

从分子生物学视角探讨AMPK与药物成瘾的关系

韩爽^{1, 2#} 何逸文^{1, 2, 3#} 钱民^{1, 2} 谢芬高^{1, 2} 聂婷婷^{1, 2} 李敏^{1, 2, 4, 5, 6*}

¹三峡大学第一临床医学院, 宜昌 443003; ²宜昌市中心人民医院, 宜昌 443003; ³三峡大学基础医学院, 宜昌 443002;

⁴湖北省神经系统罕见病临床医学研究中心, 宜昌 443000; ⁵神经再生与修复宜昌市重点实验室, 宜昌 443000;

⁶三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002)

摘要 药物成瘾是全球范围内的重大公共卫生问题, 造成了患者沉重的生理、心理以及社会负担。近年来, 腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量代谢的关键调节因子, 在药物成瘾的发生和发展中引起了广泛关注。AMPK通过感知细胞内能量变化, 调节一系列生理过程, 如自噬、氧化应激和神经元适应性变化, 进而抑制药物成瘾的发生。此外, AMPK的活化还可通过调节突触可塑性、神经元兴奋性和基因表达, 改善药物成瘾过程中的神经适应性变化。该文将从分子生物学的角度出发, 探讨AMPK在药物成瘾发生发展中的作用, 以期开发靶向AMPK治疗药物成瘾的新型治疗药物提供理论依据。

关键词 药物成瘾; AMPK; 自噬; 氧化应激; 神经元; 突触可塑性

Exploring the Relationship between AMPK and Drug Addiction: a Molecular Biology Perspective

HAN Shuang^{1, 2#}, HE Yiwen^{1, 2, 3#}, QIAN Min^{1, 2}, XIE Fengao^{1, 2}, NIE Tingting^{1, 2}, LI Min^{1, 2, 4, 5, 6*}

¹The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003; ²Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003; ³College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002; ⁴Hubei Province Clinical Medical Research Center for Rare Diseases of Nervous System, Yichang 443000; ⁵Key Laboratory of Neural Regeneration and Repair in Yichang, Yichang 443000; ⁶Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002)

Abstract Drug addiction is a major global public health issue, imposing significant physiological, psychological, and social burdens. In recent years, AMPK (AMP-activated protein kinase), a key regulator of cellular energy metabolism, has garnered widespread attention for its role in the onset and progression of drug addiction. AMPK, by sensing intracellular energy fluctuations, regulates a range of physiological processes such as autophagy, oxidative stress, and neuronal adaptive changes, thereby reducing the occurrence of drug addiction. Furthermore, the activation of AMPK can improve neuroadaptive changes during the process of drug addiction by modulating synaptic plasticity, neuronal excitability, and gene expression. This paper aims to explore the role of AMPK in the onset and progression of drug addiction from a molecular biology perspective, with the goal of providing a theoretic-

收稿日期: 2025-01-03

接受日期: 2025-02-24

中央引导地方科技发展专项项目(省重点研发计划)(批准号: 2022BCE046、2022BCE015)和宜昌市医疗卫生项目(批准号: A19-301-18)资助的课题

[#]共同第一作者

*通信作者。Tel: 15872530467, E-mail: minli2018@ctgu.edu.cn

Received: January 3, 2025

Accepted: February 24, 2025

This work was supported by the Local Development Project of Science and Technology guided by the Central Commission (Provincial Key Research and Development Program) (Grant No.2022BCE046, 2022BCE015) and the Medical and Health Research Project of Yichang Science and Technology Bureau (Grant No.A19-301-18)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-15872530467, E-mail: minli2018@ctgu.edu.cn

cal basis for the development of novel therapeutics targeting AMPK for the treatment of drug addiction.

Keywords drug addiction; AMPK; autophagy; oxidative stress; neurons; synaptic plasticity

1 药物成瘾和AMPK概述

药物成瘾(drug addiction)是一种因长期反复摄入成瘾性药物而形成的慢性神经系统障碍^[1]。药物成瘾是当今世界致残致死的原因之一,就美国而言,其阿片类药物成瘾流行,仅2017年就报道了4万多例与阿片类药物相关的死亡^[2]。药物成瘾不仅是个人健康和社会福祉的重大挑战,也是全球经济健康的潜在威胁。药物成瘾给成瘾人群及家属带来了诸多的生理和心理危害,给社会造成了沉重的负担并导致生产力下降。药物成瘾在全球范围内引起健康问题给全球公共卫生系统带来了巨大压力。在资源有限的低收入和中等收入国家,药物成瘾的治疗和康复服务变得尤其困难^[3]。因此,药物成瘾是全球范围内亟待解决的重要公共卫生问题。

药物成瘾表现为对药物的强迫性需求,这会改变大脑的奖赏系统,削弱自然奖赏,从而进一步增强个体对成瘾药物的渴求和寻求行为,导致个体对成瘾药物的持续反复依赖^[1]。既往研究表明,氧化应激通过产生自由基损伤神经元并激活炎症反应,从而加剧成瘾行为;自噬在清除受损细胞成分和维持神经稳态方面起着双刃剑的作用,其失调可能加重神经损伤和成瘾;神经功能的改变,特别是奖赏系统和决策控制功能的改变,是药物成瘾发生和维持的核心^[4-6]。

腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种杂三聚物,由一个催化亚基(α -亚基)和两个调节亚基(β -和 γ -亚基)组成,作为细胞内能量状态的关键传感器,AMPK能够感知细胞内的AMP/ATP值的变化。当细胞内能量水平下降(如ATP减少而AMP增加)时,AMPK被激活,从而启动一系列反应来恢复能量平衡^[7]。AMPK在能量感应和代谢调节中的作用,通过调控能量消耗与生成过程,参与复杂的信号通路网络,以维持细胞的能量平衡和代谢重编程。首先,AMPK的核心激活机制为能量感应机制。当细胞能量水平不足时,AMPK通过与AMP结合以及上游激酶介导的磷酸化而被激活。肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)是AMPK的主要激活激酶之一,其在低能量状态下对AMPK进行磷酸化,从而增强AMPK的活性^[8]。其次,

AMPK的激活会引发一系列下游效应,以恢复细胞的能量平衡。具体而言,AMPK通过抑制能量消耗过程(如脂肪酸和蛋白质合成)和激活能量生成过程(如脂肪酸氧化和糖酵解),调节细胞的代谢状态,影响细胞的能量平衡和代谢重编程^[9]。激活的AMPK与其他多种信号通路相互作用,如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路(mammalian target of rapamycin pathway, mTOR pathway)等,形成复杂的调控网络。在能量充足的情况下,mTOR信号通路被激活,从而抑制AMPK介导的自噬;而在能量缺乏的情况下,AMPK通过抑制mTOR的活性来促进自噬。此外,AMPK还能通过直接磷酸化自噬启动蛋白UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)来促进自噬,从而帮助细胞清除受损的细胞器和蛋白质,以维持细胞稳态^[10]。AMPK通路在药物成瘾的发生和发展中具有重要调节作用,其通过调控细胞能量代谢、自噬以及氧化应激等过程,影响神经元的适应性变化与功能稳态。AMPK信号通路主要通过能量代谢及细胞外信号调节蛋白激酶亚家族在阿片类药物成瘾中发挥作用^[11-12]。GTP信号通路的激活可能通过间接机制影响AMPK信号通路。研究表明,鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)活性水平显著提高并在细胞内大量聚集会抑制GTP酶激活蛋白的功能,从而抑制GTP水解为鸟苷二磷酸。大鼠肉瘤(rat sarcoma, Ras)是一类小分子GTP结合蛋白,作为分子开关,其活性状态由结合的核苷酸决定:当Ras与GTP结合成Ras-GTP时,处于激活状态。GTP水解减少,导致细胞内Ras-GTP复合物积累,进而启动下游信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[13]。细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)作为MAPK信号通路的关键组分,在神经元适应性反应和记忆形成中起重要作用。成瘾药物通过激活ERK1和ERK2,进一步使ETS样转录因子1(ETS transcription factor 1, ELK1)磷酸化。与此同时,MAPK信号通路的激活可能通过调控细胞能量状态或其他信号通路的交互作用,间接影响AMPK的活性^[14]。最终,下游转录因子

环AMP反应结合蛋白(cyclic AMP response-element binding protein, CREB)和ETS被更强烈地激活,进而增强与成瘾记忆相关的基因表达^[15-16]。AMPK通路在药物渴望中也起着至关重要的作用^[17]。YU等^[18]研究表明,调控AMPK途径可以调节吗啡成瘾小鼠的条件位置偏好从而淡化小鼠吗啡成瘾记忆^[18]。综上所述,AMPK通路可调控药物成瘾的发生,本文将从分子生物学层面探讨AMPK调控药物成瘾的作用机制,以期在药物成瘾的临床治疗提供新的靶点和理论依据。

2 AMPK与药物成瘾的关系

2.1 AMPK与自噬的调节

自噬是细胞重要的降解途径,也是重要的细胞保护机制。细胞通过自噬清除受损细胞器和错误折叠的蛋白质来维持细胞稳态。自噬有助于增强学习和记忆功能,特别是吗啡相关的记忆。吗啡诱导小鼠自噬的激活有助于维持条件位置偏好记忆。自噬在吗啡诱导的神经毒性中起重要作用,吗啡成瘾期间发现的线粒体功能障碍、线粒体DNA拷贝数的减少已被证明是由自噬介导的^[19]。激活海马细胞的自噬可以通过减少海马神经元死亡和抑制海马小胶质细胞炎症,缓解吗啡引起的记忆障碍及吗啡成瘾导致的空间记忆障碍^[20]。自噬的启动和执行受到多个信号分子的调控,自噬起始复合物ULK1复合物是最重要的功能单元(包括ULK1、ATG13、FIP200和ATG101)^[21]。AMPK是自噬启动的上游关键调节因子,在能量缺乏或环境应激条件下AMP水平升高诱导AMPK激活。激活的AMPK通过与ULK1复合物相互作用,磷酸化ULK1复合物的特定位点,并招募微管相关磷脂肌肽3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)复合物(Beclin1、VPS34、VPS15和ATG14L),进而激活自噬的起始步骤,启动自噬囊泡的成核阶段^[22]。在细胞能量水平下降时,AMPK作为自噬的关键调节因子被激活,进而启动自噬^[23]。尽管自噬在维持细胞稳态和对应激过程中具有保护作用,但在药物成瘾的背景下,自噬的过度激活可产生负面影响。

AMPK可以通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)影响自噬的活性。mTOR是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,可形成两种不同的蛋白复合

物mTORC1和mTORC2。mTORC1由受体、哺乳动物致死性sec-13蛋白8(mammalian lethal with sec-13 protein 8, mLST8)和雷帕霉素机制靶点组成^[24]。mTORC1是自噬重要的负调控因子,其通过磷酸化自噬抑制因子来阻碍自噬的进行。在细胞能量充足的情况下,mTORC1活性较高,从而抑制ULK1复合物的形成,阻止自噬的启动^[25]。AMPK通过抑制mTORC1复合物的形成,进而减弱mTORC1对ULK1复合物形成的抑制作用,从而促进自噬囊泡的产生^[26]。这种AMPK与mTORC1之间的相互作用是调节自噬的重要机制,有助于维持神经元内的稳态且在药物成瘾的调节中起到了重要作用。而在药物成瘾过程中,长期滥用成瘾药物及物质会导致神经元内的自噬过程发生改变。有报道表明,自噬激活剂可以通过抑制mTOR来减轻吗啡耐受^[27]。

AMPK还通过磷酸化Beclin1来促进自噬的进行,从而促进自噬体的形成和成熟^[28]。Beclin1/VPS34复合物可以促进自噬囊泡的扩展。活化的激酶JNK通过磷酸化B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)和BIM来释放Beclin1,从而破坏Beclin1/BCL-2和Beclin1/BIM复合物。游离Beclin1激活VPS34并与之结合形成复合物,由此产生的PI3K复合物促进自噬囊泡的延伸^[29]。吗啡治疗显著增加了Beclin1表达水平^[30]。

此外,AMPK还通过调节自噬和线粒体功能,对神经元的适应性变化产生影响^[31]。在药物成瘾过程中,神经元会经历代谢压力和氧化应激,这可能导致线粒体功能障碍和突触损伤^[32]。AMPK激活的自噬过程有助于清除受损的线粒体和其他细胞成分,维持线粒体的功能和细胞内环境的稳定,从而支持神经元的健康和功能可塑性^[33]。有人提出乙醇可能通过调节神经元AMPK活性来激活自噬,乙醇可抑制自噬上游调节因子AMPK,进而通过调节mTOR抑制下游自噬信号通路^[34]。LU等^[35]在体外和体内的研究均发现,D1受体-CaMKII-AMPK-FoxO3a信号通路参与了可卡因诱导的急性伏隔核(nucleus accumbens, NAc)自噬,而AMPK可抑制mTOR,诱导NAc自噬的发生进而减弱可卡因诱导的行为反应^[35]。

2.2 AMPK对氧化应激的调节作用

氧化应激是指细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化剂之间的平衡失调,导致生物大分子的氧化损伤。在药物成瘾过程中,成瘾物质

会引发神经元内ROS的过量产生,从而引起氧化应激^[36]。AMPK除了在能量代谢中发挥作用外,还作为氧化应激传感器调节应激条件下的细胞存活。其通过多种途径来减轻细胞受到的氧化损伤。

在能量缺乏的状态下,AMPK被激活,促进脂肪酸的氧化分解并抑制脂肪酸的合成,减少脂肪酸在细胞中的积累,进而降低脂质过氧化的风险,减轻氧化应激对细胞的损害。此外,AMPK还通过促进抗氧化酶的表达来增强细胞的抗氧化能力。AMPK能够上调过谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等抗氧化酶的基因表达,从而提高细胞对抗氧化应激的能力^[37]。这些抗氧化酶能够有效中和ROS,保护细胞免受氧化损伤。在药物滥用的动物模型中可以观察到线粒体的改变。线粒体是细胞内ROS的主要来源之一,其功能失调往往会导致ROS的大量产生。AMPK通过调节线粒体的功能来控制ROS的产生。AMPK通过激活自噬途径,降低线粒体电子流($\Delta\Psi_m$),促进受损线粒体的选择性自噬,从而清除功能异常的线粒体,抑制ROS的产生,阻断成瘾药物的作用途径^[38]。这一过程对于维持线粒体的质量控制和减少氧化应激具有重要意义。具体来说,尼古丁处理可以导致如mtDNA损伤增加、ROS水平增加、线粒体膜电位降低($\Delta\Psi_m$)等线粒体缺陷^[39]。AMPK水平可能会减轻尼古丁戒断症状。研究表明,尼古丁使下丘脑AMPK失活,给予实验动物脑室内注射AMPK激活剂可以逆转尼古丁诱导的厌食症^[40]。

在药物成瘾的背景下,成瘾物质引起的氧化应激是导致神经元损伤的重要机制之一,而AMPK的激活可以通过多种机制来减轻氧化应激,保护神经元免受损伤。AMPK通过代谢改变来抵抗ROS的积累,减轻氧化应激,保护神经元免受损伤。叉头盒O(the forkhead box O, FOXO)激活通过靶向上调抗氧化酶(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和还原酶)的表达来抑制体内氧化应激发生,AMPK通过促进FOXO乙酰化,增强其抗氧化基因的转录活性,拮抗氧化应激的发生^[41]。此外,AMPK在氧化应激中对细胞的保护作用可以通过与自噬的相互作用得以体现。AMPK激活自噬过程不仅能够清除受损的线粒体和其他细胞器,从而降低ROS的水平,还能够通过调节自噬体与溶酶体的融合,提高ROS的清除效率^[42-43]。研究表明,AMPK可以降低吗啡成瘾小鼠脑内的ROS水平,减轻氧化应激对神经元的毒性作用,

从而有助于减少成瘾行为的发生^[44]。AMPK通过促进脂肪酸氧化、调节线粒体功能、增强抗氧化酶表达以及自噬的相互作用,多方面调节氧化应激,减轻药物成瘾过程中神经元的氧化损伤^[45]。这种通过自噬途径实现的对氧化应激的调节,对药物成瘾中的神经元保护具有重要意义。

2.3 AMPK在神经元适应性变化中的作用

药物成瘾的发生伴随着神经元的适应性改变,包括突触可塑性的变化和神经元兴奋性的增加^[1]。AMPK信号通路的活化不仅能够通过调控自噬和氧化应激来影响神经元的适应性改变,还可以通过直接调节神经元的能量代谢、信号转导和基因表达,促进神经元对环境变化的适应^[46]。

突触可塑性是指突触连接强度的变化,是学习和记忆的基础^[47]。药物成瘾通常伴随着大脑奖赏系统中突触连接的重塑,例如突触后密度的增加或降低。AMPK可以通过调节神经元的代谢状态来支持突触可塑性,且AMPK的激活通过调节葡萄糖和脂肪酸的代谢,提供足够的能量和代谢物以支持这些突触变化。AMPK还能够通过磷酸化代谢相关酶,调节神经递质的合成和释放,从而影响突触传递的效率。

AMPK通过调控CREB等信号通路,调节神经元的基因表达,从而影响神经元的适应性行为^[48]。CREB是一种重要的转录因子,参与调节多种与记忆和学习相关的基因的表达。AMPK激活CREB能够促进神经营养因子的表达,例如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),有利于神经元的生存,并增强神经元的功能塑性^[49]。实验证明,抑制小鼠海马CREB-BDNF信号转导可诱导抑郁样行为的发展,AMPK可通过调控CREB-BDNF信号级联改善成瘾后的抑郁样行为^[50]。

AMPK能够快速、灵敏地调节细胞内的能量代谢。对于能量储备少、需求高的神经元来说,AMPK对维持神经元的生存和功能尤其重要。同时,AMPK通过调节钙信号通路影响神经元的兴奋性和可塑性。在药物成瘾过程中,药物诱导的神经元过度兴奋可能导致突触可塑性的异常。mTOR信号通路与突触可塑性和记忆形成密切相关,而AMPK通过抑制mTOR的活性,可以调节突触后结构的变化,抑制药物成瘾诱导的突触增强。其中,钙离子

是神经元活动的重要信号分子,其在突触传递和长时程增强等过程中起关键作用。AMPK可以通过调节钙离子通道和钙调蛋白激酶的活性,影响钙信号的强度和持续时间,从而调节突触可塑性和神经元的适应性反应,帮助神经元恢复正常的功能状态^[51]。BRYNILDSEN等^[52]的研究表明,长期使用尼古丁后,海马体中的AMPK通路被激活,这种效应会被尼古丁戒断迅速逆转。增加AMPK水平,下游AMPK信号从药理学上抑制尼古丁戒断后的焦虑样行为。给予AMPK的外围激活剂二甲双胍,可以调节海马体中AMPK α 亚基的活性,从而减轻机体的尼古丁戒断症状^[52]。AMPK通路的异常会扰乱正常的脑功能和突触完整性。在研究中,AMPK失活可能引起小鼠焦虑/抑郁样行为增加^[53]。调控NAc壳中的AMPK活性会导致NAc神经元的代偿性神经适应,导致个体成瘾^[54]。此外,YU团队^[18]也证明调控AMPK途径可以调节成瘾相关脑区NAc的功能,在吗啡依赖性记忆的形成中起到至关重要的作用^[18]。综上,AMPK在应对药物成瘾的发生和发展中起到了重要的缓冲和保护作用,为未来开发基于AMPK的成瘾治疗策略提供了重要的理论依据(图1)。

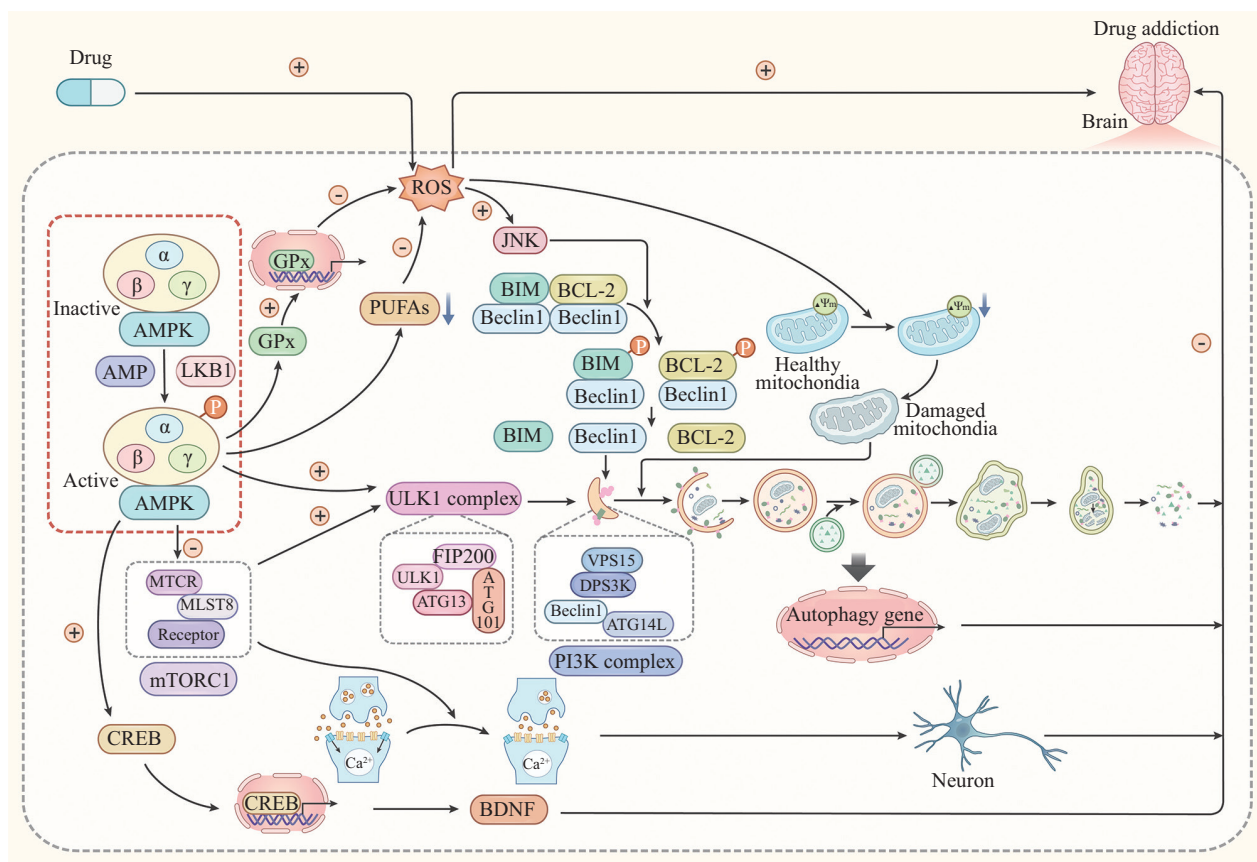
3 结论与展望

近年来的研究揭示了AMPK在药物成瘾中的多重作用机制。AMPK通过调节能量代谢、自噬、氧化应激和神经元适应性变化,在药物成瘾的发生、维持及康复中起着至关重要的作用。AMPK的激活能够通过促进自噬清除受损的细胞器和蛋白质,抑制氧化应激,改善神经元的能量代谢,从而减缓药物成瘾的进程。尤其是在阿片类、可卡因和尼古丁等物质的成瘾模型中,AMPK通路的干预表现出一定的治疗潜力。然而,尽管AMPK作为药物成瘾治疗的潜在靶点已引起广泛关注,但是当前研究仍面临一些瓶颈。首先,AMPK在神经系统中的多重作用和复杂调控网络使得其具体机制尚未完全明确。例如,AMPK与mTOR、JNK、CREB等信号通路的交互作用及其对不同成瘾物质的反应存在差异,需要进一步探索。其次,AMPK激活可能导致的自噬过度激活或神经元功能失调,如何实现AMPK在不同药物成瘾背景下的精准调控仍是一个挑战。此外,AMPK的药物靶向作用在临床治疗中的有效性和安全性也需要通过更多临床前和临床试验验证。为了

克服这些瓶颈,未来的研究可以采取以下技术手段和策略:一方面,基因编辑技术(如CRISPR-Cas9)可用于精准操控AMPK及其下游效应分子的表达,以深入探讨其在不同药物成瘾类型中的作用;另一方面,单细胞转录组学和质谱技术可用于揭示AMPK信号通路在不同神经元类型中的表达谱及其功能异质性。此外,光遗传学和化学遗传学等技术可以用来实时、动态地调控AMPK的活性,以研究其在成瘾行为中的时空特异性作用。针对AMPK通路的新小分子激动剂或抑制剂的研发将成为未来治疗药物成瘾的重要方向。基于AMPK调控自噬、氧化应激和代谢的作用,开发出能够精准调节AMPK活性的药物,可能为药物成瘾的治疗提供新的思路和策略。例如,某些已知的AMPK激动剂如二甲双胍,已被用于代谢疾病的治疗,未来可能在药物成瘾的辅助治疗中发挥作用。结合AMPK与其他信号通路的交互作用,未来的治疗策略可能更注重多靶点治疗,即同时调节AMPK及其上游和下游分子,以实现药物成瘾的全面干预。尽管AMPK在药物成瘾治疗中的潜力尚需进一步验证,但随着分子生物学技术的不断发展和临床试验的深入推进,AMPK相关疗法有望成为药物成瘾治疗的新方案。

参考文献 (References)

- [1] FELTENSTEIN M W, SEE R E, FUCHS R A, et al. Neural substrates and circuits of drug addiction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(4): a039628.
- [2] LIANG H J, LIN Y, ZHANG C, et al. Drug addiction: a global challenge [J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2016, 26(2): 43-4.
- [3] PEACOCK A, LEUNG J, LARNEY S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report [J]. *Addiction*, 2018, 113(10): 1905-26.
- [4] WAGNER J, PARK L M, MUKHOPADHYAY P, et al. PCSK9 inhibition attenuates alcohol-associated neuronal oxidative stress and cellular injury [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 494-506.
- [5] CHEN G, KE Z, XU M, et al. Autophagy is a protective response to ethanol neurotoxicity [J]. *Autophagy*, 2012, 8(11): 1577-89.
- [6] LIU J F, LI J X. Drug addiction: a curable mental disorder [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(12): 1823-9.
- [7] STEINBERG G R, HARDIE D G. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-72.
- [8] WOODS A, JOHNSTONE S R, DICKERSON K, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade [J]. *Curr Biol*, 2003, 13(22): 2004-8.
- [9] DJOUDER N, TUERK R D, SUTER M, et al. PKA phosphorylates and inactivates AMPK α to promote efficient lipolysis [J]. *EMBO J*, 2010, 29(2): 469-81.



AMP: 单磷酸腺苷; AMPK: 腺苷单磷酸活化蛋白激酶; ATG: 自噬相关蛋白; BCL-2: B细胞淋巴瘤2; Beclin1: 自噬分子; BDNF: 脑源性神经营养因子; CREB: 转录因子环AMP反应结合蛋白; PUFAs: 多不饱和脂肪酸; FIP200: 巨噬关键调节因子; GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶; JNK: c-Jun N末端激酶; LKB1: 肝激酶B1; mLST8: 哺乳动物致死性sec-13蛋白8; mTOR: 雷帕霉素机制靶点; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1; PI3K complex: III类磷酸肌醇3-激酶复合物; ROS: 活性氧; ULK1: UNC-51样激酶1。

AMP: adenosine monophosphate; AMPK: AMP-activated protein kinase; ATG: autophagy-related proteins; BCL-2: B-cell lymphoma 2; Beclin1: BECLIN1; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CREB: cyclic AMP response-binding protein; PUFAs: polyunsaturated fatty acids; FIP200: key regulatory factor of macrophages; GPx: glutathione peroxidase; JNK: c-Jun N-terminal kinase; LKB1: liver kinase B1; mLST8: mammalian lethal with SEC13 protein 8; mTOR: mechanistic target of rapamycin; mTORC1: mechanistic target of rapamycin complex 1; PI3K complex: class III phosphoinositide 3-kinase complexes; ROS: reactive oxygen species; ULK1: UNC-51-like kinase 1.

图1 AMPK调控药物成瘾的分子生物学机制

Fig.1 Molecular mechanisms of AMPK regulation in drug Addiction

- [10] EFEYAN A, ZONCU R, CHANG S, et al. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 679-83.
- [11] VALJENT E, PAGÈS C, HERVÉ D, et al. Addictive and non-addictive drugs induce distinct and specific patterns of ERK activation in mouse brain [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(7): 1826-36.
- [12] AMARAL I M, SCHEFFAUER L, HOFER A, et al. Protein kinases in natural versus drug reward [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, 221: 173472.
- [13] MIMA J. Self-assemblies of Rab- and Arf-family small GTPases on lipid bilayers in membrane tethering [J]. *Biophys Rev*, 2021, 13(4): 531-9.
- [14] WANG X, TAN X, ZHANG J, et al. The emerging roles of MAPK-AMPK in ferroptosis regulatory network [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 200.
- [15] THOMAS G M, HUGANIR R L. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(3): 173-83.
- [16] LEE A M, MESSING R O. Protein kinases and addiction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1141: 22-57.
- [17] MCGINTY J F, WHITFIELD T W Jr, BERGLIND W J. Brain-derived neurotrophic factor and cocaine addiction [J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 183-93.
- [18] YU H, WEN B, LU Y, et al. The role of circTmeff-1 in morphine addiction memory of mice [J]. *Cells*, 2023, 12(15): 1985.
- [19] FENG Y M, JIA Y F, SU L Y, et al. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin [J]. *Autophagy*, 2013, 9(9): 1395-406.
- [20] PAN J, HE L, LI X, et al. Activating autophagy in hippocampal cells alleviates the morphine-induced memory impairment [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1710-24.
- [21] EGAN D F, SHACKELFORD D B, MIHAYLOVA M M, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. *Science*, 2011, 331(6016): 456-61.
- [22] HAJDÚ B, HOLCZER M, HORVÁTH G, et al. Fine-tuning of

- mTORC1-ULK1-PP2A regulatory triangle is crucial for robust autophagic response upon cellular stress [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1587.
- [23] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-41.
- [24] SMILES W J, OVENS A J, KEMP B E, et al. New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk [J]. *Essays Biochem*, 2024, 68(3): 321-36.
- [25] PARK H S, SONG J W, PARK J H, et al. TXNIP/VDUP1 attenuates steatohepatitis via autophagy and fatty acid oxidation [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2549-64.
- [26] LI Y, CHEN Y. AMPK and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 85-108.
- [27] XU J T, ZHAO J Y, ZHAO X, et al. Opioid receptor-triggered spinal mTORC1 activation contributes to morphine tolerance and hyperalgesia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 592-603.
- [28] LIU Y, NGUYEN P T, WANG X, et al. TLR9 and beclin 1 cross-talk regulates muscle AMPK activation in exercise [J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 605-9.
- [29] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
- [30] LIU L T, SONG Y Q, CHEN X S, et al. Morphine-induced RACK1-dependent autophagy in immortalized neuronal cell lines [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(7): 1609-21.
- [31] MURALEEDHARAN R, DASGUPTA B. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism [J]. *FEBS J*, 2022, 289(8): 2247-62.
- [32] JAYANTHI S, DAIWILE A P, CADET J L. Neurotoxicity of methamphetamine: main effects and mechanisms [J]. *Exp Neurol*, 2021, 344: 113795.
- [33] LEE A, KONDAPALLI C, VIRGA D M, et al. A β 42 oligomers trigger synaptic loss through CAMKK2-AMPK-dependent effectors coordinating mitochondrial fission and mitophagy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4444.
- [34] LUO J. Autophagy and ethanol neurotoxicity [J]. *Autophagy*, 2014, 10(12): 2099-108.
- [35] LU H F, XIAO W, DENG S L, et al. Activation of AMPK-dependent autophagy in the nucleus accumbens opposes cocaine-induced behaviors of mice [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(2): e12736.
- [36] BERRÍOS-CÁRCAMO P, QUEZADA M, QUINTANILLA M E, et al. Oxidative stress and neuroinflammation as a pivot in drug abuse. a focus on the therapeutic potential of antioxidant and anti-inflammatory agents and biomolecules [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 830.
- [37] LU X, XUAN W, LI J, et al. AMPK protects against alcohol-induced liver injury through UQCRC2 to up-regulate mitophagy [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3622-43.
- [38] QIN X, ZHANG J, WANG B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-85.
- [39] WANG H, CHEN H, HAN S, et al. Decreased mitochondrial DNA copy number in nerve cells and the hippocampus during nicotine exposure is mediated by autophagy [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 226: 112831.
- [40] MARTÍNEZ DE MORENTIN P B, WHITTLE A J, FERNØ J, et al. Nicotine induces negative energy balance through hypothalamic AMP-activated protein kinase [J]. *Diabetes*, 2012, 61(4): 807-17.
- [41] ZHAO Y, HU X, LIU Y, et al. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 79.
- [42] JIANG J, XU L, YANG L, et al. Mitochondrial-derived peptide MOTS-c ameliorates spared nerve injury-induced neuropathic pain in mice by inhibiting microglia activation and neuronal oxidative damage in the spinal cord via the AMPK pathway [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(12): 2362-74.
- [43] CAO S, WANG C, YAN J, et al. Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 147: 8-22.
- [44] EACRET D, NORECK J, BLENDY J A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) in serotonin neurons mediates select behaviors during protracted withdrawal from morphine in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 419: 113688.
- [45] AGARWAL S, TIWARI S K, SETH B, et al. Activation of autophagic flux against xenoestrogen bisphenol-a-induced hippocampal neurodegeneration via AMP kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34): 21163-84.
- [46] HATSUDA A, KURISU J, FUJISHIMA K, et al. Calcium signals tune AMPK activity and mitochondrial homeostasis in dendrites of developing neurons [J]. *Development*, 2023, 150(21): dev201930.
- [47] YANG A J T, MOHAMMAD A, TSIANI E, et al. Chronic AMPK activation reduces the expression and alters distribution of synaptic proteins in neuronal SH-SY5Y cells [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2354.
- [48] YI W, CHEN F, YUAN M, et al. High-fat diet induces cognitive impairment through repression of SIRT1/AMPK-mediated autophagy [J]. *Exp Neurol*, 2024, 371: 114591.
- [49] LI X, DEJOSEPH M R, URBAN J H, et al. Different roles of BDNF in nucleus accumbens core versus shell during the incubation of cue-induced cocaine craving and its long-term maintenance [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(3): 1130-42.
- [50] TAN P, XUE T, WANG Y, et al. Hippocampal NR6A1 impairs CREB-BDNF signaling and leads to the development of depression-like behaviors in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 209: 108990.
- [51] LANG F, FÖLLER M. Regulation of ion channels and transporters by AMP-activated kinase (AMPK) [J]. *Channels*, 2014, 8(1): 20-8.
- [52] BRYNILDSEN J K, LEE B G, PERRON I J, et al. Activation of AMPK by metformin improves withdrawal signs precipitated by nicotine withdrawal [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(16): 4282-7.
- [53] ZHU S, WANG J, ZHANG Y, et al. Unpredictable chronic mild stress induces anxiety and depression-like behaviors and inactivates AMP-activated protein kinase in mice [J]. *Brain Res*, 2014, 1576: 81-90.
- [54] LIU X X, LIU F L, LI X, et al. Novel role of AMPK in cocaine reinforcement via regulating CRTC1 [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 530.