

AMPK 与动脉粥样硬化关系的研究进展*

薛洁 郭茂娟 姜希娟 马东明

关键词 动脉粥样硬化 腺苷-磷酸蛋白酶 研究进展

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

文章编号 :1673-9043(2012)02-0126-03

动脉粥样硬化(AS)主要累及大、中动脉,使动脉管腔狭窄和中膜萎缩,并可导致严重并发症,如果累及到冠状动脉可发生冠心病,累及到脑动脉和颈动脉可发生脑供血不足,而出现脑萎缩,累积到主动脉可继发破裂而大出血等。因此,AS是多种心血管病的基础,目前关于AS发病机制主要涉及到以下几种学说,如高脂血症学说、内皮细胞损伤应答学说、平滑肌致突变学说、慢性炎症学说等^[1]。在这几种学说中,涉及到脂质代谢过程、炎症发生过程,主要涉及靶细胞是内皮细胞、平滑肌细胞等。近期研究证实,腺苷-磷酸蛋白酶(AMPK)是抗动脉粥样硬化的潜在靶点^[2]。AMPK是一个重要的蛋白激酶,一旦其级联活化,将增加细胞在应激状态下发挥的保护作用。目前针对心血管疾病,其发挥作用的靶细胞主要是心血管内皮细胞和平滑肌细胞,AMPK通过直接和间接的调节发挥作用。这些证据大多来自于AMPK通路失调与血管疾病之间的密切联系的研究结果。因此,AMPK是防治AS疾病发生发展的关键靶点^[3]。

研究表明,在负荷增加等急性和慢性刺激时,如许多心血管器官在早期得不到充足血流时,AMPK活性明显增加,但过度的损伤尤其在过度氧化剂ROS作用下又会抑制AMPK的激活^[4]。因此,通过活化AMPK通路,包括减少炎症细胞在血管内

皮的黏附,减少由氧化脂质导致的炎症细胞增殖,从而刺激机体细胞抗氧化防御系统的相关基因表达,以及一氧化氮合酶(eNOS)的生成^[5],发挥相应的血管效应。通过激活AMPK来治疗AS成为药物治疗的潜在靶点。下面就AS的发病机制方面,阐述AMPK对AS的影响。

1 AMPK对脂质代谢过程的影响

胆固醇合成的关键酶是羟甲基戊二酸辅酶A(CoA)还原酶,脂肪酸(FFA)合成的关键酶是乙酰CoA羧化酶(ACC),两种酶均为AMPK的重要底物,主要在调节脂类代谢方面具有重要的作用。ACC是丙二酰CoA合成的限速酶,其活性受可逆性磷酸化调节,而AMPK磷酸化则会抑制ACC活性,丙二酰CoA又是肉毒碱棕榈酰转移酶1(CPT1)抑制剂,主要通过促进CPT1调节长链脂酰CoA从胞质进入线粒体的氧化,增强了FFA氧化作用,从而使得脂质在外周组织的沉积降低,进而调节脂质代谢。

研究资料显示,在高糖作用下的人脐静脉内皮细胞模型中,AMPK可抑制细胞内丙二酰CoA浓度的增加,从而减少细胞内丙二酰CoA含量,其主要方式为:促使长链脂酰CoA进入线粒体进行 β 氧化,从而以维持能量平衡。一方面降低ACC活性而诱导FFA氧化,抑制脂肪生成^[7];另一方面抑制肝细胞中相关的脂肪生成转录因子-胆固醇调节元件结合蛋白的基因和蛋白质的表达。在LKB1/AMPK通路中,去乙酰化酶SIRT1是其通路上游调节分子,在调节肝细胞脂代谢中起重要作用,活化SIRT1由多酚类化合物RES调节^[8],从而降低外周血中血脂水平。因此,显现出其在治疗血脂异常、防止游离脂肪酸积聚,并促进胆固醇外流方面的功效。此外,AMPK磷酸化抑制HMG-CoA还原酶^[9],降低胆固醇水平。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81102699),博士点基金项目(2010121020008);天津市教育委员会基金项目(20110205)。

作者单位:276300 山东省临沂市沂南县中医院(薛洁)
300193 天津中医药大学实验教学部(郭茂娟,姜希娟,马东明)

作者简介:薛洁(1972-),女,主治医师,主要从事中医药防治心血管疾病的研究。

通讯作者:马东明。

2 AMPK 对炎症反应过程的影响

AS 发生时,血浆中炎症标志物的增加预示着冠状动脉粥样硬化性心脏病等血管疾病的发生。有研究表明:炎症反应是 AS 发生发展的关键环节,也是 AS 的最基本病理特征之一,曾有研究提出:炎症反应学说是 AS 的最根本的学说,没有炎症反应就没有 AS 的发生发展。炎症反应的三大基本病理环节为变质、渗出、增生,包含在 AS 发病过程中,即:变质——泡沫细胞的形成;渗出——炎细胞渗出到病变部位;增生——有粥样坏死的地方就有肉芽组织的增生^[9]。因此,当各种危险因素损伤血管内皮细胞时,就启动炎症反应,众多研究从减轻炎症反应入手防治 AS。

炎症信号通路的关键因子——核转录因子(NF- κ B)可以参与调控多种炎症因子转录,研究发现,一旦 AMPK 信号通路被激活,可以减轻某种诱导剂导致 NF- κ B 的活化,从而发挥抗炎作用^[10]。在 AS 的早期就存在炎性细胞黏附,也是 AS 启动与进展过程中的必要步骤。研究表明,在人脐静脉内皮细胞实验中,激活人脐静脉内皮细胞的 AMPK 通路后,通过降低内皮细胞间黏附分子(ICAM)-1 和血管细胞黏附分子(VCAM)-1 的蛋白表达,减少炎性细胞的黏附和迁移^[11];并通过抑制线粒体呼吸链复合物 1 形成,抑制单核细胞(THP-1)黏附,发挥抗炎作用^[11]。

3 AMPK 对 AS 靶细胞的影响

3.1 AMPK 对靶细胞——内皮细胞的影响

在 AS 发生早期,内皮细胞在多种因素作用下(缺氧、剪应力增大),内皮细胞通透性升高,内皮功能障碍。“内皮功能失调”的概念包含几个病理状态,内皮细胞的抗炎和抗凝功能的减弱,从而削减对血管生长和血管重塑的调控能力。然而最重要的是削减了内皮源性的生物活性因子的释放(如一氧化氮、前列腺素等),因此削减了舒血管效应^[12]。

近年来研究发现,在几乎所有病理条件下,都伴随着内皮功能紊乱以及一氧化氮(NO)含量的异常^[13]。研究表明:内皮型 eNOS 的活化促进内皮细胞分泌 NO,NO 具有扩张血管效应,能够对抗内皮功能失调时表现的黏附分子增加以及缩血管效应^[14-15]。在心血管系统中,内皮型 eNOS 磷酸化 eNOS 的 Ser1177 位点是 AMPK 一个很重要的靶标,磷酸化的 eNOS 与热休克蛋白-90 结合,可以增加 eNOS 含量,提高 NO 活性,从而改善内皮功能^[16]。因此,多

种损伤因素作用下,活化的 AMPK 磷酸化可以作用于 eNOS,发挥对动脉粥样硬化的血管保护作用。

3.2 AMPK 对靶细胞——平滑肌细胞的影响

血管的平滑肌细胞(VSMC)的增殖和迁移促进 AS 的发生,平滑肌细胞的增殖活化一方面迁移到斑块的表层,形成纤维帽;一方面增殖突变,吞噬脂类物质形成泡沫细胞。当 VSMC 在受到一次性或者局部损伤时,可以恢复血管壁正常形态和功能,但在氧自由基所致持续慢性炎症的情况下,VSMC 可以异常增殖,导致血管内膜增厚,促进 AS 发生^[17]。当 AMPK 被激活后,可在基因水平参与胞内转录调节,通过影响细胞分裂周期,抑制血管平滑肌细胞的活化、异常增殖和迁移,达到抗 AS 预防心血管疾病作用。

最近有研究显示,在血管平滑肌细胞 AMPK 的活化与血管舒张效应相关。AMPK 活化后,血管内皮细胞通过释放 NO 的独立方式,诱导 VSMC 松弛、对抗抑制平滑肌收缩,使动脉松弛^[18]。AMPK 对血管平滑肌有着较为直接的影响。

有报道称:观察大鼠主动脉平滑肌肌肉,发现 AICAR 可以增强 AMPK 的活化,促进前列腺素的合成,增加了能扩张血管的效应^[19]。在血管平滑肌细胞 AMPK 可以通过磷酸化该通过某些上下游物质,如 IP3 受体介导肌浆网内 Ca²⁺释放,从而达到调节细胞内钙离子的浓度,由此直接引起受损动脉的 AMPK 血管扩张效应^[20]。如果在 AS 发生时,增加蛋白磷酸酶 2a 活性,从而降低 AMPK 和磷蛋白磷酸化,降低 AMPK 活性,使得 SERCA 钙泵功能受到损害,减少钙吸收和降低血管舒张,则促进 AS 发生。

3.3 AMPK 与 AS 的中医防治

中医对 AS 的认识是逐步深入的,AS 的本质是本虚标实。本虚,包括气虚、阳虚、阴虚;标实,包括血瘀、痰浊、气滞、寒凝等范畴。中医学认为 AS 病机为脏腑功能失调,则气血津液运行障碍。中医将血液的高凝状态、血栓形成、脂斑形成,舌质青紫等视为血瘀证。研究显示,多种活血化痰药具有抗动脉硬化作用。脂质代谢异常是导致 AS 形成的重要因素之一,中医将高脂血症归属为痰浊证。故采用化痰降脂、利水渗湿等法则治疗。由于 AS 的本质是本虚标实之证,人体的基本物质基础是气血等精微物质,一旦其亏虚,补其不足十分重要。扶正补虚法针对脏腑亏虚之证,而多采用具有补气养血、健脾益气、滋养肝肾等作用的方药。

AMPK 是细胞内负责开启和关闭各种代谢通

道的关键酶,通过不同的信号参与,负责糖、脂、蛋白质等物质代谢,是支持机体活动的能量来源。而中医学所说的人体气血等精微物质也是机体和脏腑活动的根本动力。有研究表明在AS早期阶段,出现内皮细胞功能的障碍时,同时存在中医气滞血瘀证候,AMPK通路被抑制,其活性降低。当采用活血化瘀复方干预时,不仅改善了内皮细胞功能的障碍,而且测定AMPK活性升高。因此,从中医学角度同样认识到AMPK与AS的关系密切。

综上所述,AMPK是防治AS的重要靶点,目前许多研究以激活AMPK通路可阻断AS疾病发展为研究切入点,通过干预脂类物质代谢;干预炎症反应过程中炎症信号通路的关键因子;抑制细胞黏附因子的表达,并且作用于相关的靶细胞内皮细胞,血管平滑肌细胞,这对于防治AS的血管保护作用具有重要意义,也为防止AS提供临床依据。

参考文献:

[1] Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(1): 554-566.

[2] 符庆瑛,高钰琪.蛋白激酶 AMPK 的研究进展[J]. *生命科学* 2005, 21(2): 147-152.

[3] Levine YC, Li GK, Michel T. Agonist-modulated regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) in endothelial cells. Evidence for an AMPK Racl1 Akt endothelial nitric-oxide synthase pathway [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20351-20364.

[4] Wang Y, Huang Y, Lam KS, et al. Berberine prevents hyperglycemia-induced endothelial injury and enhances vasodilatation via adenosine monophosphate-activated protein kinase and endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Cardiovasc Res*, 2009, 82(3): 484-921

[5] Morrow VA, Fougere F, Connell JM, et al. Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 31629-31639.

[6] Lee WJ, Lee IK, Kim HS, et al. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (12): 2488-2941

[7] Boyle JG, Logan PJ, Ewart MA, et al. Rosiglitazone stimulates nitric oxide synthesis in human aortic endothelial cells via AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (17): 11210-11217.

[8] Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-acti-

vated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29): 20015-20026.

[9] Boyle JJ, Johns M, Kampfer T, et al. Activating transcription factor 1 directs mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection [J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): 20-33.

[10] Ido Y, Carling D, Ruderman N. Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation [J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 159-167.

[11] Addabbo F, Nacci C, De Benedictis L, et al. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF- κ B/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 64(6): E1143-E1154.

[12] Xu J, Zou MH. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2009, 120(4): 1266-1286.

[13] Michael E. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction[J]. *Coll Cardiol*, 2003. 42(7): 1149-116.

[14] Schulz E, Anter E, Keaney JF Jr. Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function[J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11 (9): 1093-1104.

[15] Raj L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2006, 8(4): 30-39.

[16] Horman S, Vertommen D, Heath R, et al. Insulin antagonizes isohemia-induced Thr172 Phosphorylation of AMP-activated Protein kinase alpha-subunits in heart via hierarchical Phosphorylation of Ser 485/491[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(9): 5335-5340.

[17] Igata M, Motoshima H, Tsuruzoe K, et al. A denosine monophosphate-activated protein kinase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression[J]. *Circ Res*, 2005, 97(8): 837-441.

[18] Zheng QJ, Yuan YX, Yi W, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/Nitric oxide signaling pathway [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2011, 31(11): 2616-2623.

[19] Gendron ME, Thorin E. A change in the redox environment and thromboxane A2 production precede endothelial dysfunction in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(4): 2508-2515.

[20] Cui XB, Wang C, Li L, et al. Insulin decreases myocardial adiponectin receptor 1 expression via PI3K/Akt and FoxO1 pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(1): 69-78.

(收稿日期:2012-02-11)