

· 综述 ·

AMPK 信号通路在非酒精性脂肪肝病中的研究进展

张子婷¹, 叶卓森¹, 陈永欣^{2*}¹广西中医药大学瑞康临床医学院, ²基础医学院, 广西 南宁 530001

[摘要] 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞的“能量感受器”,具有调控和维持能量动态平衡的作用,激活的AMPK可以抑制肝内甘油三酯、糖异生、胆固醇和脂肪酸的合成代谢。非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为我国最常见的慢性肝病之一,其发病机制复杂,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激等可能是其发病的关键因素,而AMPK的活化可作用于这些因素从而改善NAFLD。文章就AMPK信号通路如何在NAFLD的发生中发挥作用简要进行综述。

[关键词] AMPK通路;非酒精性脂肪肝病;发病机制

[中图分类号] R575.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)08-1252-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190832

Research progress on the role of AMPK signaling pathway in the development of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang Ziting¹, Ye Zhuomiao¹, Chen Yongxin^{2*}¹Ruikang Clinical Faculty, ²School of Basic Medical Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

[Abstract] AMP-activated protein kinase is the cellular energy sensor. It has the function of regulating and maintaining energy dynamic balance. Activated AMPK inhibits the synthesis and metabolism of triglycerides, gluconeogenesis, cholesterol and fatty acids in the liver. Nonalcoholic fatty liver disease has become one of the most common chronic liver diseases in China. Its pathogenesis is complicated, insulin resistance and oxidative stress may account for a key factor. Other factors may involve leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor, etc. The activation of AMPK may affect these risk factors and improve NAFLD. We aim to describe how AMPK plays a role in the occurrence of NAFLD.

[Key words] AMPK signaling pathway; nonalcoholic fatty liver disease; pathogenesis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(08): 1252-1256]

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝脏脂质堆积引发的肝细胞损伤、炎症和纤维化,从而导致更严重的肝脏疾病,如非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化以及肝细胞癌等^[1]。NAFLD的具体发病机制尚未明确,但发病的重要环节是肝内脂代谢紊乱导致的肝脏脂肪变性。腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在体内许多脏器中均有表达,是机体的“代

谢主控开关”。目前众多关于NAFLD治疗的研究显示AMPK的活化可改善人体代谢途径,尤其是对脂质代谢具有重要调控作用^[2-3]。

1 AMPK

AMPK广泛存在于真核生物体内,是一种异源三聚体,为高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,有调节能量代谢的作用^[4-5]。细胞内能量不足时,一磷酸腺苷/三磷酸腺苷(AMP/ATP)比值会增加、AMPK被激活,进而调节脂类和碳水化合物的代谢,使消耗ATP合成和代谢的途径被关闭并促进ATP的生

[基金项目] 广西一流学科建设项目重点课题(2018XK020)
*通信作者(Corresponding author), E-mail: 965643897@qq.com

成,细胞能量得以恢复^[6]。

AMPK由 α 、 β 和 γ 亚基组成,其中 α 有 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 亚基, β 有 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 亚基, γ 有 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$ 亚基^[7]。 α 为催化亚基, β 、 γ 为调节亚基^[8], α 亚单位的N末端负责催化,其C末端负责 α 、 β 、 $\gamma 3$ 个亚单位的结合; β 亚单位的N末端有糖原结合结构域,C末端有可以稳定存在的保守结构域。

2 NAFLD及发病机制

NAFLD的主要病理特征是脂质在肝细胞内过度沉积,导致单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)或肝硬化^[9]。NAFLD组织学诊断标准为脂滴积累的肝细胞数>5%,脂肪变性的程度根据脂肪变性肝细胞的百分比进行分级(轻度:0%~33%;中度:33%~66%;重度:>66%)^[10]。

2.1 “二次打击”学说

首次打击是指胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),IR使细胞将大量葡萄糖转换成肝糖原或肌糖原,并使胰岛素失去对脂类的抑制作用,造成游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增多,致使肝脏对FFA的摄取增多。肝内载脂蛋白耗竭后,甘油三酯则在肝细胞中贮存并堆积,提高肝细胞对损害因子的敏感性。第二次打击是指在甘油三酯堆积于肝细胞的基础上,出现氧化应激反应(oxidative stress, OS)使肝细胞发生炎症反应,氧化产物的聚集,导致肝细胞变性、坏死^[11-12]。NAFLD患者肝内FFA增多,使得肝细胞脂肪变性,大量FFA活化成为脂酰CoA并在线粒体内被分解,产生大量活性氧自由基并攻击线粒体呼吸链使得脂质代谢障碍进一步加剧,产生氧化应激^[13],并激活一系列相关的炎症因子。

2.2 “第三次打击”假说

Jou等^[14]提出了“第三次打击”的假说:机体遭遇“二次打击”的损伤后,肝细胞死亡引发再生反应以取代死亡的肝细胞,肝星状细胞可介导肝脏修复,产生和积累因子(如趋化因子CCL2、CCL5、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCL9和CXCL10^[15]),招募炎症细胞进入肝脏。并且激活的肝星状细胞分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等促纤维化介质^[16]。一旦驱动肝细胞死亡的力量被移除,修复刺激即逐渐消失。当这些适应机制不足以预防肝细胞死亡(第三次攻击)时,脂肪变性则发展成NASH。李成凤^[17]在研究二氯杨梅素改善肝细胞脂肪变性的作用机制时提及NAFLD发病机制

中的第三次打击主要由于持续存在的氧化应激使得炎症-肝细胞坏死呈现恶性循环,最后导致肝硬化、肝癌。

2.3 肠道微生物的作用

人们逐渐认识到肠道微生物组也是NAFLD的发病机制。有实验证明,与健康组相比,NAFLD患者的肠道通透性显著提高,小肠细菌过度生长率较高^[18]。即使在没有黏膜通透性增加的情况下,也可以观察到肠道细菌过度生长与NASH之间显著正相关性^[19]。Janssen等^[20]以瓜尔胶为原料,通过对小鼠肠道菌群的刺激和口服抗生素对肠道菌群的抑制,研究了肠道菌群在NAFLD中的作用,发现了抗生素对肠道菌群的抑制能减轻NAFLD。由此可见,肠道微生物的变化与NAFLD的发生有密切联系。

2.4 瘦素和脂联素

瘦素是一种多肽类激素,由Ob基因编码,可调节脂肪代谢并降低食欲,减少细胞中FFA和甘油三酯的含量^[21]。Tang等^[22]通过高脂饮食建立糖代谢紊乱小鼠模型来研究二甲双胍作用时,发现瘦素敏感性的增强有助于抗肝脂肪变性作用。尽管有大量动物实验数据模型,血清瘦素水平对NAFLD患者影响仍未确定^[23]。

脂联素是脂肪细胞分泌的多肽或蛋白质。脂联素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)结构相似,故增加脂联素的含量可抑制TNF- α 在胰岛素抵抗中的作用。脂联素抑制TNF- α 后可延缓肝组织的炎症和纤维化过程^[24]。脂联素可改善外周胰岛素抗性且有肝脏保护作用,这些影响一定程度上是通过增强肝细胞、心肌细胞和 β 细胞的AMPK鞘脂神经酰胺的脱酰作用来实现的^[25]。脂联素可降低胰岛素抵抗、减轻炎症反应,与NAFLD有密切联系,有很好的应用前景。

研究还发现NAFLD的发病与机体的细胞色素氧化酶、遗传决定因素、解偶联蛋白基因等因素密切相关^[26-27],通过探讨发现基因在NAFLD的形成、炎性改变及纤维化发展中也发挥着重要作用^[28]。

3 AMPK信号通路在NAFLD发生中的作用

3.1 AMPK与肝内脂质的合成和代谢

激活的AMPK可增强脂肪分解代谢而产生ATP,减弱同化作用以抑制消耗,以此调节脂质代谢相关酶的活性,调控肝内脂肪酸的合成与氧化^[29]。AMPK可通过磷酸化以增强下游线粒体的功能,提高能量代谢率;也可抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-

CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)等脂肪合成酶活性,抑制脂肪合成,减少脂质在肝脏中的沉积^[30]。

荆西民等^[31]用实验表明有氧运动可以激活并提高肝组织内 AMPK 蛋白表达水平,激活的 AMPK 可有效抑制脂质合成关键酶的生成,抑制脂质合成基因固醇调控元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)和 FAS 的表达,降低脂肪合成,从而防治 NAFLD。此外, Mottillo 等^[32]建立高脂饲料喂养 AMPK 敲除的小鼠模型,于第5周发现实验组小鼠出现肝脂肪变性、胰岛素抵抗等现象,而正常组小鼠则较迟,第12周才出现肝脂肪变性,实验组出现肝脂肪变性率高于对照组($P=0.052$),此实验证明 AMPK 的存在和其活化有阻断肝内脂质合成的作用。Fritzen 等^[33]发现食源性肥胖者在恢复体重的过程中,出现皮下脂肪组织中 AMPK 表达升高、血清甘油三酯含量降低的现象,进一步证明了 AMPK 可以降低脂质的合成。

在姚笑睿等^[34]关于护肝清脂片的实验中发现,中、高剂量实验组中 NAFLD 大鼠肝脏激活的 AMPK 蛋白表达水平明显升高,下游靶分子 SREBP-1c 的 mRNA 及蛋白表达水平降低,肝细胞脂质合成减少。证明了护肝清脂片能改善肝细胞脂质沉积,且激活的 AMPK 通过调节下游脂质合成蛋白的表达以改善 NAFLD 肝脏脂质代谢。马运芹等^[35]在关于二甲双胍与 NAFLD 关系的研究中发现二甲双胍可激活 AMPK 信号通路,激活后的 AMPK 则使 G0 期 G1 期转换基因 2(GOS2)的表达下调,GOS2 蛋白能特异性与脂肪水解限速酶甘油三酯酯酶结合,抑制其活性、降低了脂解速率,故 GOS2 表达的下调可加强脂质分解,使脂肪肝得到改善。

3.2 AMPK 改善胰岛素抵抗

Veličković 等^[36]研究显示,用高糖饮食喂养雄性 Wistar 大鼠,9 周后其肝脏内核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、氨基末端激酶通路被激活, α -AMPK/AMPK 降低,沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1)表达增加,最终胰岛素敏感性降低。通过此研究可发现,AMPK 的激活可以使 SIRT1 的表达受抑制,从而增加胰岛素的敏感性。

3.3 AMPK 与炎症

TNF- α 能使 NF- κ B 抑制因子激酶磷酸化,磷酸化的 NF- κ B 抑制因子激酶能激活 NF- κ B,使炎症出现正反馈。当 NAFLD 患者体内肝细胞 NF- κ B 信号

通路被激活时,可引起炎症因子的级联反应,加重 NAFLD。

蔡芳芳等^[37]用高脂喂养建立 NAFLD 大鼠模型,检测到高脂喂养的模型组肝细胞的 NF- κ B 细胞阳性率比普通喂养的对照组明显增高,且模型组大鼠肝匀浆中 TNF- α 水平高于对照组。石海燕等^[38]在建立了 NAFLD 大鼠模型和正常大鼠模型后,通过免疫组化检测方法发现模型组大鼠肝细胞内可见 NF- κ B 明显活化,与时间呈正相关,在 10、14 周大鼠可见肝细胞气球样变、坏死及门管区炎症等。Tian 等^[39]研究发现 AMPK 可通过调节 NF- κ B 活性间接抑制肝脏炎症反应,从而减轻肝损伤。Morita 等^[40]在体外模型的 3T3-L1 肥大细胞预装棕榈酸酯,观察了调控单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的信号转导通路,实验结果表明 AMPK 激活对饱和脂肪处理的 3T3-L1 脂肪细胞具有抗炎作用。

3.4 AMPK 与脂联素

郭文文等^[41]在研究女贞作为 AMPK 激活剂时发现,女贞激活 AMPK 后能促进脂联素高聚体的组装,提高葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性。Handa 等^[42]证实脂联素受体-1(AdipoR1)和受体-2(AdipoR2)调控肝脏能量稳态功能,这些受体通过 AMPK 信号来调控脂肪酸氧化、甘油三酯合成和线粒体生物发生。此外,陈灰^[43]也通过实验证实 AMPK 在脂联素的影响下可以抑制脂肪酸合成限速酶、极低密度脂蛋白组装和转运关键蛋白的表达,增强肝细胞脂肪酸氧化,降低肝细胞内甘油三酯的含量,从而抑制 NAFLD 的发展。

4 展望

NAFLD 已逐渐变成威胁人类健康的一大肝病,并可进展成为肝硬化甚至肝癌。NAFLD 的发病机制具有多样性,但尚未完全研究清楚,除所提及因素外,还受环境、免疫和药物等因素影响,其研究仍有广阔的空间。AMPK 在肝脏脂质的代谢、炎症和纤维形成等众多方面起着一定作用。许多研究已证明 AMPK 对 NAFLD 的发生发展有一定影响,对于寻找治疗 NAFLD 新的途径具有重要意义。但目前关于 AMPK 与 NAFLD 作用的具体机制仍不十分明确,有待相关实验进一步研究。

[参考文献]

- [1] Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(21):2063-2072

- [2] Zhang HA, Yang XY, Xiao YF. AMPK α 1 overexpression alleviates the hepatocyte model of nonalcoholic fatty liver disease via inactivating p38MAPK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(2):364-370
- [3] Kamikubo R, Kai K, Tsuji-Naito K, et al. beta-Caryophyllene attenuates palmitate - induced lipid accumulation through AMPK signaling by activating CB2 receptor in human HepG2 hepatocytes[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(10):2228-2242
- [4] Gu X, Yan Y, Novick SJ, et al. Deconvoluting AMP-dependent kinase (AMPK) adenine nucleotide binding and sensing[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(30):12653-12666
- [5] Yao H, Tao X, Xu L. Dioscin alleviates non-alcoholic fatty liver disease through adjusting lipid metabolism via SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131:51-60
- [6] 潘彩龙. 激活 AMPK 调控外周及中枢敏化治疗慢性疼痛的实验研究[D]. 南京:南京医科大学, 2017
- [7] Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours[J]. *FEBS J*, 2016, 283(16):2987-3001
- [8] Tyszka-Czochara M, Konieczny P, Majka M. Recent advances in the role of AMP-activated protein kinase in metabolic reprogramming of metastatic cancer cells: targeting cellular bioenergetics and biosynthetic pathways for anti-tumor treatment [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(3). doi:10.26402/jpp.2018.3.07
- [9] 刘浩, 时昭红. 脂联素信号通路分子在非酒精性脂肪性肝病模型构建不同时期的表达变化[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(28):1645-1650
- [10] Lau J K, Zhang X, Yu J. Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances[J]. *J Pathol*, 2017, 241(1):36-44
- [11] Fujii J, Homma T, Kobayashi S, et al. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Biol Chem*, 2018, 9(1):1-15
- [12] Javadi L, Khoshbaten M, Safaiyan A, et al. Pro-and prebiotic effects on oxidative stress and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(5):1031-1039
- [13] 赵军, 赵美琴, 董合玲, 等. 不同强度有氧运动对非酒精性脂肪肝炎大鼠肝线粒体增殖相关转录因子表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(22):5529-5532
- [14] Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(4):370-379
- [15] Roh YS, Seki E. Chemokines and chemokine receptors in the development of NAFLD[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1061:45-53
- [16] Huang YH, Yang YL, Wang FS. The role of miR-29a in the regulation, function, and signaling of liver fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7). doi:10.3390/ijms19071889
- [17] 李成凤. 二氢杨梅素通过 AMPK/SIRT1 信号通路改善肝细胞脂肪变性的作用及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016
- [18] Schwenger KJP, Bolzon CM, Li C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria [J]. *Eur J Nutr*, 2018. doi:10.1007/s00394-018-1844-5
- [19] Rahman K, Desai C, Iyer SS, et al. Loss of junctional adhesion molecule a promotes severe steatohepatitis in mice on a diet high in saturated fat, fructose, and cholesterol [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4):733-746
- [20] Janssen AWF, Houben T, Katiraei S, et al. Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: a potential role for bile acids[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(7):1399-1416
- [21] 栾梅, 邱雅慧, 栾博, 等. 祛脂调肝中药对非酒精性脂肪肝 SD 大鼠瘦素和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(16):4015-4017
- [22] Tang X, Li J, Xiang W, et al. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice [J]. *J Endocrinol*, 2016, 230(2):227-237
- [23] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1038-1048
- [24] Silva TE, Colombo G, Schiavon LL. Adiponectin: a multitasking player in the field of liver diseases [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(2):95-107
- [25] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1):55-63
- [26] 季玲, 李昌平. ChREBP 及其靶基因 PNPLA3 在大鼠非酒精性脂肪性肝病发病中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(19):2679-2685
- [27] Petta S, Miele L, Bugianesi E, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87523
- [28] Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(3):325-334
- [29] Hardie, Grahame D. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33(1):1-7

- [30] Smith BK, Marcinko K, Desjardins EM, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(4): E730-E740
- [31] 荆西民, 岳静静, 吴卫东, 等. 有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织 AMPK 蛋白活性的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2015, 34(7): 653-657
- [32] Mottillo EP, Desjardins EM, Crane JD, et al. Lack of Adipocyte AMPK exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis through brown and beige adipose tissue function [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 118-129
- [33] Fritzen AM, Lundsgaard AM, Jordy AB, et al. New nordic diet-induced weight loss is accompanied by changes in metabolism and AMPK signaling in adipose tissue [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3509-3519
- [34] 姚笑睿, 夏凡, 唐外姣, 等. 护肝清脂片对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏中 AMPK 通路激活及 NF- κ B-p65 蛋白的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(1): 56-62
- [35] 马运芹, 张明亮, 陆俊茜, 等. 二甲双胍对非酒精性脂肪肝的缓解与 AMPK-GOS2 信号通路的关系[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(4): 401-402
- [36] Veličković N, Teofilović A, Ilic D, et al. Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high-fructose diet and chronic stress [J]. *Eur J Nutr*, 2018. doi: 10.1007/s00394-018-1730-1
- [37] 蔡芳芳, 曾庆新, 林志辉. 氧化应激和 NF- κ B 在大鼠非酒精性脂肪肝病中作用及机制[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(31): 149150
- [38] 石海燕, 李珏宏, 李昌平, 等. NF- κ B、血管紧张素 II-1 型受体在大鼠非酒精性脂肪肝病中的作用及其机制[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(2): 197-200
- [39] Tian Y, Ma J, Wang W, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF- κ B inflammation pathway through activating AMPK α -SIRT1 pathway in mice with fatty liver [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1-2): 75-84
- [40] Morita N, Hosaka T, Kitahara A, et al. Novel mechanisms modulating palmitate-induced inflammatory factors in hypertrophied 3t3-l1 adipocytes by AMPK [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9256482
- [41] 郭文文, 张志杰, 李珍. 女贞苷通过激活 AMPK 促进脂联素的组装[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 18-21
- [42] Handa P, Maliken BD, Nelson JE, et al. Reduced adiponectin signaling due to weight gain results in nonalcoholic steatohepatitis through impaired mitochondrial biogenesis [J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 133-145
- [43] 陈灰. 脂联素激活 AMPK 信号通路调控奶牛肝细胞脂代谢的相关机制[D]. 吉林: 吉林大学, 2013

[收稿日期] 2018-12-01

(上接第 1187 页)

- the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1): 63-79
- [16] Hitosugi T, Kang S, Vander Heiden MG, et al. Tyrosine phosphorylation inhibits PKM2 to promote the Warburg effect and tumor growth [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(97): ra73
- [17] Varghese B, Swaminathan G, Plotnikov A, et al. Prolactin inhibits activity of pyruvate kinase M2 to stimulate cell proliferation [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(12): 2356-2365
- [18] Anastasiou D, Pouligiannis G, Asara JM, Boxer MB, Jiang JK, Shen M, Bellinger G, Sasaki AT, Locasale JW. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses [J]. *Science*, 2011, 334(6060): 1278-1283
- [19] Lv L, Li D, Zhao D, Lin R, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2011, 42(6): 719-730
- [20] Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 145(5): 732-744
- [21] Gao X, Wang H, Yang JJ, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase [J]. *Mol Cell*, 2012, 45(5): 598-609
- [22] Palsson-McDermott EM, Curtis AM, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the Warburg effect in LPS-activated macrophages [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 65-80
- [23] Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4436

[收稿日期] 2019-04-30