

综述

AMPK信号通路与2型糖尿病合并帕金森病的相关性及中药干预作用

刘宗州^{1,2}, 姬琳², 张明庆², 王学斌², 王缓缓², 刘小琳¹, 王兴臣^{2*}

(¹山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; ²山东中医药大学第二附属医院脑病科, 济南 250001)

摘要: 随着大脑中胰岛素异常信号与神经退行性病变关系的发现, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)之间共同致病机制的研究越来越受到关注。既往研究表明, 腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)在T2DM和PD之间起关键的作用。AMPK通过调节线粒体稳态、糖代谢、脂质代谢、蛋白质代谢、胰岛素抵抗、星形胶质细胞和血管损伤等直接或间接参与T2DM和PD发病。AMPK激动剂可以降低外周血中的血糖、血脂水平, 缓解胰岛素抵抗从而减轻T2DM症状; 它还通过保护神经元、清除 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)预防PD发病和控制PD病情。近年来, 中药调控AMPK信号通路治疗PD的国内外研究日渐丰富, 中药复方及中药有效成分通过干预和调节AMPK磷酸化、细胞能量代谢和线粒体稳态等方面有效改善了PD大脑神经退行性变, 为PD的预防和治疗提供了新的治疗思路和策略。

关键词: AMPK; 2型糖尿病; 帕金森病; 胰岛素抵抗; 线粒体稳态; 能量代谢

Correlation between AMPK signaling pathway and type 2 diabetes mellitus complicated with Parkinson's disease and the intervention effect of Chinese medicine

LIU Zongzhou^{1,2}, JI Lin², ZHANG Mingqing², WANG Xuebin²,
WANG Huanhuan², LIU Xiaolin¹, WANG Xingchen^{2*}

(¹The First Clinical School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

²Department of Encephalopathy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine

Second Affiliated Hospital, Ji'nan 250001, China)

Abstract: With the discovery of the relationship between abnormal insulin signaling and neurodegeneration in the brain, the study of the co-pathogenic mechanism between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Parkinson's disease (PD) has attracted more and more attention. Previous studies have shown that adenine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) plays a critical role between T2DM and PD. AMPK is directly or indirectly involved in the pathogenesis of T2DM and PD by regulating mitochondrial homeostasis, glucose metabolism, lipid metabolism, protein metabolism, insulin resistance, astrocyte, and vascular injury.

收稿日期: 2024-09-08

基金项目: 全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 齐鲁扁仓中医药人才培养项目(鲁卫函[2024]78号); 山东省中医药科技项目(2020M021); 山东省中医药科技项目(2021Q099); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202003070825)

第一作者: E-mail: 2022111288@sducm.edu.cn

*通信作者: E-mail: sdlcwx@163.com

AMPK agonists can reduce blood glucose and lipid levels in peripheral blood, alleviate insulin resistance, and reduce T2DM symptoms. It also prevents the onset of PD and controls the onset of PD by protecting neurons and clearing α -synuclein (α -syn). In recent years, research on the regulation of AMPK signaling pathway by traditional Chinese medicine for treating PD has become increasingly abundant both domestically and internationally. Traditional Chinese medicine formulas and active ingredients effectively improve neurodegeneration in PD by intervening and regulating AMPK phosphorylation, cellular energy metabolism, and mitochondrial homeostasis, providing new treatment ideas and strategies for preventing and treating PD.

Key Words: AMPK; type 2 diabetes mellitus; Parkinson's disease; insulin resistance; mitochondrial homeostasis; energy metabolism

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直和姿势平衡障碍为主要临床特征的一种神经系统退行性病。据全球疾病负担^[1]报道,近年来PD患病率、致残率和死亡率大幅增加,已成为神经系统疾病中致残的主要疾病之一^[2]。我国流行病学调查显示,65岁以上人群中PD的发病率达1.7%^[3]。目前研究认为,PD发病与遗传、环境和神经系统老化相关,通过氧化应激、蛋白酶体功能异常、线粒体功能障碍、免疫炎症反应等病理机制导致多巴胺能神经元大量变性、丢失。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是胰岛素分泌绝对或相对不足、胰岛素利用紊乱,引起糖、脂、蛋白质代谢异常的一种全身性疾病,在65岁以上人群中患病率高达25%^[4]。与PD相似,T2DM同样为与衰老相关的慢性病,发病同样受到遗传因素和环境因素的影响,并且同样存在氧化应激、炎症反应、蛋白质的错误沉积和线粒体功能障碍等病理机制^[5]。

基于T2DM和PD发病率的逐年攀升和病理生理机制的相似性,二者之间的相关性研究逐渐开展。1993年,Sabdyk等^[6]首先开展了T2DM和PD共患病的临床研究,他发现临床上有50%~80%的PD患者的葡萄糖耐量异常,而且合并T2DM的PD患者运动症状更加严重,治疗反应也会降低。此后,更多临床研究表明,T2DM与PD表型恶化有关,包括更严重的认知障碍以及轴向运动症状(体位不稳、步态障碍)^[7]。一项大规模队列研究发现,T2DM患者共患PD风险增加(OR=1.29),这种影响被孟德尔随机化实验证明具有因果关系^[8]。有研究证实,

T2DM是PD的一个危险因素^[4]。二甲双胍是抗糖尿病一线用药,已被证实可以用于调控自噬、预防线粒体功能障碍、增强神经发生、抑制神经炎症、减少内质网应激等^[9]。长期使用二甲双胍可以显著降低发生神经退行性疾病的风险^[10]。研究发现,二甲双胍对神经系统疾病的保护和修复作用是通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路实现的^[11]。AMPK是生物能量代谢调节的关键因子,与机体线粒体稳态、糖代谢、脂质代谢、蛋白质代谢、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、星形胶质细胞和血管损伤等病理生理机制密切相关。

近年来,中药联合抗PD药物治疗PD的研究显著增多。研究证实,中药在增强抗PD药物疗效的同时可以减轻药物带来的胃肠道和神经精神类不良反应^[12]。多项研究表明,AMPK、核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、NF-E2相关因子2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)等多条信号通路与PD发生发展密切相关^[13,14],中药可以通过调节上述信号通路有效抑制氧化应激、线粒体功能紊乱、蛋白错误表达和折叠、神经免疫炎症反应等病理机制发挥神经保护作用^[15]。本文总结了近几年AMPK信号通路与T2DM、PD的关系及中药调控AMPK信号通路治疗PD的相关研究,旨

在为今后开展T2DM和PD共患病临床与实验研究提供科学参考。

1 AMPK信号通路

AMPK是一种调节细胞能量供应的泛素酶,广泛存在于真核生物中,由一个催化性 α 亚基和两个调节性 β 、 γ 亚基组成(图1)。 α 亚基可以和AMPK的上游激酶结合使其临界残基Thr172发生磷酸化^[16]。 β 亚基最初被认为是AMPK结构的支架亚基,但有研究表明, β 亚基参与调节AMPK复合物的活性和磷酸化状态^[17],其原理是 β 亚基中包含的一个碳水化合物结合模块可以与糖原相互作用引起AMPK活化^[18]。 γ 亚基监测细胞中(AMP+ADP)/ATP的比率,当其比率上升时,AMP与 γ 亚基结合导致AMPK异构激活^[19]。AMPK在低能量条件下激活,可以正向调节细胞ATP供应通路以刺激分解代谢,增加ATP产生并抑制合成代谢,减少ATP消耗^[20]。增强ATP产生的途径主要包括:AMPK通过上调Unc-51样激酶(Unc-51-like kinase, ULK)表达以增加细胞自噬;AMPK通过上调葡萄糖转运体4(glucose transporter 4, GLUT4)/白细胞分化抗原36(cluster of differentiation 36, CD36)通路来增加葡萄糖和脂肪摄取;AMPK通过上调沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT)/过氧化物酶体增殖物受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α)通路从而增强线粒体生物发生;AMPK通过上调乙酰辅酶A羧化酶1(acetyl CoA carboxylase 1, ACC1)表达以促进脂肪酸氧化;AMPK通过下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)表达从而减少蛋白质合成;AMPK通过下调乙酰辅酶A羧化酶2(acetyl CoA carboxylase 2, ACC2)表达从而减少脂肪酸合成;AMPK通过下调3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)表达来抑制胆固醇合成。减少ATP消耗的途径主要包括:AMPK分别作用于组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)、固醇调节元素结合蛋白1c(sterol-regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)和碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein,

ChREBP)、转录中介因子1 α (transcriptional intermediary factor 1 α , TIF1A)信号通路,抑制糖原、脂肪酸、蛋白质和rRNA合成。除参与能量代谢外,AMPK还参与调节线粒体稳态,通过刺激线粒体生物发生来控制线粒体数量、调节细胞中线粒体网络的形状以及通过调节自噬和吞噬来控制线粒体质量^[16]。

2 AMPK在T2DM中的作用

T2DM与机体能量稳态失衡密切相关。AMPK作为细胞能量平衡的关键酶,在T2DM的病理生理过程中扮演着重要角色。目前研究表明,激活AMPK可以有效改善T2DM患者机体糖脂代谢、IR、氧化应激和炎症反应等病理状态。以下将对其机制进行分类阐述。

2.1 糖代谢

T2DM以高血糖为特征,激活AMPK有助于降低血清内血糖水平。AMPK可以由上游或下游激酶激活,上游激酶主要包括肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β (calmodulin-dependent protein kinase kinase β , CaMKK β)和转化生长因子 β 激活激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1),下游激酶包含葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6-pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)^[21]。LKB1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, Mitsuhashi等^[22]的研究发现,睾丸激素通过上调LKB1诱导的AMPK信号转导来增加脂肪细胞中GLUT4依赖性的葡萄糖摄取量;反之,下调LKB1可以抑制AMPK的激活^[23]。CaMKK β 是通过诱导Ca²⁺内流来激活AMPK,在CaMKK β 介导下黄芪多糖可以通过提高细胞AMP:ATP比率激活AMPK,刺激葡萄糖的摄取^[24]。Zippel等^[25]表明,下调TAK1抑制了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激的AMPK磷酸化。有研究发现,通过体外刺激AMPK磷酸化,奈帕伦斯奥及其提取物以及分离的化合物滑叶-3-O-葡萄糖苷增强了肝细胞中葡萄糖的摄取,并下调了糖生成酶(G-6-pase和PEPCK)及相关转录因子(叉头状转录因子O亚家族蛋白1、肝细胞核因子4 α 和PGC-1 α)的表达^[26]。

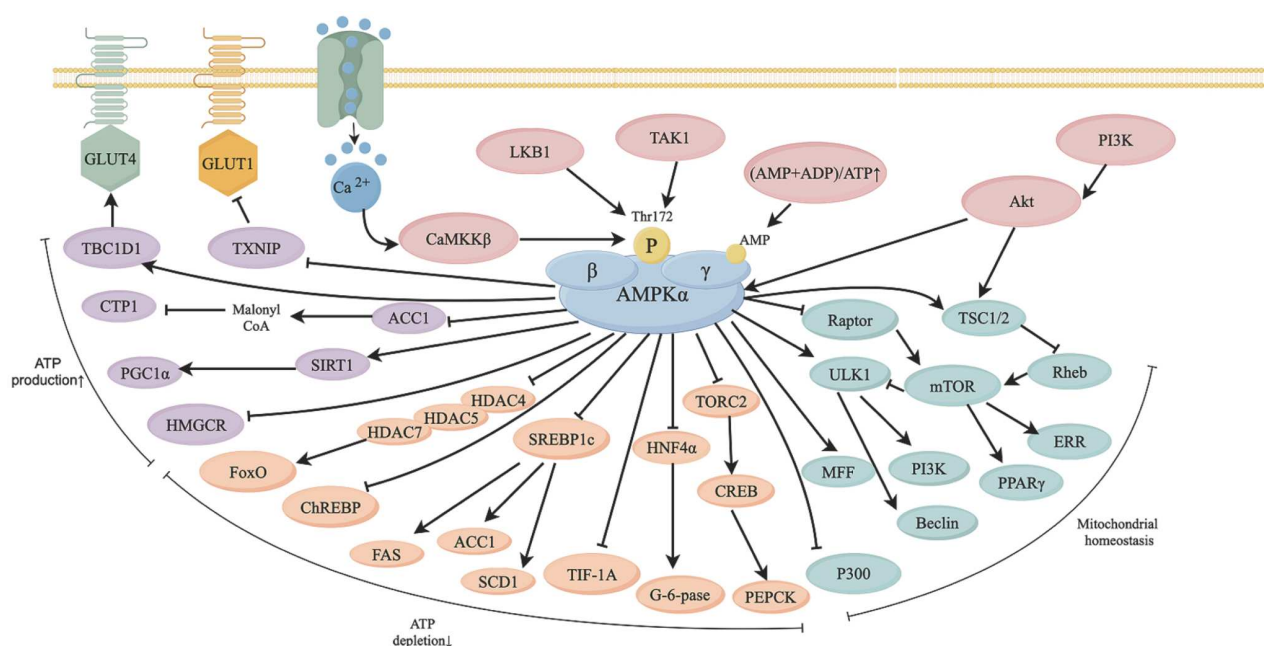


图1 AMPK信号通路构成及其上下游分子

2.2 IR

IR是胰岛素依赖细胞对高生理胰岛素水平的反应减弱的状态^[27]，被认为是T2DM的关键致病因素。AMPK可以通过改善IR来治疗T2DM。研究表明，黄连素可以通过LKB1/AMPK信号通路促进PGC-1 α 表达来逆转IR^[28]。Vlavcheski等^[29]发现，白藜芦醇(Resveratrol, RSV)促进AMPK激活，进而增加以骨骼肌细胞为主的细胞表面GLUT4的数量，从而增加葡萄糖运输，表明RSV具有抵消肌肉IR的潜力。相反的是，微小RNA-3138(microRNA-3138, miR-3138)可以通过调节AMPK/GLUT4信号通路加重人脐静脉内皮细胞的IR^[30]。还有研究发现，光生物调节可以通过激活CaMKK β /AMPK信号通路减少小鼠肝脏异常脂肪生成并增强胰岛素敏感性^[31]。

2.3 脂质代谢

肥胖被认为是糖尿病重要的独立危险因素之一^[32]。有学者发现，高脂肪饮食会抑制AMPK的激活^[33]，加重糖尿病症状。Kodiha等^[34]的研究表明，大量摄入棕榈酸会增加蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)的活性进而阻止AMPK在Thr172的磷酸化。动物实验发现，鹰茶提取物可以通过提高AMPK和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)的磷酸化水平，下调SREBP1c

和脂肪酸合成酶的表达，降低脂肪沉积、血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平，提高高密度脂蛋白胆固醇的血清水平，从而发挥预防肥胖、改善糖尿病症状的作用^[35]。

此外，AMPK还在T2DM的氧化应激、炎症反应、白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)棕色化、 β 细胞功能发挥等方面发挥作用。NF- κ B在体内具有氧化应激和炎症反应双重作用，激活AMPK可以通过抑制NF- κ B炎症作用和氧化应激表达进而减轻T2DM患者的IR^[36]。除NF- κ B外，AMPK还可以通过促进Nrf2核易位减轻胰岛炎症反应、延缓胰岛 β 细胞衰老死亡^[37]。WAT负责能量储备，而褐变可以将WAT脂质以热量形式消散。AMPK在WAT棕色化中扮演着重要作用，鼠尾草酸被证实可以通过激活AMPK增加褐蛋白标记以及线粒体生物发生来减少脂质积累，促进WAT棕色化^[38]。成纤维细胞生长因子21可有效防止脂毒性诱导的 β 细胞功能障碍和凋亡，其机制可能与激活AMPK/ACC和过氧化物酶体增殖物激活受体 δ/γ (peroxisome proliferator-activated receptor δ/γ , PPAR δ/γ)信号通路，下调胰岛细胞脂质积累有关^[39]。

3 AMPK在PD中的作用

AMPK信号通路对包括PD在内的神经退行性

疾病具有潜在的治疗作用, 通过药物或其他方式激活AMPK, 为治疗这类疾病提供了新的思路。既往研究认为, AMPK与PD患者能量代谢紊乱、蛋白质错误折叠和多巴胺能神经元变性死亡相关, 主要涉及自噬、氧化应激、炎症反应和线粒体功能等机制。以下将对其进行详细阐述。

3.1 能量代谢

异常的能量状态与包括PD在内的多种神经退行性疾病有关^[40]。作为“能量受体”的AMPK在大脑能量代谢中起到重要作用^[41]。神经元不储备糖原, 依赖临近的星形胶质细胞提供营养以维持其质膜上的离子梯度, 因此对能量需求波动特别敏感^[42]。神经元对能量波动高敏感性的原因主要来自两个方面: 一是多巴胺能神经元周围的星形胶质细胞数量相对较少以致能量供应不足^[43]; 二是多巴胺能神经元都有很长的无髓鞘轴突和广泛的树突, 以致能量需求较高^[44]。有研究表明, 在阻断AMPK信号通路时线粒体DNA含量和体密度显著降低、供能下降, 同时星形胶质细胞成活率降低^[45]。

3.2 多巴胺能神经元

黑质多巴胺能神经元变性死亡是导致PD的主要因素。激活AMPK可以产生显著神经保护作用。灵芝提取物(*Ganoderma lucidum* extract, GLE)可以重新激活1-甲基-4-苯吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)抑制的AMPK, 改善1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)小鼠的行为学表现, 增加TH阳性细胞数量, 防止多巴胺能神经元丢失^[46]。上调己糖激酶2可以促进乳酸分泌和抑制AMPK/Akt/mTOR通路, 促进多巴胺能神经元凋亡; 反之抑制凋亡^[47]。另有研究发现, 微小RNA-124(microRNA-124, miR-124)和微小RNA-29a/b1(microRNA-29a/b1, miR-29a/b1)均可以通过调节AMPK/mTOR通路, 起到多巴胺能神经元的保护作用^[48,49]。吡咯喹啉醌也可以通过AMPK通路保护多巴胺能神经元免受细胞毒性损伤^[50]。

3.3 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)

研究表明, AMPK激动剂可以促进 α -syn的清除, 以增加神经元存活率^[51]。硫化氢是神经炎症的神经调节剂, 可以诱导AMPK激活并通过AMPK/mTOR信号增强自噬通量, 从而减少 α -syn

在体外的积累^[52]。也有研究发现, 使用合理设计的光热纳米剂打开辣椒素受体通道, 可导致 Ca^{2+} 内流, 激活CaMKK2/AMPK/mTOR信号通路, 进而促进小胶质细胞吞噬和 α -syn降解^[53]。相反, 在 α -syn过度表达的大鼠原发神经元也表现出LKB1/AMPK/Raptor通路的抑制状态^[54]。

AMPK对PD作用的分子机制还表现在参与自噬、氧化应激、炎症反应、线粒体功能等方面。SIRT3过表达促进了LKB1的磷酸化, 进而激活了AMPK, 降低了mTOR磷酸化引起的自噬, 表明SIRT3通过调节LKB1/AMPK/mTOR通路起到了保护鱼藤酮诱导的PD细胞模型的作用^[55]。缺氧诱导因子抑制剂可以通过AMPK/PGC-1 α 通路减轻MPP+引起的氧化应激和线粒体功能紊乱, 保护MPTP诱导的PD模型小鼠黑质TH阳性细胞^[56]。 α 7烟碱乙酰胆碱受体激动剂可以通过激活 α 7烟碱乙酰胆碱受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR), 进而抑制PI3K/Akt、NF- κ B, 上调AMPK、Nrf2、cAMP响应元素结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein, CREB)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)信号, 产生抗PD神经炎症作用^[57]。SIRT3下调伴随着AMPK和CREB的磷酸化降低以及动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)的磷酸化增加, 导致线粒体功能紊乱, 增加SIRT3表达可以调节线粒体功能紊乱并减少 α -syn聚集^[58]。

4 T2DM和PD通过AMPK连结

以上内容分别阐述了AMPK信号通路在T2DM和PD中的作用, 接下来将针对AMPK信号通路如何连结T2DM和PD两种疾病进行综合阐述。

4.1 线粒体稳态

线粒体稳态主要体现在线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬, 线粒体稳态丧失与T2DM和PD发病密切相关^[59,60]。线粒体生物发生是在能量消耗增加的条件下线粒体生长和分裂的过程, AMPK可通过激活PGC-1 α 间接控制PPAR γ 或雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)参与线粒体生物发生^[61]。PGC-1 α 激活增加了线粒体呼吸链中核编码亚基和活性氧清除酶的表达, 并防止

了鱼藤酮诱导的细胞模型多巴胺能神经元损伤^[62]、改善了T2DM大鼠的葡萄糖耐量^[63]。线粒体动力学包括线粒体融合和分裂，融合是增强线粒体网络抵抗力的一种防御反应，分裂有助于线粒体自噬消除去极化线粒体。线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)是线粒体裂变的核心组成成分，AMPK可使MFF Ser155和Ser173位点磷酸化促进线粒体裂变发生^[64]。调节线粒体动力学，有助于改善PD大鼠模型的步态异常和线粒体缺乏症^[65]，同时也有助于刺激胰岛B细胞分泌胰岛素^[66]。线粒体自噬是清除受损线粒体的一种线粒体质量控制过程，线粒体自噬主要通过两种途径发生，一种是AMPK表达上调抑制mTOR活性、减轻对ULK1的抑制^[67]，另一种是PTEN诱导假定激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin介导的去极化线粒体去除^[68]。AMPK/mTOR/ULK1通路激活可增强钠-钾ATP酶 α 1依赖性自噬，进而减少 α -syn聚集、减弱 α -syn诱导的TH损失和行为缺陷^[69]。研究发现，核桃衍生肽通过激活AMPK/mTOR/ULK1途径促进自噬，可以改善T2DM小鼠的高血糖^[70]。AMPK激活PINK1/Parkin通路，可显著改善MPTP诱导的PD小鼠线粒体功能异常、运动功能障碍和黑质中TH阳性神经元的数目^[71]，也可通过增加自噬体数量、减轻氧化应激损伤，减弱糖尿病性肝损伤^[72]。

4.2 糖代谢

葡萄糖是重要的能量代谢底物，葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)家族在葡萄糖摄取中扮演重要角色。GLUTs包括GLUT1、GLUT2、GLUT4，能可逆地将葡萄糖从血液穿过内皮膜输送到大脑。GLUT1在大脑中局限于内皮细胞和星形胶质细胞，在大脑外细胞广泛分布；GLUT2在肝、肾、肠和胰岛B细胞中分布明显；GLUT4主要存在于大脑神经元、骨骼肌和脂肪组织细胞中^[73]。AMPK通过促进GLUTs转运葡萄糖进入细胞增加葡萄糖摄取，途径主要包括两种：可以通过直接磷酸化和降解硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)从而增加GLUT1易位实现^[41]；也可以通过刺激TBC1D1蛋白驱动GLUT4外吞作用来实现^[74]。摄取入细胞的葡萄糖被己糖激酶磷酸化为G-6-pase参与糖酵解。GLUT1转录增加

可以促进星形胶质细胞糖酵解，动员GLUT4可以支持活性突触的能量需求^[75]，对PD具有一定的神经保护作用。然而，GLUT2只允许细胞在葡萄糖浓度5~15 mmol/L范围内摄取并刺激胰岛素分泌。在对葡萄糖刺激没有反应的胰岛素瘤细胞中GLUT2被GLUT1替代，一定程度上加重了T2DM并间接影响PD发病。磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase 1, PFK1)是一种糖酵解限速酶，参与调控糖酵解的主要步骤，当细胞内ATP/AMP的比值升高时，PFK1的活性受限制，这个过程与AMPK磷酸化人果糖-2,6-二磷酸酶3相关^[76]。AMPK还通过抑制糖原合成酶的磷酸化来减少糖原的储存^[77]。在葡萄糖生成方面，磷酸化AMPK诱导CREB调节转录共激活剂2的磷酸化水平增加，从而抑制CREB的活性，以降低肝脏葡萄糖生成^[78]。在AMPK介导下，葡萄糖在全身的代谢井然有序，大脑中葡萄糖利用率也得到有效提高，有效控制了T2DM和PD的发病。

4.3 蛋白质代谢

T2DM中的胰岛淀粉样多肽(islet amyloid peptide, IAPP)^[79]和PD病理标志路易小体中的 α -syn^[80]都是错误折叠的蛋白质累积，IAPP聚集可以促进 α -syn的聚集^[81]。据报道，蛋白质酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼可以诱导小鼠 β 细胞AMPK磷酸化增加，导致核糖体蛋白S6磷酸化减少，并防止IAPP聚集进而减少 α -syn的聚集^[82]。mTOR是AMPK的下游靶点之一，它作为细胞内的营养感受器控制蛋白质的合成、自噬等细胞过程^[83]。mTOR是自噬的负性调节因子，对细胞自噬起到抑制作用，AMPK对mTOR的作用同样是负向的，从而可以解除mTOR对自噬的抑制作用，进而促进IAPP及多巴胺能神经元内 α -syn清除^[84]。TIF1A与核糖体生物发生密切相关，在过表达时，TIF1A的本构活性突变体强烈促进了神经元长度的生长和分支的增加，在能量缺乏条件下AMPK激活引起翻译抑制导致TIF1A的表达下调^[85]。自噬激活可以清除 α -syn，但同样可以诱导多巴胺能神经元变性死亡；TIF1A表达可以促进神经元生长，但AMPK对其有抑制作用。所以，AMPK参与蛋白质代谢对PD的神经病理起到怎样的作用，仍然存在争议。

4.4 脂质代谢

脂质代谢失调是T2DM和PD的重要发病因素,也是引起机体氧化应激和炎症反应的重要途径,AMPK通过关键底物的磷酸化参与脂质合成、分解和脂肪酸氧化过程^[86]。ACC是脂肪酸代谢途径中的一个重要调控部位,其中ACC1参与脂肪酸合成的调节,ACC2抑制脂肪酸的氧化。AMPK可以抑制ACC表达,从而减少脂质合成,并增加脂肪酸在线粒体中的 β 氧化^[87]。研究发现,电针可以调节AMPK/ACC信号通路,改善db/db小鼠的糖脂代谢紊乱^[88]。在MPTP诱导的PD小鼠模型中,限制卡路里可以通过调节Ghrelin/AMPK/ACC信号通路,起到神经保护作用^[89]。一项恩格列净对PD作用的研究发现,鱼藤酮诱导的PD大鼠模型在接受口服恩格列净干预30天后,激活了AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路,使中脑和纹状体的脂质过氧化水平分别降低了2.1倍和1.22倍^[90]。

4.5 IR

据报道,PD大脑的磁共振显示葡萄糖代谢和ATP合成下降^[91],左旋多巴可诱发高血糖条件^[92],表明IR可能增加患PD的风险。有研究表明,线粒体(如AMPK、PGC-1 α)和蛋白酶体(如Nrf1)途径同时参与IR与PD,改善了高脂肪饮食喂养的大鼠中6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的黑纹状体多巴胺耗竭^[93]。因此,IR被认为是PD中 α -syn沉积和黑质多巴胺能神经元变性死亡的主要因素^[94]。

4.6 星形胶质细胞

一方面,星形胶质细胞诱发神经炎症,二甲双胍治疗有效地下调了衰老星形胶质细胞中A1和泛反应基因的表达^[95],这个生理过程是通过AMPK介导的;另一方面,星形胶质细胞为多巴胺能神经元供能。体外实验发现,高葡萄糖环境会不可逆地抑制星形细胞增殖。戏剧性的是,高葡萄糖并没有影响氧化磷酸化,反而增强了糖酵解、增加了星形胶质细胞中的乳酸产生和ATP含量。这可能与高葡萄糖暴露增强了AMPK活化有关。

4.7 血管损伤

PET研究结果显示,PD患者的局部脑血流量减少,这可能与毛细血管基底膜增厚和基底膜中胶原沉积有关,脑低灌注进一步导致脑内大量的

毛细血管损伤^[96]。激活AMPK具有许多潜在血管保护作用,包括减少炎症细胞与血管内皮细胞的黏附,减少脂质堆积和炎症细胞的增殖,刺激细胞抗氧化防御基因表达,以及调节负责一氧化氮形成的酶^[97]。最新研究报道,二甲双胍可以激活LKB1/AMPK/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)信号通路导致血管生成因子表达,保持内皮细胞中紧密结合蛋白的稳定性,并促进脑内内皮细胞迁移和血管结构形成^[98]。相反的是,有研究发现,在PD小鼠中二甲双胍可以通过激活AMPK/FOXO3信号通路抑制VEGF表达,延缓血管生成^[99]。作为AMPK激动剂的二甲双胍,在脑内血管新生中到底扮演什么样的角色,是个值得探究的问题。

5 中药干预作用

T2DM属于中医“消渴症”范畴,最早记载可追溯到《黄帝内经》;PD属于中医“颤证”范畴,早在金元时期张子和《儒门事亲》中就有中医药治疗颤证的记载。中药通过AMPK信号通路调控机体线粒体稳态和能量代谢平衡纠正疾病病理状态,恰合中医调和阴阳以使机体达到“阴平阳秘”状态的理解。中药通过多途径激活AMPK信号通路治疗T2DM和PD已被广泛研究,具体分述如下。

5.1 中药提取物及中药复方

近年来,中药提取物、中药复方治疗T2DM和PD的相关报道频出,但通过调控AMPK信号通路治疗T2DM和PD的报道相对较少,具体总结如下。中药提取物及中药复方调控AMPK信号通路治疗T2DM、PD的总结见表1。

5.1.1 GLE

GLE主要含有灵芝多糖、灵芝三萜、灵芝酸和麦角甾醇等活性成分,对机体具有双向调节作用,对肿瘤、肝病和衰老的防治尤为显著。GLE可以增强高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠胰岛素敏感性,这个过程是由AMPK介导的^[100]。PD相关研究表明,GLE能调节AMPK/mTOR/ULK1以及PINK1/Parkin信号通路的自噬作用,减缓MPP⁺诱导的小鼠脑神经瘤细胞的自噬反应,发挥神经功能保护作用^[101]。

5.1.2 柴胡加龙骨牡蛎汤

出自《伤寒论》的柴胡加龙骨牡蛎汤,可以治

表 1 中药提取物及中药复方调控AMPK信号通路治疗T2DM、PD的相关机制

中药提取物或 中药复方	药效成分或方剂组成	疾病	造模方法	作用靶点	参考文献
灵芝提取物	灵芝多糖、灵芝三萜、灵芝酸、 麦角甾醇	T2DM	高脂饮食C57BL/6小鼠	AMPK、ACC、SREBP1c、SCD1	[100]
		PD	MPP ⁺ 损伤Neuro-2a细胞	AMPK、mTOR、ULK1、PINK1、 Parkin	[101]
柴胡加龙骨牡 蛎汤	柴胡、生龙骨、生牡蛎、茯苓、 黄芩、生姜、大枣、人参、法半 夏、大黄、桂枝	T2DM	db/db小鼠	AMPK、CaMKKβ	[103]
		PD	雄性SD大鼠颈背部皮下注 射鱼藤酮6周(2 mg/kg/天)	AMPK、mTOR、LC3- II、LC3- I	[102]

疗少阳枢机不利所致的“一身尽重，不可转侧”的PD样症状。刘蔚等^[102]发现，柴胡加龙骨牡蛎汤可以上调AMPK/mTOR信号通路的自噬作用，促进异常聚集的α-syn降解，提高多巴胺水平，从而发挥神经保护作用。在T2DM中，柴胡加龙骨牡蛎汤也可以通过AMPK起到改善IR的作用^[103]。

5.2 中药有效成分

中药有效成分可以通过多种靶点激活AMPK信号通路，通过调节线粒体稳态、减轻氧化应激、抑制炎症和调节自噬等多种生物学过程以改善PD病理状态。中药有效成分调控AMPK信号通路治疗PD的总结见表2。

5.2.1 黄酮类化合物

黄芩苷是一种主要存在于黄芩、木蝴蝶中的黄酮类化合物，具有抗炎、抗菌、抗过敏、抗氧化等作用。研究发现，黄芩苷可以通过特异性激活AMPKα2受体改善饮食诱导代谢紊乱(糖尿病)小鼠的炎症和IR，还可以通过调控SIRT1/AMPK/mTOR信号通路刺激线粒体自噬而起到神经保护作用^[104,105]。主要存在于牡荆叶子中的牡荆苷是一种天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用，对心脏、肝脏和神经起到保护作用。牡荆苷对脂多糖诱导的大鼠胰岛细胞瘤细胞损伤具有保护作用，还可以通过AMPK/ACC途径改善肥胖引起的糖尿病肾病^[106,107]。吴王芳等^[108]的研究发现，牡荆苷能通过上调PGC-1α介导线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)、Nrf1/2抑制氧化应激，通过AMPK/SIRT1/PGC-1α信号通路抗神经元凋亡，从而保护多巴胺能神经元，改善大鼠行为学和步态功能。藤茶中富含二氢杨梅素，它具有抗炎、抗血栓、抗氧化等作用，对糖尿病、神经系统疾病、癌症等疾病患者有保护作用。一项对于T2DM大鼠PD样病变的研究发

现，长期患T2DM的大鼠AMPK、ULK1、TH表达下调，α-syn聚集增加，多巴胺能神经元数量减少，出现一定程度的运动功能障碍；而经过24周二氢杨梅素的处理，上述改变均消失，提示二氢杨梅素可能通过AMPK/ULK1自噬通路参与调节PD^[109]。小麦黄素广泛分布于禾本科和大戟属植物中，可以通过调控AMPK-核糖体蛋白S6激酶β-1和自噬相关蛋白7重组蛋白依赖性途径增强自噬，加速α-syn的降解和多巴胺的释放，并减弱了炎症因子过度释放，减轻了早期PD的症状和神经炎症^[110]。小麦黄素还可以通过介导AMPK下游信号通路——Nrf2抑制氧化应激和促进血管生成来减轻糖尿病并发症^[111]。有研究发现，异荭草素通过激活AMPK/AKT-Nrf2信号通路诱导各种抗氧化酶的表达，可以对6-OHDA诱导的PD细胞模型发挥保护作用^[112]。异荭草素还可以激活Akt和AMPK，恢复地塞米松诱导的胰岛素耐药3T3-L1脂肪细胞的胰岛素刺激，促进葡萄糖摄取^[113]。

5.2.2 非黄酮类多酚化合物

RSV是一种天然的多酚类化合物，主要存在于虎杖、决明子、藜芦等中药中，具有抗炎、抗菌、抗氧化、减少血小板聚集等作用。一项对于经鱼藤酮诱导的人神经母细胞瘤细胞(human neuroblastoma cell, SH-SY5Y)模型的研究表明，RSV可以通过AMPK/SIRT1通路保护细胞免受凋亡，并通过自噬途径清除受损线粒体、减少α-syn的积累，进而起到神经保护作用^[114]。在T2DM中，RSV可以显著改善高脂肪饮食诱导的糖尿病小鼠模型症状，通过激活AMPK增加肝细胞中的葡萄糖摄取和糖原合成^[115]。褐藻多酚主要存在于中药昆布中，具有抗氧化、抗炎、抗凝血、抗肿瘤和抗肥胖等作用。一项研究显示，褐藻多酚可以增强鱼藤酮诱导的损伤细胞模型活力，并通过AMPK激活

表2 中药有效成分调控AMPK信号通路治疗PD的相关机制

中药	药效成分	造模方法	作用靶点	参考文献
虎杖/决明子/藜芦	白藜芦醇	鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞	AMPK、SIRT1	[114]
枸杞	枸杞多糖	SD大鼠颈背部皮下注射鱼藤酮溶液(2 mg/kg) 4周	AMPK、mTOR、ULK1	[123]
牡荆/葫芦巴	牡荆苷	SD大鼠6-OHDA立体定向注射	AMPK、SIRT-1、PGC-1 α 、NRF1、TFAM	[108]
藤茶	二氢杨梅素	SD大鼠腹腔注射柠檬酸钠缓冲液和低剂量(30 mg/kg) STZ	AMPK、ULK1	[109]
薄荷/银杏	迷迭香酸	鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞	Abl、AMPK、Akt	[121]
厚朴	和厚朴酚	C57BL/6小鼠腹腔注射MPTP(30 mg/kg) 7天	AMPK、SIRT1、LC3-II、LC3-I、beclin-1	[119]
当归/川芎	欧当归内酯A	C57BL/6小鼠腹腔注射MPTP(22 mg/kg)、丙磺舒钠(250 mg/kg)	AMPK、mTOR、NF- κ B	[126]
黄连	小檗碱	PINK1基因敲除小鼠	AMPK	[125]
昆布	褐藻多酚	鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞、C57BL/6小鼠口服鱼藤酮(10 mg/kg) 30天	AMPK、Nrf2、ARE	[116]
黄芩/木蝴蝶	黄芩苷	SD大鼠6-OHDA立体定向注射	SIRT1、AMPK、mTOR	[104]
山楂	异荭草素	6-OHDA损伤SH-SY5Y细胞	AMPK、Akt、Nrf2	[112]
猫爪草	小麦黄素	A53T α -syn转基因小鼠	AMPK、p70S6K、ATG7	[110]

促进Nrf2核移位保护PD小鼠的多巴胺能神经元^[116]。在糖尿病中,褐藻多酚可以激活AMPK/Akt信号通路,降低糖尿病大鼠血浆葡萄糖水平^[117]。和厚朴酚是一种酚类化合物,主要存在于厚朴中,具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化和抗衰老等作用。和厚朴酚与糖代谢相关,它可以通过调节AMPK/SIRT1/PGC-1 α 减轻高葡萄糖诱导的周围神经病变^[118]。张申等^[119]的研究表明,和厚朴酚可以通过激活AMPK促进SIRT1、微管相关蛋白轻链3-II/I(microtubule-associated protein II/I, LC3-II/I)和Beclin-1蛋白表达,抑制PD小鼠多巴胺能神经元凋亡、改善行为学功能。迷迭香酸是一种酚酸类化合物,主要存在于中药薄荷、银杏中。有研究表明,迷迭香酸可以通过激活AMPK增加骨骼肌细胞葡萄糖摄取^[120]。也有研究发现,迷迭香酸可以调节AMPK和Akt磷酸化,改善线粒体功能障碍并减少 α -syn聚集^[121]。

5.2.3 多糖类

枸杞多糖是枸杞果肉最有效的成分之一,其能自由通过血脑屏障,具有抗氧化、抗癌、调节免疫和神经保护作用。枸杞多糖可以上调AMPK α 2水平,降低HIF-1 α 以及热休克蛋白以改善2型糖尿病的氧化应激^[122]。另有研究表明,枸杞多糖可通过

调控AMPK/mTOR信号通路抑制氧化应激、调控细胞自噬,以减少异常蛋白聚集、清除受损线粒体,进而保护多巴胺能神经元^[123]。

5.2.4 生物碱类

碱类物质主要存在于中药黄连中,具有抗癌、抗糖尿病、抗肥胖、抗高脂血症、抗氧化和抗炎症等作用。小檗碱可以通过AMPK/Nrf2减轻IR-HepG2细胞的氧化应激和IR^[124],还可以通过调节AMPK改善线粒体功能障碍,治疗PD^[125]。

5.2.5 内酯类

内酯A主要存在于中药川芎、当归中,具有抗炎、抗氧化和神经保护作用。有研究表明,欧当归内酯A可以通过AMPK/mTOR信号通路抑制葡萄糖代谢和减轻中脑黑质纹状体的微胶质细胞激活,进而减轻PD神经炎症^[126]。

6 小结与展望

综上,AMPK是T2DM和PD的共同致病机制。在T2DM中,AMPK可以由上游激酶LKB1、CaMKK β 、TAK1和下游激酶G-6-pase、PEPCK激活增加葡萄糖摄取、促进能量产生;通过促进PGC-1 α 和GLUT4表达以改善IR;通过调控ACC、SREBP1c的表达以降低血脂水平。在PD中,

AMPK可以保护星形胶质细胞以维持神经元正常能量摄入;保护多巴胺能神经元并防止神经元丢失;通过调节自噬清除 α -syn。

线粒体稳态与PD密切相关,AMPK通过调节PGC-1 α 参与线粒体生物发生、调节MFF参与线粒体动力学、调节mTOR和PINK1/Parkin通路参与线粒体自噬来调节线粒体稳态,延缓PD发病。AMPK是能量代谢的枢纽,参与调控的糖代谢、脂质代谢和蛋白质代谢与PD发病密切相关,AMPK激动剂可通过调控代谢延缓PD发病。IR与PD的 α -syn沉积和黑质纹状体多巴胺减少相关,AMPK通过调控线粒体和蛋白酶体表达缓解IR。星形胶质细胞既介导神经炎症,又为多巴胺能神经元供能,高葡萄糖状态可以抑制星形胶质细胞增殖但增加ATP的产生,激活AMPK可以有效抑制星形胶质细胞衰老死亡。PD血管损伤导致脑血流量减少,激活AMPK可以发挥血管保护作用。中药复方和中药有效成分的广泛研究为AMPK激活剂在PD中的应用提供了大量佐证,推动了应用AMPK激活剂治疗PD的临床研究。

AMPK信号通路与T2DM、PD的关系及中药调控AMPK信号通路治疗T2DM、PD的相关研究具有深远意义,但当前的研究还面临许多问题。(1)中药在调控AMPK信号通路治疗T2DM、PD方面还有很长的路要走。虽然中药通过AMPK信号通路治疗T2DM和PD的研究已经初具规模,但当前大多为中药单体或中药有效成分的研究,中药复方相关研究仍有待发展。(2)当前研究大多停留在临床前研究阶段,为避免出现临床前研究和临床研究的结果不一致的情况,需开展多中心大样本随机双盲对照实验及循证医学验证。

虽然通过AMPK信号通路治疗T2DM、PD的研究还面临诸多问题,但临床前研究的结果是一致的,足以证明AMPK是T2DM和PD的共同致病机制。这为AMPK激动剂治疗PD的进一步探索提供了良好的基础。

作者贡献声明:

刘宗州:设计论文框架,起草论文;
姬琳:论文修改;

张明庆:绘制图表;

王学斌:起草论文;

王缓缓:文献采集;

刘小琳:起草论文;

王兴臣:拟定写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (11): 877-897
- [2] Ou Z, Pan J, Tang S, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front Public Health*, 2021, 9: 776847
- [3] Zhang Z, Roman G, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597
- [4] Cullinane PW, de Pablo Fernandez E, König A, et al. Type 2 diabetes and Parkinson's disease: a focused review of current concepts. *Movement Disord*, 2023, 38 (2): 162-177
- [5] 杨木, 刘艺鸣. 帕金森病与糖尿病相关性的研究进展. *临床神经病学杂志*, 2024, 37(2): 130-135
- [6] Sandyk R. The relationship between diabetes mellitus and Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 1993, 69(1-4): 125-130
- [7] Cheong JLY, de Pablo-Fernandez E, Foltynie T, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *J Parkinson Dis*, 2020, 10(3): 775-789
- [8] Chohan H, Senkevich K, Patel RK, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Movement Disord*, 2021, 36(6): 1420-1429
- [9] Nowell J, Blunt E, Gupta D, et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*, 2023, 89: 101979
- [10] Shi Q, Liu S, Fonseca VA, et al. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e024954
- [11] 李喆, 张振坤, 李亚, 等. 二甲双胍在神经退行性疾病预防和治疗中的研究进展. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(2): 204-210
- [12] 刘京, 刘得水, 荣华, 等. 帕金森病中医药研究进展. *中国老年学杂志*, 2022, 42: 4878-4881

- [13] Athari SZ, Farajdokht F, Keyhanmanesh R, et al. AMPK signaling pathway as a potential therapeutic target for Parkinson's disease. *Adv Pharm Bull*, 2024, 14(1): 120-131
- [14] 范明东, 黄森, 王桥, 等. 中医药干预帕金森病相关信号通路研究进展. *中医学报*, 2022, 37(9): 1869-1876
- [15] 秦静琪, 洪霖, 张会永, 等. 中药及其有效成分治疗帕金森病实验研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(4): 1259-1271
- [16] Townsend LK, Steinberg GR. AMPK and the endocrine control of metabolism. *Endocrine Rev*, 2023, 44(5): 910-933
- [17] Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. AMPK beta subunits: more than just a scaffold in the formation of AMPK complex. *FEBS J*, 2013, 280(16): 3723-3733
- [18] Göransson O, Kopietz F, Rider MH. Metabolic control by AMPK in white adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(11): 704-717
- [19] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272
- [20] Ke R, Xu Q, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4): 384-392
- [21] Chen M, Huang N, Liu J, et al. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2021, 400: 113043
- [22] Mitsuhashi K, Senmaru T, Fukuda T, et al. Testosterone stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation through LKB1/AMPK signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*, 2016, 51(1): 174-184
- [23] Xia T, Chen D, Liu X, et al. Midkine noncanonically suppresses AMPK activation through disrupting the LKB1-STRAD-Mo25 complex. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 414
- [24] Liu J, Zhang J, Lu J, et al. Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(1): 137-145
- [25] Zippel N, Malik RA, Frömel T, et al. Transforming growth factor- β -activated kinase 1 regulates angiogenesis via AMP-Activated protein kinase- α 1 and redox balance in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2792-2799
- [26] Gurumayum S, Bharadwaj S, Sheikh Y, et al. Taxifolin-3-O-glucoside from *Osbeckia nepalensis* Hook. mediates antihyperglycemic activity in CC1 hepatocytes and in diabetic Wistar rats via regulating AMPK/G6Pase/PEPCK signaling axis. *J EthnoPharmacol*, 2023, 303: 115936
- [27] Szablewski L. Insulin resistance: the increased risk of cancers. *Curr Oncol*, 2024, 31(2): 998-1027
- [28] Li Y, Wang B, Shen J, et al. Berberine attenuates fructose-induced insulin resistance by stimulating the hepatic LKB1/AMPK/PGC1 α pathway in mice. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 385-392
- [29] Vlavlcheski F, Den Hartogh DJ, Giacca A, et al. Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation. *Nutrients*, 2020, 12(4): 914
- [30] Chen Y, Lin D, Shi C, et al. MiR-3138 deteriorates the insulin resistance of HUVECs via KSR2/AMPK/GLUT4 signaling pathway. *Cell Cycle*, 2021, 20(4): 353-368
- [31] Guo S, Gong L, Shen Q, et al. Photobiomodulation reduces hepatic lipogenesis and enhances insulin sensitivity through activation of CaMKK β /AMPK signaling pathway. *J Photochem Photobiol B-Biol*, 2020, 213: 112075
- [32] Zafari N, Lotfaliany M, Mansournia MA, et al. Optimal cut-points of different anthropometric indices and their joint effect in prediction of type 2 diabetes: results of a cohort study. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 691
- [33] Li Y, Cheng Y, Zhou Y, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Exp Neurol*, 2022, 348: 113949
- [34] Kodiha M, Stochaj U. AMP kinase: the missing link between type 2 diabetes and neurodegenerative diseases? *Trends Mol Med*, 2011, 17(11): 613-614
- [35] Tao W, Cao W, Yu B, et al. Hawk tea prevents high-fat diet-induced obesity in mice by activating the AMPK/ACC/SREBP1c signaling pathways and regulating the gut microbiota. *Food Funct*, 2022, 13(11): 6056-6071
- [36] Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112563
- [37] Carapeto P, Iwasaki K, Hela F, et al. Exercise activates AMPK in mouse and human pancreatic islets to decrease senescence. *Nat Metab*, 2024, 6(10): 1976-1990
- [38] Vlavlcheski F, MacPherson REK, Fajardo V, et al. Carnosic acid (CA) induces a brown fat-like phenotype, increases mitochondrial biogenesis, and activates AMPK in 3T3-L1 adipocytes. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1569
- [39] Xie T, So WY, Li XY, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against lipotoxicity-induced pancreatic β -cell dysfunction via regulation of AMPK signaling and lipid metabolism. *Clin Sci*, 2019, 133(19): 2029-2044
- [40] Yang S, Park JH, Lu HC. Axonal energy metabolism, and

- the effects in aging and neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegeneration*, 2023, 18(1): 49
- [41] Muraleedharan R, Dasgupta B. AMPK in the brain: Its roles in glucose and neural metabolism. *FEBS J*, 2022, 289(8): 2247-2262
- [42] Poels J, Spasić MR, Callaerts P, et al. Expanding roles for AMP-activated protein kinase in neuronal survival and autophagy. *Bioessays*, 2009, 31(9): 944-952
- [43] Mena MA, García de Yébenes J. Glial cells as players in Parkinsonism: the “good,” the “bad,” and the “mysterious” glia. *Neuroscientist*, 2008, 14(6): 544-560
- [44] Pacelli C, Giguère N, Bourque MJ, et al. Elevated mitochondrial bioenergetics and axonal arborization size are key contributors to the vulnerability of dopamine neurons. *Curr Biol*, 2015, 25(18): 2349-2360
- [45] Chen XL, Wang Y, Peng WW, et al. Effects of interleukin-6 and IL-6/AMPK signaling pathway on mitochondrial biogenesis and astrocytes viability under experimental septic condition. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 287-294
- [46] Ren Z, Wang C, Wang T, et al. Ganoderma lucidum extract ameliorates MPTP-induced parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 441-450
- [47] Li J, Chen L, Qin Q, et al. Upregulated hexokinase 2 expression induces the apoptosis of dopaminergic neurons by promoting lactate production in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105605
- [48] Gong X, Wang H, Ye Y, et al. miR-124 regulates cell apoptosis and autophagy in dopaminergic neurons and protects them by regulating AMPK/mTOR pathway in Parkinson's disease. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2127-2137
- [49] Bai X, Wang J, Zhang X, et al. Deficiency of miR-29a/b1 leads to premature aging and dopaminergic neuroprotection in mice. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 978191
- [50] Cheng Q, Chen J, Guo H, et al. Pyrroloquinoline quinone promotes mitochondrial biogenesis in rotenone-induced Parkinson's disease model via AMPK activation. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 665-678
- [51] Moors TE, Hoozemans JJM, Ingrassia A, et al. Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease. *Mol Neurodegeneration*, 2017, 12(1): 11
- [52] Hou XO, Tu HY, Qian HC, et al. AMPK S-sulfuration contributes to H₂S donors-induced AMPK phosphorylation and autophagy activation in dopaminergic cells. *Neurochem Int*, 2021, 150: 105187
- [53] Yuan J, Liu H, Zhang H, et al. Controlled activation of TRPV1 channels on microglia to boost their autophagy for clearance of alpha-synuclein and enhance therapy of Parkinson's disease. *Adv Mater*, 2022, 34(11): e2108435
- [54] Dulovic M, Jovanovic M, Xilouri M, et al. The protective role of AMP-activated protein kinase in alpha-synuclein neurotoxicity *in vitro*. *Neurobiol Dis*, 2014, 63: 1-11
- [55] Zhang M, Deng YN, Zhang JY, et al. SIRT3 protects rotenone-induced injury in SH-SY5Y cells by promoting autophagy through the LKB1-AMPK-mTOR pathway. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 273-286
- [56] Li X, Cui XX, Chen YJ, et al. Therapeutic potential of a prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for Parkinson's diseases *in vitro* and *in vivo*: regulation of redox biology and mitochondrial function. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 121
- [57] Park JE, Leem YH, Park JS, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective mechanisms of GTS-21, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, in neuroinflammation and Parkinson's disease mouse models. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4420
- [58] Park JH, Burgess JD, Farooqi AH, et al. Alpha-synuclein-induced mitochondrial dysfunction is mediated via a sirtuin 3-dependent pathway. *Mol Neurodegeneration*, 2020, 15(1): 5
- [59] Yao MF, Dang T, Wang HJ, et al. Mitochondrial homeostasis regulation: a promising therapeutic target for Parkinson's disease. *Behav Brain Res*, 2024, 459: 114811
- [60] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 187
- [61] 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
- [62] Corona JC, Duchon MR. PPAR γ and PGC-1 α as therapeutic targets in Parkinson's. *Neurochem Res*, 2015, 40(2): 308-316
- [63] Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*, 2011, 54(6): 1491-1501
- [64] Ducommun S, Deak M, Sumpton D, et al. Motif affinity and mass spectrometry proteomic approach for the discovery of cellular AMPK targets: identification of mitochondrial fission factor as a new AMPK substrate. *Cell Signal*, 2015, 27(5): 978-988
- [65] Chuang CS, Chang JC, Cheng FC, et al. Modulation of mitochondrial dynamics by treadmill training to improve gait and mitochondrial deficiency in a rat model of Parkinson's disease. *Life Sci*, 2017, 191: 236-244

- [66] Reinhardt F, Schultz J, Waterstradt R, et al. Drp1 guarding of the mitochondrial network is important for glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(4): 646-651
- [67] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141
- [68] Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733-744
- [69] Cao L, Xiong SP, Wu ZY, et al. Anti- Na^+/K^+ -ATPase immunotherapy ameliorates α -synuclein pathology through activation of Na^+/K^+ -ATPase α 1-dependent autophagy. *Sci Adv*, 2021, 26(10): 733-744
- [70] Hou W, Zhao F, Fang L, et al. Walnut-derived peptides promote autophagy via the activation of AMPK/mTOR/ULK1 pathway to ameliorate hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(8): 3751-3765
- [71] Chen C, Chen Y, Liu T, et al. Dexmedetomidine can enhance PINK1/Parkin-mediated mitophagy in MPTP-induced PD mice model by activating AMPK. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1-17
- [72] Shao N, Yu XY, Ma XF, et al. Exenatide delays the progression of nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 mice, which may involve inhibition of the NLRP3 inflammasome through the mitophagy pathway. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 1-9
- [73] Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(11): 1766-1791
- [74] Chavez JA, Roach WG, Keller SR, et al. Inhibition of GLUT4 translocation by Tbc1d1, a rab GTPase-activating protein abundant in skeletal muscle, is partially relieved by AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem*, 2008, 283(14): 9187-9195
- [75] Ashrafi G, Wu Z, Farrell RJ, et al. GLUT4 mobilization supports energetic demands of active synapses. *Neuron*, 2017, 93(3): 606-615.e3
- [76] Bando H, Atsumi T, Nishio T, et al. Phosphorylation of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase/PFKFB3 family of glycolytic regulators in human cancer. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5784-5792
- [77] Han B, Zhang L, Hou Y, et al. Phosphoproteomics reveals that camel and goat milk improve glucose homeostasis in HDF/STZ-induced diabetic rats through activation of hepatic AMPK and GSK3-GYS axis. *Food Res Int*, 2022, 157: 111254
- [78] Yu X, Meng Z, Fang T, et al. Empagliflozin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis by AMPK/CREB/GSK3 β signalling pathway. *Front Physiol*, 2022, 13: 817542
- [79] Kayatekin C, Amasino A, Gaglia G, et al. Translocon declogger ste24 protects against IAPP oligomer-induced proteotoxicity. *Cell*, 2018, 173(1): 62-73.e9
- [80] Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8): 855-866
- [81] Horvath I, Wittung-Stafshede P. Cross-talk between amyloidogenic proteins in type-2 diabetes and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): 12473-12477
- [82] Elksnis A, Schiffer TA, Palm F, et al. Imatinib protects against human beta-cell death via inhibition of mitochondrial respiration and activation of AMPK. *Clin Sci*, 2021, 135(19): 2243-2263
- [83] Li YY, Qin ZH, Sheng R. The multiple roles of autophagy in neural function and diseases. *Neurosci Bull*, 2024, 40(3): 363-382
- [84] Heras-Sandoval D, Pérez-Rojas JM, Hernández-Damián J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. *Cell Signal*, 2014, 26(12): 2694-2701
- [85] Gomes C, Smith SC, Youssef MN, et al. RNA polymerase I-driven transcription as a mediator of BDNF-induced neurite outgrowth. *J Biol Chem*, 2011, 286(6): 4357-4363
- [86] Wang Q, Liu S, Zhai A, et al. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7): 985-993
- [87] Fang C, Pan J, Qu N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease. *Front Physiol*, 2022, 13: 970292
- [88] Jia X, Li M, Zhang W, et al. "Adjusting internal organs and dredging channelon" electroacupuncture glycolipid metabolism disorders in NAFLD mice by mediating the AMPK/ACC signaling pathway. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 173
- [89] Bayliss JA, Lemus MB, Stark R, et al. Ghrelin-AMPK signaling mediates the neuroprotective effects of calorie restriction in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2016, 36(10): 3049-3063
- [90] Mohammed NN, Tadros MG and George MY. Empagliflozin repurposing in Parkinson's disease; modulation of oxidative stress, neuroinflammation, AMPK/SIRT-1/PGC-1 α , and Wnt/ β -catenin pathways. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(1): 777-794

- [91] Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain*, 2000, 123(2): 340-352
- [92] Lisco G, De Tullio A, Iovino M, et al. Dopamine in the regulation of glucose homeostasis, pathogenesis of type 2 diabetes, and chronic conditions of impaired dopamine activity/metabolism: implication for pathophysiological and therapeutic purposes. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2993
- [93] Ma D, Shuler JM, Raider KD, et al. Effects of discontinuing a high-fat diet on mitochondrial proteins and 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletion in rats. *Brain Res*, 2015, 1613: 49-58
- [94] Kakoty V, Kc S, Kumari S, et al. Brain insulin resistance linked Alzheimer's and Parkinson's disease pathology: an undying implication of epigenetic and autophagy modulation. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(2): 699-716
- [95] Ryu YK, Go J, Park HY, et al. Metformin regulates astrocyte reactivity in Parkinson's disease and normal aging. *Neuropharmacology*, 2020, 175: 108173
- [96] Xie H, Yang Y, Sun Q, et al. Abnormalities of cerebral blood flow and the regional brain function in Parkinson's disease: a systematic review and multimodal neuroimaging meta-analysis. *Front Neurol*, 2023, 14: 1289934
- [97] Ewart MA, Kennedy S. AMPK and vasculoprotection. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(2): 242-253
- [98] Chen H, Yuan Y, Zhang Y, et al. Activation of the LKB1/AMPK/HIF-1 α pathway by metformin to promote neovascularisation in cerebral ischaemia. *Neurochem Res*, 2024, 49(12): 3263-3276
- [99] El-Ghaiesh SH, Bahr HI, Ibrahim AT, et al. Metformin protects from rotenone-induced nigrostriatal neuronal death in adult mice by activating AMPK-FOXO3 signaling and mitigation of angiogenesis. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 84
- [100] Lee HA, Cho JH, Afanisa Q, et al. *Ganoderma lucidum* extract reduces insulin resistance by enhancing AMPK activation in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3338
- [101] 丁晖, 蔡彦宁, 陈彪. 灵芝提取物对MPP+诱导的Neuro-2a细胞自噬的影响. 首都医科大学学报, 2019, 40(04): 596-601
- [102] 刘蔚, 曹俊岭, 荆志伟, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森病伴发抑郁模型大鼠的神经保护作用及对AMPK/mTOR信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(08): 21-29
- [103] 杨冬靓, 李长辉. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗糖尿病合并失眠的研究进展. 临床合理用药, 2024, 17(6): 175-178
- [104] Chen M, Peng L, Gong P, et al. Baicalein induces mitochondrial autophagy to prevent Parkinson's disease in rats via miR-30b and the SIRT1/AMPK/mTOR pathway. *Front Neurol*, 2021, 12: 646817
- [105] Pu P, Wang XA, Salim M, et al. Baicalein, a natural product, selectively activating AMPK α 2 and ameliorates metabolic disorder in diet-induced mice. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 362(1-2): 128-138
- [106] 张泽鹏, 徐兴军, 刘佳人, 等. 牡荆素对脂多糖诱导胰岛INS-1细胞损伤的保护作用. 天然产物研究与开发, 2022, 34(4): 623-629
- [107] Zhou G, Cui J, Xie S, et al. Vitexin, a fenugreek glycoside, ameliorated obesity-induced diabetic nephropathy via modulation of NF- κ B/I κ B α and AMPK/ACC pathways in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(5): 1183-1193
- [108] 吴王芳, 周蓉靖, 刘美真, 等. 牡荆苷对帕金森病大鼠的神经保护作用及AMPK/PGC-1 α 通路的影响. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(7): 722-729
- [109] 李琪, 陈碾, 罗金定, 等. 二氢杨梅素经激活AMPK/ULK1通路改善2型糖尿病大鼠帕金森病样病变. 生理学报, 2023, 75(1): 59-68
- [110] Wang X, Hu W, Qu L, et al. Tricin promoted ATG-7 dependent autophagic degradation of α -synuclein and dopamine release for improving cognitive and motor deficits in Parkinson's disease. *Pharmacol Res*, 2023, 196: 106874
- [111] Yang X, Li D. Tricin attenuates diabetic retinopathy by inhibiting oxidative stress and angiogenesis through regulating Sestrin2/Nrf2 signaling. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231171642
- [112] Ma L, Zhang B, Liu J, et al. Isoorientin exerts a protective effect against 6-OHDA-induced neurotoxicity by activating the AMPK/AKT/Nrf2 signalling pathway. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10774-10785
- [113] Luan G, Wang Y, Wang Z, et al. Flavonoid glycosides from fenugreek seeds regulate glycolipid metabolism by improving mitochondrial function in 3T3-L1 adipocytes *in vitro*. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(12): 3169-3178
- [114] Wu Y, Li X, Zhu JX, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/Autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals*, 2011, 19(3): 163-174
- [115] Lu C, Xing H, Yang L, et al. Resveratrol ameliorates high-fat-diet-induced abnormalities in hepatic glucose metabolism in mice via the AMP-Activated protein kinase pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1-9
- [116] Yasuda Y, Tokumatsu T, Ueda C, et al. *Ecklonia cava* Polyphenols Have a Preventive Effect on Parkinson's Disease through the Activation of the Nrf2-ARE Path-

- way. [Nutrients](#), 2024, 16(13): 2076
- [117] Kang C, Jin YB, Lee H, et al. Brown alga *Ecklonia cava* attenuates type 1 diabetes by activating AMPK and Akt signaling pathways. [Food Chem Toxicol](#), 2010, 48(2): 509-516
- [118] Hu M, Jiang W, Ye C, et al. Honokiol attenuates high glucose-induced peripheral neuropathy via inhibiting ferroptosis and activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway in Schwann cells. [PhytoTher Res](#), 2023, 37(12): 5787-5802
- [119] 张申, 陈坤, 赵丹鹏, 等. 和厚朴酚通过调节自噬对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的影响及机制. [中国病理生理杂志](#), 2022, 38(10): 1812-1819
- [120] Vlavec F, Naimi M, Murphy B, et al. Rosmarinic acid, a rosemary extract polyphenol, increases skeletal muscle cell glucose uptake and activates AMPK. [Molecules](#), 2017, 22(10): 1669
- [121] Han X, Han B, Zhao Y, et al. Rosmarinic acid attenuates rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y Parkinson's disease cell model through Abl inhibition. [Nutrients](#), 2022, 14(17): 3508
- [122] 夏惠, 唐华丽, 潘佳琪, 等. 枸杞多糖防治2型糖尿病的机制研究进展. [食品科学](#), 2016, 37(9): 232-236
- [123] 戴芷晴, 姚心怡, 徐小媛, 等. 枸杞多糖基于AMPK-mTOR通路对鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠神经元保护作用研究. [现代中西医结合杂志](#), 2022, 31(15): 2080-2083, 2158
- [124] Zhang S, Zhang S, Zhang Y, et al. Activation of NRF2 by epiberberine improves oxidative stress and insulin resistance in T2DM mice and IR-HepG2 cells in an AMPK dependent manner. [J EthnoPharmacol](#), 2024, 327: 117931
- [125] Um JH, Lee KM, Kim YY, et al. Berberine induces mitophagy through adenosine monophosphate-activated protein kinase and ameliorates mitochondrial dysfunction in PINK1 knockout mouse embryonic fibroblasts. [Int J Mol Sci](#), 2023, 25(1): 219
- [126] Zhang M, Duan C, Lin W, et al. Levistilide a exerts a neuroprotective effect by suppressing glucose metabolism reprogramming and preventing microglia polarization shift: implications for Parkinson's disease. [Molecules](#), 2024, 29(4): 912