

文章编号 1006-8147(2021)03-0239-04

论著

棕榈酸诱发的肝细胞脂质沉积和炎症机制中 AMPK α 2 的作用研究

郭蓓, 牛文彦

(天津医科大学基础医学院免疫学系, 天津 300070; 天津医科大学朱宪彝纪念医院检验科, 天津 300134)

摘要 目的:探讨 AMP 活化蛋白激酶(AMPK) α 2 在棕榈酸(PA)诱发的肝细胞脂质沉积和脂多糖(LPS)诱导的炎症中的作用和机制。方法:分离小鼠原代肝细胞,将一部分细胞分为非特异性小干扰 RNA(siRNA)对照组(siNR)和敲除 AMPK α 2(siAMPK α 2)组,每组细胞再分别用 10%牛血清白蛋白(BSA)、200 μ mol/L PA、磷酸盐缓冲液(PBS)、10 μ g/mL LPS 孵育 16 h 或 6 h。油红 O 染色检测细胞中的脂质,Western 印迹检测核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶(IKK)和激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化。将另一部分肝细胞分为转染对照腺病毒组(Ad-GPF)和 AMPK α 2 腺病毒组(Ad-AMPK α 2),每组再分别用 10% BSA、200 μ mol/L PA、PBS、10 μ g/mL LPS 孵育 16 h 或 6 h,Western 印迹检测 JNK 和 IKK α / β 的磷酸化。结果:与对照组相比,siAMPK α 2 组 PA 诱导的细胞内脂质积累增加($t=2.133, P<0.05$),PA 和 LPS 磷酸化 JNK($1.51\pm0.08, t=2.701, P<0.05$)和 IKK α / β ($1.35\pm0.03, t=1.657, P<0.05$)的作用加强,而 AMPK α 2 腺病毒组 PA 和 LPS 升高 JNK 和 IKK α / β 磷酸化的作用显著受抑制。结论:AMPK α 2 可能通过抑制 JNK 及核因子- κ B 信号通路,改善 PA 诱导的肝细胞脂质沉积以及和 PA 和 LPS 诱导的肝细胞炎症。

关键词 原代肝细胞;AMPK α 2;脂质沉积;炎症

中图分类号 R392.6

文献标志码 A

Research the role of AMPK α 2 in palmitic acid-induced lipid deposition and inflammation in hepatocyte

GUO Bei, NIU Wen-yan

(Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; Department of Clinical Laboratory, Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To investigate the role and mechanism of AMP-activated kinase(AMPK) α 2 in palmitic acid-induced lipid deposition and lipopolysaccharide(LPS) induced inflammation in hepatocytes. **Methods:** Primary mouse hepatocytes were isolated and divided into non-specific small interfering RNA(siRNA) control group(siNR) and AMPK α 2 knock down group(siAMPK α 2). The hepatocytes were incubated with 10% bovine serum albumin(BSA), 200 μ mol/L palmitic acid, PBS, 10 μ g/mL LPS for 16 h or 6 h to induce lipid deposition. The lipid in cells were detected by oil red O staining, and the phosphorylation of IKK and JNK were detected by Western blotting. Another part of hepatocytes were divided into control adenovirus group(Ad-GPF) and AMPK α 2 adenovirus group(Ad-AMPK α 2), and each group was incubated with 10% BSA, 200 μ mol/L PA, PBS and 10 μ g/mL LPS for 16 h or 6 h respectively. The phosphorylation of JNK and IKK α / β were detected by Western blotting. **Results:** Compared with the control group, in siAMPK α 2 group PA induced intracellular lipid accumulation was increased($t=2.133, P<0.05$), the phosphorylation of JNK($1.51\pm0.08, t=2.701, P<0.05$) and IKK α / β ($1.35\pm0.03, t=1.657, P<0.05$) by PA and LPS were enhanced, while the increased phosphorylation of JNK and IKK α / β by PA and LPS was significantly inhibited in AMPK α 2 adenovirus group. **Conclusion:** AMPK α 2 may improve PA induced lipid deposition as well as PA and LPS induced inflammation in hepatocytes by inhibiting JNK and NF- κ B signaling pathway.

Key words primary hepatocytes; AMPK α 2; lipid deposition; inflammation

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是导致肝硬化的重要原因,主要与肥胖和 2 型糖尿病有关^[1]。NAFLD 的进展与炎症有关,与炎症有关的一些分子是核因子(NF)- κ B 的靶点或激活剂^[2]。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是一种异质三聚体复合物,包括催化 α 亚基(α 1、 α 2)、调节亚基 β (β 1、 β 2)和腺苷核苷酸感应 γ 亚基(γ 1、 γ 2、 γ 3)^[3]。在骨骼肌中 AMPK 介导丙酮酸脱氢酶抑制葡萄糖氧化,促进游离脂肪酸摄取的同

时,也使骨骼肌吸收的葡萄糖直接用于糖原合成^[4]。另有报道,AMPK 活化可保护心脏免受缺血性损伤,这些心脏保护作用源于 AMPK 具有改善葡萄糖和脂肪酸代谢的能力^[5]。

AMPK 信号不仅调控能量代谢,还可抑制 NF- κ B 信号通路和炎症^[6]。有报道显示,当 AMPK 被其激活剂 AICAR 或 A769662 激活时,脂肪细胞中肿瘤坏死因子(TNF)- α 诱导的 NF- κ B 信号通路下调;过表达 AMPK α 1 可降低主动脉内皮细胞中 NF- κ B 信号转导^[6-7];AMPK α 2 基因敲除小鼠主动脉内皮细胞的

作者简介 郭蓓(1977-),女,主管技师,硕士在读,研究方向:内分泌免疫学;通信作者:牛文彦, E-mail:wyniu@163.com。

NF- κ B 信号明显激活^[8]。AMPK 还可通过内皮细胞中的过氧化氢,抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)^[9]。二甲双胍作为 AMPK 激动剂用于糖尿病的治疗,还可通过调节 JNK 信号通路,保护心肌细胞免受高糖和缺氧/复氧诱导的损伤^[10]。而给予 AMPK 抑制剂或小干扰 RNA 敲降 AMPK 可显著上调 JNK 信号,进而加剧炎症。然而,AMPK α 2 在肝细胞脂质沉积和炎症中的作用尚未完全阐明,本研究探讨 AMPK α 2 对棕榈酸诱导的脂质沉积以及棕榈酸和脂多糖激活肝细胞炎性分子的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料 棕榈酸(LPS)、油红 O 染料和转染试剂 Lipo2000(美国 SIGMA 公司),牛血清白蛋白(中国鼎国生物技术有限公司),RPMI 1640 培养基(美国 GIBCO 公司),胎牛血清(中国鼎国生物技术有限公司),抗磷酸化 JNK 抗体、抗磷酸化 IKK α / β 抗体(美国 CST 公司),抗 β -actin 抗体(中国 Absin 公司),抗 Actinin-1 抗体(中国 Absin 公司),耦联辣根多氧化物酶(HRP)的山羊抗兔抗体(美国 Jackson Immuno Research 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 原代肝细胞分离与提取 麻醉 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,快速灌注肝素,剪开门静脉后,4 min 注射溶液 I (Krebs 溶液+0.1 mmol/L EGTA)、溶液 II (Krebs 溶液+2.74 mmol/L CaCl₂+0.05%胶原蛋白)。快速摘取肝脏,去除胆囊,预冷 RPMI 1640 培养基冲洗肝脏并过 400 筛网,收集细胞至 50 mL 离心管中,50 \times g 转速 4 $^{\circ}$ C 离心 2 min,重复上述步骤两次,并将细胞重新悬浮于含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中贴壁培养 6 h 后,换液处理,用于后续实验。

1.2.2 小干扰 RNA 或腺病毒过表达处理原代肝细胞 分离原代肝细胞后,以 1.5×10^6 /mL 的密度接种于 6 孔板中,过夜培养。以脂质体 Lipo2000 作为转染试剂,转染小干扰 siRNA,敲除 AMPK α 2,转染非特异性 siRNA 为对照组(siNR),转染 siAMPK α 2 为 siAMPK α 2 组,4 h 后换液,24 h 后用于实验。腺病毒转染过表达 AMPK α 2,转染编码绿色荧光蛋白(Ad-GFP)的腺病毒为对照,转染可过表达 AMPK α 2 的腺病毒(Ad- α 2)为处理组,24 h 后用于后续处理。

上述各组细胞分别用 10%牛血清白蛋白(BSA)、200 μ mol/L PA、磷酸盐缓冲液(PBS)、10 mg/mL LPS 孵育,16 h 或 6 h 后用于实验。

1.2.3 油红 O 染色 细胞处理完毕后,用冷 PBS 冲洗 2 次,弃去废液,用 4%多聚甲醛固定 15 min,60%油红 O 工作液避光染色 30 min,PBS 冲洗后,苏木素

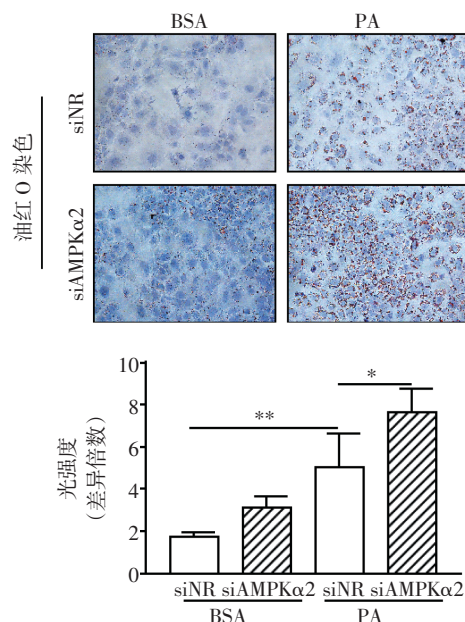
染色,水溶性封片剂封片,立即在显微镜下拍照。

1.2.4 Western 印迹 配置细胞裂解液,提取细胞全蛋白,用 10%或 12% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转到 PVDF 膜上,BSA 封闭 2 h,分别用抗磷酸化 JNK 抗体、抗磷酸化 IKK α / β 抗体、抗 Actinin-1 抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。二抗使用耦联 HRP 的山羊抗兔 IgG 孵育 2 h,ECL 显色后曝光,Image J 进行定量分析。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism6 统计软件进行统计学分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 敲除 AMPK α 2 对原代肝细胞脂质沉积的影响 按照实验方法处理细胞,油红 O 染色发现,BSA 孵育条件下,siAMPK α 2 组红色脂滴堆积较 siNR 组明显,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。PA 孵育条件下,siAMPK α 2 组脂滴堆积显著高于 siNR 组($t = 2.133$, $P < 0.05$)。此外,PA 孵育的 siNR 组和 siAMPK α 2 组的脂滴堆积分别高于 BSA 孵育的 siNR 组($t = 3.347$, $P < 0.01$)和 siAMPK α 2 组($t = 2.026$, $P < 0.05$),见图 1。



注:BSA:牛血清白蛋白;PA:棕榈酸;AMPK:AMP活化蛋白激酶;与 BSA 或 PA 处理条件下 siNR 组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

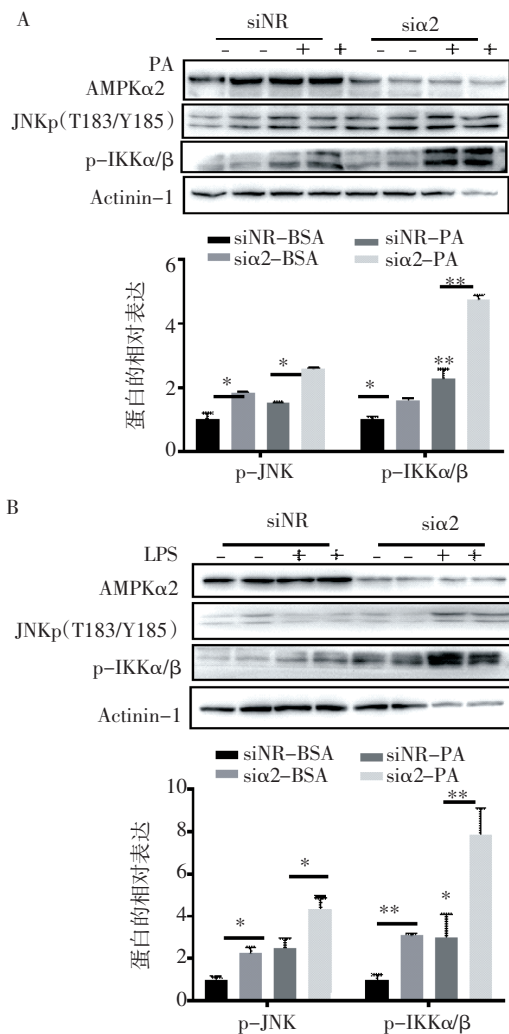
图 1 小鼠原代肝细胞油红 O 染色(10 \times)

Fig 1 Oil red O staining of mouse primary hepatocytes (10 \times)

2.2 敲除 AMPK α 2 对小鼠原代肝细胞炎症的影响 Western 印迹结果如图 2A 所示。BSA 孵育条件下,siAMPK α 组 JNK 和 IKK α / β 的磷酸化水平分别是 siNR 组的 (1.51 ± 0.08) 倍($t = 2.701$, $P < 0.05$)和 (1.35 ± 0.03) 倍($t = 1.657$, $P < 0.05$)。PA 孵育条件下,siAMPK α 组 JNK 和 IKK α / β 的磷酸化水平分别是

siNR 组的(1.55 ± 0.03)倍($t=3.512, P<0.05$)和(1.91 ± 0.03)倍($t=4.301, P<0.05$)。此外,PA 孵育的 siNR 组和 siAMPK α 2 组的 JNK 及 IKK α/β 的磷酸化水平分别高于 BSA 孵育的 siNR 组($t=2.668, P<0.05$; $t=1.914, P<0.01$)和 siAMPK α 2 组($t=1.472, P<0.01$; $t=2.651, P<0.01$)。

此外,本研究进一步用脂多糖肝细胞诱发炎症,发现 PBS 孵育条件下,与 siNR 组相比,siAMPK α 组的 JNK 和 IKK α/β 磷酸化水平均增加($t=2.101, 4.442$, 均 $P<0.05$, 图 2B)。LPS 孵育条件下,与 siNR 组相比,siAMPK α 2 组的 JNK 和 IKK α/β 磷酸化水平均增加($t=2.812, 3.142$, 均 $P<0.05$)。此外,LPS 孵育的 siNR 组和 siAMPK α 2 组的 JNK 和 IKK α/β 的磷酸化水平分别高于 PBS 孵育的 siNR 组($t=2.183, P<0.05$; $t=1.803, P<0.05$)和 siAMPK α 2 组($t=1.749, P<0.01$; $t=3.603, P<0.01$)。

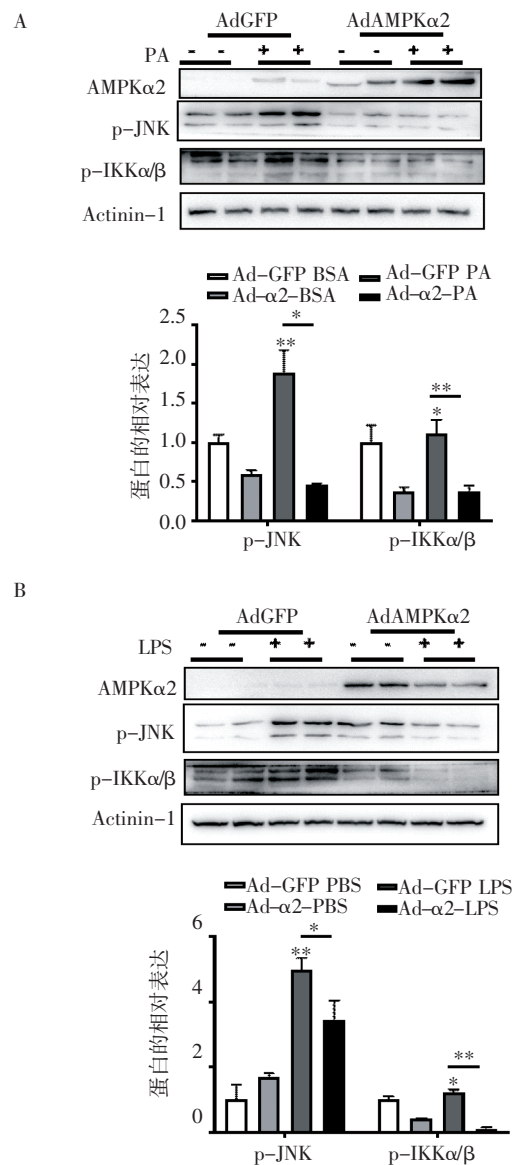


注:siNR:对照;PBS:磷酸盐缓冲液;LPS:脂多糖;JNK:c-Jun 氨基末端激酶;IKK α/β :I κ B 激酶 α/β ;与 BSA 或 PA 处理条件下的 siNR 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图 2 敲除 AMPK α 2 对小鼠原代肝细胞 JNK 和 IKK α/β 磷酸化的影响

Fig 2 Effect of AMPK α 2 knockdown on phosphorylation of JNK and IKK α/β in primary mouse hepatocytes

2.3 过表达 AMPK α 2 对小鼠原代肝细胞炎症的影响 Western 印迹结果如图 3A 所示。与 Ad-GFP 组相比,Ad- α 2 显著降低 PA 诱导的 JNK 和 IKK α/β 磷酸化($t=2.887, 3.143$, 均 $P<0.05$)。同样地,Ad- α 2 显著降低 LPS 诱导的 JNK 和 IKK α/β 磷酸化($t=2.561, 3.365$, 均 $P<0.05$, 图 3B)。



注:Ad-GFP:对照腺病毒;Ad- α 2:AMPK α 2 腺病毒;PA:棕榈酸;LPS:脂多糖;JNK:c-Jun 氨基末端激酶;IKK α/β :I κ B 激酶 α/β ;与不同处理条件下的 Ad-GFP 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图 3 过表达 AMPK α 2 对小鼠原代肝细胞 JNK 和 IKK α/β 磷酸化的影响

Fig 3 Effect of AMPK α 2 overexpression on phosphorylation of JNK and IKK α/β in primary mouse hepatocytes

3 讨论

NAFLD 与 2 型糖尿病、肥胖症和心血管疾病密切相关,并始于肝内甘油三酯的蓄积^[1]。在健康条件下,肝脏调节脂类代谢以满足在进食和禁食状态下的全身能量需求。脂肪酸摄取、脂肪酸合成和脂肪

酸在细胞内分配进入储存,氧化和分泌途径的过程受到严格调节。当这些过程中的一个或多个过程失调,可诱发脂质异位沉积^[12-13]。

调节能量稳态的 AMPK 是保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,作用于多种信号通路调控肝脏、脂肪及肌肉的代谢^[14-16]。AMPK 抑制脂肪细胞脂解和脂肪生成,刺激骨骼肌脂肪酸氧化和葡萄糖摄取,调节胰岛细胞分泌胰岛素^[17]。在小鼠肝脏过表达激活型 AMPK α 1,显著抑制高脂饮食引起的体重增加和肝脏脂质过度沉积^[18]。AMPK α 2 对于抑制肝脏葡萄糖生成和维持生理浓度的空腹血糖水平至关重要^[19]。然而,AMPK α 2 与炎症之间及肝脏脂代谢的关联目前尚不明确。

PA 被广泛应用于建立肝脏脂肪变性模型^[20]。本研究中,笔者分离小鼠原代肝细胞,给予 PA 孵育,敲除 AMPK α 2 加重了肝脏脂质的产生和积累,提示 AMPK α 2 与肝细胞脂代谢有关。另一方面,肥胖、糖尿病等代谢性疾病表现为慢性低度炎症,包括促炎信号通路的激活和炎性细胞因子水平升高。本研究发现,PA 和 LPS 激活小鼠肝细胞炎症相关分子 IKK α/β 和 JNK,敲降 AMPK α 进一步加重此作用,而过表达 AMPK α 2 则降低 PA 和 LPS 激活 IKK α/β 和 JNK 的作用,提示 AMPK α 有抑制炎症的作用。

炎性细胞因子水平升高可影响胰岛素和脂质信号分子,从而影响胰岛素敏感性和脂代谢,是 NAFLD 和胰岛素抵抗之间的潜在联系,与 NAFLD 的进展关系密切。白细胞介素(IL)-1 β 是 NAFLD 炎症的主要驱动因素之一,IKK/NF- κ B 信号通路调节 IL-1 β 的表达。最近发现高脂饮食条件下,AMPK α 2^{-/-}小鼠白色脂肪组织炎症巨噬细胞显著多于野生小鼠,血浆炎性细胞因子水平显著增加,过表达 AMPK α 2 可显著降低血浆炎症因子水平^[21],表明 AMPK α 2 有抑制炎症的作用,与本研究结果一致。NF- κ B 信号通路是先天免疫和炎症的关键调节剂,有报道 AMPK 可抑制 NF- κ B 信号通路的激活,用 AMPK 激活剂 AICAR 激活 AMPK 时,NF- κ B 信号通路受到抑制,降低了 LPS 诱导的炎性细胞因子的表达^[22]。本研究在细胞水平发现 AMPK α 2 可抑制 PA 和 LPS 激活的肝细胞 IKK α/β 、IKK/NF- κ B 信号通路,调节多种炎性细胞因子的表达,推测 AMPK α 2 通过抑制 IKK/NF- κ B 信号通路的活化,从而达到抑制炎症的作用。此外,JNK 介导炎症,AMPK α 2 抑制 PA 和 LPS 激活肝细胞 JNK 的作用,与其缓解炎症的作用有关。另一方面,增多的炎性细胞因子可直接或者间接影响脂代谢,而 AMPK α 2 抑制炎症信号通路的活化,可

降低炎性细胞因子的表达,影响脂代谢,减少肝细胞脂积聚。此外,AMPK α 2 也可能直接调节脂代谢,详细的分子机制有待进一步明确。

参考文献:

- [1] Polyzos S A, Kountouras J, Mantzoros C S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 82
- [2] Solonas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(2): 174
- [3] Alghamdi F, Alshuweishi Y, Salt I P. Regulation of nutrient uptake by AMP-activated protein kinase[J]. *Cell Signal*, 2020: 109807
- [4] Lundsgaard A M, Fritzen A M, Kiens B. The importance of fatty acids as nutrients during post-exercise recovery [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 280
- [5] Li T, Mu N, Yin Y, et al. Targeting AMP-activated protein kinase in aging-related cardiovascular diseases[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4): 967
- [6] Weihrauch M, Handschin C. Pharmacological targeting of exercise adaptations in skeletal muscle: benefits and pitfalls[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147: 211
- [7] Zhang T, Hu J, Wang X, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- κ B-TNF α pathway[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 87
- [8] Hu Y, Liu H B, Simpson R W, et al. PPAR γ -independent thiazolidinedione-mediated inhibition of NUR77 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Endocrinol*, 2011, 208(1): R1
- [9] Chen X, Li X, Zhang W, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway[J]. *Metabolism*, 2018, 83(2): 56
- [10] Hu M, Ye P, Liao H, et al. Metformin protects H9C2 cardiomyocytes from high-glucose and hypoxia/reoxygenation injury via inhibition of reactive oxygen species generation and inflammatory responses: role of AMPK and JNK[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2961954
- [11] 聂秀玲, 宋林凌, 孙丽荣. 痛风患者血红蛋白水平与非酒精性脂肪性肝病关系的研究[J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(6): 533
- [12] Hodson L, Gunn P J. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(12): 689
- [13] Shabalala S C, Dlodla P V, Mabasa L, et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110785
- [14] Fu X, Zhu M, Zhang S, et al. Obesity impairs skeletal muscle regeneration through inhibition of AMPK[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 188
- [15] Sakamoto K, Göransson O, Hardie D G, et al. Activity of LKB1 and AMPK-related kinases in skeletal muscle: effects of contraction, phenformin, and AICAR[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(2): E310
- [16] Evans A M, Hardie D G. AMPK and the need to breathe and feed: what's the matter with oxygen?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3518
- [17] Wang Q, Wang Z, Xu M, et al. Neurotrophin inhibits lipid accumulation by maintaining mitochondrial function in hepatocytes via AMPK

间断血液净化治疗(IRRT)相比较,CRRT具有血流动力学相对稳定、清除炎性介质、提供营养支持的特点,目标液体管理易达到,减轻AKI导致的脏器功能不全,因此在心脏外科术后重症AKI的救治中最为常用^[15]。

总之本研究通过对696例心脏瓣膜手术后患者的临床危险因素分析发现,心脏瓣膜手术后AKI的发生与围术期多种因素有关,术后并发AKI的患者死亡率明显升高。临床上应积极采取必要措施加以预防,针对性治疗,以期避免心脏瓣膜术后AKI发生,进一步改善预后。

但本研究仍有许多不足之处:未能收集代表基础肾功能水平入院前患者至少半年的肾小球滤过率数据,只用患者术前最末一次血肌酐水平进行简单描述有一定局限性,且未进行长时间随访;为单中心回顾性研究,仍需进一步多中心联合注册研究阐述我国心脏瓣膜病患者术后AKI发生的整体情况。

参考文献:

- [1] Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143(3):676
- [2] Amini S, Najafi M N, Karrari S P, et al. Risk factors and outcome of acute kidney injury after isolated CABG surgery: a prospective cohort study[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019, 34(1):70
- [3] Mao H, Katz N, Ariyanon W, et al. Cardiac surgery associated acute kidney injury[J]. Cardio renal Med, 2013, 3(3):178
- [4] 樊国亮, 王正清, 唐渊, 等. 冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤影响因素及预后[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(2):114
- [5] 孔媛, 于泳浩. 全凭静脉麻醉下神经外科手术急性肾损伤高危因素回顾性分析[J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(1):47
- [6] Sato Y, Kato T S, Oishi A, et al. Preoperative factors associated with postoperative requirements of renal replacement therapy following cardiac surgery[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(2):294
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guide lines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):c179
- [8] Barkhordari K, FakhreYasseri A M, Yousefshahi F, et al. Risk factors for acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery patients based on the acute kidney injury network criteria[J]. J Tehran Heart Cent, 2018, 13(2):52
- [9] Küllmar M, Meersch M. Perioperative acute kidney injury[J]. Anaesthesist, 2019, 68(4):194
- [10] Lagny M G, Jouret F, Koch J N, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification[J]. BMC Nephrol, 2015, 16:76
- [11] Thakar C V, Arrigain S, Worley S, et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 6:162
- [12] 樊国亮, 陈铁男, 刘志刚, 等. 冠状动脉旁路移植术后发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析及病原学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(5):359
- [13] 姜雪, 李世军. 急性肾损伤肾小管上皮细胞修复的分子机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1):83
- [14] Karkouti K, Wijesundera D N, Yau T M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors[J]. Circulation, 2009, 119(4):495
- [15] 潘旭东, 赵宏磊, 刘宁宁, 等. 连续性肾脏替代治疗在急性 Stanford A 型主动脉夹层术后急性肾损伤中的应用[J]. 心肺血管杂志, 2016, 35(3):189

(2020-11-16 收稿)

(上接第 242 页)

- activation[J]. Front Physiol, 2020, 11:950
- [18] Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase $\alpha 1$ in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification *in vivo*[J]. Circ Res, 2016, 119(3):422
- [19] Andreelli F, Foretz M, Knauf C, et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase- $\alpha 2$ catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin[J]. Endocrinology, 2006, 147(5):2432
- [20] Ogawa Y, Imajo K, Honda Y, et al. Palmitate-induced lipotoxicity is crucial for the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in co-operation with gut-derived endotoxin[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11365
- [21] Zhang X, Liu S, Zhang C, et al. The role of AMPK $\alpha 2$ in the HFD-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10):165854
- [22] Mancini S J, White A D, Bijland S, et al. Activation of AMP-activated protein kinase rapidly suppresses multiple pro-inflammatory pathways in adipocytes including IL-1 receptor-associated kinase-4 phosphorylation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 440:44

(2020-11-18 收稿)