酶(phosphatidic acid phosphatase, PAP)活性, 催化磷脂酸在内质网中转变为二酰甘油, 进而合成三酰甘油和磷脂^[18]。而在细胞核内, lipin-1作为转录共激活因子与过氧化物酶体增殖活化受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)和过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)相互作用促进脂肪酸的氧化, 同时抑制SREBP-1的活性, 减少脂肪酸的合成^[19-20]。在肝脏中, *lipin-1*基因可通过可变剪切产生lipin-1 α 和lipin-1 β 2种蛋白亚型, 且这2种亚型存在亚细胞定位和功能上的差异^[21-22]。lipin-1 α 主要分布在肝细胞核内, 促进脂肪酸氧化基因的表达, 而lipin-1 β 则主要分布在胞质中, 促进生脂基因的表达^[23-24], 故肝细胞中lipin-1 β / α 比值变化直接影响到肝脂代谢平衡。YIN等^[18]研究发现, 乙醇暴露会引起lipin-1 β / α 的比值上升, 导致肝脂代谢紊乱而引发AFL。有报道称, 啮齿动物和人体AFL的形成与肝脏总*lipin-1*基因的表达显著增强和lipin-1介导的PAP活性显著上调有关^[25]。在小鼠肝脏和培养的肝细胞中, 乙醇暴露会减少lipin-1的入核量, 同时增强脂肪的从头合成, 进而引起脂肪变性。另外, 乙醇暴露会显著增加肝脏lipin-1的乙酰化水平而减少其SUMO化水平, 然而SUMO化修饰是lipin-1入核所必需的^[26]。因此, 乙醇刺激引起的肝细胞lipin-1入核量减少很可能与lipin-1的乙酰化和SUMO化间的相互作用异常有关。

研究证实, AMPK-SREBP-1c轴参与乙醇引起的*lipin-1*基因的表达调控。例如, HU等^[26]发现, 在AML-12细胞系中, 利用AMPK激动剂(AICAR)预处理或者过表达具有生物学活性的AMPK截短蛋白(AMPK α^{312}), 可以抑制乙醇诱导的*lipin-1*启动子的激活及其mRNA水平的提高。相反, 过表达核内SREBP-1c(nSREBP-1c)却很大程度上消除了这一效应, 表明AMPK位于SREBP-1-lipin-1轴上游且AMPK-SREBP-lipin-1轴在AFL发病中的起一定调控作用。也有数据显示, 过表达lipin-1会直接抑制肝脏中VLDL-TG的分泌, 影响肝脂输出^[27]。简言之, 饮酒会抑制AMPK水平而上调SREBP-1的表达, 从而促进AMPK-SREBP下游重要靶点*lipin-1*的表达, 增强脂肪酸的合成代谢, 最终加剧AFL。有趣的是也有文章报道, 在乙醇暴露的大鼠体内, 抑制SREBP-1c信号依旧可能出现肝脂变性, 这可能与乙醇对SREBP-1c作用的物种差异性或者与造模过程的饮食差异有关^[28], 这也再次提示了AFL发病机制的复杂性。另外, 有文献指出, 除lipin-1外, lipin家族的其余成员(包括lipin-2和lipin-3)也可能参与了乙醇的应答调控^[29], 但它们的具体参与机制目前尚不清楚。

2.3 Adiponectin-SIRT1-AMPK轴

脂联素(adiponectin)是由脂肪细胞分泌的一种活性蛋白, 也是哺乳动物循环系统中最丰富的脂肪因子, 可以对多种代谢信号作出应答, 具有多种生理作用^[30]。全长脂联素在血清中以同源复合物的形式循环, 包括低分子量三聚体、中分子量六聚体和高分子量多聚体形式^[31]。这些不同的结构已被证明可以调节不同的信号通路和介导组织特异性。体内脂联素通过与脂联素受体结合, 再由脂联素受体介导下游通路, 进而发挥其生物学功能。脂联素受体包括adipoR1和adipoR2, 其中R1主要在骨骼肌及其他组织中有丰富的表达, 而R2则是肝脏中的主要亚型^[32]。多个AFL的啮齿动物模型研究表明, 脂联素及其受体adipoR1/R2表达失调会引起肝脂积累, 借助膳食或药物补充诱导脂联素或激活adipoR1/R2后可以有效改善肝脂变性^[33-35]。

SIRT1(sirtuin 1)是一种保守的NAD⁺依赖性的III类组蛋白去乙酰化酶, 也是参与肝脂代谢的重要调控分子, 属于sirtuin蛋白家族一员^[36]。哺乳动物sirtuin蛋白家族共有7个成员(即SIRT1~SIRT7), 其中SIRT1是目前研究最多的一种sirtuin蛋白。SIRT1

与酵母的*Sir2*基因高度同源,能够催化组蛋白及众多非组蛋白,如p53、NF- κ B(nuclear transcription factor- κ B)、FOXO(forkhead box O)等的乙酰化赖氨酸位点去乙酰化,参与众多生物学反应,如转录沉默、DNA修复、糖脂代谢、细胞衰老、凋亡等^[37]。

乙醇会影响脂联素的正常合成和分泌,同时也会抑制脂联素受体,进而降低SIRT1和AMPK的活性,最终加剧肝脂变性。有报道称,SIRT1和AMPK可以相互调控,参与一些类似的信号通路,调控着许多相同的靶点^[38]。来自动物肝脏和培养肝细胞的研究表明,一方面,SIRT1可以调控AMPK上游激酶LKB1来激活AMPK;另一方面,激活的AMPK又可以借助LKB1来增加细胞内NAD⁺的水平,随后激活SIRT1信号^[39-41]。在乙醇喂饲的小鼠模型中,SHEN等^[42]发现,饮酒会显著抑制*PGC-1 α* 的mRNA水平,而罗格列酮(rosiglitazone)可以将其逆转至正常水平,同时通过增强肝脏的adiponectin-SIRT1-AMPK通路以抵御AFL。JIANG等^[43]研究证实,敲低2种*adipoR*会完全阻断脂联素诱导的SIRT1的增加,而敲低AMPK α 则没有明显影响。另外,SIRT1被敲低后,其增加p-AMPK的能力会发生显著下降。该研究表明,肝细胞中脂联素可能通过上调SIRT1间接激活AMPK通路。类似的,在大鼠的乙醇给药模型中发现,乙醇组大鼠肝组织中的adipoR2、SIRT1及AMPK的mRNA和蛋白水平均被抑制,而生脂基因*SREBP-1c*和*ACC*的表达均成倍上升^[43]。在包括肝脏在内的多个代谢组织中,激活SIRT1-AMPK通路后,SIRT1和AMPK会分别通过去乙酰化和磷酸化调节下游的*PGC-1 α* 或*SREBP-1*活性,进而促进脂肪酸的氧化,抑制脂肪酸的合成^[39,44]。值得一提的是,SIRT1除参与了AMPK介导的脂代谢通路外,还可将NF- κ B的赖氨酸去乙酰化,从而发挥抗炎作用^[45]。如前所述,SIRT1和AMPK可以相互促进表达,因此,乙醇给药引发的炎症反应除了与ROS诱导的内质网应激有关外,还可能与乙醇对AMPK的抑制引起的SIRT1活性下调密切相关,即通过AMPK/SIRT1/NF- κ B信号通路介导。但迄今为止,该通路在AFL中的研究还鲜有报道。

2.4 AMPK-mTOR轴

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是真核细胞中高度保守的一种Ser/Thr蛋白激酶,可分为mTORC1和mTORC2 2

种不同功能的复合物^[46]。mTOR调控着细胞中多种生物学过程,如细胞生长、增殖、存活和自噬。在哺乳动物中,mTORC1由4个亚基构成,即mTOR、Raptor、PRAS40、mLST8(又称G β L),4个亚基在复合物中功能各异^[47]。例如,Raptor主要作为支架将下游底物如4EBP1和核糖体S6激酶(p70S6K1)招募到mTORC1复合物中,mLST8则与稳定激酶活化环和催化结构域相关^[48]。mTORC1是营养敏感型复合物,当胞内营养充足时,其可激活生物合成途径而促进细胞的生长和增殖。AMPK和mTORC1是调控自噬的2个关键因子且分别对自噬起促进和抑制作用,同时AMPK负性调控mTORC1。研究表明,AMPK通过激活TSC2或者直接磷酸化Raptor的Ser722和Ser792来抑制mTORC1,mTORC1被抑制后会激活下游的ULK1(unc51 like kinase 1)复合物进而诱导自噬^[49-51]。

自噬是细胞的一种自我降解过程,即先将胞内受损的蛋白质或细胞器包裹形成双层膜结构的自噬体,然后自噬体与胞内的溶酶体融合成自噬溶酶体,之后借助溶酶体中的酸性水解酶将包裹物降解,最终实现能量补充和细胞组分的再利用^[52]。自噬具有许多重要的生物学意义,自噬失调参与了人类重大疾病的发生,包括神经退行性疾病和癌症^[46]。另外,自噬可清除胞内过多的脂肪,对于维持细胞正常功能和调控脂平衡至关重要,乙醇会抑制自噬活性而促进AFL的发生发展。

前人的研究表明,mTOR主要通过抑制自噬来发挥其在AFL中的调控作用。例如,咖啡中的重要成分咖啡因(cafeine)可以阻断mTOR通路,从而激活自噬和加速脂肪酸氧化^[53]。从大花紫薇树叶中提取出来的科罗索酸(corosolic acid)在一定程度上通过激活AMPK来抑制mTORC1,使被乙醇抑制的自噬活性恢复,进而保护肝脏免受酒精性肝损伤^[54]。类似地,从丹参中提取的丹酚酸A(salvianolic acid A)在乙醇喂养的大鼠模型中通过增强自噬体-溶酶体融合来减少酒精性脂肪变性^[55]。LEE等^[56]发现,一种选择性的III型磷酸二酯酶抑制剂西洛他唑(cilostazol)可通过作用于AMPK-mTOR通路改善自噬功能,在一定程度上缓解酒精性肝脂积累和细胞凋亡。因此,AMPK-mTOR介导的自噬在改善AFL过程中发挥着重要作用。

由于自噬作用复杂,不同的乙醇给药方式也会

引起自噬的差异。一般情况下,急性乙醇刺激可以诱导自噬的发生而缓解肝损伤,相反,慢性乙醇刺激却会抑制自噬而引起肝脂积累^[57-59]。THOMES等^[57]发现,急性与慢性乙醇刺激引起的自噬差异与转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的核含量相关,急性乙醇刺激会上调TFEB的核含量而增强自噬,慢性乙醇刺激则反之。可以想象,在急性乙醇刺激条件下,自噬的诱导可能是细胞为减少外界不利刺激对自身造成损害而做出的一种快速应答保护机制,然而,长时间的慢性乙醇暴露逐渐损坏相关的膜结构及自噬流,从而抑制了自噬的发生。应该注意的是,自噬是一个动态过程且受众多因素的调控,慢性乙醇暴露过程中胞内的自噬很可能经历了一个从被激活到被抑制的过程,这需要进一步研究证实。综上,在ALD中AMPK的激活可能通过一个双重的“失效保护”机制来调控细胞的自噬。

3 AFL的防治策略

迄今为止,虽然我们对AFL发生发展有了一定的了解,但仍然缺乏治疗AFL的理想药物,戒酒依旧是最基础和最为行之有效的防治途径。因AFL属于一种可逆的慢性肝病,在发病初期,戒酒可以有效地逆转这一症状。例如,有研究显示,经过乙醇暴露的大鼠戒酒一周后几乎可以完全消除AFL^[60]。然而,在现实生活中,因戒酒需要较强的自制力且在早期可能引起酒精依赖,故戒酒并非适用于所有患者。目前,除戒酒外,早期阶段的ALD治疗主要采取营养支持和药物性治疗。营养支持主要是补充患者体内缺失的蛋白质、维生素(如维生素B1和叶酸)、微量元素(如Zn)等。药物性治疗中,传统药物主要包括糖皮质激素(corticosteroid)、己酮可可碱(pentoxifylline)和二甲双胍(metformin)等。另外,有不少天然化合物因毒副作用相对较小且易于获取而备受人们关注,包括白藜芦醇(resveratrol)、人参皂苷(ginsenosides)、芹菜素(apigenin)等^[61]。以芹菜素(apigenin)为例,该物质可减少小鼠的细胞色素CYP2E1介导的氧化应激,同时通过调节PPAR- α 介导的脂代谢蛋白表达预防酒精性肝损伤^[62]。

值得一提的是,在不同的酒精性肝损伤模型中,已发现部分药物可通过靶向AMPK通路发挥一定的疗效。例如,使用AMPK信号通路激动剂二甲双胍能够有效缓解酒精引起的胰岛素抵制及肝脏损

伤^[63]。在乙醇处理的HepG2细胞中,二氢槲皮素(dihydroquercetin)能通过上调LKB1和AMPK的磷酸化水平来抑制SREBP-1和ACC的表达,进而抑制脂生成,促进脂质的 β 氧化,最终减少脂肪的积累^[64]。大麦芽提取物可显著增强乙醇暴露小鼠体内AMPK的活性,活化的AMPK通过磷酸化相关靶蛋白直接激活脂肪酸氧化和抑制脂肪酸合成,同时还增强自噬,降解胞内的脂滴以致肝脂变性地得以减轻^[65]。在乙醇饲喂的小鼠中,戈米辛N(gomisins N)给药可有效预防乙醇引起的p-AMPK水平的下降并通过促进SIRT1/AMPK信号以改善脂代谢,缓解肝损伤^[66]。当然,上述药物虽然都展示出一定的治疗效果,但尚存在作用机制不清、毒副作用及最佳剂量不详等缺陷,在正式推广前还需进行大量严格的临床试验。

4 结语与展望

综上所述,当前AFL的研究已取得了较大的进展,但由于信号网络存在多重的交叉对话(图1),这给AFL深层机制研究带来了困难。例如, SREBP-1在细胞中除了促进脂肪酸合成外,还可以通过直接或间接方式干扰脂肪酸的氧化; lipin-1和SIRT1既会介导酒精性肝脂代谢通路,也会参与炎症反应的调控^[29,38]。Adiponectin能够促进AMPK的磷酸化从而抑制ACC活性,也说明上述的信号通路间存在着交叉对话^[67]。另外, AMPK除了调控能量代谢外,还参与了氧化应激、炎症反应等多种生理功能。Nrf2/HO-1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1)信号轴在氧化应激中起着重要作用,目前有许多研究报道,在非酒精性脂肪肝中AMPK能够通过激活Nrf2/HO-1信号轴缓解脂类的堆积和氧化压力^[68]。另外, XU等^[69]研究发现,蒲公英甾醇(taraxasterol)可激活CYP2E1/Nrf2/HO-1和NF- κ B通路,发挥抗氧化应激和抗炎作用,进而预防小鼠酒精性肝损伤。但目前,在ALF中AMPK及Nrf2/HO-1 2条信号通路之间具体是如何发生对话的,仍需要进一步的阐明。综上所述,除改善脂代谢外,增强抗炎、抗氧化作用在预防ALD中一样意义重大。虽然,我们对AMPK通路相关分子在AFL中的作用有了一定的认识,但AFL发病机制极其复杂,目前全球仍然缺乏治疗AFL的公认的特异性靶向药。在未来的研究中, AFL所处的病变阶段、表观遗传学修饰、实验造模方式和AFL的风险因子(如年龄、性别、饮酒史等)

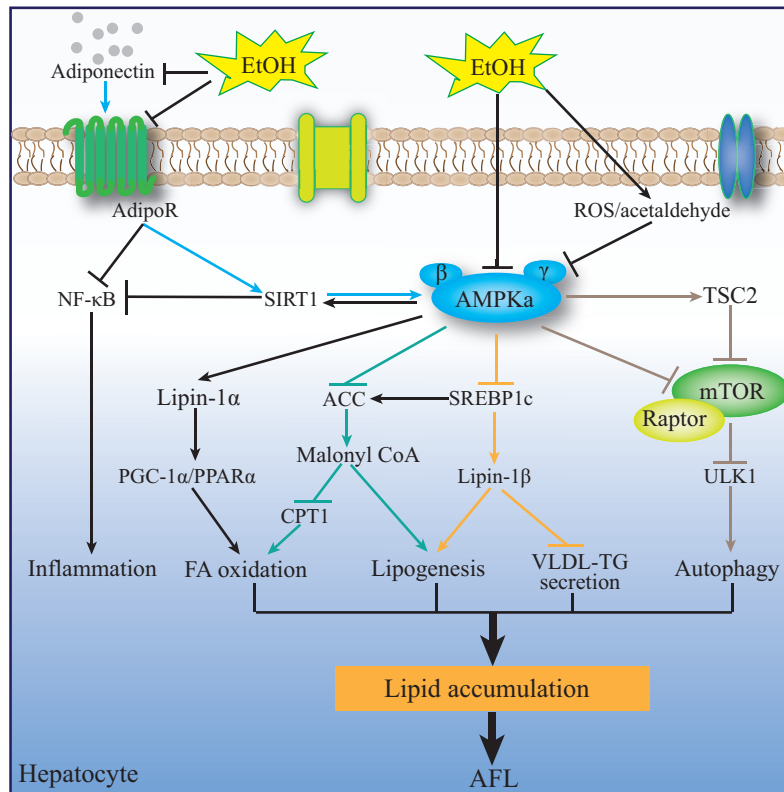


图1 乙醇通过抑制AMPK信号通路加剧AFL

Fig.1 Ethanol exacerbates AFL via inhibiting AMPK signaling pathway

都值得我们关注。随着分子生物学的发展,采用转基因技术或特异性激动剂和抑制剂干预将有助于进一步揭示AMPK通路AFL发病间的联系。考虑到现阶段临床水平的研究相对欠缺,为获得适于人体的准确可靠的实验结果,有必要加强AFL临床转化研究,结合新的技术手段,筛选更多新的药物靶点,尽早开发出更为安全高效的特异性靶向药,以造福广大AFL患者。

参考文献 (References)

- [1] LOUVET A, MATHURIN P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 231-42.
- [2] ORMAN E S, ODENA G, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(s1): 77-84.
- [3] LI Y M, FAN J G, NATIONAL WORKSHOP ON FATTY L, et al. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease (2018, China) [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(4): 174-80.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol and health 2018 [EB/OL]. 2018, https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/.
- [5] MCVICKER B L, RASINENI K, TUMA D J, et al. Lipid droplet accumulation and impaired fat efflux in polarized hepatic cells: consequences of ethanol metabolism [J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012: 978136.
- [6] YOU M, MATSUMOTO M, PACOLD C M, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1798-808.
- [7] WILLOWS R, NAVARATNAM N, LIMA A, et al. Effect of different γ -subunit isoforms on the regulation of AMPK [J]. *Biochemical Journal*, 2017, 474(10): 1741-54.
- [8] ROSS F A, MACKINTOSH C, HARDIE D G. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours [J]. *EBS J*, 2016, 283(16): 2987-3001.
- [9] LIANG Z, LI T, JIANG S, et al. AMPK: a novel target for treating hepatic fibrosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 62780-92.
- [10] HARDIE D G, ROSS F A, HAWLEY S A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251-62.
- [11] HARDIE D G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism [J]. *Int J Obes*, 2008, 32(S4): S7-12.
- [12] ZHANG C S, HAWLEY S A, ZONG Y, et al. Fructose-1,6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK [J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 112-6.
- [13] GARCÍA-VILLAFRANCA J, GUILLÉN A, CASTRO J. Ethanol consumption impairs regulation of fatty acid metabolism by decreasing the activity of AMP-activated protein kinase in rat liver [J]. *Biochimie*, 2008, 90(3): 460-6.
- [14] PUROHIT V, GAO B, SONG B J. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(2): 191-205.

- [15] PARK J G, SO J S, XU X, et al. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP [J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(4): 301-11.
- [16] OSNA N A, DONOHUE T M, KHARBANDA K K. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management [J]. *Alcohol Res*, 2017, 38(2): 147-61.
- [17] HARRIS T E, FINCK B N. Dual function lipin proteins and glycerolipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(6): 226-33.
- [18] YIN H, HU M, LIANG X, et al. Deletion of SIRT1 from hepatocytes in mice disrupts lipin-1 signaling and aggravates alcoholic fatty liver [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 801-11.
- [19] FINCK B N, GROPLER M C, CHEN Z, et al. Lipin-1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 α /PPAR α regulatory pathway [J]. *Cell Metab*, 2006, 4(3): 199-210.
- [20] PETERSON T R, SENGUPTA S S, HARRIS T E, et al. mTOR complex 1 regulates lipin-1 localization to control the SREBP pathway [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 408-20.
- [21] HAN G S, CARMAN G M. Characterization of the human LPIN1-encoded phosphatidate phosphatase isoforms [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14628-38.
- [22] PIHLAJAMAKI J, LERIN C, ITKONEN P, et al. Expression of the splicing factor gene SFRS10 is reduced in human obesity and contributes to enhanced lipogenesis [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(2): 208-18.
- [23] BOU KHALIL M, SUNDARAM M, ZHANG H Y, et al. The level and compartmentalization of phosphatidate phosphatase-1 (lipin-1) control the assembly and secretion of hepatic VLDL [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 47-58.
- [24] YIN H, HU M, ZHANG R, et al. MicroRNA-217 promotes ethanol-induced fat accumulation in hepatocytes by down-regulating SIRT1 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 9817-26.
- [25] SIMPSON K J, VENKATESAN S, MARTIN A, et al. Activity and subcellular distribution of phosphatidate phosphohydrolase (EC 3.1.3.4) in alcoholic liver disease [J]. *Alcohol Alcohol*, 1995, 30(1): 31-6.
- [26] HU M, WANG F, LI X, et al. Regulation of hepatic lipin-1 by ethanol: role of AMP-activated protein kinase/sterol regulatory element-binding protein 1 signaling in mice [J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 437-46.
- [27] CHEN Z, GROPLER M C, NORRIS J, et al. Alterations in hepatic metabolism in fld mice reveal a role for lipin-1 in regulating VLDL-triacylglyceride secretion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(10): 1738-44.
- [28] YOU M, ROGERS C Q. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2009, 234(8): 850-9.
- [29] YOU M, JOGASURIA A, LEE K, et al. Signal transduction mechanisms of alcoholic fatty liver disease: emerging role of lipin-1 [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2017, 10(3): 226-36.
- [30] RABE K, LEHRKE M, PARHOFER K G, et al. Adipokines and insulin resistance [J]. *Mol Med*, 2008, 14(11/12): 741-51.
- [31] WANG Y, LAM K S, YAU M H, et al. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications [J]. *Biochem J*, 2008, 409(3): 623-33.
- [32] AJMO J M, LIANG X, ROGERS C Q, et al. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice [J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2008, 295(4): G833-42.
- [33] CHEN X, SEBASTIAN B M, TANG H, et al. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1554-62.
- [34] SONG Z, ZHOU Z, DEACIUC I, et al. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease [J]. *Hepatology*, 2008, 47(3): 867-79.
- [35] YOU M, CONSIDINE R V, LEONE T C, et al. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice [J]. *Hepatology*, 2005, 42(3): 568-77.
- [36] HAIGIS M C, SINCLAIR D A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5(1): 253-95.
- [37] HOUTKOOPER R H, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan [J]. *Nat Rev Mole Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-38.
- [38] YOU M, JOGASURIA A, TAYLOR C, et al. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4(2): 88-100.
- [39] CANTO C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-60.
- [40] LAN F, CACICEDO J M, RUDERMAN N, et al. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1: possible role in AMP-activated protein kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27628-35.
- [41] HOU X, XU S, MAITLAND-TOOLAN K A, et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20015-26.
- [42] SHEN Z, LIANG X, ROGERS C Q, et al. Involvement of adiponectin-SIRT1-AMPK signaling in the protective action of rosiglitazone against alcoholic fatty liver in mice [J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2010, 298(3): G364-74.
- [43] JIANG Z, ZHOU J, ZHOU D, et al. The adiponectin-SIRT1-AMPK pathway in alcoholic fatty liver disease in the rat [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(3): 424-33.
- [44] CANTO C, AUWERX J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [45] SCHUG T T, LI X. Sirtuin 1 in lipid metabolism and obesity [J]. *Ann Med*, 2011, 43(3): 198-211.
- [46] PAQUETTE M, EL-HOUJEIRI L, PAUSE A. mTOR pathways in cancer and autophagy [J]. *Cancers*, 2018, 10(1): 18.
- [47] SHAW R J. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth [J]. *Acta Physiologica*, 2009, 196(1): 65-80.
- [48] LANE J D, KOROLCHUK V I, MURRAY J T, et al. mTORC1 as the main gateway to autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 565-84.
- [49] INOKI K, OUYANG H, ZHU T, et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth [J]. *Cell*, 2006, 126(5): 955-68.
- [50] INOKI K, ZHU T, GUAN K L. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 577-90.
- [51] GWINN D M, SHACKELFORD D B, EGAN D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint [J].

- Mol Cell, 2008, 30(2): 214-26.
- [52] MIZUSHIMA N. Autophagy: process and function [J]. Genes Dev, 2007, 21(22): 2861-73.
- [53] SINHA R A, FARAH B L, SINGH B K, et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice [J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1366-80.
- [54] GUO X, CUI R, ZHAO J, et al. Corosolic acid protects hepatocytes against ethanol-induced damage by modulating mitogen-activated protein kinases and activating autophagy [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 578-88.
- [55] SHI X, SUN R, ZHAO Y, et al. Promotion of autophagosome-lysosome fusion via salvianolic acid A-mediated SIRT1 up-regulation ameliorates alcoholic liver disease [J]. RSC Adv, 2018, 8(36): 20411-22.
- [56] LEE Y J, SHU M S, KIM J Y, et al. Cilostazol protects hepatocytes against alcohol-induced apoptosis via activation of AMPK pathway [J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0211415.
- [57] THOMES P G, TRAMBL Y C S, FOX H S, et al. Acute and chronic ethanol administration differentially modulate hepatic autophagy and transcription factor EB [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2015, 39(12): 2354-63.
- [58] NI H M, DU K, YOU M, et al. Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity [J]. Am J Pathol, 2013, 183(6): 1815-25.
- [59] WU D, WANG X, ZHOU R, et al. Alcohol steatosis and cytotoxicity: the role of cytochrome P4502E1 and autophagy [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(6): 1346-57.
- [60] THOMES P G, RASINENI K, YANG L, et al. Ethanol withdrawal mitigates fatty liver by normalizing lipid catabolism [J]. Am J Physiol-Gastr L, 2019, 316(4): G509-18.
- [61] TU Y, ZHU S, WANG J, et al. Natural compounds in the chemoprevention of alcoholic liver disease [J]. Phytother Res, 2019, 33(9): 2192-212.
- [62] WANG F, LIU J C, ZHOU R J, et al. Apigenin protects against alcohol-induced liver injury in mice by regulating hepatic CYP2E1-mediated oxidative stress and PPAR α -mediated lipogenic gene expression [J]. Chem-Biol Interact, 2017, 275: 171-7.
- [63] ZHU Z, JIANG Z, ZHOU J, et al. Involvement of insulin resistance in the protective effect of metformin against alcoholic liver injury [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38(6): 1510-9.
- [64] ZHANG Y, JIN Q, LI X, et al. Amelioration of alcoholic liver steatosis by dihydroquercetin through the modulation of AMPK-dependent lipogenesis mediated by P2X7R-NLRP3-Inflammasome activation [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(19): 4862-71.
- [65] KIM Y J, HWANG S H, JIA Y, et al. Barley sprout extracts reduce hepatic lipid accumulation in ethanol-fed mice by activating hepatic AMP-activated protein kinase [J]. Food Res Int, 2017, 101: 209-17.
- [66] NAGAPPAN A, JUNG D Y, KIM J H, et al. Gomisins N alleviates ethanol-induced liver injury through ameliorating lipid metabolism and oxidative stress [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2601.
- [67] WEN J P, LIU C E, HU Y T, et al. Globular adiponectin regulates energy homeostasis through AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase (AMPK/ACC) pathway in the hypothalamus [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 344(1/2): 109-15.
- [68] SHEN B, ZHAO C, WANG Y, et al. Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6): 4063-75.
- [69] XU L, YU Y, SANG R, et al. Protective effects of taraxasterol against ethanol-induced liver injury by regulating CYP2E1/Nrf2/HO-1 and NF-kappaB signaling pathways in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 8284107.