

AMPK 信号通路在脊髓损伤调控及治疗中的作用研究进展

张芝兰¹, 黄晓萌², 尚文雅², 黄靖², 韦慧麟², 李冰², 任亚锋³

¹郑州大学第五附属医院儿童康复医学科, 河南郑州 450015; ²河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; ³河南中医药大学第一附属医院康复医学中心, 河南郑州 450000

[中图分类号] R651.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0224.2024.0827

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张芝兰, 黄晓萌, 尚文雅, 等. AMPK 信号通路在脊髓损伤调控及治疗中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(4): 495-503.

[收稿日期] 2024-02-24

[录用日期] 2024-04-12

[上线日期] 2024-08-27

[摘要] 脊髓损伤(SCI)是发病率和致残率均较高的中枢神经系统疾病, 给家庭和社会带来了严重的心理和经济负担。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是生物体内能量代谢过程中的重要感受器, 在维持能量平衡中发挥着核心作用, 目前被认为是预防和治疗多种疾病的关键靶点。研究显示, AMPK 信号可调控 SCI 后的自噬、神经炎症、氧化应激、线粒体功能等, 从而影响 SCI 的病理进程。本文综述了 AMPK 信号通路参与调控和治疗 SCI 的相关研究进展, 旨在为 SCI 的治疗和药物开发提供新思路。

[关键词] 脊髓损伤; 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; 病理机制; 神经炎症; 轴突再生

Research progress on AMPK signaling pathway in the regulation and treatment of spinal cord injury

Zhang Zhi-Lan¹, Huang Xiao-Meng², Shang Wen-Ya², Huang Jing², Wei Hui-Lin², Li Bing², Ren Ya-Feng³

¹Department of Pediatric Rehabilitation Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450015, China

²Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

³Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

*Corresponding author, E-mail: zhangpengkunhong@163.com

This work was supported by the Special Project for Scientific Research of Traditional Chinese Medicine in Henan Province (2022JDZX015, 2021JDZY022)

[Abstract] Spinal cord injury (SCI) is a central nervous system disease with high morbidity and disability rates, bringing serious economic and psychological burdens to families and society worldwide. AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important sensor in the energy metabolism process in living organisms, which plays a central role in maintaining energy balance. It is currently considered a key target for the prevention and treatment of multiple diseases. Studies have shown that AMPK signaling can regulate autophagy, neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial function and other processes after SCI, thus affecting the pathological process of SCI. This review summarizes the research progress on AMPK signaling pathway involved in the regulation of SCI, in order to provide new ideas for the treatment and drug development of SCI.

[Key words] spinal cord injury; AMP-activated protein kinase; pathological mechanism; neuroinflammation; axon regeneration

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)通常是因创伤、疾病或变性而导致的神经元丢失及损伤部位神经元连接中断的中枢神经系统疾病^[1-3]。SCI 发病率和致残率均较高, 常引起感觉及运动功能的永久性改变,

其影响程度取决于神经损伤的部位和严重程度^[4]。据统计, 全球每年有 25 万~50 万人受到 SCI 的困扰, 多由机动车事故、跌倒、暴力或运动及娱乐事故等引发^[5]。SCI 可分为原发性损伤和继发性损伤两个阶

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX015, 2021JDZY022)

[作者简介] 张芝兰, 硕士研究生, 主要从事脊髓损伤中西医结合方面的研究

[通信作者] 任亚锋, E-mail: zhangpengkunhong@163.com

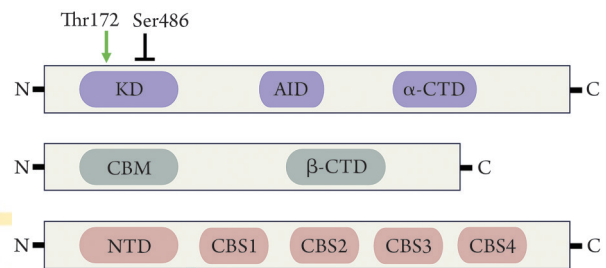
段。原发性损伤是由剪切、撕裂或急性拉伸使脊柱对脊髓施加力导致轴突破坏，一般局限于局部区域^[6]；而继发性损伤为原发性损伤后引发的一系列继发性病理改变，包括缺血、坏死、神经元凋亡、线粒体功能障碍、血管功能障碍、氧化应激和炎症反应等，可进一步加重SCI^[7]。研究显示，超过23%的SCI患者在10年内经历了继发性损伤，而抑制继发性损伤进展是治疗SCI的关键^[8]。当前，临床治疗常采用早期手术减压联合糖皮质激素类药物预防SCI的继发性损伤，但可能引发二次损伤及药物不良反应^[9]。因此，深入研究SCI的病理机制，探索更有效的SCI治疗方法具有重要意义。

AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶，为细胞能量状态的传感器，在几乎所有真核细胞中表达^[10-11]。AMPK信号通路是介导能量、应激、代谢、营养的重要通路，参与细胞生长、增殖、分化以及细胞间信号传递等多个过程，在脊髓、脑、心脏、肾、肺和膀胱中均可发挥重要作用^[12]。AMPK在缺血性脑卒中等疾病中的积极作用已得到详尽研究，但其与SCI之间的复杂联系尚未得到深入探讨。近年来研究发现，通过调控AMPK信号通路可促进SCI后神经元的再生与修复^[13-15]。因此，进一步探究AMPK与SCI之间的相互关系，对于推动SCI的机制研究及临床治疗可能具有重要意义。本文综述了AMPK的结构和功能，调控SCI的病理机制，以及基于AMPK的SCI治疗方法的研究进展，以期对SCI的相关研究和临床治疗提供新的视角和方法。

1 AMPK的结构与功能

AMPK为丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶家族的重要成员之一^[16]，是真核生物能量稳态的主要传感器和调节剂，可作为能量稳态的中枢调节剂。AMPK是一种异源三聚体复合物，其分子组成包括催化亚基 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ ，调节亚基 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ ，这些亚基可形成至少12种不同的异源三聚体组合^[17]。 α 亚基由激酶结构域(KD)、调节性自身抑制结构域(AID)和N端到C末端结构域(α -CTD)组成，其中 α -CTD富含丝氨酸/苏氨酸ST环； β 亚基则由碳水化合物结合模块(CBM)和C末端结构域(β -CTD)组成，其中 β -CTD作为支架，可将 α 亚基的 α -CTD与 γ 亚基N末端结构域(NTR)结合在一起而发挥作用； γ 亚基有4个胱硫醚 β 合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)串联重复序列和一个NTR，4个CBS结构域(CBS1-4)形成两个能够与AMP、ADP或ATP结合的Bateman结构域^[11,16,18]。AMPK的激活主要依赖于 α 亚基N末端激酶结构域中Thr172的磷酸化来实现，

可将ATP的磷酸转移到靶蛋白，其中Thr172磷酸化是AMPK激活的标志，而Ser485磷酸化可抑制Thr172的磷酸化。AMPK的主要功能是监测细胞内ATP水平的变化，并相应地调整ATP产生和利用的速率^[19-20]。ATP的合成和分解代谢是维持细胞内稳态的关键过程。研究显示，经常运动和氧化应激能够增加AMPK的激活，并影响低糖、缺氧、缺血和饥饿等条件下的ATP水平^[21](图1)。



KD. 激酶结构域；AID. 自身抑制结构域； α -CTD. α 亚基C末端结构域；CBM. 碳水化合物结合模块； β -CTD. β 亚基C末端结构域；NTD. N末端结构域；CBS1-4. 胱硫醚 β 合成酶同源四聚体

图1 AMP活化蛋白激酶(AMPK)结构图

Fig.1 The structure diagram of AMP-activated protein kinase (AMPK)

2 AMPK调控SCI的病理机制

2.1 诱导自噬

自噬指细胞的自我吞噬过程，是细胞的一种高度保守的自我保护机制，也是维持细胞正常稳态及能量代谢平衡的重要过程，可通过降解和循环利用胞内的受损细胞器及异常蛋白聚集来维持细胞内环境的稳态^[22-23]。自噬通过分解代谢，使功能失调的细胞器和蛋白被降解，从而保护细胞免受各种压力^[24]。SCI后，自噬的激活被视为一种保护性反应，有助于减少细胞死亡并促进功能恢复^[25-26]。研究发现，通过增加自噬蛋白LC3的表达，抑制自噬底物p62蛋白的活性，可有效提高自噬水平，进而改善SCI后的功能恢复^[27]。Wang等^[28]研究发现，促红细胞生成素也可通过AMPK-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖的方式增强细胞中缺氧诱导的自噬。转录因子EB(TFEB)是自噬的中枢调节因子，在各种细胞应激下，TFEB的激活会降低ATP与ADP的比率，进而触发AMPK的磷酸化；同时，AMPK的激活可调节细胞代谢，抑制细胞质中细胞生长和代谢的主要调节因子mTOR，促进TFEB核易位，从而参与自噬过程的调节^[29]。Bai等^[30]发现，调控AMPK-mTOR信号通路可促进TFEB核易位，从而促进溶酶体的生物发生并增强自噬，进而改善SCI。此外，通过激活AMPK-瞬时受体电位黏蛋白1(transient receptor

potential mucolipin 1, TRPML1)-钙调磷酸酶通路,可增强 TFEB 的活性,显著提高自噬相关基因的转录和表达水平,增强 SCI 后的自噬活性,从而促进其功能恢复^[15,31]。因此,TFEB 在 AMPK 对 SCI 的调控中发挥着重要作用。

Zhou 等^[32]发现,通过激活 AMPK-mTOR 和 AMPK-S 期激酶相关蛋白 2(S-phase kinase associated protein 2, SKP2)-辅激活蛋白关联精氨酸甲基转移酶 1(coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)信号通路,增强转录因子 E3(TFE3)的活性,可增加自噬通量,减轻 SCI 后内质网应激诱导的神经元凋亡。Xu 等^[14]报道,激活 AMPK-mTOR 和 AMPK-叉头 O 蛋白 3a(forkhead box O3a, FoxO3a)-SKP2-CARM1 信号通路可增强 TFEB 活性并促进自噬,减少细胞焦亡,抑制坏死性凋亡,促进 SCI 后的功能恢复。大量研究显示,激活 AMPK-沉默信息调节因子 1(SIRT1)信号通路可增强神经细胞的自噬流,减轻神经细胞损伤并抑制细胞凋亡,在 SCI 后发挥神经保护作用^[33-38]。此外,通过直接激活 AMPK-mTOR 信号通路可调节自噬通量,促进自噬发生并抑制细胞凋亡,改善 SCI 的功能恢复^[39-41]。总之,AMPK 信号通路在调节自噬及自噬通量中可发挥重要作用。以上发现不仅深化了人们对自噬机制的理解,更为 SCI 的治疗提供了新的思路(图 2)。

2.2 调节神经炎症 由活化的神经胶质细胞、细胞因子、趋化因子和活性氧等不同免疫成分驱动的神经营炎症,可调节中枢神经系统中神经细胞的增殖、分化及成熟;但炎症反应的失控会破坏神经元和神经胶质细胞的结构及功能,进而加重神经功能障碍^[42]。研究显示,由脊髓原发性损伤发展来的炎症级联反应贯穿于继发性损伤的整个过程,这极大限制了 SCI 后神经元的存活及轴突再生;建立有效的神经炎症抑制靶点将为脊髓功能恢复带来新的希望^[43-45]。补阳还五汤可抑制 SCI 区域糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)、白细胞介素-6(IL-6)蛋白的表达,减轻 SCI 后的炎症反应,从而促进 SCI 大鼠运动功能的恢复^[46]。研究发现,上调小胶质细胞 AMPK 信号的表达可推动小胶质细胞向 M2 型极化,从而减轻神经炎症^[47]。由此可见,上调 SCI 后 AMPK 的表达可能是抑制炎症反应进而改善脊髓神经功能的重要措施。Feng 等^[48]在脂多糖(LPS)处理的 BV2 细胞(小鼠小胶质细胞)中发现,芝麻酚能降低 M1 型小胶质细胞标志蛋白 CD86 的表达,增加 M2 型小胶质细胞标志蛋白 CD206 的表达;表明芝麻酚可通过 AMPK 通路调控 M2 极化并激活 AMPK-SIRT1 通路,抑制 NF- κ B 激活,促进 M2 表型小胶质细胞极化,减轻神经炎症,改善运动功能。Lin 等^[49]在慢病毒诱导

的外源性血红素加氧酶 1(HO-1)过表达 SCI 模型中发现,HO-1 可抑制小胶质细胞介导的炎症反应,且 AMPK 信号通路参与了 HO-1 对小胶质细胞的调节,HO-1 过表达可增加 AMPK α 的磷酸化,而 AMPK 抑制剂则抑制了 HO-1 的抗炎作用,提示 HO-1 减轻急性 SCI 后神经炎症可能是通过 AMPK 信号通路发挥作用的。在 SCI 大鼠中,拮抗 miR-451 的表达可有效增强 AMPK 活性,减轻炎症反应,抑制细胞凋亡,从而增强神经元和少突胶质细胞的存活能力及功能,促进 SCI 大鼠运动功能的恢复^[50]。上述研究结果表明,激活 AMPK 信号通路可有效抑制炎症反应,从而改善 SCI 的病理改变及临床表现(图 2)。

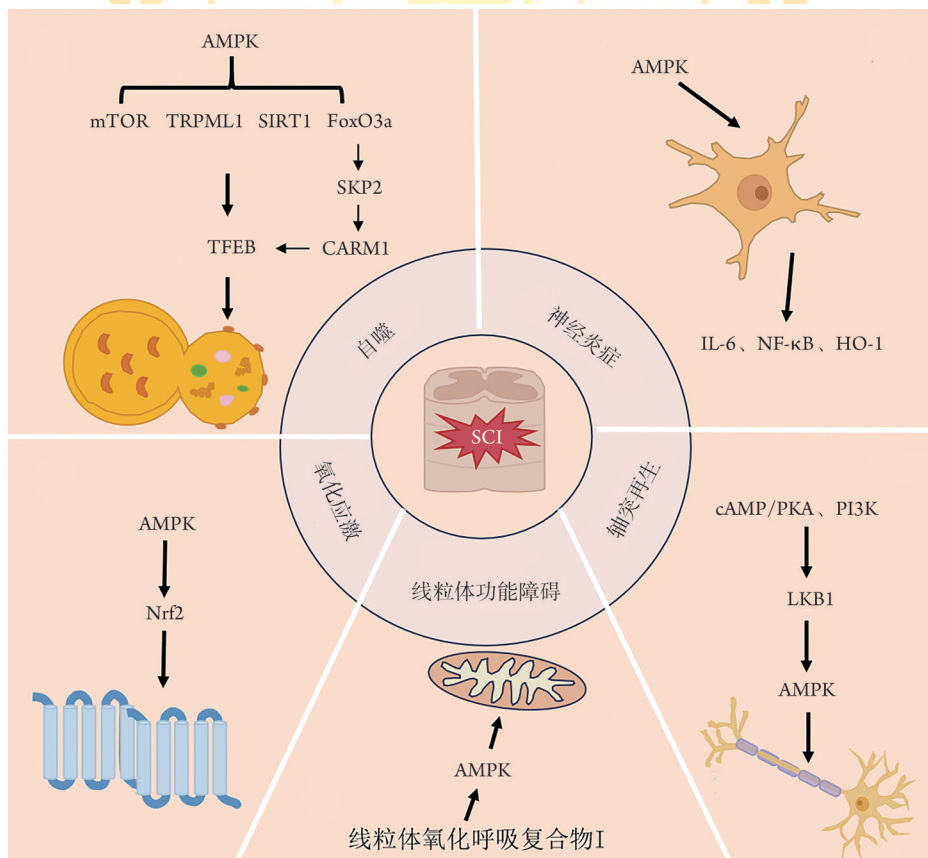
2.3 调控轴突再生 轴突再生是指在神经系统受到损伤后,神经元重新生长短小的轴突,使神经系统恢复正常功能的过程^[51]。先前学者们认为,成人中枢神经系统损伤后轴突无法再生,但近年来的研究显示并非如此,只是因为损伤后的外部不利环境因素(如瘢痕形成、生长因子缺乏等)和神经元内在调节因子的影响,轴突再生受到限制,进而使神经功能的恢复严重受阻^[52]。因此,如何打破这些限制,促进轴突再生以恢复神经元内在的信号转导对治疗 SCI 具有重要意义。有研究显示,AMPK 与 SCI 后的轴突再生具有交互作用^[53]。Ohtake 等^[53]发现,与 SCI 后轴突再生相关的内在转导通路环 AMP(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通路的下游效应分子肝激酶 B1(LKB1),能够激活 AMPK α 并增加成年小鼠皮质神经元中 NUA1 激酶的表达,这一过程通过调节轴突线粒体来控制轴突分支,进而显著增强皮质脊髓束轴突的再生能力,提示 AMPK 信号通路可能是促进 SCI 后轴突再生的新靶点。然而,另一项研究显示,背根神经节中 AMPK 与 26S 蛋白酶体及其钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α , CaMK II α)依赖性调节亚基蛋白酶体 26S 亚基 ATP 酶 5(proteasome 26S subunit ATPase 5, PSMC5)相互作用可促进 AMPK α 蛋白酶体的降解,而 AMPK α 1 缺失可促进中枢轴突损伤后多种信号通路的增强,并刺激整个 SCI 部位的轴突生长,推测 AMPK 是 SCI 后轴突生长的一种新型抑制剂,其缺失可能会促进轴突的强劲生长^[54]。上述研究提示,AMPK 信号通路在 SCI 后轴突再生中的作用较为复杂,这可能与 AMPK 干预 SCI 的时空节点有关。

2.4 抑制氧化应激 氧化应激是一种高度紊乱的代谢过程,是机体内抗氧化剂与促氧化剂失衡的结果;这一失衡会使中性粒细胞炎性浸润和蛋白酶分泌增加,被视为多种疾病发生和发展的重要因素之一^[55]。氧化应激与 SCI 密切相关。SCI 发生后病变部位会出

现缺血、缺氧和炎症，导致活性氧大量生成，进而引发严重的氧化应激，是加重脊髓继发性损伤的重要因素^[56]。因此，减轻氧化应激是治疗SCI的重要策略之一。胡椒叶提取物可抑制急性SCI大鼠的氧化应激，减轻SCI并发挥神经保护作用^[57]。Michel-Flutot等^[58]研究高位SCI大鼠模型发现，SCI后1 h内，膈运动神经元中p-AMPK和抗炎抗氧化反应的关键调节因子核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2)表达急剧下降，3 d后这两种因子的表达呈上升趋势，可能与膈运动神经元在应对氧化应激时的差异性有关，提示激活AMPK-Nrf2信号通路可改善抗氧化反应，有助于脊柱与膈肌运动神经元的连接，从而改善SCI患者的膈肌功能。综上，激活AMPK信号通路可缓解神经元氧化应激的发生，从而发挥脊髓神经保护作用(图2)。

2.5 介导线粒体功能 线粒体是主要细胞器之一，具有提供ATP和钙稳态等作用，是生物能量的来源。SCI后线粒体功能受损严重，导致能量供应不足，影

响神经细胞的存活和功能恢复；因此，线粒体功能障碍被认为是SCI后损伤加重和神经元死亡的关键因素^[59]。AMPK作为葡萄糖代谢的关键因子，与葡萄糖转运和线粒体功能密切相关，在维持能量平衡中发挥着重要作用^[60]。AMPK作为能量感受器，能够感知细胞内能量水平的变化，并通过调节能量代谢过程来维持细胞的能量稳态。AMPK激活有助于增加ATP产生并减少ATP消耗，从而恢复能量平衡^[61]。研究显示，酸枣仁汤可通过激活AMPK信号通路缓解小鼠线粒体功能障碍，提示SCI后线粒体功能下降阻碍了神经功能恢复，而AMPK激活有助于恢复线粒体功能，加强能量供应，从而促进神经元的存活和功能恢复^[62]。SCI后损伤部位神经元缺失是导致患者功能受损的关键因素，神经干细胞移植可抑制线粒体氧化呼吸复合物I，从而抑制ATP生成并激活AMPK信号通路，而激活的AMPK可促进神经干细胞的增殖、分化、成熟等神经发生进程^[63]。神经干细胞移植可能成为SCI的一种有效治疗方法(图2)。



AMPK. AMP活化蛋白激酶；SCI. 脊髓损伤；mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；TRPML1. 瞬时受体电位黏蛋白-1；SIRT1. 沉默信息调节因子1；FoxO3a. 叉头盒O蛋白3a；SKP2. S期激酶相关蛋白2；CARM1. 辅激活蛋白关联精氨酸甲基转移酶1；TFEB. 转录因子EB；IL-6. 白细胞介素-6；NF-κB. 核因子κB；HO-1. 血红素加氧酶-1；Nrf2. 核因子E2相关因子2；cAMP/PKA. 环磷酸腺苷/蛋白激酶A；PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶；LKB1. 肝激酶B1

图2 AMPK调控脊髓损伤的机制

Fig.2 Mechanism diagram of regulation of spinal cord injury by AMPK

总之, AMPK信号通路在调控自噬、神经炎症、轴突再生、氧化应激以及线粒体功能等方面发挥重要作用, 有望为SCI的治疗提供新的策略和潜在靶点。

3 基于AMPK的SCI疗法

3.1 药物治疗 药物治疗在AMPK信号通路介导的SCI修复中显示较好效果, 潜在的应用前景广阔。在SCI大鼠椎内注射新型衍生肽VD11可促进轴突再生, 减轻继发性损伤, 其机制可能与增加脊髓组织中磷酸化AMPK和蛋白激酶B(Akt)的表达有关^[64]。口服西格列汀治疗可通过刺激胰高糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R)激活AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (PGC-1 α)信号通路, 从而增强轴突的再生能力, 促进SCI大鼠运动功能的恢复^[65]。Guo等^[66]通过腹腔注射尿胰蛋白酶抑制剂乌司他汀(ULI)干预SCI, 结果显示ULI可激活AMPK信号通路, 显著上调p-AMPK的表达, 下调p-mTOR的表达, 这一过程可抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体的激活, 缓解SCI后的炎症反应, 减轻大鼠脊髓水肿和组织损伤, 促进神经元存活, 改善SCI后的神经功能。Jiang等^[67]发现, SCI后大鼠出现严重的功能障碍并伴有p-AMPK水平异常降低, 而长期鸢尾素治疗可逆转这一现象, 其作用机制可能与上调AMPK-NF- κ B信号通路活性, 进而降低IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶-2(COX-2)等炎症因子的表达有关。

Xu等^[68]报道, 采用新型AMPK激活剂OSU53治疗可减轻过氧化氢诱导的原代小鼠脊髓神经元死亡和凋亡, 而采用活性AMPK α 1持续激活AMPK, 可减轻脊髓神经元的氧化应激损伤。在SCI小鼠模型中, 浸润调节性T细胞的抗炎活性受到抑制, 而使用AMPK激动剂(AICAR)可恢复调节性T细胞的表达, 缓解炎症反应^[69]。

二甲双胍(MET)作为较常用的AMPK激动剂, 也展现出了对SCI的积极作用。研究显示, MET能够阻断中性粒细胞浸润, 抑制紧密连接蛋白的降解, 从而抑制血脊髓屏障的破坏, 促进SCI后的功能恢复^[70]。Yuan等^[71]取出脊髓中的原代神经元进行细胞培养, 结果显示, MET可通过AMPK-NLRP3信号通路抑制SCI后的神经元焦亡, 这一保护作用依赖于AMPK的激活, 进而降低NLRP3炎性小体的激活, 抑制SCI后的细胞焦亡和炎症反应, 减轻SCI后的组织损伤。此外, MET可通过AMPK-STAT3信号通路抑制A1型星形胶质细胞的反应性, 促进SCI后的功

能恢复^[72-73]。

另外, Zhang等^[74]通过构建脊髓挫伤大鼠模型, 发现利拉鲁肽可使自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链3B(LC3B)、Beclin1表达增加, p62表达降低, 激活自噬反应, 同时激活AMPK, 而使用AMPK抑制剂可逆转这一作用, 提示激活AMPK-FOXO3信号通路可调控自噬反应, 减小脊髓坏死面积并增加前角运动神经元的数量, 促进SCI后神经功能的恢复。SCI后神经元的葡萄糖转运、线粒体生物合成及膜电位降低, 活性氧积累, 氧化应激加重。锌干预治疗SCI可改善小鼠运动功能, 其机制是激活AMPK通路, 进而强化神经元葡萄糖转运功能, 促进线粒体合成并增加线粒体膜电位, 最终减轻SCI后的氧化应激反应, 而使用AMPK抑制剂可逆转锌的这一有益效果^[60]。综上, 部分候选药物在SCI治疗中展现出了积极效果, 主要机制是激活AMPK及相关信号通路, 减轻SCI后的继发性损伤, 促进SCI后的神经功能恢复。

3.2 中医药治疗 部分中药的活性成分可通过促进神经再生、改善局部微循环、抗炎抗氧化和整体调理等机制, 减轻SCI的严重程度并促进神经功能恢复。红景天苷(Sal)是中药红景天的一种活性成分, 具有广泛的药理作用和临床应用价值。Wang等^[75]在SCI大鼠腹腔注射Sal, 结合体外实验发现Sal可抑制神经元凋亡, 改善SCI后的运动功能恢复, 这可能是通过上调AMPK-mTOR通路活性, 激活自噬通量并调节小胶质细胞M2型极化来实现的。白桦脂酸(BA)是一种五环三萜类中药活性成分, 为白头翁中的主要活性成分之一。Wu等^[13]将BA水溶液腹腔注射至SCI小鼠, Western blotting、免疫荧光染色等检测结果显示其可促进AMPK磷酸化并抑制mTOR磷酸化, 同时增加TFEB的表达, 而AMPK抑制剂(化合物C)可抑制AMPK-mTOR-TFEB信号通路, 导致BA对自噬、线粒体自噬和焦亡的影响减弱。白藜芦醇是一种天然酚类化合物, 为中草药藜芦、虎杖等的有效成分, 具有神经保护作用。Meng等^[36]在SCI模型大鼠腹膜内注射白藜芦醇, 结果显示其可通过激活SCI后AMPK-mTOR通路介导的自噬, 促进运动功能恢复并抑制神经炎症。此外, 针灸也可通过介导AMPK信号通路来促进SCI的恢复, 且对其并发症神经源性尿潴留也有显著的治疗效果^[76]。

3.3 组织工程技术 有研究显示, 组织工程技术可在SCI后AMPK信号通路的调控中发挥作用^[77-79]。Zhang等^[77]在小鼠脊髓挫伤模型中发现, miR-299a-5p可通过下调炎性小体激活因子PH结构域富含亮氨酸重复序列蛋白磷酸酶1(PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase 1, PHLPP1)激活AMPK, 进而抑制SCI诱导的炎症和NLRP3炎性小体, 减轻神经炎

症,发挥神经保护作用。研究显示,施万细胞产生的外泌体可通过 AMPK 信号通路介导的线粒体自噬清除受损的线粒体,在 SCI 后发挥关键作用;这一机制有助于缓解线粒体功能障碍和坏死性凋亡,进而减轻氧化应激和炎症反应,维持线粒体质量和功能平衡,有效缓解 SCI 后的神经元死亡^[78]。Li 等^[79]通过动物实验及细胞培养观察微电场刺激的人脐带间充质干细胞衍生的小细胞外囊泡(EF-sEV)在 SCI 治疗中的作用,结果显示,EF-sEV 中的长链非编码 RNA Malat1 可通过海绵效应抑制 miRNA-22-3p 的功能,进而解除对 SIRT1 的抑制;这一系列的分子交互作用最终导致 AMPK 的磷酸化水平上升,而磷酸化的 AMPK 可进一步调节细胞内的信号通路,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而减少细胞凋亡,并促进 SCI 后运动功能的恢复。Qu 等^[80]发现,miRNA-9 过表达可促进 AMPK 信号通路的激活,从而诱导成骨细胞分化和血管生成,改善 SCI 的神经功能恢复,提示 miRNA-9 调控 AMPK 对改善 SCI 有重要作用。AMPK 与 miRNA 的关系已在脓毒症大鼠模型中得到

证实^[81-82],但在 SCI 中这仍是一个新兴领域。未来可进一步探索其他 miRNA 是否也通过 AMPK 信号通路来调节 SCI。Dao 等^[83]在 SCI 小鼠模型中进行了 G 蛋白信号转导 6(RGS6)慢病毒载体实验,结果显示,SCI 后 RGS6 表达升高会导致 AMPK 通路失活,进一步加剧 SCI 小鼠的氧化应激,敲低 RGS6 则可成功激活 AMPK 信号通路,抑制 SCI 小鼠的氧化应激,进而改善 SCI 后神经功能的恢复。光生物调节可通过 AMPK-PGC-1 α -线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)通路增加线粒体的生物能量,发挥神经保护作用,激活 AMPK 通路后线粒体生物能量相关因子 PGC-1 α 、核呼吸因子 1(Nrf1)、SIRT1 和 TFAM 的表达上调,这一变化可缓解线粒体相关的神经元凋亡,恢复线粒体呼吸链复合物的活性,增加 ATP 生成,进而增加线粒体生物能量,这一系列改变可最大限度地减轻和逆转 SCI 后的继发性损伤,促进运动功能的恢复^[84]。随着该领域相关机制研究的逐步深入,有望开发新的 SCI 治疗方法,促进患者预后和生活质量的改善(表 1)。

表 1 基于 AMPK 信号通路的 SCI 疗法及其作用机制

Tab.1 SCI therapy based on AMPK signaling pathway and its mechanism

第一作者	发表年份	疗法	研究类型	干预方式	相关分子机制	生物学效应
Li 等 ^[64]	2023	药物	动物实验、细胞实验	椎内注射新型多肽 VD11	p-AMPK \uparrow 、p-Akt \uparrow	促进 SCI 大鼠运动功能恢复,减轻病理损伤,促进轴突再生
Han 等 ^[65]	2020	药物	动物实验、细胞实验	口服西格列汀	AMPK \uparrow 、PGC-1 α \uparrow 、LKB1 \uparrow	激活 AMPK,促进 SCI 轴突再生
Guo 等 ^[66]	2022	药物	动物实验、细胞实验	腹腔注射乌司他汀	p-AMPK \uparrow 、p-mTOR \downarrow 、NF- κ B \downarrow 、NLRP3 \downarrow	激活 AMPK-NLRP3 信号通路,减轻 SCI
Jiang 等 ^[67]	2020	药物	动物实验、细胞实验	静脉注射鸢尾素	AMPK \uparrow 、NF- κ B \uparrow 、IL-1 β \downarrow 、IL-6 \downarrow 、TNF- α \downarrow 、iNOS \downarrow 、COX-2 \downarrow	通过激活 AMPK-NF- κ B 通路预防 SCI 大鼠的运动功能障碍
Xu 等 ^[68]	2017	药物	细胞实验	使用 OSU53 预处理	AMPK \uparrow 、H ₂ O ₂ \downarrow 、NADPH \uparrow 、血红素加氧酶-1 mRNA \uparrow	激活 AMPK 可保护脊髓神经元免受氧化应激
Lin 等 ^[69]	2019	药物	动物实验、细胞实验	AMPK 激活剂 AICAR 处理 LS4 转导的 nTreg 细胞	IL-10 \downarrow 、IL-17A \downarrow	恢复调节性 T 细胞的表达,减轻炎症反应
Zhang 等 ^[70]	2017	药物	动物实验、细胞实验	腹膜内注射二甲双胍溶液	MPO \downarrow 、ICAM-1 \downarrow 、MMP-9 \downarrow	改善 SCI 后血脊髓屏障,促进功能恢复
Yuan 等 ^[71]	2022	药物	动物实验、细胞实验	二甲双胍处理神经元细胞	p-AMPK \uparrow 、IL-1 β \downarrow 、IL-6 \downarrow 、TNF- α \downarrow	通过激活 AMPK-NLRP3 炎症小体通路预防 SCI 和细胞焦亡
林海旭等 ^[72]	2023	药物	细胞实验	二甲双胍处理神经元细胞	p-AMPK \uparrow 、STAT3 \downarrow 、C3 \downarrow	通过激活 AMPK-STAT3 信号通路抑制星形胶质细胞的反应性
Zhang 等 ^[73]	2020	药物	动物实验	皮下注射利拉鲁肽	p-AMPK \uparrow 、p-FOXO3 \uparrow 、LC3B-II/LC3B-I \uparrow 、Beclin-1 \uparrow 、p62 \downarrow	激活 AMPK-FOXO3 信号通路调节自噬,促进 SCI 后运动功能的恢复
Wang 等 ^[74]	2017	中医药	动物实验、细胞实验	腹腔注射红景天苷	p-AMPK \uparrow 、p-mTOR \uparrow 、p-p70s6k \downarrow 、M1 \downarrow 、M2 \uparrow	减轻神经炎症,改善 SCI 后的运动功能
Wu 等 ^[13]	2021	中医药	动物实验	腹腔注射白桦脂酸	p-AMPK \uparrow 、TFEB \uparrow 、p-mTOR \downarrow 、ASC \downarrow 、Caspase-1 \downarrow 、GSDMD \downarrow 、IL-1 β \downarrow 、IL-18 \downarrow 、NLRP3 \downarrow	通过 AMPK-mTOR-TFEB 信号通路增强自噬,抑制损伤脊髓中的细胞焦亡

(续表)

第一作者	发表年份	疗法	研究类型	干预方式	相关分子机制	生物学效应
Meng等 ^[36]	2018	中医药	动物实验	腹膜内注射白藜芦醇	p-AMPK ↑、Beclin-1 ↑、LC3-II/LC3-I ↑、p-mTOR ↓	改善SCI诱导后的运动功能，减轻神经炎症
李正飞等 ^[76]	2022	中医药	动物实验	电针次髂、中极、三阴交	p-AMPK ↑、LC3II ↑、Beclin1 ↑、p-mTOR ↓	通过AMPK-mTOR通路激活自噬，减轻SCI导致的神经源性尿滞留
Dao等 ^[83]	2022	组织工程技术	动物实验	喙部和尾部部位注射慢病毒RGS6	Caspase-1 ↓ IL-1β ↓、IL-18 ↓	恢复AMPK通路活性，减轻SCI小鼠的氧化应激和炎症反应
Zhu等 ^[84]	2022	组织工程技术	动物实验	光生物调节	PGC-1α ↑、Nrf1 ↑、Sirt1 ↑、TFAM ↑	通过AMPK-PGC-1α-TFAM通路恢复神经元线粒体生物能量水平，促进SCI后的修复

p-AMPK. 磷酸化的AMPK; p-Akt. 磷酸化的蛋白激酶B; PGC-1α. 过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α; LKB1. 肝激酶B1; p-mTOR. 磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; NF-κB. 核因子κB; NLRP3. NOD样受体蛋白3; IL. 白细胞介素; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; COX-2. 环氧化酶-2; H₂O₂. 过氧化氢; NADPH. 还原型辅酶II; MPO. 髓过氧化物酶; ICAM-1. 细胞间黏附分子-1; MMP-9. 基质金属蛋白酶9; STAT3. 信号转导和转录激活因子3; C3. 补体C3; p-FOXO3. 磷酸化的叉头框蛋白O3; LC3B-II/LC3B-I. 微管相关蛋白轻链3B型II/I; p62. 自噬相关SQSTM1蛋白; p-p70s6k. 磷酸化的p70核糖体蛋白S6激酶; M1. M1型巨噬细胞; M2. M2型巨噬细胞; TFEB. 转录因子EB; ASC. 凋亡相关斑点样蛋白; Caspase-1. 胱天蛋白酶-1; GSDMD. 细胞死亡调节蛋白家族; Nrf1. 核呼吸因子1; Sirt1. 沉默信息转录激活因子1; TFAM. 线粒体转录因子A; “↑”表示上升或改善; “↓”表示下降或抑制

4 总结与展望

AMPK处于SCI后主要能量稳态的多种调节机制的十字路口。尽管部分研究结果对AMPK在SCI中的保护作用提出了质疑，甚至有学者认为激活AMPK可能加重SCI损伤，但多数研究仍支持AMPK可作为SCI的保护分子。然而，目前对AMPK信号通路在SCI治疗中的应用仍局限于基础研究，如细胞和动物实验，尚待临床转化。因此需要更多的临床研究来进一步阐明AMPK在SCI中的作用。同时，除了AMPK信号通路，其他信号通路也在SCI中发挥着重要作用，而这些通路与AMPK之间的交互作用尚未得到充分验证。因此，需要进一步探索AMPK信号在SCI中的作用机制，以期为SCI的临床前和治疗研究提供新的思路及方法。

spinal cord neurons from apoptosis, oxidative injury and mitochondrial structure damages[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 176-190.

[7] Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218: 15-54.

[8] Krause JS. Risk for subsequent injuries after spinal cord injury: a 10-year longitudinal analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(11): 1741-1746.

[9] Liu Z, Yang Y, He L, et al. High-dose methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury: A meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 93(9): e841-e850.

[10] 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.

[11] Afinanisa Q, Cho MK, Seong HA. AMPK Localization: a key to differential energy regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10921.

[12] 潘小丽. 电针对功能性消化不良大鼠Cajal间质细胞的影响及机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.

[13] Wu C, Chen H, Zhuang R, et al. Betulinic acid inhibits pyroptosis in spinal cord injury by augmenting autophagy via the AMPK-mTOR-TFEB signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 1138-1152.

[14] Xu Y, Geng Y, Wang H, et al. Cyclic helix B peptide alleviates proinflammatory cell death and improves functional recovery after traumatic spinal cord injury[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102767.

[15] Zhang H, Ni W, Yu G, et al. 3,4-Dimethoxychalcone, a caloric restriction mimetic, enhances TFEB-mediated autophagy and alleviates pyroptosis and necroptosis after spinal cord injury[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 810-832.

[16] Yan Y, Zhou XE, Xu HE, et al. Structure and physiological regulation of AMPK[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3534.

[17] Hardie DG. AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 939-952.

[18] Trefts E, Shaw RJ. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3677-3690.

[19] Carling D, Thornton C, Woods A, et al. AMP-activated protein

【参考文献】

[1] De Freria CM, Van Niekerk E, Blesch A, et al. Neural stem cells: promoting axonal regeneration and spinal cord connectivity[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3296.

[2] Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425-441.

[3] 刘冬, 朱志杰, 张昭, 等. 脊髓损伤中坏死性凋亡关键基因的筛选与验证[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 905-913.

[4] New PW, Sundararajan V. Incidence of non-traumatic spinal cord injury in Victoria, Australia: a population-based study and literature review[J]. *Spinal Cord*, 2008, 46(6): 406-411.

[5] Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies[J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(10): 1125-1137.

[6] Chen X, Cui J, Zhai X, et al. Inhalation of hydrogen of different concentrations ameliorates spinal cord injury in mice by protecting

- kinase: new regulation, new roles? [J]. *Biochem J*, 2012, 445(1): 11-27.
- [20] Hardie DG, Schaffer BE, Brunet A. AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 190-201.
- [21] Ke R, Xu Q, Li C, *et al.* Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4): 384-392.
- [22] 徐伟龙, 赵岩. 脊髓损伤中的自噬及相关研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2019, 29(4): 376-381.
- [23] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [24] Kraft C, Martens S. Mechanisms and regulation of autophagosome formation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(4): 496-501.
- [25] Wu C, Xu H, Li J, *et al.* Baicalein attenuates pyroptosis and endoplasmic reticulum stress following spinal cord ischemia-reperfusion injury *via* autophagy enhancement[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1076.
- [26] Hu J, Han H, Cao P, *et al.* Resveratrol improves neuron protection and functional recovery through enhancement of autophagy after spinal cord injury in mice[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4607-4616.
- [27] 张稳稳, 徐梦如, 田园, 等. 木犀草素改善脊髓损伤大鼠血清诱导的心肌细胞死亡[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(1): 1-6.
- [28] Wang P, Xie ZD, Xie CN, *et al.* AMP-activated protein kinase-dependent induction of autophagy by erythropoietin protects against spinal cord injury in rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1185-1195.
- [29] Young NP, Kamireddy A, Van Nostrand JL, *et al.* AMPK governs lineage specification through Tfeb-dependent regulation of lysosomes[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(5): 535-552.
- [30] Bai L, Mei X, Wang Y, *et al.* The role of netrin-1 in improving functional recovery through autophagy stimulation following spinal cord injury in rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 350.
- [31] Xu Y, Hu X, Li F, *et al.* GDF-11 protects the traumatically injured spinal cord by suppressing pyroptosis and necroptosis *via* TFE3-mediated autophagy augmentation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8186877.
- [32] Zhou K, Zheng Z, Li Y, *et al.* TFE3, a potential therapeutic target for spinal cord injury *via* augmenting autophagy flux and alleviating ER stress[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9280-9302.
- [33] Gao K, Niu J, Dang X. Neuroprotection of melatonin on spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis *via* SIRT1/AMPK signaling pathway[J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(10): 2059-2069.
- [34] Rong W, Li H, Yang H, *et al.* Ezetimibe attenuates functional impairment *via* inhibition of oxidative stress and inflammation in traumatic spinal cord injury[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(6): 175-180.
- [35] Li J, Cao Y, Li LN, *et al.* Neuroprotective effects of oxymatrine *via* triggering autophagy and inhibiting apoptosis following spinal cord injury in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4450-4471.
- [36] Meng HY, Shao DC, Li H, *et al.* Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2237-2244.
- [37] 闫鹏. AMPK-SIRT1 信号通路在脊髓损伤后神经细胞自噬和细胞凋亡调节中的作用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [38] Yan P, Bai L, Lu W, *et al.* Regulation of autophagy by AMP-activated protein kinase/sirtuin 1 pathway reduces spinal cord neurons damage[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(9): 1029-1036.
- [39] Lin S, Tian H, Lin J, *et al.* Zinc promotes autophagy and inhibits apoptosis through AMPK/mTOR signaling pathway after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 736: 135263.
- [40] Zhang D, Xuan J, Zheng BB, *et al.* Metformin improves functional recovery after spinal cord injury *via* autophagy flux stimulation[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3327-3341.
- [41] Bai L, Mei X, Shen Z, *et al.* Netrin-1 improves functional recovery through autophagy regulation by activating the AMPK/mTOR signaling pathway in rats with spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42288.
- [42] Amanollahi M, Jameie M, Heidari A, *et al.* The dialogue between neuroinflammation and adult neurogenesis: mechanisms involved and alterations in neurological diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(2): 923-959.
- [43] 李晓宁, 田秀燕, 唐祎周. 夹脊电针对急性脊髓损伤大鼠炎症因子表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(3): 50-55.
- [44] Popovich PG, Stokes BT, Whitacre CC. Concept of autoimmunity following spinal cord injury: possible roles for T lymphocytes in the traumatized central nervous system[J]. *J Neurosci Res*, 1996, 45(4): 349-363.
- [45] Silva NA, Sousa N, Reis RL, *et al.* From basics to clinical: a comprehensive review on spinal cord injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 25-57.
- [46] 李旭, 杨阳. 补阳还五汤对脊髓损伤大鼠脊髓功能修复及 gp130、IL-6 的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(10): 2350-2353.
- [47] He H, Zhou Y, Zhou Y, *et al.* Dexmedetomidine mitigates microglia-mediated neuroinflammation through upregulation of programmed cell death protein 1 in a rat spinal cord injury model[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(21): 2591-2603.
- [48] Feng X, Chen X, Zaeem M, *et al.* Sesamol attenuates neuroinflammation by regulating the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway after spinal cord injury in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8010670.
- [49] Lin W, Chen W, Liu K, *et al.* Mitigation of microglia-mediated acute neuroinflammation and tissue damage by heme oxygenase 1 in a rat spinal cord injury model[J]. *Neuroscience*, 2021, 457: 27-40.
- [50] 陈紫薇. 探究 miR-451 在大鼠脊髓损伤中的作用及潜在机制[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [51] Liu X, Zhao Y, Zou W. Molecular mechanisms of neurite regeneration and repair: insights from *C. elegans* and *Drosophila*[J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 12.
- [52] Zheng B, Tuszynski MH. Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(6): 396-413.
- [53] Ohtake Y, Sami A, Jiang X, *et al.* Promoting axon regeneration in adult CNS by targeting liver kinase B1[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(1): 102-117.
- [54] Kong G, Zhou L, Serger E, *et al.* AMPK controls the axonal regenerative ability of dorsal root ganglia sensory neurons after spinal cord injury[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(9): 918-933.
- [55] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine

- [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 180-183.
- [56] 史凡凡, 赵继荣, 蒋鹏, 等. 姜黄素改善脊髓损伤作用机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(12): 192-197.
- [57] 成建平, 李华, 李雄杰. 胡椒叶提取物干预可减轻急性脊髓损伤模型大鼠的氧化应激及炎症反应[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(31): 5010-5016.
- [58] Michel-Flutot P, Efthimiadi L, Djerbal L, et al. AMPK-Nrf2 signaling pathway in phrenic motoneurons following cervical spinal cord injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1665.
- [59] Rabchevsky AG, Michael FM, Patel SP. Mitochondria focused neurotherapeutics for spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2020, 330: 113332.
- [60] 胡恒硕. 锌离子通过 AMPK 通路调节脊髓损伤后脊髓和神经元糖代谢促进功能恢复[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022.
- [61] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [62] Hu J, Lang Y, Cao Y, et al. The neuroprotective effect of tetramethylpyrazine against contusive spinal cord injury by activating PGC-1 α in rats[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(7): 1393-1401.
- [63] 丁汉. 二甲双胍促进神经干细胞增殖、分化、成熟的实验研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [64] Li SS, Zhang BY, Yin SG, et al. A new peptide, VD11, promotes structural and functional recovery after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2260-2267.
- [65] Han W, Li Y, Cheng J, et al. Sitagliptin improves functional recovery via GLP-1R-induced anti-apoptosis and facilitation of axonal regeneration after spinal cord injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8687-8702.
- [66] Guo R, Gao S, Feng Y, et al. Ulinastatin attenuates spinal cord injury by targeting AMPK/NLRP3 signaling pathway[J]. *J Chem Neuroanat*, 2022, 125: 102145.
- [67] Jiang X, Shen Z, Chen J, et al. Irisin protects against motor dysfunction of rats with spinal cord injury via adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase-nuclear factor kappa-B pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582484.
- [68] Xu J, Wu L, Zhang Y, et al. Activation of AMPK by OSU53 protects spinal cord neurons from oxidative stress[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112477-112486.
- [69] Lin W, Chen W, Liu W, et al. Sirtuin4 suppresses the anti-neuroinflammatory activity of infiltrating regulatory T cells in the traumatically injured spinal cord[J]. *Immunology*, 2019, 158(4): 362-374.
- [70] Zhang D, Tang Q, Zheng G, et al. Metformin ameliorates BSCB disruption by inhibiting neutrophil infiltration and MMP-9 expression but not direct TJ proteins expression regulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3322-3336.
- [71] Yuan Y, Fan X, Guo Z, et al. Metformin protects against spinal cord injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Anal Cell Pathol*, 2022, 2022: 3634908.
- [72] 刘太聪, 张海鸿. A1/A2 反应性星形胶质细胞活化在脊髓损伤中的作用及其机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(6): 723-728.
- [73] 林海旭, 管徒晨, 巫荣华. 二甲双胍通过 AMPK/STAT3 信号通路抑制星形胶质细胞的反应性[J]. *西部医学*, 2023, 35(6): 805-811.
- [74] Zhang D, Yu D, Mei X, et al. Liraglutide provides neuroprotection by regulating autophagy through the AMPK-FOXO3 signaling pathway in a spinal contusion injury rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 720: 134747.
- [75] Wang C, Wang Q, Lou Y, et al. Salidroside attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through microglia polarization regulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1148-1166.
- [76] 李正飞, 张任, 赵国瑞, 等. 电针通过增强 AMPK/mTOR 通路介导的自噬治疗神经源性尿潴留[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(4): 488-496.
- [77] Zhang ZZ, Xian SY, Bao C, et al. MicroRNA-299a-5p protects against spinal cord injury through activating AMPK pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8659587.
- [78] Xu B, Zhou Z, Fang J, et al. Exosomes derived from schwann cells alleviate mitochondrial dysfunction and necroptosis after spinal cord injury via AMPK signaling pathway-mediated mitophagy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 208: 319-333.
- [79] Li K, Liu Z, Wu P, et al. Micro electrical fields induced MSC-sEVs attenuate neuronal cell apoptosis by activating autophagy via lncRNA MALAT1/miR-22-3p/SIRT1/AMPK axis in spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 451.
- [80] Qu J, Lu D, Guo H, et al. MicroRNA-9 regulates osteoblast differentiation and angiogenesis via the AMPK signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1-2): 23-33.
- [81] 邓雍, 马涛, 张宁. 微小 RNA-451a 通过巨噬细胞迁移抑制因子/腺苷酸激活蛋白激酶信号通路改善脓毒症大鼠肺损伤的作用机制研究[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(11): 770-774.
- [82] Qi Z, Liu R, Ju H, et al. MicroRNA-130b-3p attenuates septic cardiomyopathy by regulating the AMPK/mTOR signaling pathways and directly targeting ACSL4 against ferroptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(13): 4223-4241.
- [83] Dao W, Xiao Z, Yang W, et al. RGS6 drives spinal cord injury by inhibiting AMPK pathway in mice[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4535652.
- [84] Zhu Z, Wang X, Song Z, et al. Photobiomodulation promotes repair following spinal cord injury by restoring neuronal mitochondrial bioenergetics via AMPK/PGC-1 α /TFAM pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 991421.

(责任编辑: 蒋铭敏)