



AMPK 在糖尿病心肌病中的作用及其 相关干预策略*

廖方廉¹⁾ 陈小凤¹⁾ 向翰怡¹⁾ 夏志^{2,3)} 尚画雨^{1)**}

(¹⁾ 成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041; (²⁾ 温州大学体育与健康学院, 温州 325035;

(³⁾ 温州市健康体适能重点实验室, 温州 325035)

摘要 糖尿病心肌病是一类独立的特异性心肌病, 可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死, 已成为糖尿病患者的主要致死病因之一。糖尿病心肌病发病机制复杂, 涉及氧化应激增加、炎症反应激活、糖脂代谢紊乱、晚期糖基化产物积累、自噬与凋亡异常、胰岛素抵抗及钙离子 (Ca^{2+}) 稳态失衡等多个方面。近期研究表明, AMP 活化的蛋白质激酶 (AMPK) 既能降血糖、促进脂肪分解并抑制脂质合成, 又能缓解氧化应激、抗炎、抗凋亡、抗铁死亡以及改善自噬, 进而减轻高糖状态下心肌损伤, 故被认为是一种糖尿病心肌病的保护因子。一些经典 AMPK 激活剂、降糖药物、抗心绞痛药物、抗生素、抗菌药物和天然化合物以及适量运动均可通过调节 AMPK 信号途径而防治糖尿病心肌病, 但其精确的调控机制、不同干预方式的优化策略以及临床转化仍需深入研究。该文对 AMPK 在药物和/或运动防治糖尿病心肌病中的作用进行综述, 以期靶向激活 AMPK 的药物和/或运动干预手段的开发和应用提供参考资料。

关键词 糖尿病心肌病, AMP 活化的蛋白质激酶, 药物, 运动

中图分类号 Q731

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0155

CSTR: 14.32369.pibb.20250155

糖尿病是一类全球重点关注的慢性疾病, 据报道 2021 年全球 20 岁以上人群患病率为 10.5% (5.366 亿)^[1], 具有发病率较高且发病人群覆盖范围广的特点。其中, 约 1/3 的糖尿病患者合并心血管疾病, 且其发生心血管疾病的风险比非糖尿病患者高 2~4 倍, 心力衰竭住院风险亦增加 2 倍, 故心血管疾病成为目前糖尿病患者的主要死亡原因^[2]。糖尿病心肌病是一种早期以心脏功能障碍、心肌纤维化和心肌肥厚为特征, 末期发展为心力衰竭的糖尿病并发症, 男、女性糖尿病心肌病患者并发心力衰竭的风险分别升高 2.4 倍和 5 倍^[3], 同时患者心肌细胞内常伴有氧化应激、炎症反应加剧、胰岛素抵抗^[4]、糖脂代谢紊乱^[5]、凋亡水平升高和自噬受阻^[6]等病理现象。鉴于此, 提高人群对糖尿病心肌病的认知, 预防和/或延缓该并发症的发生发展具有重要临床意义。

近些年研究发现, 腺苷一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为一个

关键的能量开关因子, 参与介导各种信号通路, 在调节细胞凋亡^[7]、自噬^[8]和氧化应激^[9]方面具有重要作用, 从而可能影响多种组织器官 (如心脏和脂肪) 的糖^[10]、脂代谢和炎症反应^[9]。例如, 活化的 AMPK 可上调沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 家族成员 SIRT1 蛋白表达, 从而抑制细胞内氧化应激^[11]与炎症反应^[12]; 并可作用于其下游诸多蛋白质 (如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 等), 参与改善细

* 国家自然科学基金 (31900842, 31960192), 四川省自然科学基金 (2023NSFSC1524), 江西省杰出青年科学基金 (20202ACBL216004), 浙江省自然科学基金 (LY23C110001) 和温州市基础科学研究项目 (Y20220209) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 028-85070367, E-mail: santanasan@163.com

收稿日期: 2025-04-09, 接受日期: 2025-08-03

胞自噬^[8]和糖、脂代谢紊乱^[10, 13]。鉴于氧化应激、炎症和自噬机制在糖尿病心肌病模型中的研究,推测采取靶向激活AMPK的策略可能具有防治糖尿病心肌病的重要潜力。本文拟对糖尿病心肌病的近期研究进展进行梳理,归纳AMPK对糖尿病心肌病的调控作用,并着重探讨药物和运动防治糖尿病心肌病过程中的AMPK相关信号通路变化,为从AMPK调控角度探寻防治糖尿病心肌病的临床干预手段提供有益参考。

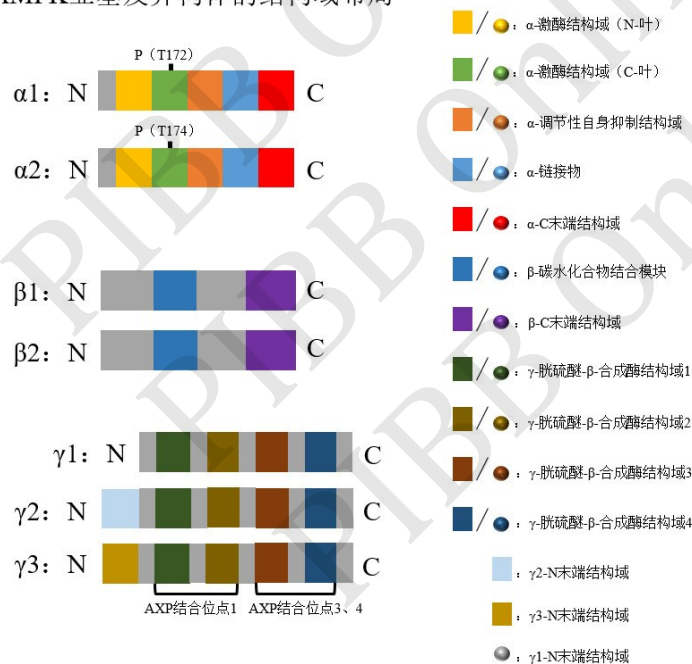
1 AMPK概述

AMPK为丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶家族的重要成员之一,以异源三聚体复合物的形式存在于真核生物中,主要由 α 亚基($\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 亚型)、 β 亚基($\beta 1$ 和 $\beta 2$ 亚型)和 γ 亚基($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$ 亚型)组成。鉴于每个亚型分别由独立的基因表达,故可形成至少12种不同的异源三聚体复合物^[14]。在人体内,AMPK的 α 亚基主要分布于脑、骨骼肌、心

脏、肝脏和肾脏, β 亚基主要分布于骨骼肌、心脏和肝脏,而 γ 亚基则广泛存在于大部分组织中^[15]。首先, α 亚基包含激酶结构域(kinase domain, KD)、调节性自身抑制结构域(auto-inhibitory domain, AID)和C端结构域(C-terminal domain, CTD),其中KD上的Thr172位点、Ser485位点磷酸化分别诱导或抑制AMPK激活;其次, β 亚基的N端含有可促进AMPK与糖原相互作用的碳水化合物结合模块(carbohydrate-binding module, CBM),参与调控糖原代谢^[16],而其 β -CTD结构域作为支架可与 α -CTD结构域以及 γ 亚基N端结构域(N-terminal domain, NTD)相结合,进而共同维持AMPK稳定性;此外, γ 亚基包含4个可与AMP、腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)或腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)相结合的胱硫醚- β -合成酶结构域(cystathionine β -synthase, CBS),行使能量感应功能^[14-15](图1)。

A Domain layout of AMPK subunit and isoforms

AMPK亚基及异构体的结构域布局



B Crystal structure of human AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ complex

人AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ 复合物的晶体结构

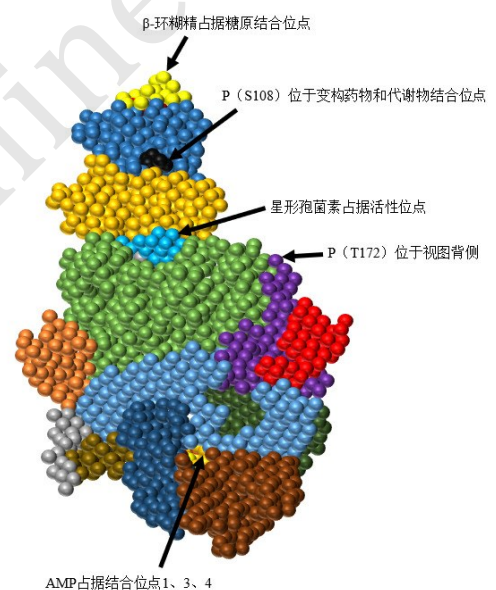


Fig.1 Domain layout of AMPK subunit isoforms and Crystal structure of human AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ complex

图1 AMPK亚基及异构体的结构域布局和人AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ 复合物的晶体结构

(a) AMPK亚基及异构体的结构域布局; (b) 人AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ 复合物的晶体结构; 文中提到的域在 (a) 和 (b) 中给出了类似的颜色编码。 β 环糊精结合并占据了人AMPK $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ 复合物的糖原结合位点,可影响复合物对糖原的结合和感知;星形孢菌素结合并占据了复合物的活性位点,可抑制复合物的催化活性;AMP与 γ 亚基上的1、3和4位点相结合(AMP与位点1和4结合在此视图中位于背面)可通过变构效应调节复合物的活性;p-Thr172位于 α -激酶结构域(C端叶)和 β -C末端结构域的间隙且在视图背面;p-Ser108位于变构药物和代谢物结合位点。AXP: AMP/ADP/ATP; AMP: 腺苷酸(adenosine monophosphate)

需要注意的是,在心脏组织中,AMPK复合物不包含 $\gamma 3$ 亚基^[17],主要由 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 和 $\gamma 2$ 亚基组成^[18],其中 $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 三个亚基均可定位于线粒体外膜^[19]。 $\alpha 2$ 亚基亦可定位于胞质和胞核^[20],其核定位可能通过磷酸化转录因子以调控基因表达^[21],且 $\alpha 2$ 对AMP的敏感性高于 $\alpha 1$ 亚基,它代表了整个AMPK 70%~80%的活性^[22]; $\alpha 2$ 亚基*PRKAA2*基因多态性与葡萄糖耐量、血清胆固醇水平之间均存在显著关联,但其多态性是否会改变AMPK活性尚不清楚^[17]。此外, $\gamma 1$ 亚基代表了整个AMPK 80%~90%的活性^[22],而 $\gamma 2$ 亚基*PRKAG2*基因突变则导致心肌糖原含量过度增加并诱发肥厚型心肌病^[17]。

AMPK作为一种对于机体能量变化较为敏感的信号分子,其活化后可通过激活或抑制多种下游因子进而参与调节能量代谢。目前较为普遍的观点^[14]认为:当细胞内ADP/ATP和/或AMP/ATP的比值升高时,ADP和/或AMP可与AMPK γ 亚基相结合,进而促使肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)磷酸化AMPK α 亚基激酶结构域上的Thr172位点并引起AMPK分子构象改变,最终激活AMPK。相反,当ATP与AMPK γ 亚基相结合则会诱发AMPK α 亚基激酶结构域上的Ser485位点磷酸化,从而抑制AMPK活化。相似的是, Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase- β , CAMKK- β)可被细胞内 Ca^{2+} 激活,活化的CAMKK- β 亦能通过磷酸化AMPK α 亚基Thr172位点而激活AMPK。需要注意的是,除LKB1和CAMKK- β 是介导AMPK活化的主要上游信号分子外,转化生长因子- β 活化激酶-1(transforming growth factor- β (TGF- β)-activated kinase 1, TAK1)亦被证实可磷酸化 α 亚基激酶结构域上的Thr172位点从而激活AMPK。

2 AMPK在糖尿病心肌病进程中的作用

2.1 对抗氧化应激

氧化应激被视为是糖尿病心肌病的重要诱因之一。在高血糖状态下,糖尿病患者心肌组织内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)活性急剧上升,而抗氧化因子(如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH)活性明显下降,引起活性氧类(reactive oxygen species,

ROS)过量堆积,进而促使心肌生成大量促纤维化因子,诱发心肌纤维化,最终导致心肌重塑和心脏功能障碍^[23]。大量研究结果表明,信号分子AMPK的活化在对抗心肌组织氧化应激方面发挥重要作用,其直接参与糖尿病心肌病的发生发展^[23-26]。

Guo等^[25]和Li等^[23]分别观察到神经氨酸酶1(neuraminidase 1, NEU1)敲低可通过激活LKB1/AMPK/SIRT3信号途径以减轻高糖诱导的氧化应激进而保护心脏,而成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)负性调节糖尿病心肌细胞内氧化应激是通过激活AMPK/核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路而实现。此外,马颖等^[26]观察到白藜芦醇可能通过激活AMPK以磷酸化动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1)Ser637使其失活,进而抑制线粒体过度分裂,最终缓解糖尿病小鼠心肌氧化应激损伤。

上述结果表明,AMPK可通过激活SIRT3、Nrf2、Drp1等多条途径调控抗氧化因子活性以对抗氧化应激,在此过程中SIRT3、Nrf2和Drp1之间可能存在的相互作用或竞争性表达机制均具有深入研究的价值。

2.2 减轻炎症反应

研究发现,在糖尿病早期,心脏即出现慢性、低度的炎症反应,后者参与了糖尿病心肌病的发生和发展。Ma等^[27]对成年SD大鼠进行一次性腹腔注射链脲佐菌素以构建糖尿病模型,成模2周后发现糖尿病大鼠心肌湿重比、左心室舒张末期直径、缩短分数和心肌p-AMPK、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, CTRP3)的蛋白质表达明显减少,同时心肌纤维横截面积及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的mRNA表达显著增加,然而对糖尿病大鼠腹腔注射CTRP3重组蛋白则可通过激活AMPK信号途径而有效改善糖尿病心肌炎性损伤。相似的是,Deng等^[28]对大鼠心肌细胞施加高糖处理,亦观察到鸢尾素(Irisin)可通过激活AMPK/mTOR信号通路而减轻高糖诱导的炎性损伤。最近Li等^[29]报道指出,通过给予肾素原受体过表达处理可通过抑制AMPK活化以

促进核苷酸结合结构域样富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 炎症小体介导的细胞焦亡, 最终导致糖尿病心肌纤维化。

未来可进一步开展心脏组织功能的在体研究, 以明确靶向激活 AMPK 在糖尿病人群/动物心脏功能方面的调控作用与作用机理以及心脏组织中 AMPK 与 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡之间的关系。

2.3 调节糖脂代谢紊乱

全身性高血糖、高脂血症和炎症会促使心肌肥厚和纤维化, 加重心肌硬化, 导致心脏舒张和收缩功能障碍。最近 Norlin 等^[10] 报道指出, 对糖尿病心肌病小鼠施加 AMPK 激活剂 O-304 处理可提升心肌葡萄糖摄取能力以有效降糖, 从而延缓糖尿病心肌病进展。李小鸾等^[13] 对糖尿病心肌病大鼠施加 AMPK 激活剂 5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷 (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, AICAR) 处理后发现, 活化的 AMPK 可通过磷酸化 ACC 使其失活以抑制脂质合成, 进而减轻糖尿病心肌损伤。Sun 等^[30] 对糖尿病心肌病小鼠给予 12 周萝卜硫素治疗, 结果显示, 萝卜硫素在诱导 AMPK 活化后, 一方面可能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)/脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase, FAT/CD36) 信号通路以抑制脂肪酸摄取并促进脂肪酸氧化, 有效减轻心脏脂质异常蓄积, 另一方面可能通过激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)/Nrf2 信号途径而减轻氧化应激与炎症反应, 改善心肌纤维化, 但 AMPK 在介导心肌脂质代谢、氧化应激及炎症反应过程中的具体作用机制仍有待深入研究。

在糖代谢方面, 除葡萄糖转运蛋白家族 GLUTs (GLUT1 与 GLUT4) 外, 钠-葡萄糖共转运蛋白 (sodium-glucose cotransporter, SGLT) 家族亦参与介导葡萄糖摄取, 且该家族成员 SGLT1 与 SMIT1 已被证实主要在心肌细胞表达^[31], 但二者与 AMPK 在糖尿病心肌病中的具体联系目前尚未厘清。

2.4 抑制细胞凋亡

糖尿病心肌病主要的病理表现为心肌细胞不断凋亡、内皮细胞损伤和心肌不良结构形成 (如心肌

肥厚及其纤维化)。Wang 等^[7] 通过腹腔注射链脲佐菌素以建立斑马鱼糖尿病模型, 成模 30 d 后对斑马鱼施加 AMPK 激活剂 A-769662 处理以诱导 AMPK 活化, 进而通过抑制下游因子 p53 活性以激活 Kruppel 样因子 2a 而抑制细胞凋亡, 最终改善糖尿病心功能不全。Zheng 等^[32] 在高糖联合棕榈酸孵育的大鼠心肌 H9C2 细胞内施加 AICAR 处理后发现, AMPK 的靶向激活在介导游离脂肪酸氧化的同时亦能有效抑制心肌细胞凋亡和脂质合成, 有助于维持糖尿病心肌细胞存活。需要注意的是, Li 等^[11] 指出, 白藜芦醇对高糖诱导的大鼠心肌微血管内皮细胞凋亡和氧化应激的改善作用与激活 AMPK 和 SIRT1 有关。

鉴于 SIRT1 与 AMPK 存在相互调控关系以及二者对细胞凋亡的负性调节作用, 研究 SIRT1 的靶向激活或抑制对糖尿病心肌病进程中细胞凋亡的影响可能将颇具意义。

2.5 调节自噬

目前, 细胞自噬/线粒体自噬异常被视为糖尿病心肌病等多种糖尿病并发症的主要发病机制之一。宋春晖等^[33] 对糖尿病心肌病大鼠施加 AICAR 处理后发现, 活化的 AMPK 可通过与结节性硬化复合物-2 相结合以激活细胞自噬进而保护心脏。Wang^[8] 等指出, 利用神经调节蛋白 4 (neuregulin4, Nrg4) 对糖尿病心脏功能障碍及纤维化的改善作用与激活 AMPK/mTOR 信号通路及其介导的细胞自噬而抑制细胞凋亡有关。相似的是, Yang 等^[34] 研究发现, 硫化氢亦可通过上调 AMPK/mTOR 介导的细胞自噬, 改善线粒体功能障碍, 从而减轻糖尿病相关的心肌细胞凋亡和心功能损伤。此外, 吴冰等^[35] 还观察到白藜芦醇改善糖尿病小鼠心脏功能障碍是通过激活 AMPK-p53 通路以上调 Parkin (PARK2) 介导的线粒体自噬而实现。

尽管以上线索提示, 自噬功能受损会导致糖尿病相关的心肌代谢异常, 且受 AMPK/mTOR/p53 等多个因子的调控, 但学界亦有不同研究结果。Madonna 等^[36] 报道, 恩格列净改善糖尿病小鼠心脏功能障碍及纤维化是通过抑制 AMPK 与 AKT 表达并激活 GSK-3 β 以阻止过度细胞自噬而实现。吴冰等^[37] 的研究结果显示, 淫羊藿苷减轻糖尿病心功能损伤机制可能与抑制 AMPK/mTOR 通路及继发的过度细胞自噬有关。由此可见, 在高血糖状态下, 细胞自噬明显被激活, 而 AMPK 及其下游

mTOR参与其中。高血糖诱导细胞自噬过度增加,增加的自噬体可能过度地与细胞内容物(如线粒体等细胞器)相结合,这其中可能还包括很多健康的细胞器,致使细胞器数量明显减少,细胞活力难以维持,最终诱发自噬性细胞死亡或凋亡。据此推测,高糖可导致心肌细胞损伤,因而诱导过度的细胞内容物自噬性清除,这可能会加重线粒体等细胞器丢失,使得线粒体供能及心肌细胞功能障碍,这一发现是对糖尿病心肌病发病机制的重要探索,但仍有待进一步研究验证。

因此,AMPK及其下游mTOR参与正性/负性调控高糖诱导的心肌细胞自噬,但其具体作用(促进或抑制)迄今仍不明确。基于自噬在糖尿病心肌病发生发展过程中的双重作用,选择有针对性的自噬激活剂/抑制剂以及其他干预方式进行保护,有可能为防治糖尿病心肌病提供新线索。

2.6 抑制铁死亡

晚期糖基化终产物是糖尿病心肌病重要致病因子,其可诱导心脏组织呈现铁依赖性细胞死亡方式即铁死亡。Wang等^[38]利用晚期糖基化终产物处理小鼠心肌细胞以构建糖尿病心肌病离体模型,随后给予萝卜硫素处理可通过激活AMPK/Nrf2信号通路以抑制铁死亡,进而保护心肌细胞。近期Wang等^[39]对糖尿病心肌病小鼠和高糖孵育的小鼠心肌细胞分别施加重组蛋白Nrg4处理,结果显示,Nrg4亦可通过激活AMPK/Nrf2通路以抑制铁死亡,从而减轻高血糖所致心肌损伤,同时亦再次表明AMPK是对抗糖尿病心肌铁死亡的关键潜在靶点。

综上所述,在高血糖状态下,活化的AMPK可通过激活转录因子Nrf2以负性调控心肌氧化应激^[23]、炎症反应^[30]及铁死亡^[38-39],然而迄今尚未明确AMPK/Nrf2通路在这些过程中的不同作用究竟如何整合至协调反应之中。在糖尿病心肌组织中,除Nrf2以外,信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)亦为负性调控铁死亡的转录因子^[40],但AMPK能否调节STAT3仍有待进一步研究确认。

2.7 调节胰岛素抵抗及钙稳态

在高糖状态下,心肌胰岛素抵抗可导致Ca²⁺稳态失衡(如胞质内Ca²⁺蓄积),而后者又进一步加重胰岛素抵抗,最终诱发糖尿病心肌病。Kuo等^[41]最近报道,24周利拉鲁肽干预可通过上调心肌AMPK Thr172磷酸化表达以下调胰岛素抵抗标

志物p-胰岛素受体底物(insulin receptor substrate 1 Ser307, IRS-1 Ser307)蛋白表达,改善胰岛素抵抗的同时抑制氧化应激,从而缓解糖尿病小鼠心肌纤维化。Tian等^[42]研究发现,4周司美格鲁肽干预在诱导心肌AMPK活化后,既可激活线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)以上调线粒体Ca²⁺浓度进而促进ATP合成,亦可增强AMPK/Unc-51样自噬活化激酶1(Unc-51-like autophagy-activating kinase 1, ULK1)信号途径及其介导的线粒体自噬,最终有效改善糖尿病小鼠心脏功能障碍及纤维化。此外,Chanda等^[43]指出,db/db糖尿病小鼠心肌大麻素1型受体(cannabinoid receptor 1, CB1R)与CB2R的mRNA表达明显下调,另在胰岛素抵抗的小鼠HL-1心肌细胞内观察到,2-花生四烯酸甘油可通过结合CB1R以促进Ca²⁺内流,进而激活CaMKK β /AMPK通路以减轻胰岛素抵抗与炎症反应并增强葡萄糖摄取能力,但尚不清楚2-花生四烯酸甘油能否通过上述作用途径而防治糖尿病心肌病。

未来可进一步开展糖尿病心肌病的在体与离体研究,以明确AMPK在心肌Ca²⁺稳态中的作用机理以及在胰岛素抵抗条件下AMPK与Ca²⁺稳态之间的关系。

3 激活AMPK防治糖尿病心肌病

目前研究表明,靶向激活AMPK等关键能量开关因子的化合物、药物和/或运动干预策略将有助于防治糖尿病心肌病。

3.1 经典AMPK激活剂

基于上述诱导AMPK活化对预防及治疗糖尿病心肌病的潜在作用,直接/间接激活AMPK的经典激活剂具有深入研究的价值。首先,AICAR是一种腺苷类似物,进入细胞后转化为单磷酸衍生物ZMP,ZMP与AMP类似,可结合到AMPK γ 亚基,进而变构激活AMPK。Wu等^[44]对高糖孵育的大鼠心肌细胞施加AICAR(0.5 mmol/L)处理,结果显示,AICAR可激活AMPK而减轻高糖所致线粒体功能障碍,最终抑制心肌细胞凋亡。尽管AICAR是AMPK直接激活剂,但并不具有高效选择性,其毒性作用亦可能限制了临床应用。

其次,A-769662是由雅培公司通过高通量筛选发现的噻吩并吡啶酮类AMPK直接激活剂,具有高效选择性,在变构激活AMPK的同时阻止AMPK Thr172的去磷酸化过程,且仅对含有 β 1亚

基的 AMPK 亚型具有激活作用。Zhou 等^[45] 利用 A-76966 干预糖尿病大鼠 (6 mg/kg) 与高糖孵育的 H9C2 心肌细胞 (100 mmol/L) 后发现, A-769662 可激活 AMPK 以促进细胞自噬, 进而缓解糖尿病心肌氧化应激损伤。

另外, 与上述两类 AMPK 直接激活剂有所不同, 二甲双胍 (属于双胍类衍生物) 主要通过阻断线粒体呼吸链复合体 I 的电子传递以减少 ATP 的生成, 进而间接激活 AMPK。作为一种广泛使用的降糖药物, 二甲双胍可通过多种途径保护心脏, 大量临床前研究已证实其在糖尿病心肌病模型下减轻炎症反应和氧化应激的重要作用。例如, Yang 等^[46] 研究发现, 8 周二甲双胍干预可明显提升糖尿病心肌病小鼠左心室射血分数和缩短分数并改善心肌肥厚伴胶原沉积现象, 且二甲双胍对心肌细胞保护作用是通过激活 AMPK/mTOR 信号通路以负性调节 NLRP3 炎症小体而实现。又如, 对糖尿病心肌病大鼠施加 4 周二甲双胍处理亦能通过激活 LKB1/AMPK 信号通路以抑制心肌氧化应激与炎症反应, 进而减轻心肌损伤^[47]。

第三类可防治糖尿病心肌病的 AMPK 直接激活剂是 O-304, 其通过增加内源性 ADP 类似物浓度以激活 AMPK 并阻碍 AMPK Thr172 的去磷酸化。如前所述, 对糖尿病心肌病小鼠给予 7 d O-304 治疗 (0.25~0.5 mg/g/d) 可通过激活 AMPK 以增强心肌葡萄糖摄取能力进而保护心脏^[10]。因此, 总体而言, AMPK 直接激活剂 (AICAR、A-769662、O-304) 与间接激活剂 (二甲双胍) 可通过激活 AMPK 及其介导的下游 mTOR 磷酸化和/或 GLUT1/4 基因表达进而增强细胞自噬和葡萄糖摄取能力, 并抑制氧化应激与炎症反应, 最终减缓糖尿病心肌病的进展。尽管临床前研究呈现出极具前景的成果, 但目前尚未见文献报道上述 AMPK 激活剂在糖尿病心肌病方面的临床研究结果。因此, 这些经典 AMPK 激活剂的药代动力学特性、生物利用度及在人体中的安全性尚需进一步深入研究, 以期将其从临床前研究成功过渡到实际的临床应用。

3.2 新型 AMPK 靶向药物

3.2.1 降糖药物

如前所述, 一线降糖药物二甲双胍可通过激活 AMPK 而改善糖尿病心肌病^[46-47]。与二甲双胍抗炎效应相似的是, 最近发现二肽基肽酶 4 抑制剂 (dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, DPP4i) 特力利汀^[48] 亦可激活 AMPK 轴而抑制 NLRP3 炎症小体活

化, 最终改善糖尿病心脏小鼠功能障碍和心肌肥厚。未来可进一步开展二甲双胍和/或特力利汀相关研究以探明其靶向激活 AMPK 进而抑制 NLRP3 炎症小体的分子机制及其与降糖、抗炎之间的关系。

另外, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 利拉鲁肽^[41, 49-50]、艾塞那肽^[51]、司美格鲁肽^[42] 亦能通过调节 AMPK 介导的氧化应激、细胞自噬及凋亡而防治糖尿病心肌病。其中, 利拉鲁肽预处理可通过激活 AMPK 轴而有效预防高糖孵育经氧化应激途径所诱导的心肌细胞损伤^[49]。Zhang 等^[50] 和 Kuo 等^[41] 研究发现, 利拉鲁肽改善糖尿病大鼠和小鼠心脏功能障碍与心肌纤维化是通过激活 AMPK/mTOR 信号通路以促进细胞自噬以及激活 AMPK 以减轻胰岛素抵抗和氧化应激而实现。另有报道指出, 对糖尿病心肌病大鼠连续 12 周给予艾塞那肽处理可通过上调磷酸酪氨酸衔接蛋白 1 表达以激活 AMPK/PPAR- α 通路进而抑制心肌细胞凋亡, 最终缓解心脏功能障碍与心肌纤维化^[51]。此外, 如前所述, 4 周司美格鲁肽干预可明显改善 db/db 小鼠心脏功能障碍及纤维化, 其机制与增强 AMPK/ULK1 途径介导的线粒体自噬以及上调线粒体 Ca^{2+} 浓度以促进 ATP 合成有关^[42]。

第四类可靶向激活 AMPK 而防治糖尿病心肌病的降糖药物是包括卡格列净^[52-53]、达格列净^[54-55]、恩格列净^[36, 56-57] 在内的 SGLT2 抑制剂 (SGLT2 inhibitor, SGLT2i)。例如, Zhang 等^[52] 对高糖联合棕榈酸孵育的小鼠 HL-1 心肌细胞施加卡格列净预处理, 结果显示, 卡格列净通过激活 AMPK 以抑制 p-p65/环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) /诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 途径介导的炎症反应, 进而预防糖尿病心肌损伤。此外, Yang 等^[53] 对糖尿病心肌病小鼠给予 12 周卡格列净治疗可明显上调左心室射血分数、缩短分数并下调左心室舒张末期直径及收缩末期直径。究其机理, 卡格列净是通过激活心肌细胞内 AMPK 以增强 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase protein 1, PINK1) /Parkin 相关的线粒体自噬而发挥上述作用。又如, 糖尿病心肌病大鼠在给予 8 周^[54] 或 12 周^[55] 达格列净治疗后呈现出心脏功能障碍、心肌肥厚及纤维化程度均明显减轻, 其机理可能与激活心肌细胞内 AMPK/mTOR 信号途径而抑制细胞凋

亡、氧化应激和炎症反应有关。再如, 施加4周恩格列净处理亦能通过抑制 AMPK 及其介导的细胞自噬过度激活进而缓解糖尿病小鼠心脏功能障碍与心肌纤维化^[36]。最近, Li^[56] 和郭宁茹^[57] 等分别对糖尿病心肌病小鼠和大鼠施加8周恩格列净干预, 结果显示, 恩格列净可通过上调 AMPK/SIRT1/PPAR γ 辅激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路表达以减轻心肌细胞凋亡和氧化应激, 从而维持心脏功能, 延缓糖尿病心肌病进展。上述研究成果凸显了 SGLT2i 类药物通过诱导 AMPK 活化对预防及治疗糖尿病心肌病的积极作用。

然而, 目前关于降糖药物治疗糖尿病心肌病的临床研究较少。Feng 等^[55] 指出, 对射血分数保留型心力衰竭合并2型糖尿病患者给予达格列净治疗12周以上, 可引起患者空腹血糖、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1C)、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、N端B型利钠肽前体水平显著下调, 而舒张早期峰值流速/舒张末期峰值流速比值明显上调, 并且通过蛋白质组学与代谢组学分析发现, 达格列净改善糖尿病心脏功能障碍可能与其激活 AMPK 以调节胆固醇代谢而非降糖作用有关, 这为 SGLT2i 类药物治疗糖尿病相关心力衰竭开辟了新的途径, 但其具体作用机制迄今仍不明确。综上所述, 特利利汀 (DPP-4i)、利拉鲁肽、艾塞那肽与司美格鲁肽 (GLP-1RA)、卡格列净与达格列净及恩格列净 (SGLT2i) 等降糖药物可通过激活 AMPK 及其介导的下游 mTOR 磷酸化和/或 SIRT1、PPAR- α 蛋白表达进而促进细胞自噬, 逆转高血糖所致的细胞凋亡和自噬过度激活, 并减轻氧化应激和炎症反应, 从而有效预防和/或缓解糖脂代谢紊乱、心脏功能障碍、心肌肥厚和纤维化等进行性病症的发生发展。需要注意的是, 另一种高选择性的 AMPK 小分子直接激动剂 MK-8722 在有效降糖的同时可诱导心肌肥厚及糖原含量过度增加^[58], 其对心脏副作用与前述 γ 2 亚基 PRKAG2 基因突变结局相似^[17], 由此说明对于 AMPK 靶向药物在心脏方面的研究与应用仍有待继续深入。在未来的研究中, 还应对上述靶向激活 AMPK 的降糖药物进行相同糖尿病心肌病模型的干预效果比较及相关副作用的评价, 以明确它们作为靶向 AMPK 的潜在药物的功能和用途。

3.2.2 其他药物

除降糖药物外, 一些心血管疾病与呼吸系统疾

病治疗药物以及抗生素等亦能通过激活 AMPK 而防治糖尿病心肌病。最初, Li 等^[59] 和 Zhang 等^[60] 等分别对糖尿病心肌病小鼠和大鼠给予8周抗心绞痛药物曲美他嗪治疗, 结果显示, 曲美他嗪可能通过上调心肌 AMPK 磷酸化表达以促进细胞自噬、线粒体增殖并抑制脂质积累, 从而改善心脏功能障碍与心肌纤维化。最近 Chen 等^[61] 观察到, 另一种抗心绞痛药物尼可地尔 (N-2-(γ -羟基乙基) 烟酰胺硝酸酯) 预处理能有效预防高糖联合棕榈酸经氧化应激途径所诱导的心脏微血管内皮细胞损伤, 其机理与激活 AMPK 轴而增强 PINK1/Parkin 途径介导的线粒体自噬有关。此外, 研究人员对糖尿病心肌病大鼠分别给予米诺环素 (四环素类抗生素)^[62] 和/或鱼腥草素钠 (抗菌药物)^[63] 治疗均可通过诱导 AMPK 活化以降低心肌氧化应激水平, 进而改善糖尿病心脏功能障碍, 这与曲美他嗪及尼可地尔抗氧化应激效应相似。最近 Tu 等^[64] 在体与离体研究结果显示, 杜鹃素 (呼吸系统疾病治疗药物) 对糖尿病心肌损伤的改善作用可能是通过上调 AMPK 磷酸化表达以促进脂肪酸氧化并抑制脂肪酸摄取而实现。综上所述, 曲美他嗪与尼可地尔 (抗心绞痛药物)、米诺环素 (抗生素)、鱼腥草素钠 (抗菌药)、杜鹃素 (呼吸系统疾病药物) 等亦可通过激活 AMPK 及其介导的下游 AKT 磷酸化和/或 PPAR- α 蛋白表达进而上调细胞自噬, 逆转高血糖所致的线粒体增殖和线粒体自噬受阻, 并抑制氧化应激和脂质积累, 对于防治糖尿病心肌病具有巨大潜力。

3.2.3 天然化合物

另外还有很多天然化合物可在心肌细胞内激活 AMPK 而改善糖尿病心肌病。首先, 天然多酚类化合物二氢杨梅素^[65] 与槲皮素^[66] 可分别预防和/或治疗糖尿病心脏功能障碍, 其机理与诱导 AMPK 活化而发挥抗炎症、凋亡及促细胞自噬的功能有关。白藜芦醇亦为多酚类化合物, 其可激活 AMPK 以正性^[35]/负性^[67] 调控 Parkin 介导的线粒体自噬, 进而减轻糖尿病心肌纤维化与心脏功能障碍, 但其对线粒体自噬的具体作用 (促进或抑制) 至今尚存争议, 这可能与不同药物剂量和干预时长 (50 mg/kg/d, 7 d; 30 mg/kg/d, 3d) 有关。未来可进一步开展线粒体自噬功能障碍相关糖尿病心肌病的在体和离体研究, 以明确白藜芦醇及其类似物在心肌病发生发展过程中的作用机理以及心肌细胞内 AMPK 与自噬受体蛋白对于不同药物处理条件

的应答。

其次,通过小檗碱(亦称黄连素)预处理糖尿病心肌病大鼠能诱导 AMPK 活化,进而激活 AMPK 下游 AKT/GSK-3 β 信号途径而有效缓解心功能不全与心肌纤维化^[68],由此说明从中草药黄连中提取的生物碱小檗碱对于预防糖尿病心肌病可能具有重要意义。

第三类有助于延缓糖尿病心肌病进展的 AMPK 激活剂是一些三萜皂苷类化合物。例如,最近 Wang 等^[69]通过在体和离体研究发现,桔梗皂苷 D 能通过激活 AMPK 轴而增强葡萄糖摄取能力并抑制细胞凋亡和脂质合成,有效改善糖尿病小鼠心肌肥厚。又如, Xu 等^[70]指出,积雪草苷减轻糖尿病小鼠心脏功能障碍及纤维化是通过激活 AMPK/Nrf2 信号途径以促进细胞自噬并抑制氧化应激而实现。相似的是,对糖尿病心肌病大鼠施加 4 周肉桂醛干预(苯丙素类化合物)亦可上调 AMPK/mTOR 介导的细胞自噬而延缓糖尿病心肌病进展^[71]。此外,最近 Cai 等^[72]研究还发现,8 周淫羊藿苷干预(黄酮苷类化合物)可有效减轻高血糖经氧化应激途径所诱导的心肌损伤,其机理与激活心肌细胞内 AMPK 轴而抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡有关。上述研究结果表明,天然化合物(如二氢杨梅素、槲皮素、白藜芦醇、小檗碱、桔梗皂苷 D、积雪草苷、肉桂醛、淫羊藿苷等)通过活化的 AMPK 介导其下游 AKT、mTOR 磷酸化表达和/或 Nrf2 蛋白表达上调进而在预防和治疗糖尿病心肌病方面颇具潜力,但目前仍处于离体细胞和在体动物实验层面,尚有待进一步深入研究。

3.3 联合用药策略

糖尿病患者若采取单药治疗而血糖未达标,则应及时进行二联治疗,一般是在单药治疗的基础上加用一种其他类别的降糖药,通常是二甲双胍。首先, Steneberg 等^[73]指出,7 周二甲双胍预处理、O-304 预处理和二甲双胍联合 O-304 预处理均能有效预防肥胖小鼠心脏功能障碍,其中 O-304 靶向激活心肌 AMPK 的作用更为明显,而联合给药降低

心脏糖原积累的作用更为显著。同时, Steneberg 等^[73]针对已接受 12 周以上二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者施加 O-304 处理,亦观察到患者空腹血糖、胰岛素抵抗指数、收缩压和舒张压均明显下调,以上结果表明,同属于经典 AMPK 激活剂的 O-304 与二甲双胍联合干预可通过激活 AMPK 以增加心肌葡萄糖摄取并改善心脏功能,对于治疗糖尿病心肌损伤可能具有巨大潜力。

其次, Jia 等^[12]研究发现,12 周二甲双胍、阿托伐他汀(他汀类药物,一种合成的 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂)、二甲双胍联合阿托伐他汀干预均可明显上调 AMPK、SIRT1 蛋白表达并下调心肌炎症、氧化应激与细胞凋亡率,从而有效缓解 db/db 小鼠心肌纤维化,且联合给药的改善效果更为显著,其机制可能与激活 AMPK/SIRT1 通路有关。

此外,值得注意的是, Vernaza 等^[74]对无心力衰竭病史的中老年 2 型糖尿病患者分别进行二联(二甲双胍联合恩格列净)与三联(二甲双胍联合达格列净和艾塞那肽、二甲双胍联合达格列净和格列本脲、二甲双胍联合达格列净和沙格列汀、二甲双胍联合达格列净和胰岛素)治疗,经 18 个月随访后发现,二联与三联治疗方案均可明显下调患者体重、HbA1C、收缩压、舒张压和左心室射血分数,其中二联治疗效果最佳且仅该组患者未发生心力衰竭住院事件,提示二甲双胍联合 SGLT2i 类药物(恩格列净、达格列净)治疗可有效增强患者心脏功能,其中二甲双胍与恩格列净联合应用或为降低患者心血管事件风险的理想方案,这为患者接受早期治疗以预防心力衰竭提供了有益参考。未来研究可继续对糖尿病患者实施二联治疗(如二甲双胍联合恩格列净),以进一步明确联合用药对预防糖尿病心肌病的影响,并从靶向激活 AMPK 角度探究可能的影响机制。综上所述,本文将新型 AMPK 靶向药物经 AMPK 途径对糖尿病心肌病的影响归纳于表 1。

表1 新型AMPK靶向药物经AMPK途径对糖尿病心肌病的影响

Table1 The effect of new AMPK-targeted drugs on diabetic cardiomyopathy via the AMPK pathway

药物方案	研究对象	作用机制	作用效果	参考文献
二甲双胍 (200 mg/kg/d, 7 d/周, 8周; 2 mmol/L, 24 h)	8周龄C57BL/6小鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的新生小鼠心肌细胞	AMPK/mTOR介导的炎症反应↓	心肌肥厚↓	[46]
二甲双胍 (450 mg/kg/d, 7d/周, 4周)	SD大鼠经高糖高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	LKB1/AMPK介导的氧化应激与炎症反应↓	心肌纤维化↓	[47]
特利利汀 (30 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 5 μmol/L, 24 h)	C57BL/6小鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的新生小鼠心肌细胞	AMPK/NLRP3介导的炎症反应↓	心脏收缩和舒张功能↑、心肌肥厚↓	[48]
利拉鲁肽	施加葡萄糖处理的大鼠H9C2心肌细胞	AMPK介导的氧化应激↓	心肌细胞活力↑	[49]
利拉鲁肽 (0.2 mg/kg/d, 7 d/周, 8周; 0.1 μmol/L, 24 h)	8周龄ZDF大鼠经高脂饮食诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的新生大鼠心肌细胞	AMPK/mTOR介导的细胞自噬↑	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[50]
利拉鲁肽 (0.4 mg/kg/d, 2 d/周, 24周; 0.1 μmol/L, 24 h)	5周龄db/db小鼠经高脂饮食诱导糖尿病; 施加高糖和游离脂肪酸处理的大鼠H9C2心肌细胞	AMPKThr172介导的胰岛素抵抗↓、氧化应激↓、脂质积累↓	心肌纤维化↓	[41]
艾塞那肽 (0.5 μg/kg/d, 7 d/周, 12周)	4周龄SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/PPAR-α介导的细胞凋亡↓	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[51]
司美格鲁肽 (0.2 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 0.1 μmol/L, 48 h)	8周龄db/db糖尿病小鼠; 施加葡萄糖处理的新生小鼠心肌细胞	AMPK介导的线粒体Ca ²⁺ 浓度↑; AMPK-ULK1介导的线粒体自噬↑	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[42]
卡格列净 (5 ng/L, 24 h)	施加棕榈酸处理的小鼠HL-1心肌细胞	AMPK介导的p-p65/COX-2/iNOS依赖性炎症反应↓	心肌细胞活力↑	[52]
卡格列净 (30 mg/kg/d, 7 d/周, 12周; 20 μmol/L, 48 h)	6周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的大鼠H9C2心肌细胞	AMPKα介导的PINK/Parkin依赖性线粒体自噬↑	心脏收缩和舒张功能↑	[53]
达格列净 (1 mg/kg/d, 7 d/周, 8周; 1 μmol/L, 24 h)	4周龄SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的新生大鼠心脏成纤维细胞	AMPKα介导的TGF-β/Smad途径↓	心肌纤维化↓	[54]
达格列净 (10 mg/d, ≥12周; 1 mg/kg/d, 7 d/周, 12周)	35岁~75岁的射血分数保留型心力衰竭合并2型糖尿病患者; 6周龄ZDF糖尿病大鼠	AMPK介导的炎症反应↓、氧化应激↓、细胞凋亡↓、细胞自噬↑	心脏收缩和舒张功能↑、心肌肥厚↓、心肌纤维化↓	[55]
恩格列净 (30 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 0.5 μmol/L, 0.5 h)	6月龄C57BL/6小鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的大鼠H9C2心肌细胞	AMPKα1α2介导的细胞自噬↓	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[36]
恩格列净 (10 mg/kg/d, 7 d/周, 8周; 10 μmol/L, 2 h)	8周龄db/db糖尿病小鼠; 施加葡萄糖处理的新生大鼠心肌细胞	AMPK/PGC-1α介导的氧化应激与细胞凋亡↓	心脏收缩和舒张功能↑	[56]
恩格列净 (1.5 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	11~12周龄SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病6周后并发心肌病	AMPK/SIRT1/PGC-1α介导的氧化应激与炎症反应↓	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[57]
曲美他嗪 (30 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	10~12周龄db/db糖尿病小鼠	AMPKThr172介导的氧化应激与脂质积累↓	心脏收缩和舒张功能↑	[59]
曲美他嗪 (30 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK介导的细胞凋亡↓、细胞自噬↑	心脏收缩和舒张功能↑、心肌纤维化↓	[60]

续表

药物方案	研究对象	作用机制	作用效果	参考文献
尼可地尔 (10 mg/kg/d, 7 d/周, 24周; 0.1 μ mol/L, 72 h)	4周龄 db/db 糖尿病小鼠; 施加葡萄糖和棕榈酸处理的人心脏微血管内皮细胞	AMPK α 1 α 2介导的PINK1/Parkin依赖性线粒体自噬 $\uparrow$	心肌细胞活力 $\uparrow$	[61]
米诺环素 (40 mg/kg/d, 7 d/周, 2周)	6~7周龄SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/SIRT1/PGC-1 α 介导的氧化应激与炎症反应 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[62]
鱼腥草素钠 (100 mg/kg/d, 26 d)	SD大鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK α 2介导的氧化应激与脂质积累 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌肥厚 $\downarrow$	[63]
杜鹃素 (40 mg/kg/d, 7 d/周, 8周; 40 μ mol/L, 24 h)	7周龄SD大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加棕榈酸处理的H9C2心肌细胞	AMPK α 介导的脂质积累 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[64]
二氢杨梅素 (250 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 0.1 mmol/L, 24 h)	6周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的HL-1心肌细胞	AMPK介导的炎症反应 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$	[65]
槲皮素 (50 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 50 μ mol/L, 48 h)	SD大鼠经高糖饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的H9C2心肌细胞	AMPKThr172/mTOR介导的细胞自噬 $\uparrow$ 、细胞凋亡 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$	[66]
白藜芦醇 (50 mg/kg/d, 7 d)	C57BL/6小鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK-p53介导的Parkin依赖性线粒体自噬 $\uparrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$	[35]
白藜芦醇 (30 mg/kg/d, 3 d; 0.1 mmol/L, 24 h)	6~8周龄C57BL/6小鼠经高糖高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的HL-1心肌细胞	AMPK介导的PINK/Parkin依赖性线粒体自噬 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[67]
小檗碱 (100 mg/kg/d, 7 d)	大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK介导的AKT/GSK-3 β 途径 $\uparrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[68]
桔梗皂苷D (2.5 mg/kg/d, 7 d/周, 4周; 0.1 mmol/L, 24 h)	4周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖和棕榈酸处理的H9C2心肌细胞	AMPK介导的葡萄糖摄取能力 $\uparrow$ 、细胞凋亡 $\downarrow$ 、脂质合成 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌肥厚 $\downarrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[69]
积雪草苷 (10 mg/kg/d, 7 d/周, 20周)	8~10周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/Nrf2介导的细胞自噬 $\uparrow$ 、氧化应激 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[70]
肉桂醛 (50 mg/kg/d, 7 d/周, 4周)	SD大鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK α 2/PPAR- α /PGC-1 α 介导的脂代谢 $\uparrow$ 、AMPK α 2/mTOR介导的细胞自噬 $\uparrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌肥厚 $\downarrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[71]
淫羊藿苷 (60 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	8周龄C57BL/6小鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病; 施加葡萄糖处理的H9C2心肌细胞	AMPK/NLRP3介导的细胞焦亡与氧化应激 $\downarrow$	心脏收缩和舒张功能 $\uparrow$ 、心肌纤维化 $\downarrow$	[72]
二甲双胍+阿托伐他汀 (200 mg/kg/d+10 mg/kg/d, 7 d/周, 12周; 1 mmol/L+10 μ mol/L, 24 h)	9~10周龄 db/db 糖尿病小鼠; 施加棕榈酸处理的H9C2心肌细胞	AMPK/SIRT1介导的氧化应激 $\downarrow$ 、炎症反应 $\downarrow$ 、细胞凋亡 $\downarrow$	心肌纤维化 $\downarrow$ 、心肌肥厚 $\downarrow$	[12]

AMPK: 腺苷一磷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3); PPAR- α : 过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α); Ca²⁺: 钙离子; ULK1: Unc-51样自噬活化激酶1 (Unc-51-like autophagy-activating kinase); p-p65: 磷酸化核因子 κ B p65亚基 (phosphorylated nuclear factor κ B p65 subunit); COX-2: 环氧化酶2 (cyclooxygenase-2); iNOS: 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); PINK: PTEN诱导激酶1 (PTEN-induced putative kinase 1); Parkin: PARK2; TGF- β : 转化生长因子- β (transforming growth factor- β); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1); p53: 肿瘤蛋白p53 (tumor protein p53); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); GSK-3 β : 糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β); Nrf2: 核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2); $\uparrow$: 增强; $\downarrow$: 减弱。

3.4 运动

大量临床前研究也已证实, 规律运动通过 AMPK 途径改善糖尿病心肌病的重要作用。Wang 等^[75]发现, 16 周有氧运动 (10 m/min, 1 h/d) 可激活 AMPK/PGC-1 α 通路从而有效缓解氧化应激水平, 最终改善糖尿病小鼠心脏功能障碍。Shabab 等^[76]亦观察到, 8 周中等强度持续训练 (15 m/min, 40 min/d) 和高强度间歇训练 (20 m/min, 40 min/d) 均可激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路以抑制氧化应激, 从而明显减轻糖尿病大鼠心脏功能障碍、心肌肥厚和纤维化。田阁等^[77]报道, 施加 8 周有氧联合抗阻运动 (20 m/min, 60 min/d, 3 d/周; 90°爬梯, 4 次/组, 4 组/d, 3 d/周) 可通过激活 AMPK α 2 以抑制糖原合成并促进葡萄糖摄取和脂肪酸氧化供能, 改善心肌脂质积累, 最终缓解糖尿病小鼠心肌舒张功能障碍。此外, Cai 等^[78]指出, 8 周有氧间歇训练 (85%~95%VO_{2max} 运动 7 min, 穿插 50%~60%VO_{2max} 运动 3 min, 5 d/周) 在激活 AMPK 后亦可通过激活 PPAR- α /CD36 信号轴以抑制心脏脂肪酸摄取并促进脂肪酸氧化, 进而减轻糖尿病大鼠心脏功能障碍。

值得注意的是, 最近一些探索性研究致力于运动 (除增加 ATP 的消耗以及机械应力刺激外) 诱导 AMPK 活化的潜在机制, 结果显示, 6 周^[79] (9 m/min, 60 min/d, 5 d/周) 和 8 周^[80] (18 m/min, 45 min/d, 5 d/周) 有氧运动可分别上调心肌 FGF21、Irisin 蛋白表达以激活 AMPK 及其下游 X 头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3) 磷酸化, 进而改善小鼠心肌线粒体结构与功能障碍, 并抑制大鼠心肌线粒体分裂过度增加, 最终改善糖尿病心脏功能障碍及纤维化。综上所述, 长期规律性运动 (持续/间歇性有氧运动、有氧联合抗阻运动、高强度间歇训练) 可通过机械应力、能量消耗和激素调节 (如 FGF21、Irisin) 等途径激活 AMPK 及其下游靶蛋白 (如 ACC、GLUT4、PGC-1 α 、PPAR- α 、FOXO3 等) 以促进脂肪酸氧化和葡萄糖摄取、抑制氧化应激和过度的线粒体分裂或为糖尿病心肌病治疗的重要途径。上述不同方式运动干预的健康收益对于糖尿病心肌病患者运动处方的个性化设计具有重要的理论指导意义。但是, 最有利于增强患者心脏功能的运动方案需要被确定。在后续的研究过程中, 还需要大规模随机试验对患者实施标准化运动干预, 以进一步从 AMPK 途径探究可能的影响机制, 并探讨

最适宜的组合, 即运动的方式、强度、时间及频率, 实现长期有效且具有高的可坚持性。受身体状况制约的训练者必然希望付出最小的努力而又能获得最理想的运动效益。

3.5 运动联合药物策略

鉴于糖尿病患者开始药物治疗后仍需坚持饮食控制和运动, 学者们亦关注药物联合运动在糖尿病心肌病中的潜在保护作用。Liu 等^[81]报道指出, 8 周二甲双胍 (300 mg/kg/d)、有氧运动 (7~12 m/min, 30~40 min/d, 5 d/周) 及二甲双胍联合运动干预均可通过减轻炎症反应并抑制心肌 TGF- β 1/Smad (suppressor of mother against decapentaplegic) 通路, 进而有效缓解 db/db 小鼠心肌纤维化, 且联合干预的改善效果更为显著。究其机理, 二甲双胍是通过激活 AMPK 以抑制其下游肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) (可与 TGF- β 1 基因启动子区相结合以介导后者转录) 蛋白表达, 而单一运动干预及联合干预均未能诱导 AMPK 磷酸化激活, 由此说明二甲双胍联合有氧运动干预糖尿病心肌病虽疗效显著, 但在诱导 AMPK 活化方面二者并不存在协同效应, 二甲双胍诱导心肌 AMPK 活化作用被有氧运动所削弱的分子机制有待进一步研究阐明。此外, 蔡欢等^[82]采用 4 周高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素以构建糖尿病心肌病小鼠模型, 并观察到 8 周利拉鲁肽 (0.4 ml/kg/d) 联合有氧间歇训练运动 (25 m/min 7 min/d 穿插 15 m/min, 3 min/d, 5 d/周) 对糖尿病小鼠心脏功能障碍、心肌肥厚及纤维化的改善效果明显优于单一药物或运动干预, 且单一和联合干预均可激活 AMPK/FOXO1 通路以抑制心肌内脂肪酸过量摄取与氧化进而保护心脏, 这与 Liu 等^[81]的研究结果不一致, 分析其原因可能与不同的病程模型及干预方案有关。运动、运动联合药物经 AMPK 途径对糖尿病心肌病的影响归纳于表 2。

目前, 有关药物和/或运动单一、联合干预通过调节 AMPK 途径防治糖尿病心肌病的研究成果集中于动物实验, 尚缺乏人群方面的研究; 且药物或运动干预所呈现的心肌保护效益并不局限于 AMPK 途径, 需探明在高糖状态下 AMPK 与其它平行信号途径存在怎样的相关性。此外, 在特定的药物或运动干预条件下, 除 mTOR、AKT、ACC、HNF4 α 、FOXO1/3、IRS-1 和 MCU 外, AMPK 介导的细胞内代谢机制 (如糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡与自噬、胰岛素抵抗及 Ca²⁺稳态

表2 运动、运动联合药物经AMPK途径对糖尿病心肌病的影响

Table2 The effect of exercise and exercise combined with drugs on diabetic cardiomyopathy via the AMPK pathway

干预方案	研究对象	作用机制	作用效果	参考文献
跑台运动 (10 m/min, 1 h/d, 5 d/周, 16周)	6周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/PGC-1 α 介导的氧化应激 ↓	心脏收缩和舒张功能 ↑	[75]
跑台运动 (5 d/周, 8周。持续运动: 15 m/min, 40 min/d; 间歇运动: 20 m/min运动10 min, 间歇2 min, 安静休息, 重复3次)	10周龄Wistar大鼠经链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/PGC-1 α 介导的氧化应激 ↓	心脏收缩和舒张功能 ↑、心肌纤维化↓、 心肌肥厚↓	[76]
跑台联合爬梯运动 (3 d/周, 8周。跑台: 20 m/min, 60 min/d; 爬梯: 90°, 4次/组, 4组/d)	8周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食诱导糖尿病	AMPK α 2 Thr172介导的葡萄糖 摄取能力↑、脂肪酸氧化能力 ↑、脂质积累↓	心脏收缩和舒张功能 ↑	[77]
跑台间歇运动 (5 d/周, 8周。85%~95%VO _{2max} 运动7 min, 间歇3 min, 50%~60%VO _{2max} 运动, 重复4次)	8周龄Wistar大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/PPAR- α /CD36介导的脂 肪酸摄取能力↓、脂肪酸氧化 能力↑	心脏收缩和舒张功能 ↑	[78]
跑台运动 (9 m/min, 60 min/d, 5d/周, 6周)	6周龄C57BL/6小鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	FGF21/AMPK α 2 Thr172/ FOXO3/SIRT3介导的线粒体功 能↑	心脏收缩和舒张功能 ↑	[79]
跑台运动 (18 m/min, 45 min/d, 5 d/周, 8周)	8周龄Wistar大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	Irisin/AMPK介导的胰岛素抵抗 ↓、炎症反应↓、线粒体分裂 ↓	心脏收缩和舒张功能 ↑、心肌纤维化↓	[80]
跑台运动+二甲双胍 (7~12 m/min, 30~40 min/d, 5 d/周, 8周; 300 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	8周龄db/db糖尿病小鼠	AMPK非依赖性途径介导的炎 症反应↓	心脏收缩和舒张功能 ↑、心肌纤维化↓	[81]
跑台间歇训练+利拉鲁肽 (25 m/min运动7 min, 间歇3 min, 15 m/min运动3 min, 重复3次, 5 d/周, 8周; 0.2 mg/kg/d, 7 d/周, 8周)	8周龄Wistar大鼠经高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病	AMPK/FOXO1介导的脂肪酸摄 取能力↓、脂肪酸氧化能力↑	心脏收缩和舒张功能 ↑、心肌纤维化↓、 心肌肥厚↓	[82]

AMPK: 腺苷一磷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α); VO_{2max}: 最大摄氧量; PPAR- α : 过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α); CD36: 脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase); FGF21: 成纤维细胞生长因子19 (fibroblast growth factor 19); FOXO3/FOXO1: X头框蛋白O3/1 (forkhead box protein O3/1); SIRT3: 沉默信息调节因子3 (silent information regulator 3); Irisin: 鸢尾素; ↑: 增强; ↓: 减弱

等)与糖尿病心肌病之间的主要信号通路仍然是未知的,这可能成为未来研究的热点之一。未来还应考虑针对不同年龄、不同病程的糖尿病心肌病患者/动物进行大规模随机试验,并选择不同的运动方式、运动强度与药物联合开展AMPK靶向途径

治疗以阐明其作用效果及机制,最终AMPK很可能成为药物或运动单一和联合干预糖尿病心肌病进程的共同靶点。综上所述,归纳AMPK对糖尿病心肌病的调控作用及其相关干预策略于图2。

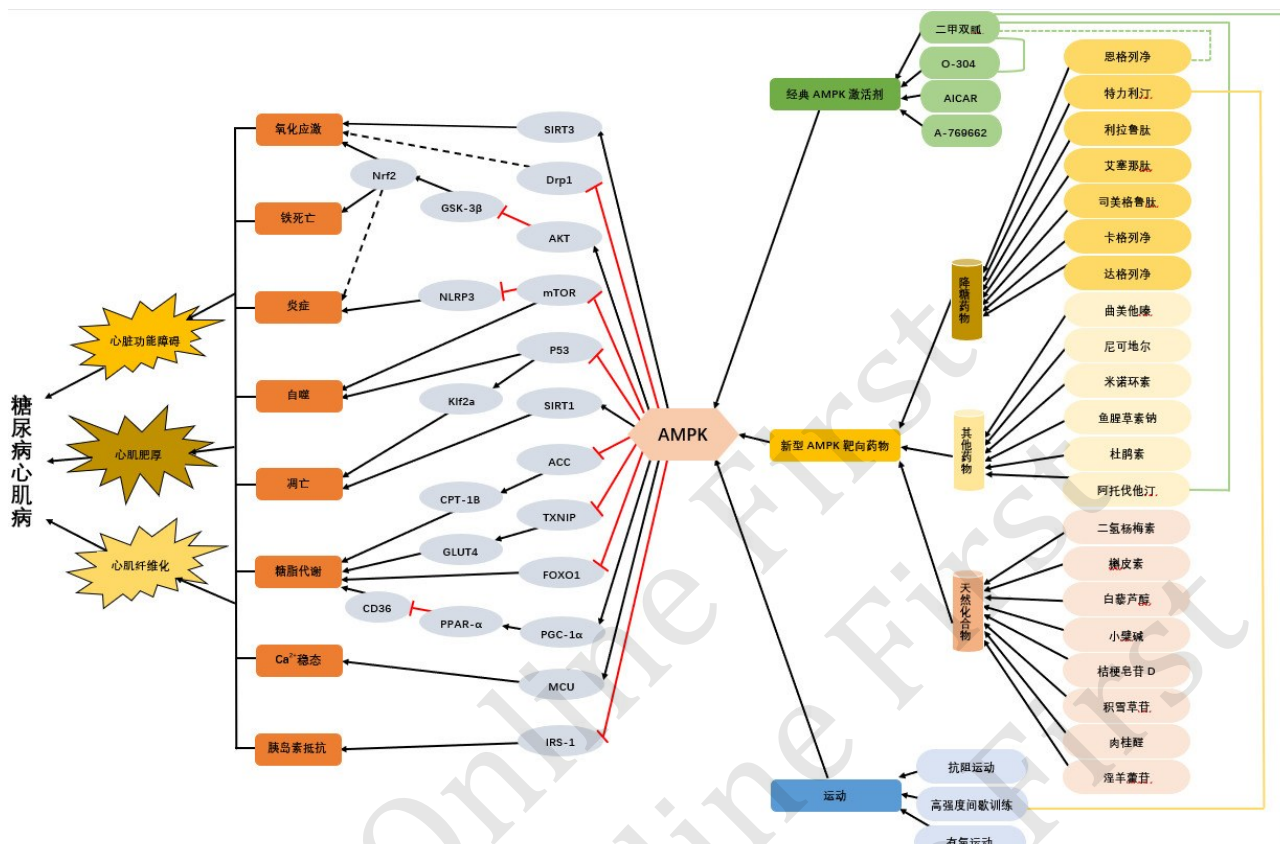


Fig.2 The regulatory effect of AMPK on diabetic cardiomyopathy and related intervention strategies

图2 AMPK对糖尿病心肌病的调控作用及其相关干预策略

AMPK: 腺苷一磷酸活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); SIRT3: 沉默信息调节因子3 (silent information regulator 3); Drp1: 发动蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); GSK-3 β : 糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β); Nrf2: 核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); p53: 肿瘤蛋白p53 (tumor protein p53); Klf2a: Kruppel样因子2a (Kruppel-like factor 2a); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1); ACC: 乙酰辅酶A羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase); CPT-1B: 肉碱棕榈酰转移酶-1B (carnitine palmitoyltransferase-1B); TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein); GLUT4: 葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporter 4); FOXO1: X头框蛋白O1 (forkhead box protein O1); PPAR- α : 过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α); CD36: 脂肪酸转位酶 (fatty acid translocase, FAT/CD36); Ca²⁺: 钙离子; MCU: 线粒体钙单向转运体 (mitochondrial calcium uniporter); IRS-1: 胰岛素受体底物1 (insulin receptor substrate 1); 黑色实线箭头: 激活; 红线: 抑制; 黑色虚线箭头: 尚待证实的可能性机制; 绿色实线/黄色实线: 已被证实的可靶向激活AMPK作用于糖尿病心肌病的联合干预策略; 绿色虚线: 尚待证实的靶向激活AMPK作用于糖尿病心肌病的可能性联合用药策略

4 小结与展望

AMPK作为一种多功能蛋白, 在高糖状态下不仅参与降血糖, 且参与介导脂肪分解和抑制脂质合成, 并负性调节氧化应激、炎症、细胞凋亡及铁死亡, 在促进/抑制自噬过程中亦有重要贡献, 进而有助于减轻心肌损伤。一些经典AMPK激活剂、降糖药物、抗心绞痛药物、抗生素、抗菌药物和天

然化合物以及适量运动均可通过激活AMPK及其介导的上述多种信号机制, 从而有效预防和/或延缓糖尿病心肌病的发生发展。目前, 尚存在的科学问题、主要挑战、未来发展方向及应用前景可能包括: a. 现有AMPK激活剂多缺乏亚基选择性, 可能引起肝脏过度糖异生等非靶向效应, 尚需开发更多类似于AICAR与A-769662的特异性AMPK激活剂应用于糖尿病心肌病防治; b. 开发AMPK活性

生物标志物——磷酸化 AMPK Thr172, 以指导精准治疗糖尿病心脏病; c. 不同运动模式如有氧、抗阻、间歇训练等对 AMPK 激活的时空效应与调节尚有待进一步深入研究; d. 二甲双胍可与达格列净、艾塞那肽联合应用, 如何利用 AMPK 与二甲双胍、SGLT2i、GLP-1RA 效应通路的交互作用进行联合靶点探索, 可能是未来相关研究的新方向。总之, 靶向 AMPK 的药物与运动干预为糖尿病心脏病提供了代谢重塑和器官保护的双重策略, 未来需要通过多组学技术和临床转化研究, 优化干预方案并揭示 AMPK 网络调控的分子机制, 最终实现糖尿病心脏病的精准管理。

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, **183**: 109119
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙, 郭立新. 中国糖尿病防治指南(2024版). *中华糖尿病杂志*, 2025, **17**(1): 16-139
中华医学会糖尿病学分会, Zhu D L, Guo L X. *Chin J Diabetes Mellit*, 2025, **17**(1): 16-139
- [3] Zhao X, Liu S, Wang X, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: clinical phenotype and practice. *Front Endocrinol*, 2022, **13**: 1032268
- [4] Delalat S, Sultana I, Osman H, *et al.* Dysregulated inflammation, oxidative stress, and protein quality control in diabetic HFpEF: unraveling mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, **24**(1): 211
- [5] Serag H, Wakeel L E, William V, *et al.* Effect of trimetazidine on left ventricular functions and cardiac biomarkers in diabetic patients with left ventricular diastolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 2115
- [6] Lv Y, Li K, Wang S, *et al.* Protective role of arachidonic acid against diabetic myocardial ischemic injury: a translational study of pigs, rats, and humans. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, **23**(1): 58
- [7] Wang Q, Luo C, Lu G, *et al.* Effect of adenosine monophosphate-activated protein kinase-p53-Krüppel-like factor 2a pathway in hyperglycemia-induced cardiac remodeling in adult zebrafish. *J Diabetes Investig*, 2021, **12**(3): 320-333
- [8] Wang H, Wang L, Hu F, *et al.* Neuregulin-4 attenuates diabetic cardiomyopathy by regulating autophagy via the AMPK/mTOR signalling pathway. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, **21**(1): 205
- [9] Penugurti V, Manne R K, Bai L, *et al.* AMPK: the energy sensor at the crossroads of aging and cancer. *Semin Cancer Biol*, 2024, **106/107**: 15-27
- [10] Norlin S, Axelsson J, Ericsson M, *et al.* O304 ameliorates hyperglycemia in mice by dually promoting muscle glucose effectiveness and preserving β -cell function. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 877
- [11] Li J, Feng Z, Lu B, *et al.* Resveratrol alleviates high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in rat cardiac microvascular endothelial cell through AMPK/Sirt1 activation. *Biochem Biophys Rep*, 2023, **34**: 101444
- [12] Jia W, Bai T, Zeng J, *et al.* Combined administration of metformin and atorvastatin attenuates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation, apoptosis, and oxidative stress in type 2 diabetic mice. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 634900
- [13] 李小鸟, 王叶, 李永桂, 等. LKB1/AMPK 通路在糖尿病肥胖大鼠心肌损伤中的作用. *中国老年学杂志*, 2023, **43**(2): 375-380
Li X L, Wang Y, Li Y G, *et al.* *Chin J Gerontol*, 2023, **43**(2): 375-380
- [14] Steinberg G R, Grahame Hardie D. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(4): 255-272
- [15] Peng B, Zhang S Y, Chan K I, *et al.* Novel anti-cancer products targeting AMPK: natural herbal medicine against breast cancer. *Molecules*, 2023, **28**(2): 740
- [16] McBride A, Ghilagaber S, Nikolaev A, *et al.* The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab*, 2009, **9**(1): 23-34
- [17] Arad M, Seidman C E, Seidman J G. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease. *Circ Res*, 2007, **100**(4): 474-488
- [18] Zhang X, Zhao Y, Guo D, *et al.* Exercise improves heart function after myocardial infarction: the merits of AMPK. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024
- [19] Drake J C, Wilson R J, Laker R C, *et al.* Mitochondria-localized AMPK responds to local energetics and contributes to exercise and energetic stress-induced mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(37): e2025932118
- [20] Hutchinson D S, Summers R J, Bengtsson T. Regulation of AMP-activated protein kinase activity by G-protein coupled receptors: potential utility in treatment of diabetes and heart disease. *Pharmacol Ther*, 2008, **119**(3): 291-310
- [21] Dyck J R, Kudo N, Barr A J, *et al.* Phosphorylation control of cardiac acetyl-CoA carboxylase by cAMP-dependent protein kinase and 5'-AMP activated protein kinase. *Eur J Biochem*, 1999, **262**(1): 184-190
- [22] Cheung P C, Salt I P, Davies S P, *et al.* Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J*, 2000, **346**(Pt 3): 659-669
- [23] Li X, Wu D, Tian Y. Fibroblast growth factor 19 protects the heart from oxidative stress-induced diabetic cardiomyopathy via activation of AMPK/Nrf2/HO-1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **502**(1): 62-68
- [24] Guo S, Yao Q, Ke Z, *et al.* Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, **412**: 85-94
- [25] Guo Z, Tuo H, Tang N, *et al.* Neuraminidase 1 deficiency attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory via AMPK-SIRT3 pathway in diabetic cardiomyopathy mice. *Int J Biol Sci*, 2022, **18**(2): 826-840
- [26] 马颖, 关怀, 韦艳, 等. 白藜芦醇通过动力相关蛋白1减轻糖尿病小鼠心肌氧化应激的研究. *兰州大学学报: 医学版*, 2018, **44**(5): 49-53
Ma Y, Guan H, Wei Y, *et al.* *J Lanzhou Univ Med Sci*, 2018, **44**(5): 49-53

- 49-53
- [27] Ma Z G, Yuan Y P, Xu S C, *et al.* CTRP3 attenuates cardiac dysfunction, inflammation, oxidative stress and cell death in diabetic cardiomyopathy in rats. *Diabetologia*, 2017, **60**(6): 1126-1137
- [28] Deng J, Zhang N, Chen F, *et al.* Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. *Cell Biol Int*, 2020, **44**(11): 2315-2325
- [29] Li S, Zhang J, Zhao Y, *et al.* (Pro)renin receptor aggravates myocardial pyroptosis in diabetic cardiomyopathy through AMPK-NLRP3 pathway. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1453647
- [30] Sun Y, Zhou S, Guo H, *et al.* Protective effects of sulforaphane on type 2 diabetes-induced cardiomyopathy via AMPK-mediated activation of lipid metabolic pathways and NRF2 function. *Metabolism*, 2020, **102**: 154002
- [31] Bertrand L, Auquier J, Renguet E, *et al.* Glucose transporters in cardiovascular system in health and disease. *Pflugers Arch*, 2020, **472**(9): 1385-1399
- [32] Zheng D M, An Z N, Ge M H, *et al.* Medium & long-chain acylcarnitine's relation to lipid metabolism as potential predictors for diabetic cardiomyopathy: a metabolomic study. *Lipids Health Dis*, 2021, **20**(1): 151
- [33] 宋春晖, 纪云西, 龚志刚. 腺苷酸激活蛋白酶介导糖尿病大鼠心肌线粒体自噬的机制与TSC2的关系研究. *重庆医科大学学报*, 2020, **45**(3): 338-342
- Song C H, Ji Y X, Gong Z G. *J Chongqing Med Univ*, 2020, **45**(3): 338-342
- [34] Yang F, Zhang L, Gao Z, *et al.* Exogenous H₂S protects against diabetic cardiomyopathy by activating autophagy via the AMPK/mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **43**(3): 1168-1187
- [35] 吴冰, 刘睿, 黄慧, 等. 白藜芦醇通过AMPK-P53途径调节糖尿病心肌线粒体自噬的研究. *兰州大学学报: 医学版*, 2020, **46**(1): 67-71, 76
- Wu B, Liu R, Huang H, *et al.* *J Lanzhou Univ Med Sci*, 2020, **46**(1): 67-71, 76
- [36] Madonna R, Moscato S, Cufaro M C, *et al.* Empagliflozin inhibits excessive autophagy through the AMPK/GSK3 β signalling pathway in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 2023, **119**(5): 1175-1189
- [37] 吴冰, 张莲, 郭烽. 淫羊藿苷通过AMPK/mTOR信号抑制自噬减轻糖尿病心肌肥厚研究. *海南医学院学报*, 2021, **27**(20): 1547-1551
- Wu B, Zhang L, Guo F. *J Hainan Med Univ*, 2021, **27**(20): 1547-1551
- [38] Wang X, Chen X, Zhou W, *et al.* Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(2): 708-722
- [39] Wang P, Guo X, Wang H, *et al.* Neuregulin-4 protects cardiomyocytes against high-glucose-induced ferroptosis via the AMPK/NRF2 signalling pathway. *Biol Direct*, 2024, **19**(1): 62
- [40] Zhao M, Shen Z, Zheng Z, *et al.* Cardiomyocyte LGR6 alleviates ferroptosis in diabetic cardiomyopathy via regulating mitochondrial biogenesis. *Metabolism*, 2024, **159**: 155979
- [41] Kuo C Y, Tsou S H, Kornelius E, *et al.* The protective effects of liraglutide in reducing lipid droplets accumulation and myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Mol Life Sci*, 2025, **82**(1): 39
- [42] Tian M Y, Yang J Q, Hu J C, *et al.* Semaglutide administration protects cardiomyocytes in db/db mice via energetic improvement and mitochondrial quality control. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, **46**(5): 1250-1261
- [43] Chanda D, Oligschlaeger Y, Geraets I, *et al.* 2-Arachidonoylglycerol ameliorates inflammatory stress-induced insulin resistance in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2017, **292**(17): 7105-7114
- [44] Wu Y. Metformin inhibits mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes induced by high glucose via upregulating AMPK activity. *Exp Biol Med*, 2023, **248**(18): 1556-1565
- [45] Zhou B, Leng Y, Lei S Q, *et al.* AMPK activation restores ischemic post-conditioning cardioprotection in STZ-induced type 1 diabetic rats: Role of autophagy. *Mol Med Rep*, 2017, **16**(3): 3648-3656
- [46] Yang F, Qin Y, Wang Y, *et al.* Metformin inhibits the NLRP3 inflammasome via AMPK/mTOR-dependent effects in diabetic cardiomyopathy. *Int J Biol Sci*, 2019, **15**(5): 1010-1019
- [47] 郭先中, 周泽伟. 二甲双胍对糖尿病心肌病大鼠心肌损伤和LKB-1/AMPK通路的影响. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020, **23**(4): 337-341
- Guo X Z, Zhou Z W. *Chin J Coal Ind Med*, 2020, **23**(4): 337-341
- [48] Zhang G L, Liu Y, Liu Y F, *et al.* Tenelegliptin mitigates diabetic cardiomyopathy by inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome. *World J Diabetes*, 2024, **15**(4): 724-734
- [49] Ma G, Liu Y, Wang Y, *et al.* Liraglutide reduces hyperglycemia-induced cardiomyocyte death through activating glucagon-like peptide 1 receptor and targeting AMPK pathway. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, **40**(2): 133-140
- [50] Zhang Y, Ling Y, Yang L, *et al.* Liraglutide relieves myocardial damage by promoting autophagy via AMPK-mTOR signaling pathway in Zucker diabetic fatty rat. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, **448**: 98-107
- [51] Lei X, Wu Q, Gan X, *et al.* Exenatide activates the APPL1-AMPK-PPAR α axis to prevent diabetic cardiomyocyte apoptosis. *J Diabetes Res*, 2016, **2016**: 4219735
- [52] Zhang W, Lu J, Wang Y, *et al.* Canagliflozin attenuates lipotoxicity in cardiomyocytes by inhibiting inflammation and ferroptosis through activating AMPK pathway. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(1): 858
- [53] Yang C, Xiao C, Ding Z, *et al.* Canagliflozin mitigates diabetic cardiomyopathy through enhanced PINK1-parkin mitophagy. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(13): 7008
- [54] Tian J, Zhang M, Suo M, *et al.* Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(16): 7642-7659
- [55] Feng B, Yu P, Yu H, *et al.* Therapeutic effects on the development of heart failure with preserved ejection fraction by the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, **15**(1): 141
- [56] Li N, Zhu Q X, Li G Z, *et al.* Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy probably via activating AMPK/PGC-1 α and inhibiting the RhoA/ROCK pathway. *World J Diabetes*, 2023, **14**

- (12): 1862-1876
- [57] 郭宁茹, 赵杰荣, 张晓君, 等. 基于 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路探究恩格列净对糖尿病心脏病大鼠的治疗作用. 中国老年学杂志, 2024, **44**(12): 2929-2933
Guo N R, Zhao J R, Zhang X J, *et al.* Chin J Gerontol, 2024, **44**(12): 2929-2933
- [58] Myers R W, Guan H P, Ehrhart J, *et al.* Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy. Science, 2017, **357**(6350): 507-511
- [59] Li Y J, Wang P H, Chen C, *et al.* Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice. Acta Pharmacol Sin, 2010, **31**(5): 560-569
- [60] Zhang L, Ding W Y, Wang Z H, *et al.* Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. J Transl Med, 2016, **14**(1): 109
- [61] Chen Z, Li S, Liu M, *et al.* Nicorandil alleviates cardiac microvascular ferroptosis in diabetic cardiomyopathy: Role of the mitochondria-localized AMPK-Parkin-ACSL4 signaling pathway. Pharmacol Res, 2024, **200**: 107057
- [62] 戴婧, 郑丽, 王亚兰, 等. 米诺环素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对糖尿病心脏病大鼠心肌损伤的影响. 中国免疫学杂志, 2025, **41**(6): 1376-1382
Dai J, Zheng L, Wang Y L, *et al.* Chin J Immunol, 2025, **41**(6): 1376-1382
- [63] Yao P A, Wei K Z, Feng J H, *et al.* Sodium houttuynfonate protects against cardiac injury by regulating cardiac energy metabolism in diabetic rats. Eur J Pharmacol, 2022, **932**: 175236
- [64] Tu J, Liu Q, Sun H, *et al.* Farrerol alleviates diabetic cardiomyopathy by regulating AMPK-mediated cardiac lipid metabolic pathways in type 2 diabetic rats. Cell Biochem Biophys, 2024, **82**(3): 2427-2437
- [65] Xiao H, Xiao Y, Zeng X, *et al.* Dihydromyricetin improves myocardial functioning by influencing autophagy through SNHG17/mir-34a/SIRT2 axis. Curr Mol Pharmacol, 2024, **17**: e18761429374180
- [66] Chen Y F, Qiu Q, Wang L, *et al.* Quercetin ameliorates myocardial injury in diabetic rats by regulating autophagy and apoptosis through AMPK/mTOR signaling pathway. Am J Chin Med, 2024, **52**(3): 841-864
- [67] Yang L, Gao Z, Zhao H, *et al.* Resveratrol delays diabetic cardiomyopathy fibrosis by regulating mitochondrial autophagy. Altern Ther Health Med, 2025, **31**(1): 143-149
- [68] Chang W, Li K, Guan F, *et al.* Berberine pretreatment confers cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in a rat model of type 2 diabetes. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, **21**(5): 486-494
- [69] Wang W, Wang Z, Meng Z, *et al.* Platycodin D ameliorates type 2 diabetes-induced myocardial injury by activating the AMPK signaling pathway. J Agric Food Chem, 2024, **72**(18): 10339-10354
- [70] Xu C, Xia L, Xu D, *et al.* Cardioprotective effects of asiaticoside against diabetic cardiomyopathy: Activation of the AMPK/Nrf2 pathway. J Cell Mol Med, 2024, **28**(2): e18055
- [71] Hu M Q, Wei K Z, Wu S Y, *et al.* Cinnamaldehyde attenuates diabetic cardiomyopathy by ameliorating energy metabolism disturbance and activating autophagy. J Cardiovasc Pharmacol, 2025
- [72] Cai Z, Sun F, Wang Q, *et al.* Icaritin alleviates cardiomyocyte pyroptosis through AMPK-NLRP3 pathway to ameliorates diabetic cardiomyopathy. Int Immunopharmacol, 2025, **156**: 114690
- [73] Steneberg P, Lindahl E, Dahl U, *et al.* PAN-AMPK activator O304 improves glucose homeostasis and microvascular perfusion in mice and type 2 diabetes patients. JCI Insight, 2018, **3**(12): e99114
- [74] Vernaza Trujillo D A, Rojas Bautista L Y, Ramirez Espinosa C M, *et al.* Impact of SGLT2 inhibitors on preventing heart failure hospitalizations in Colombian patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. Cureus, 2025, **17**(1): e77725
- [75] Wang S Y, Zhu S, Wu J, *et al.* Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. J Mol Med, 2020, **98**(2): 245-261
- [76] Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, *et al.* Endurance exercise prevented diabetic cardiomyopathy through the inhibition of fibrosis and hypertrophy in rats. Rev Cardiovasc Med, 2024, **25**(5): 173
- [77] 田阁. AMPK α 2 基因缺乏对糖尿病心脏病运动干预的影响及机制研究. 北京: 北京体育大学, 2018
Tian G. Effect of AMPK α 2 gene deficiency on exercise intervention in diabetic cardiomyopathy and its mechanism (in Chinese, dissertation). Beijing: Beijing Sport University, 2018
- [78] Cai H, Chen S, Liu J, *et al.* An attempt to reverse cardiac lipotoxicity by aerobic interval training in a high-fat diet- and streptozotocin-induced type 2 diabetes rat model. Diabetol Metab Syndr, 2019, **11**: 43
- [79] Jin L, Geng L, Ying L, *et al.* FGF21-sirtuin 3 axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity. Circulation, 2022, **146**(20): 1537-1557
- [80] Wang B, Zhao C, Wang Y, *et al.* Exercise ameliorating myocardial injury in type 2 diabetic rats by inhibiting excessive mitochondrial fission involving increased irisin expression and AMP-activated protein kinase phosphorylation. J Diabetes, 2024, **16**(1): e13475
- [81] Liu J, Lu J, Zhang L, *et al.* The combination of exercise and metformin inhibits TGF- β 1/Smad pathway to attenuate myocardial fibrosis in db/db mice by reducing NF- κ B-mediated inflammatory response. Biomed Pharmacother, 2023, **157**: 114080
- [82] 蔡欢. 有氧间歇训练配合利拉鲁肽对糖尿病心脏病大鼠降糖护心作用的效果和机制研究[D]. 石家庄: 河北师范大学, 2019
Cai H. Effect and Mechanism of Aerobic Interval Training Combined with Liraglutide on Reducing Blood Sugar and Protecting Heart in Diabetic Cardiomyopathy Rats[D]. Shijiazhuang: Hebei Normal University, 2019

The Role of AMPK in Diabetic Cardiomyopathy and Related Intervention Strategies*

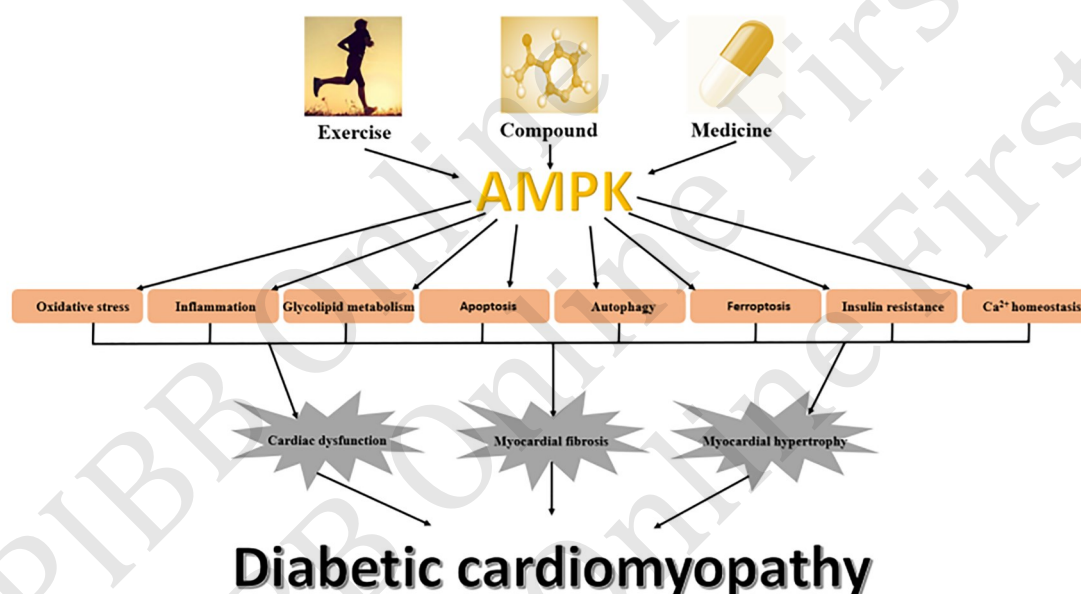
LIAO Fang-Lian¹⁾, CHEN Xiao-Feng¹⁾, XIANG Han-Yi¹⁾, XIA Zhi^{2,3)}, SHANG Hua-Yu^{1)**}

¹⁾School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China;

²⁾College of Physical Education and Health, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China;

³⁾Key Lab of Health-Related Physical Fitness of Wenzhou, Wenzhou 325035, China)

Graphical abstract



Abstract Diabetic cardiomyopathy is a distinct form of cardiomyopathy that can lead to heart failure, arrhythmias, cardiogenic shock, and sudden death. It has become a major cause of mortality in diabetic patients. The pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is complex, involving increased oxidative stress, activation of inflammatory responses, disturbances in glucose and lipid metabolism, accumulation of advanced glycation end products (AGEs), abnormal autophagy and apoptosis, insulin resistance, and impaired intracellular Ca^{2+} homeostasis. Recent studies have shown that adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) plays a crucial protective role by lowering blood glucose levels, promoting lipolysis, inhibiting lipid synthesis, and exerting antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-ferroptotic effects. It also enhances autophagy, thereby alleviating myocardial injury under hyperglycemic conditions. Consequently, AMPK is considered a key protective factor in diabetic cardiomyopathy. As part of diabetes prevention and treatment strategies, both pharmacological and exercise interventions have been shown to mitigate diabetic cardiomyopathy by modulating the AMPK signaling pathway. However, the precise regulatory mechanisms, optimal intervention strategies, and clinical translation require further investigation. This review summarizes the role of AMPK in the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy through drug and/or exercise interventions, aiming to provide a reference for the development and application of AMPK-targeted therapies. First, several classical AMPK activators (*e.g.*,

AICAR, A-769662, O-304, and metformin) have been shown to enhance autophagy and glucose uptake while inhibiting oxidative stress and inflammatory responses by increasing the phosphorylation of AMPK and its downstream target, mammalian target of rapamycin (mTOR), and/or by upregulating the gene expression of glucose transporters GLUT1 and GLUT4. Second, many antidiabetic agents (*e.g.*, teneligliptin, liraglutide, exenatide, semaglutide, canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin) can promote autophagy, reverse excessive apoptosis and autophagy, and alleviate oxidative stress and inflammation by enhancing AMPK phosphorylation and its downstream targets, such as mTOR, or by increasing the expression of silent information regulator 1 (SIRT1) and peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α). Third, certain anti-anginal (*e.g.*, trimetazidine, nicorandil), anti-asthmatic (*e.g.*, farrerol), antibacterial (*e.g.*, sodium houttuynonate), and antibiotic (*e.g.*, minocycline) agents have been shown to promote autophagy/mitophagy, mitochondrial biogenesis, and inhibit oxidative stress and lipid accumulation *via* AMPK phosphorylation and its downstream targets such as protein kinase B (PKB/AKT) and/or PPAR- α . Fourth, natural compounds (*e.g.*, dihydromyricetin, quercetin, resveratrol, berberine, platycodin D, asiaticoside, cinnamaldehyde, and icariin) can upregulate AMPK phosphorylation and downstream targets such as AKT, mTOR, and/or the expression of nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2), thereby exerting anti-inflammatory, anti-apoptotic, anti-pyrototic, antioxidant, and pro-autophagic effects. Fifth, moderate exercise (*e.g.*, continuous or intermittent aerobic exercise, aerobic combined with resistance training, or high-intensity interval training) can activate AMPK and its downstream targets (*e.g.*, acetyl-CoA carboxylase (ACC), GLUT4, PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α), PPAR- α , and forkhead box protein O3 (FOXO3)) to promote fatty acid oxidation and glucose uptake, and to inhibit oxidative stress and excessive mitochondrial fission. Finally, the combination of liraglutide and aerobic interval training has been shown to activate the AMPK/FOXO1 pathway, thereby reducing excessive myocardial fatty acid uptake and oxidation. This combination therapy offers superior improvement in cardiac dysfunction, myocardial hypertrophy, and fibrosis in diabetic conditions compared to liraglutide or exercise alone.

Key words diabetic cardiomyopathy, AMP-activated protein kinase, medicine, exercise

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0155

CSTR: 14.32369.pibb.20250155

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31900842, 31960192); the Natural Science Foundation of Sichuan Province (2023NSFSC1524); the Outstanding Young Scientists Fund of Jiangxi Province (20202ACBL216004); the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY23C110001); the Basic Scientific Research Project of Wenzhou City (Y20220209).

** Corresponding author.

Tel: 86-28-85070367, E-mail: santanasan@163.com

Received: April 9, 2025 Accepted: August 3, 2025