

天然产物中的 AMPK 激活剂研究进展

赵力挥¹, 王璐², 刘文丽³, 王国成¹

1. 天士力控股集团有限公司天士力研究院, 天津 300410

2. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110

3. 江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223003

摘要: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 被称为真核细胞的“能量感受调节器”, 是治疗高脂血症和糖尿病等代谢性疾病的药物靶点之一。天然产物种类繁多、结构多样, 是药物发现的重要来源。按照天然产物的结构分类, 综述了来源于天然产物的 AMPK 激活剂研究进展, 为 AMPK 激活剂类药物的开发提供有益参考。

关键词: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; 激活剂; 天然产物; 高脂血症; 糖尿病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)18-3885-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.032

Research progress on AMPK activators from natural products

ZHAO Li-hui¹, WANG Lu², LIU Wen-li³, WANG Guo-cheng¹

1. Tasly Academy, Tasly Holding Group. Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. School of pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China

3. Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd., Huai'an 223003, China

Abstract: Adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK), known as the “energy sensor” of eukaryotic cells, is one of the targets for the treatment of metabolic diseases such as hyperlipidemia and diabetes. Natural products, with tremendous structural diversity, were an important source for drug discovery. Research progress on AMPK activators derived from natural products was reviewed according to the classification of structure, which provided a useful reference for the drug development of AMPK activators.

Key words: adenosine monophosphate activated protein kinase; activator; natural product; hyperlipidemia; diabetes

AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase), 即单磷酸腺苷活化蛋白激酶, 发现于 20 世纪 70 年代, 1987 年由 Carling 等^[1]命名。近几年来, AMPK 的结构与功能得到了深入和广泛的研究。生理状态下, AMPK 被单磷酸腺苷 (AMP) 激活后, 通过其催化亚基磷酸化下游的一系列酶类底物, 增强机体的分解代谢, 同时减少合成代谢。AMPK 参与肥胖、脂代谢异常、糖尿病、肿瘤、炎症以及阿尔茨海默病等疾病的发生与发展^[2]。近年来研究发现, AMPK 是高脂血症和 2 型糖尿病治疗药物的优良靶点^[3], 有多个 AMPK 激活剂候选化合物处于临床前及临床研究阶段。

1 AMPK 结构与功能

AMPK 是由 1 个催化亚基 α (α_1 或 α_2) 与 2 个调节亚基 β (β_1 或 β_2) 和 γ (γ_1 、 γ_2 或 γ_3) 构成的异源三

聚体蛋白激酶。理论上 AMPK 具有 12 种亚型结构。各亚型在人体内的分布具有一定的组织和器官特异性, 其中 α_1 、 β_1 、 γ_1 亚型的分布具有普遍性, 而含有 α_2 和 γ_3 的亚型分别主要分布在心脏和骨骼肌中^[4]。

AMPK 各亚基中的结构域排布及空间结构如图 1 所示。 α 亚基主要由含有磷酸化位点 Thr-172 (174) 的激酶域 (kinase domain, KD)、自抑制域 (auto-inhibitory domain, AID) 和 C-端的 β -结合域 (β -BD) 构成。 β 亚基主要由碳水化合物结合模块 (carbohydrate-binding module, CBM) 和位于 C-端的 α -、 γ -BD 构成, 其作用是将其余 2 个亚基锚定在 β 亚基上, 对保持激酶整体构象具有重要意义。 γ 亚基的 3 个亚型在 N-端有较大的差异, 依次为 β -BD 和 2 个 Bateman 域, 后者中包含了 4 个腺苷酸结合位点 (site 1~4)。

收稿日期: 2017-03-12

作者简介: 赵力挥 (1984—), 男, 博士, 主要从事基于结构的药物发现研究。E-mail: zlhpmc@hotmail.com

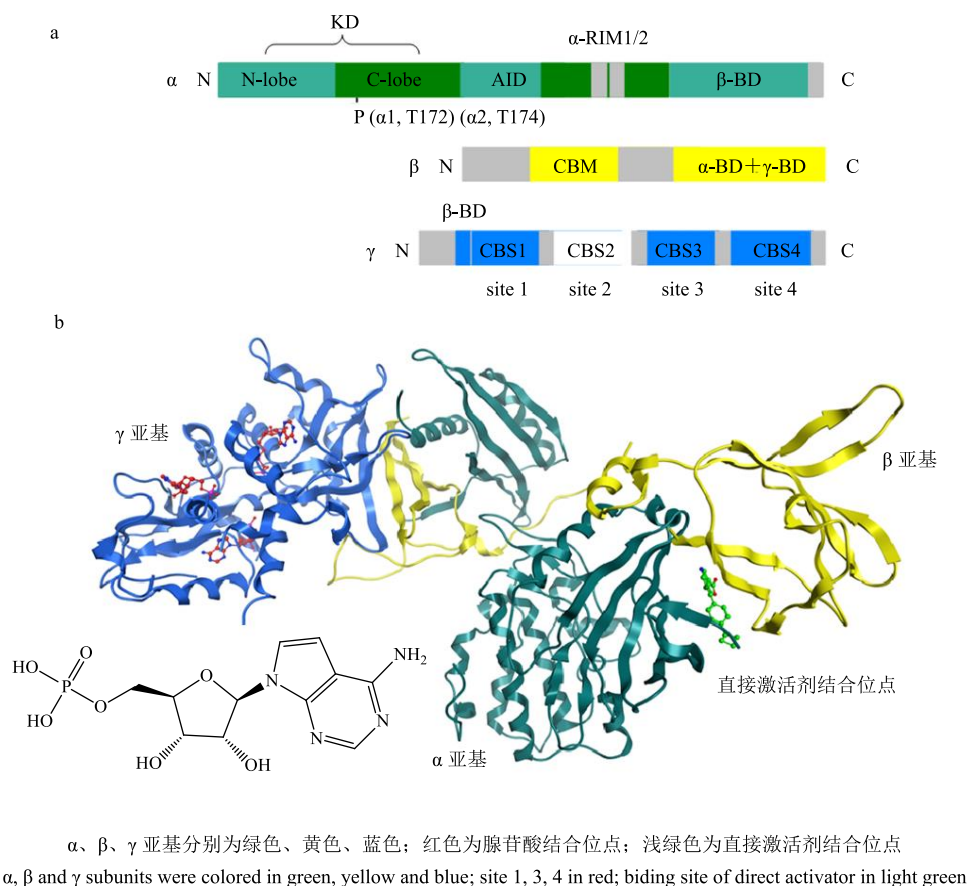


图 1 AMPK 亚基中结构域分布 (a) 及 AMP 结构和 AMPK 空间结构 (b)
 Fig. 1 Domain distribution of AMPK isoforms (a) and structures of AMP and AMPK (b)

AMPK 的上游通路主要包括肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) [5]、钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶激酶 β (calcium calmodulin kinase kinase β , CaMKK β) [6]、转化生长因子- β 激活激酶 1 (transforming growth factor β -activated kinase 1, TAK1) [7]。ATP 生成减少或者能量过度消耗的时候, AMP/ATP 值上升, 主要由 LKB1 介导 AMPK 激活[8]。此 3 种激酶通过使 α 亚基的 Thr172 (174) 磷酸化而激活 AMPK, 而体内的蛋白磷酸酶 2C (protein phosphatases 2C, PP2C) 可以催化去磷酸化而使 AMPK 失活。

AMPK 下游的磷酸化靶蛋白多种多样。AMPK 通过磷酸化抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) [9] 和固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c) [10] 抑制脂肪酸和胆固醇的初始合成, 并通过磷酸化抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 2 (acetyl-CoA carboxylase 2,

ACC2) 加快脂肪酸在线粒体的氧化分解[11]。AMPK 激活后通过肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2) 等诱导葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 向细胞膜的转位与表达, 加速骨骼肌对葡萄糖的摄取[12]。AMPK 激活后间接抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex-1, mTORC1), 以及影响翻译过程[13]进而影响蛋白的表达。总之, AMPK 可以通过响应 AMP/ATP 值的变化被激活, 从而磷酸化下游的蛋白分子, 调节机体的生理和病理状态。

2 天然产物中的 AMPK 激活剂

天然产物来源于植物、动物、微生物的代谢物或者矿物质, 具有独特的结构骨架, 种类和数目繁多, 理化性质各异。1981 年至 2014 年底, 已上市作为小分子药用的新化学实体中天然产物及其衍生物占总数的 33% [14]。天然产物一直是新药发现的重要来源。目前, 越来越多的天然产物被发现具有激活 AMPK 的作用。

从结构分类来看, 天然产物中的 AMPK 激活剂

可以分为生物碱类、酚类、黄酮类、萜类、糖苷类以及其他类。

2.1 生物碱类

小檗碱类生物碱是由 2 个异喹啉结构耦合而成。其中小檗碱 (berberine, **1**) 又称黄连素, 来源于小檗科等 40 个科 10 个属的多种植物, 具有抗菌、抗病毒、调血脂和降血糖的功效^[15-16]。Turner 等^[17]证实, 小檗碱及其衍生物二氢小檗碱 (dihydroberberine, **2**) 均可以剂量依赖性地抑制线粒体复合物 I, 从而激活 AMPK, 缓解高脂饲养 C57Bl/6J 小鼠肥胖, 减少组织三酰甘油 (TG) 的积累, 改善胰岛素抵抗。

紫堇碱 (corydaline, **3**), 即延胡索甲素, 来源于罂粟科植物延胡索块茎, 体外研究显示紫堇碱及其衍生物具有激活 AMPK 及抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 (PCSK9) 的活性, 在治疗脂代谢异常方面具有潜在价值^[18]。

血根碱 (sanguinarine, **4**) 属于苯啡啉类生物碱, 来源于罂粟科植物白屈菜、紫堇以及博落回, 具有抗菌和抗肿瘤的活性。Chio 等^[19]报道, 血根碱可以直接激活含有 $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ 亚型的 AMPK, 分子对接的结果显示结合位点可能位于 β -BD 和 γ -BD, 但活性低于 AMP [对 $\alpha_1\beta_1\gamma_1$ 和 $\alpha_1\beta_2\gamma_1$ 亚型的半数有效浓度 (EC₅₀) 分别为 AMP 的 4.7 倍和 14.0 倍]。

辣椒素 (capsaicin, **5**) 是辣椒中辣味的来源, 属于香草酰胺类生物碱, 具有降低胆固醇和保护血管的功效。Kim 等^[20]报道, 辣椒素在小鼠成肌 C2C12 细胞中诱导活性氧 (ROS) 的产生, 间接激活 AMPK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK), 从而非胰岛素依赖性地促进葡萄糖的摄取。

胡椒碱 (piperine, **6**) 是胡椒科植物如荜茇和

胡椒中的一种桂皮酰胺类的生物碱, 具有抗癫痫、抗氧化和免疫调节作用。Choi 等^[21]报道, 胡椒碱可以激活高脂饲养小鼠肝脏中的脂联素-AMPK 通路, 从而加速脂肪酸氧化并改善胰岛素抵抗。

川芎嗪 (ligustrazine, **7**) 存在于伞形科植物川芎等中药中, 是吡嗪类生物碱, 具有抗血小板聚集、改善微循环等作用。Yi 等^[22]研究显示, 高浓度的川芎嗪 (4~8 mmol/L) 在人胃癌 SGC7901 细胞中通过激活 ROS 从而激活 AMPK, 诱导 Bax 基因从细胞质向线粒体的转位, 进而引发线粒体途径的细胞凋亡。

山羊豆碱 (galegine, **8**) 来源于豆科植物山羊豆的种子, 是一种胍基生物碱, 具有降血糖的作用。Mooney 等^[23]报道, 山羊豆碱在大鼠肝癌 H4IIE 细胞、人胚肾 HEK293 细胞、脂肪 3T3-L1 细胞和大鼠成肌细胞 L6 中剂量依赖性地激活 AMPK, 浓度为 500 μ mol/L 时可下调脂肪酸合成相关蛋白的基因表达, 并可降低小鼠体质量。

天然产物中生物碱类 AMPK 激活剂的结构见图 2。

2.2 酚类

一些酚类化合物结构中含有多个酚羟基, 一般具有抗氧化、抗病毒活性。

羟基酪醇 (hydroxytyrosol, **9**) 是来源于橄榄叶和橄榄油中的多酚类化合物。羟基酪醇在血管内皮细胞 VECs 中通过激活 AMPK 而促进叉头转录因子 3a (FOXO3a) 向细胞核的转位, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ (PPAR α/γ) 和肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 基因表达, 从而增强线粒体功能^[24-25]。

白藜芦醇 (resveratrol, **10**) 又称为芪三酚, 是一种来源于花生、葡萄和桑葚等植物果实的多酚类

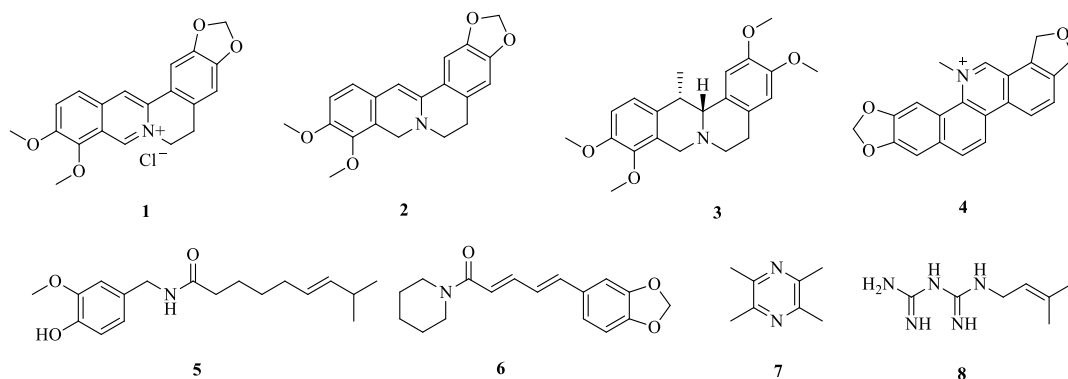


图 2 天然产物中生物碱类 AMPK 激活剂结构

Fig. 2 Structures of alkaloid AMPK activators from natural products

化合物。已有研究结果显示白藜芦醇在体外和体内均可以激活 AMPK。Chen 等^[26]发现在 3T3-L1 细胞中,白藜芦醇通过激活 AMPK 降低了蛋白激酶 B (PKB) 的磷酸化水平,从而诱导线粒体途径的细胞凋亡。Zhang 等^[27]研究显示,白藜芦醇通过 CaMKK β /AMPK-mTOR 通路介导肺癌 A549 细胞自噬性死亡,这一通路在 Vingtdeux 等^[28]的研究中得到证实;并发现 ig 白藜芦醇可以激活小鼠脑内的 AMPK,减少大脑皮质 β 淀粉样蛋白,具有治疗阿尔茨海默症的潜在价值。

姜黄素 (curcumin, 11) 是存在于姜科和天南星科植物根茎中的一种含有 β -二酮结构的多酚类化合物,具有多种生物活性。Soetikno 等^[29]研究显示,姜黄素通过激活 AMPK-胆固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 通路,降低肾脏 TG 的积累,从而减少糖尿病肾病的发病率。Pan 等^[30]研究显示,在卵巢癌 CaOV3 细胞中姜黄素通过激活 AMPK,促进 LKB1、ACC、P38 和 P53 的磷酸化,显示出细胞毒作用。去甲氧基姜黄素 (DMC, 12) 是姜黄素的衍生物,研究显示在前列腺癌 PC-3 细胞中,DMC 通过激活 AMPK,下调热休克蛋白 70 与表皮生长因子受体 (EGFR) 表达,显示出细胞毒作用;另外,DMC 激活可 AMPK,抑制脂肪酸合酶 (FAS) 与 ACC 的表达^[31]。

表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG, 13) 是从茶多酚中分离出来的儿茶素类多酚化合物,是绿茶中的主要活性单体,具有抗氧化、抗菌、抗病毒、抗血栓、抗炎以及抗肿瘤等多种生物活性。研究发现 EGCG 通过抑制线粒体 ATP 合酶而抑制线粒体 ATP 合成^[32],导致 AMP/ATP 值升高,从而间接激活 AMPK。EGCG 结构中含有多个酚羟基,在空气中的稳定性较差,而且口服生物利用度低,将其衍生化后有助于改善生物利用度和提高对 AMPK 的激活活性^[33-34]。

大黄素 (emodin, 14) 来源于蓼科植物虎杖和掌叶大黄的根茎,具有泄下、抗肿瘤、抗菌的功效,是一种蒽醌类多酚化合物。Song 等^[35]研究显示,大黄素在 L6 大鼠成肌细胞中通过激活 AMPK 诱导葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 向细胞膜转位,从而加快葡萄糖的摄取,并抑制参与糖异生途径基因的表达;同时发现,大黄素可以改善高脂饲养的 C57BL/6J 小鼠的糖耐量和增强胰岛素敏感性。

没食子酸 (gallic acid, 15) 来源于山茱萸科植物山茱萸的干燥果实,具有抗菌、抗病毒和抗肿瘤

作用。Doan 等^[36]研究显示,没食子酸通过激活 AMPK/Sirt1/PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 通路,改善饮食诱导肥胖小鼠的胰岛素敏感性和稳定血糖。

姜酚存在于姜的根茎中,有多种异构体,其中 6-姜酚 (6-gingerol, 16) 在骨肉瘤细胞中诱导 caspase 的激活并调节细胞凋亡相关的 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达,诱导细胞凋亡,证明 6-姜酚激活 AMPK 与细胞凋亡相关^[37]。

水杨酸 (salicylate, 17) 存在于柳树皮中,公元前 2 000 多年古埃及人就使用柳树叶子止痛,具有解热镇痛的功效,并可以抑制血小板的聚集,预防血栓形成。Hawley 等^[38]研究显示,水杨酸通过抑制 Thr-172 的去磷酸化,直接激活 AMPK,其作用并不依赖于 AMP/ATP 值的变化,作用方式与直接激活剂 A-769662 相似;并可以增强肥胖小鼠胰岛素的敏感性。

Δ -9-四氢大麻酚 (Δ -9-tetrahydrocannabinol, 18) 是大麻中的主要药理活性成分,具有麻醉和致幻的作用。Kola 等^[39]发现该化合物可以激活大鼠下丘脑和心脏中的 AMPK,抑制肝脏和脂肪细胞中的 AMPK,而对骨骼肌中的 AMPK 没有影响;综合 3 方面的作用,该化合物刺激动物食欲的同时减少了其能量消耗,因而可诱发脂质堆积。

meso-二氢愈创木酯酸 (meso-dihydroguaiaretic acid, 19) 属于二苄基丁烷类木脂素,来源于美洲石炭酸灌木 *Larrea tridentate* (DC.) Coville, 具有抗氧化和抗病毒活性。Lee 等^[40]研究显示,该化合物通过激活 AMPK 信号通路,上调 PGC-1 α 、PPAR α 、CPT-1 等脂肪酸氧化相关基因,同时抑制 SREBP-1c、ACC、FAS 等脂肪合成相关基因的表达,从而控制脂质的合成。

天然产物中酚类 AMPK 激活剂的结构见图 3。

2.3 黄酮类

金雀异黄酮 (genistein, 20), 即染料木黄酮,是一种存在于大豆和红三叶草等植物中的异黄酮化合物,具有诱导凋亡和抑制血管生成作用和雌激素样活性。Palacios-González 等^[41-42]报道,金雀异黄酮在成肌细胞 C2C12 中可以激活 AMPK 的磷酸化从而增加相关代谢酶的表达,加快骨骼肌中脂肪酸的氧化;并且发现该作用是通过 JAK2 介导的 AMPK 磷酸化激活产生的,是瘦素-受体非依赖性的过程。Lee 等^[43]研究显示,金雀异黄酮可以通过激活 LKB1-AMPK-mTOR 通路诱导血管平滑肌细胞发生自噬,这种作用呈时间和剂量依赖性。

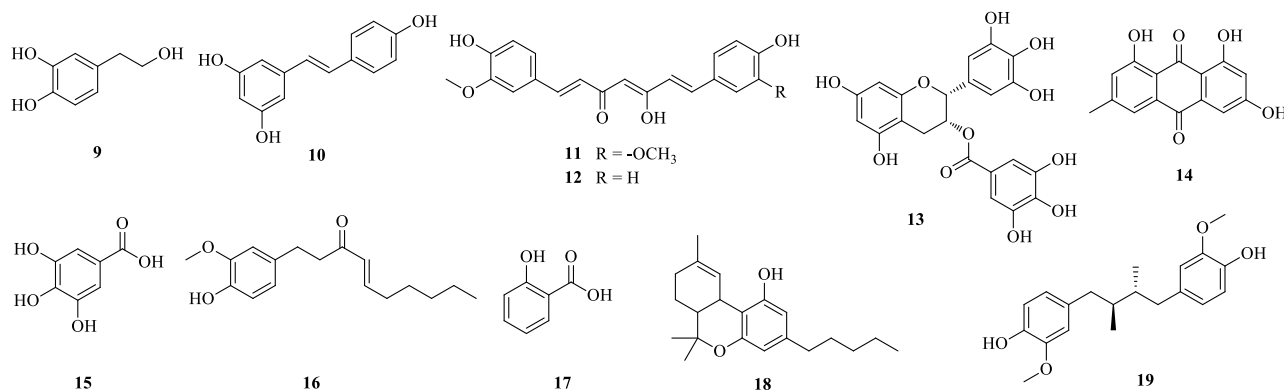


图 3 天然产物中多酚类 AMPK 激活剂结构

Fig. 3 Structures of polyphenol AMPK activators from natural products

高车前素 (hispidulin, **21**) 是从菊科植物毛莲蒿及天山雪莲中提取出来的一种黄酮类化合物, 具有保肝、抗炎和抗氧化作用。Yang 等^[44]发现, 高车前素在人卵巢癌 SKOV3 细胞中激活 AMPK 后, 通过抑制 mTOR, 导致 Mcl-1 基因表达减少。因此, 该研究结果为死亡受体结合 AMPK 激活剂治疗癌症提供了新的思路。

查耳酮主要分布在菊科、豆科和苦苣苔科等植物中, 具有多种生物活性。甘草查耳酮 A (licochalcone A, **22**) 大量分布在豆科植物甘草的根茎中, 具有抗菌和抗肿瘤活性; Quan 等^[45]研究显示, 甘草查耳酮 A 通过影响肝癌 HepG2 细胞线粒体 ATP 生成, 间接激活 AMPK, 进而抑制 SREBP-1c 和 ACC1 表达, 并上调 PPAR α 与脂肪酸转运体 FAT/CD36 表达, 最终抑制 TG 在细胞中的聚集。这一结论在高脂饲养 ICR 小鼠为模型的实验中得到证实。Han 等^[46]研究显示, 甘草查耳酮 E (licochalcone E, **23**) 通过激活 AMPK/Sirt1 通路, 抑制 SREBP-1c 表达, 进而抑制肝脏脂质生成。Zhang 等^[47]报道了 4 种查耳酮类化合物, 分别为来源于水芹科植物明日叶的 4-羟基德里辛 (4-hydroxyderricin, **24**) 和黄色当归醇 (xanthoangelol, **25**), 来源于胡椒科植物卡瓦的黄卡瓦胡椒素 B (flavokawain B, **26**) 和姜科植物草豆蔻的小豆蔻明 (cardamonin, **27**)。研究显示, 这 4 种化合物浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 时可以激活 LKB1-AMPK 通路, 抑制下游 SREBP-1 表达, 并激活 PPAR α , 进而缓解 HepG2 细胞中的脂质沉积。

川陈皮素 (nobiletin, **28**) 来源于芸香科植物川橘、柑橘和酸橙的果皮、叶和茎当中, 具有抗炎、抗病毒、镇痛的活性。柑橘的果汁中含有川陈皮素

的衍生物甜橙黄酮 (sinensetin, **29**)。Choi 等^[48]研究显示, 在 3T3-L1 细胞中, 川陈皮素明显抑制胞内脂肪的堆积, 该活性与抑制 PPAR γ 和激活 AMPK 有关。Kang 等^[49]发现, 40 $\mu\text{mol/L}$ 的甜橙黄酮亦具有相似的作用, 与提高 AMPK 与 ACC 磷酸化水平和降低 SREBP-1c 表达, 增强脂肪酸氧化利用有关。

槲皮素 (quercetin, **30**) 是一种黄酮醇类化合物, 多以芸香苷、槲皮苷与金丝桃苷的形式存在于多种植物的花、叶和果实中, 具有止咳平喘、保护心血管的功效。Shen 等^[50]研究发现, 5、10 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素及其代谢产物 3'-甲氧基槲皮素 (3'-methyl-quercetin, **31**) 可以激活 AMPK 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS), 缓解离体 C57BL 小鼠动脉血管对次氯酸诱导的血管内皮功能障碍。Chen 等^[51]研究发现, 槲皮素通过激活 AMPK 抑制 tau 蛋白的磷酸化, 改善高脂饲养小鼠的认知障碍, 提示槲皮素激活 AMPK 可能是治疗 AD 患者的 1 个潜在策略。Ahn 等^[52]发现, 槲皮素可上调 AMPK 及 ACC 的磷酸化水平, 抑制 3T3-L1 细胞的分化增殖, 从而抑制脂肪的生成作用。

Panduratin A (PA, **32**) 来源于姜科植物凹唇姜的根茎, 是一种具有抗氧化作用的查耳酮类化合物。Kim 等^[53]研究发现, 在 3T3-L1、HepG2 和 L6 细胞中, PA 可以增加 AMPK 和 ACC 磷酸化水平, 改变 AMPK α 2 亚基的细胞定位, 并证明 AMPK 激活是 LKB1 依赖性的。对高脂饲养诱导的 C57BL/6J 肥胖小鼠每日给予 50 mg/kg 剂量的 PA, 可以减少动物的体质量增长, 降低脂肪量, 缓解脂肪肝和改善血脂状况。

天然产物中黄酮类 AMPK 激活剂结构见图 4。

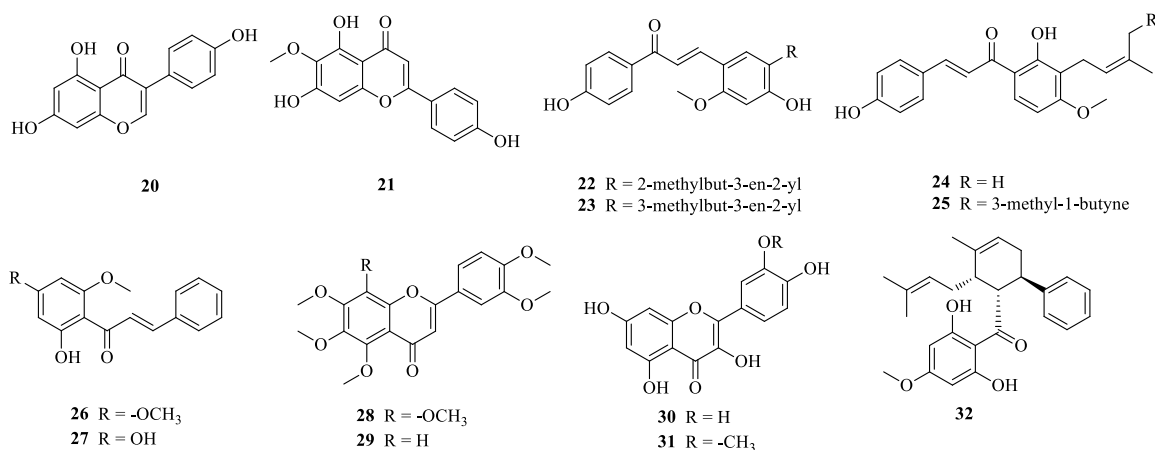


图 4 天然产物中黄酮类 AMPK 激活剂结构

Fig. 4 Structures of flavones AMPK activators from natural products

2.4 蒽类

多种三萜化合物及其皂苷具有激活 AMPK 的活性。苦瓜是一种葫芦科植物，在温带和热带种植广泛，药食两用，具有清热解毒和降血糖的作用。Tan 等^[54]从苦瓜中分离得到多个葫芦烷型三萜皂苷及昔元（33~36），这些化合物在 L6 和 3T3-L1 细胞中剂量依赖性地激活 AMPK，2、10 μmol/L 浓度 AMPK 激活剂 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) 活性相当，并且促进 GLUT4 从胞质向细胞膜的转位，从而增加葡萄糖的摄取。体内实验也显示部分化合物可以增加动物糖耐量，改善高脂饲养的肥胖小鼠的胰岛素抵抗并降低血糖；这些三萜类化合物激活 AMPK 需要 LKB1 的存在，与二甲双胍类似^[55]。Chen 等^[56]从罗汉果中分离出 2 个罗汉果昔元（37、38），在 HepG2 细胞中显示出激动 AMPK 活性。

唇形科植物丹参中的一些蒽类化合物具有激活 AMPK 的作用。其中，隐丹参酮（cryptotanshinone，39）是 1 种二萜类化合物，可以在不依赖 ATP 消耗的情况下激活 AMPK。体外和体内实验表明它可以通过激活 AMPK 发挥减肥和抗糖尿病的作用。目前，该化合物由 KT&G Life Sciences 公司进行 II 期临床研究，适应症为肥胖、脂肪肝及肝硬化。丹参酮 II_A（tanshinone II_A，40）可以激活人脐静脉内皮细胞 HUVEC 中的 AMPK 通路^[57]。

香叶醇（geraniol，41）是来源于芸香科、百合科、唇形科等植物中的花香型香精，是 1 种无环单萜化合物。Kim 等^[58]研究显示，香叶醇可以同时抑制 AKT 并激活 AMPK 通路，两者共同作用导致

mTOR 被抑制，从而抑制 PC-3 细胞增殖。

天然产物中的蒽类 AMPK 激活剂结构见图 5。

2.5 糖苷类

虫草素（cordycepin，42）即 3'-脱氧腺苷，是冬虫夏草和蛹虫草的主要活性成分，也是第 1 个从真菌中分离出来的腺苷类化合物，具有抗肿瘤、抗衰老、抗菌、抗病毒、免疫调节、改善新陈代谢等功效。Wong 等^[59]研究发现，在小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 中，虫草素（50~200 μmol/L）可以通过激活 AMPK 抑制 mTOR 信号通路，进而抑制蛋白合成。Guo 等^[60]研究显示，虫草素可以降低高脂饲养的肥胖金黄地鼠血浆中总胆固醇和 TG，提高肝脏和腹壁脂肪组织中 AMPK 和 ACC 的磷酸化水平。

芒果苷（mangiferin，43）主要来源于漆树科植物芒果的果实、叶、树皮，百合科植物知母的全株等，具有抗糖尿病、调节脂代谢异常、抗肿瘤和心血管保护等作用。Niu 等^[61]报道，芒果苷在 HepG2 细胞中可显著激活 AMPK 及促进下游蛋白磷酸化，促进脂肪酸的摄取及利用。同时发现，芒果苷可以剂量依赖性地降低 Wistar 大鼠血浆和肝脏中的脂肪酸及 TG 水平。

人参皂苷是来源于五加科植物人参根经中的 1 种三萜皂苷，具有类固醇活性。李伟^[62]研究显示，1 种罕见的人参皂苷 compound K（44）可以显著降低 2 型糖尿病 ICR 小鼠空腹血糖、改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感指数、改善小鼠的葡萄糖耐量。Hwang 等^[63]亦发现 compound K 可以非 LKB1 依赖性地激活小鼠结肠癌 CT-26 细胞中的 AMPK，该作

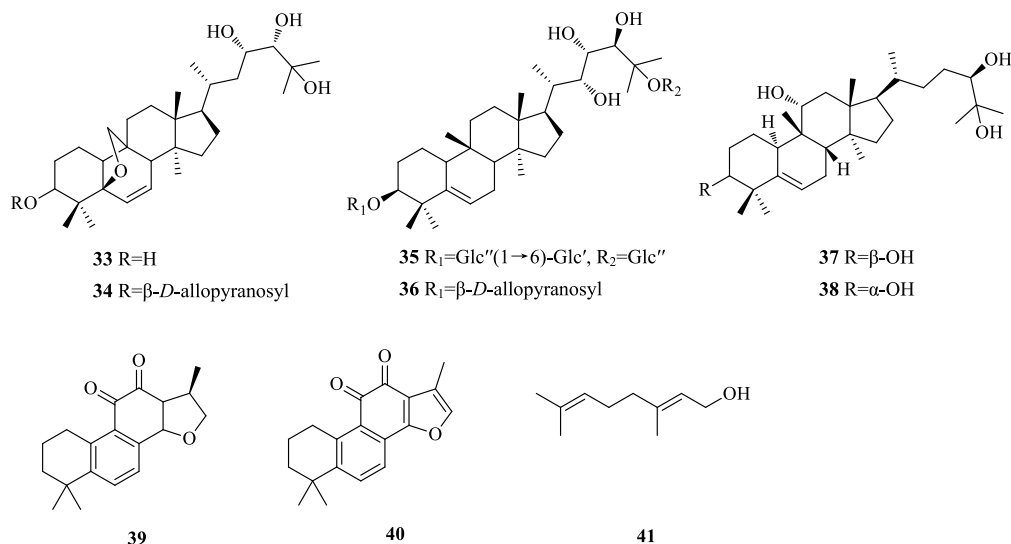


图 5 天然产物中萜类 AMPK 激活剂结构

Fig. 5 Structures of terpenes AMPK activators from natural products

用可能与增加细胞内 Ca^{2+} 浓度有关。

水杨苷 (salicin, 45) 通过水解释放出苷元水杨醇, 经过氧化转化成水杨酸, 可以直接激活 AMPK。

女贞苷 (ligustroflavone, 46) 来源于木犀科植物女贞, 具有抗病毒和镇痛作用。郭文等^[64]报道, 女贞苷在人肾上皮 293T 细胞中通过升高 AMP/ATP 值激活 AMPK, 进而促进脂联素高聚体的组装, 具有潜在治疗 2 型糖尿病的价值。

芦丁 (rutin, 47) 又称为芸香苷, 是槲皮素与芸香二糖形成的糖苷, 存在于芸香科、豆科、蓼科等多种植物中, 具有抗病毒和血管保护作用。Wu 等^[65]研究发现, 芦丁通过激活 AMPK 下调 SREBP-1 的表达, 抑制 HMGR、FAS 和 ACC 的活性, 从而

抑制肝细胞脂质堆积。

桔梗皂苷 D (platycodin D, 48) 来源于桔梗科植物桔梗的根, 具有宣肺、利咽等功效。Hwang 等^[66]报道, 该化合物可以通过 SIRT1/CaMKKβ 通路提高高脂饲养大鼠和 HepG2 细胞中 AMPK 及 ACC 磷酸化水平, 从而调节肝脏糖异生。

天麻素 (gastrodin, 49) 来源于兰科植物天麻的干燥根块, 具有镇静和安眠作用。耿雅娜等^[67]研究显示, 天麻素 (169.3 μmol/L) 可明显抑制油酸诱导的人肝 HL-7702 细胞中脂肪蓄积和 TG 的累积, 并呈时间和浓度依赖性地增加细胞中 AMPK 和 ACC 磷酸化水平。

天然产物中的糖苷类 AMPK 激活剂结构见图 6。

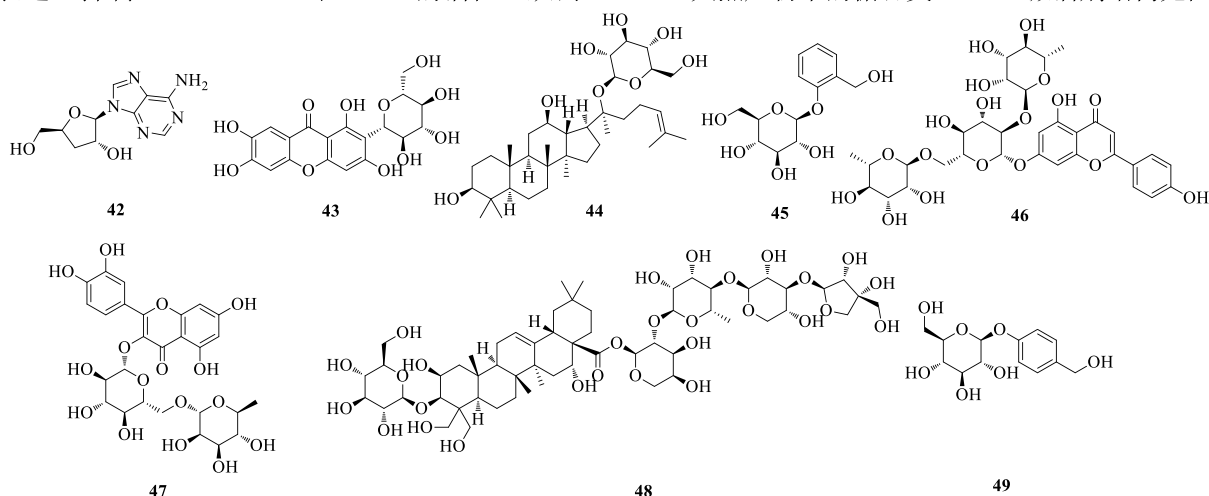


图 6 天然产物中糖苷类 AMPK 激活剂结构

Fig. 6 Structures of glycosides AMPK activators from natural products

2.6 其他类

α -硫辛酸 (α -lipoic acid, ALA, **50**) 是广泛存在于动植物线粒体中的 1 种辅酶。由于其具有非常强的抗氧化作用, 可以用来改善老年痴呆和作为糖尿病神经性病变的辅助用药。对于胰岛细胞, ALA 的慢性影响是通过激活 AMPK 使胰岛素分泌减少, 急性影响可能涉及 ROS 诱导的线粒体功能受损, 最终也导致胰岛素分泌减少^[68]。Shen 等^[69]研究表明, 在 C2C12 细胞中, ALA 通过增加胞内 Ca^{2+} 离子浓度, 激活 AMPK 上游 CaMKK β 从而激活 AMPK。

Combretastatin A4 (CA4, **51**)^[70] 是风车子属非洲灌木矮柳树树皮中分离得到的二苯乙烯类化合物, 是 1 种微管蛋白抑制剂类抗肿瘤活化化合物。Zhang 等^[71]研究显示, CA4 通过降低 ATP 水平间接激活 AMPK, 下调糖异生相关酶的表达, 并且激活 ACC。

Choi 等^[72]从伞形科植物滨海前胡中发现了 1 种吡喃香豆素化合物 *cis*-3',4'-disovalerylhellactone (cDIVK, **52**), 该化合物浓度为 30~50 $\mu\text{mol/L}$ 时可以激活 3T3-L1 细胞的 AMPK, 下调脂质生成的相关蛋白转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白- α (C/EBP α)、PPAR γ 以及 SREBP-1c, 具有治疗肥胖和糖尿病的潜在价值。

萝卜硫素 (sulforaphane, **53**) 是一种异硫氰酸酯类化合物, 存在于西兰花、芥蓝等十字花科植物中, 具有强的抗氧化和抗癌活性。Choi 等^[73]研究显示, 萝卜硫素通过激活 AMPK 和 ACC, 下调 PPAR γ 、C/EBP α 和瘦素在高脂诱导肥胖小鼠脂肪细胞中的表达并升高脂联素的表达, 进而抑制脂质生成缓解肥胖。

牛蒡子苷元 (arctigenin, **54**) 来源于菊科草本植物牛蒡的干燥成熟果实, 是牛蒡子中的苯丙素类

活性成分, 从结构上属于二苄基丁内酯类木脂素。

Huang 等^[74]报道, L6 细胞和离体骨骼肌中, 牛蒡子苷元通过抑制呼吸链复合物 I 间接激活 AMPK。实验表明单剂量 ig 牛蒡子苷元可以降低 C57BL/6J 小鼠的糖异生, 长期 ig 牛蒡子苷元可以降低 ob/ob 小鼠的血糖和改善脂代谢。胰腺 β 细胞的内质网应激是导致胰岛素抵抗的重要因素之一。Gu 等^[75]研究显示, 牛蒡子苷元通过抑制线粒体呼吸链复合物 I 而激活 AMPK, 从而抑制蛋白翻译过程, 以缓解内质网应激, 显现出治疗 2 型糖尿病的作用。同时发现, 这种 AMPK 激活活性与上游激酶 LKB1 和 CaMKK β 相关。Tang 等^[76]研究也发现, 在大鼠心肌 H9C2 细胞和 C2C12 细胞中, 牛蒡子苷元通过调节上游 LKB1 和 CaMKK β 而激活 AMPK。

肉桂酸甲酯 (methyl cinnamate, **55**) 来源于芸香科植物竹叶花椒, 是 1 种天然的香味剂, 具有抗菌和抑制酪氨酸激酶的活性。Chen 等^[77]研究显示, 在 3T3-L1 细胞中肉桂酸甲酯通过激活 CaMKK2-AMPK 通路抑制 SREBP-1、PPAR γ 和 C/EBP α 的表达, 进而发挥抗脂质生成的作用。

Ergostatrien-3 β -ol (EK100, **56**) 是来源于苔芝属真菌樟芝的 1 种甾醇类化合物。Kuo 等^[78]报道, 高脂饲养的 C57BL/6J 小鼠给予 EK100 后, 可以改善其胰岛素抵抗的状态, 这些功效与 AMPK 的磷酸化相关。

一些来自链霉菌属的抗生素如抗霉素 A (antimycin A)^[79]和寡霉素 (oligomycin)^[80]具有抑制线粒体 ATP 生成的作用, 可通过 AMP/ATP 值的变化激活 AMPK。

天然产物中其他类型的 AMPK 激活剂结构见图 7。

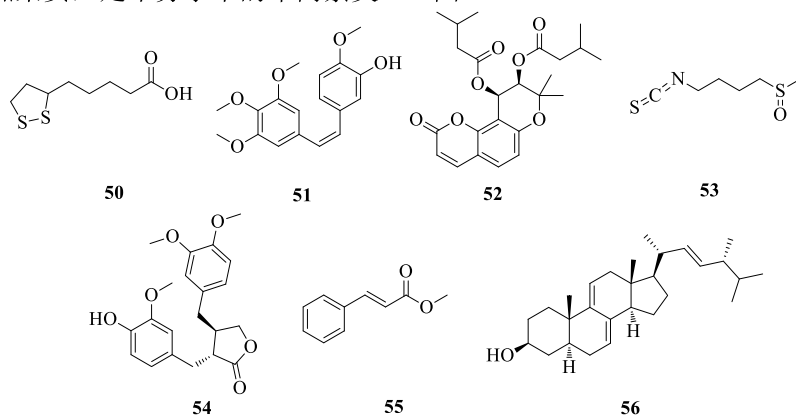


图 7 天然产物中其他类 AMPK 激活剂结构

Fig. 7 Structures of other AMPK activators from natural products

3 结语与展望

AMPK 激活剂按照作用位点的不同可分为直接激活剂和间接激活剂。直接激活剂直接作用于 AMPK 的亚基之上,变构激活 AMPK。天然产物中的 AMPK 激活剂大部分属于间接激活剂,能通过以下其中 1 种或多种方式间接激活 AMPK: (1) 干扰线粒体呼吸链复合物生成 ATP, 提高细胞内 AMP/ATP 值; (2) 激活 AMPK 上游激酶 LKB1、CaMKK β 以及 TAK1; (3) 通过各种方式保持 AMPK 的磷酸化状态; (4) 诱导 ROS 生成。与 A-769662 和 991 这些合成的直接激活剂相比,天然产物类的间接激活剂活性较弱,一般不会显现出对 AMPK 亚型的选择性。

许多天然产物结构独特,包含多个手性中心,合成难度大,来源有限,限制了化合物的进一步评价研究。以天然产物结构为先导物进行结构改造,选择适宜的合成方法予以化学合成,可以解决其来源问题,通过结构优化和活性筛选,可以改善其成药性。例如,通过对虫草素(42)进行结构优化,得到的化合物 IMM-H007 具有更高的活性与更好的成药性,体外实验和动物体内实验均显现出良好的临床开发价值^[81]。将 CA4 (51) 做成水溶性磷酸酯前药 fosbretabulin 二钠(CA4P),可以改善其理化性质,目前该化合物正处于 II 期临床研究,激活 AMPK 的同时具有抑制微管和调节 PPAR 的作用,其适应症为肿瘤^[82]。

随着对 AMPK 蛋白结构与功能的研究逐渐深入,AMPK 激活剂成为代谢调节药物研究的热点之一。源于天然产物的一些化合物或其结构优化产物已经进入临床研究阶段,如隐丹参酮和 CA4P; 也有一些处于临床前研究阶段,例如 DC-250188、IMM-H007 和 BK-302^[83]。

天然产物来源的 AMPK 激活剂在药物研究和开发中具有一定的潜在价值。随着天然产物研究尤其是海洋天然产物研究的快速发展,可以预见,越来越多的具有 AMPK 激活活性的天然产物将被发现,将为 AMPK 激活剂类药物的发现提供重要来源。

参考文献

[1] Carling D, Zammit V A, Hardie D G. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis [J]. *FEBS Lett*, 1987, 223(2): 217-222.

[2] Rana S, Blowers E C, Natarajan A. Small molecule

adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase (AMPK) modulators and human diseases [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(1): 2-29.

- [3] Lin J T, Chen H M, Chiu C H, *et al.* AMP-activated protein kinase activators in diabetic ulcers: From animal studies to phase II drugs under investigation [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(9): 1253-1265.
- [4] Wu J, Puppala D, Feng X, *et al.* Chemoproteomic analysis of intertissue and interspecies isoform diversity of AMP-activated protein kinase (AMPK) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(50): 35904-35912.
- [5] Woods A, Johnstone S R, Dickerson K, *et al.* LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade [J]. *Curr Biol*, 2003, 13(22): 2004-2008.
- [6] Hawley S A, Pan D A, Mustard K J, *et al.* Calmodulin-dependent protein kinase kinase- β is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase [J]. *Cell Metab*, 2005, 2(1): 9-19.
- [7] Momcilovic M, Hong S P, Carlson M. Mammalian TAK1 activates snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase *in vitro* [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(35): 25336-25343.
- [8] Tsou P, Zheng B, Hsu C H, *et al.* A fluorescent reporter of AMPK activity and cellular energy stress [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4): 476-486.
- [9] Carling D, Clarke P R, Zammit V A, *et al.* Purification and characterization of the AMP-activated protein kinase. Copurification of acetyl-CoA carboxylase kinase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase kinase activities [J]. *Eur J Biochem*, 1989, 186(1/2): 129-136.
- [10] Tang S, Wu W, Tang W, *et al.* Suppression of Rho-kinase 1 is responsible for insulin regulation of the AMPK/SREBP-1c pathway in skeletal muscle cells exposed to palmitate [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(7): 635-644.
- [11] Hardie D G, Pan D A. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase [J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, 30(6): 1064-1070.
- [12] Taylor E B, An D, Kramer H F, *et al.* Discovery of TBC1D1 as an insulin-, AICAR-, and contraction-stimulated signaling nexus in mouse skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(15): 9787-9796.
- [13] Hoppe S, Bierhoff H, Cado I, *et al.* AMP-activated protein kinase adapts rRNA synthesis to cellular energy supply [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(42): 17781-17786.
- [14] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016,

- 79(3): 629-661.
- [15] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [16] Lau C W, Yao X Q, Chen Z Y, *et al.* Cardiovascular actions of berberine [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2001, 19(3): 234-244.
- [17] Turner N, Li J Y, Gosby A, *et al.* Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: A mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414-1418.
- [18] Liu H, Li G, Wang J, *et al.* Corydaline derivatives useful for reducing lipid levels: PCT, WO 2010075469 A1 [P]. 2010-07-01.
- [19] Choi J, He N, Sung M K, *et al.* Sanguinarine is an allosteric activator of AMP-activated protein kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(2): 259-263.
- [20] Kim S H, Hwang J T, Park H S, *et al.* Capsaicin stimulates glucose uptake in C2C12 muscle cells via the reactive oxygen species (ROS)/AMPK/p38 MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(1): 66-70.
- [21] Choi S, Choi Y, Choi Y, *et al.* Piperine reverses high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice [J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 3627-3635.
- [22] Yi B, Liu D, He M, *et al.* Role of the ROS/AMPK signaling pathway in tetramethylpyrazine-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 583-589.
- [23] Mooney M H, Fogarty S, Stevenson C, *et al.* Mechanisms underlying the metabolic actions of galegine that contribute to weight loss in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(8): 1669-1677.
- [24] Hao J, Shen W, Yu G, *et al.* Hydroxytyrosol promotes mitochondrial biogenesis and mitochondrial function in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(7): 634-644.
- [25] Zrelli H, Matsuoka M, Kitazaki S, *et al.* Hydroxytyrosol reduces intracellular reactive oxygen species levels in vascular endothelial cells by upregulating catalase expression through the AMPK-FOXO3a pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(2/3): 275-282.
- [26] Chen S, Zhou N, Zhang Z, *et al.* Resveratrol induces cell apoptosis in adipocytes via AMPK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 608-613.
- [27] Zhang J, Chiu J, Zhang H, *et al.* Autophagic cell death induced by resveratrol depends on the Ca²⁺/AMPK/mTOR pathway in A549 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(2): 317-328.
- [28] Vingtdoux V, Giliberto L, Zhao H, *et al.* AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9100-9113.
- [29] Soetikno V, Sari F R, Sukumaran V, *et al.* Curcumin decreases renal triglyceride accumulation through AMPK-SREBP signaling pathway in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(5): 796-802.
- [30] Pan W, Yang H, Cao C, *et al.* AMPK mediates curcumin-induced cell death in CaOV3 ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(6): 1553-1559.
- [31] Hung C M, Su Y H, Lin H Y, *et al.* Demethoxycurcumin modulates prostate cancer cell proliferation via AMPK-induced down-regulation of HSP70 and EGFR [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(34): 8427-8434.
- [32] Zheng J, Ramirez V D. Inhibition of mitochondrial proton F0F1-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(5): 1115-1123.
- [33] Landispiwowar K R, Huo C, Chen D, *et al.* A novel prodrug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate as a potential anticancer agent [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4303-4310.
- [34] Chen Y Y, Lee M H, Hsu C C, *et al.* Methyl cinnamate inhibits adipocyte differentiation via activation of the CaMKK2-AMPK pathway in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(4): 955-963.
- [35] Song P, Kim J H, Ghim J, *et al.* Emodin regulates glucose utilization by activating AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(8): 5732-5742.
- [36] Doan K V, Ko C M, Kinyua A W, *et al.* Gallic acid regulates body weight and glucose homeostasis through AMPK activation [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(1): 157-168.
- [37] Fan J, Yang X, Bi Z. 6-Gingerol inhibits osteosarcoma cell proliferation through apoptosis and AMPK activation [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(2): 1135-1141.
- [38] Hawley S A, Fullerton M D, Ross F A, *et al.* The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase [J]. *Science*, 2012, 336(6083): 918-922.
- [39] Kola B, Hubina E, Tucci S A, *et al.* Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(26): 25196-25201.
- [40] Lee M S, Kim K J, Kim D, *et al.* meso-Dihydroguaiaretic

- acid inhibits hepatic lipid accumulation by activating AMP-activated protein kinase in human HepG2 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(10): 1628-1630.
- [41] Palacios-González B, Torres N, Tovar A R. Genistein stimulates AMPK phosphorylation and expression of genes involved in fatty acid oxidation in skeletal muscle [J]. *FASEB J*, 2011, 25(7): 779-785.
- [42] Palacios-González B, Zarain-Herzberg A, Flores-Galicia I, *et al.* Genistein stimulates fatty acid oxidation in a leptin receptor-independent manner through the JAK2-mediated phosphorylation and activation of AMPK in skeletal muscle [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(1): 132-140.
- [43] Lee K Y, Kim J R, Choi H C. Genistein-induced LKB1-AMPK activation inhibits senescence of VSMC through autophagy induction [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 81: 75-82.
- [44] Yang J M, Hung C M, Fu C N, *et al.* Hispidulin sensitizes human ovarian cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by AMPK activation leading to Mcl-1 block in translation [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(18): 10020-10026.
- [45] Quan H Y, Kim S J, Kim D Y, *et al.* Licochalcone A regulates hepatic lipid metabolism through activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 208-216.
- [46] Han J Y, Sun H P, Ji H Y, *et al.* Licochalcone suppresses LXR α -induced hepatic lipogenic gene expression through AMPK/Sirt1 pathway activation [J]. *Toxicolog Res*, 2014, 30(1): 19-25.
- [47] Zhang T, Yamamoto N, Ashida H. Chalcones suppress fatty acid-induced lipid accumulation through a LKB1/AMPK signaling pathway in HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1134-1141.
- [48] Choi Y, Kim Y, Ham H, *et al.* Nobiletin suppresses adipogenesis by regulating the expression of adipogenic transcription factors and the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(24): 12843-12849.
- [49] Kang S I, Shin H S, Ko H C, *et al.* Effects of sinensetin on lipid metabolism in mature 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(1): 131-134.
- [50] Shen Y, Croft K D, Hodgson J M, *et al.* Quercetin and its metabolites improve vessel function by inducing eNOS activity via phosphorylation of AMPK [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(8): 1036-1044.
- [51] Chen J, Deng X, Liu N, *et al.* Quercetin attenuates tau hyperphosphorylation and improves cognitive disorder via suppression of ER stress in a manner dependent on AMPK pathway [J]. *J Funct Foods*, 2016, 22: 463-476.
- [52] Ahn J, Lee H, Kim S, *et al.* The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(4): 545-549.
- [53] Kim D, Lee M S, Jo K, *et al.* Therapeutic potential of panduratin A, LKB1-dependent AMP-activated protein kinase stimulator, with activation of PPAR α / δ for the treatment of obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 584-593.
- [54] Tan M J, Ye J M, Turner N, *et al.* Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway [J]. *Chem Biol*, 2008, 15(3): 263-273.
- [55] Shaw R J, Lamia K A, Vasquez D, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin [J]. *Science*, 2005, 310(5754): 1642-1646.
- [56] Chen X B, Zhuang J J, Liu J H, *et al.* Potential AMPK activators of cucurbitane triterpenoids from *Siraitia grosvenorii* Swingle [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2011, 19(19): 5776-5781.
- [57] Cox J M, Chu H D, Chelliah M V, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of novel and selective G-protein coupled receptor 120 (GPR120) spirocyclic agonists [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(1): 49-54.
- [58] Kim S H, Park E J, Lee C R, *et al.* Geraniol induces cooperative interaction of apoptosis and autophagy to elicit cell death in PC-3 prostate cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1683-1690.
- [59] Wong Y Y, Moon A, Duffin R, *et al.* Cordycepin inhibits protein synthesis and cell adhesion through effects on signal transduction [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(4): 2610-2621.
- [60] Guo P, Kai Q, Gao J, *et al.* Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113(4): 395-403.
- [61] Niu Y, Li S, Na L, *et al.* Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30782.
- [62] 李 伟. 人参皂苷 Compound K 对 2 型糖尿病的降血糖作用及肝糖异生信号转导通路调控 [D]. 吉林: 吉林大学, 2012.
- [63] Hwang J A, Hwang M K, Jang Y, *et al.* 20-O- β -D-glucopyranosyl-20 (S)-protopanaxadiol, a metabolite of ginseng, inhibits colon cancer growth by targeting TRPC channel-mediated calcium influx [J]. *J Nutr*

- Biochem*, 2013, 24(6): 1096-1104.
- [64] 郭文文, 张志杰, 李 珍. 女贞苷通过激活 AMPK 促进脂联素的组装 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 18-21.
- [65] Wu J, Xu X, Li Y, *et al.* Quercetin, luteolin and epigallocatechin gallate alleviate TXNIP and NLRP3-mediated inflammation and apoptosis with regulation of AMPK in endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(745): 59-68.
- [66] Hwang Y P, Choi J H, Kim H G, *et al.* Saponins, especially platycodin D, from *Platycodon grandiflorum* modulate hepatic lipogenesis in high-fat diet-fed rats and high glucose-exposed HepG2 cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 267(2): 174-183.
- [67] 耿雅娜, 于 滨, 孔维佳. 天麻素通过激活 AMPK 通路减少油酸诱导的 HL-7702 细胞脂肪蓄积 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 39-44.
- [68] Targonsky E D, Dai F, Koshkin V, *et al.* α -Lipoic acid regulates AMP-activated protein kinase and inhibits insulin secretion from beta cells [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(7): 1587-1598.
- [69] Shen Q W, Zhu M J, Tong J, *et al.* Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by α -lipoic acid in C2C12 myotubes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(4): 1395-1403.
- [70] Pettit G R, Temple C, Narayanan V L, *et al.* Antineoplastic agents 322 synthesis of combretastatin A-4 prodrugs [J]. *Anticancer Drug Des*, 1995, 10(4): 299-309.
- [71] Zhang F, Sun C, Wu J, *et al.* Combretastatin A-4 activates AMP-activated protein kinase and improves glucose metabolism in db/db mice [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(4): 318-323.
- [72] Choi R Y, Nam S J, Ham J R, *et al.* Anti-adipogenic and anti-diabetic effects of *cis*-3',4'-diisovalerylhellactone isolated from *Peucedanum japonicum* Thunb leaves *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(19): 4655-4660.
- [73] Choi K M, Lee Y S, Kim W, *et al.* Sulforaphane attenuates obesity by inhibiting adipogenesis and activating the AMPK pathway in obese mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(2): 201-207.
- [74] Huang S L, Yu R T, Gong J, *et al.* Arctigenin, a natural compound, activates AMP-activated protein kinase via inhibition of mitochondria complex I and ameliorates metabolic disorders in ob/ob mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1469-1481.
- [75] Gu Y, Sun X, Ye J, *et al.* Arctigenin alleviates ER stress via activating AMPK [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(7): 941-952.
- [76] Tang X, Zhuang J, Chen J, *et al.* Arctigenin efficiently enhanced sedentary mice treadmill endurance [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e24224.
- [77] Chen Y Y, Lee M H, Hsu C C, *et al.* Methyl cinnamate inhibits adipocyte differentiation via activation of the CaMKK2-AMPK pathway in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(4): 955-963.
- [78] Kuo Y H, Lin C H, Shih C C. Ergostatrien-3 β -ol from *Antrodia camphorata* inhibits diabetes and hyperlipidemia in high-fat-diet treated mice via regulation of hepatic related genes, glucose transporter 4, and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(9): 2479-2489.
- [79] Witters L A, Nordlund A C, Marshall L. Regulation of intracellular acetyl-CoA carboxylase by ATP depletors mimics the action of the 5'-AMP-activated protein kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 181(3): 1486-1492.
- [80] Hawley S A, Ross F A, Chevtzoff C, *et al.* Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(6): 554-565.
- [81] 朱海波. 调血脂创新药物 IMM-H007 临床前开发研究 [A] // 第一届《药学报》药学前沿论坛暨 2015 年中国药学会中药与天然药物专业委员会会议论文摘要集 [C]. 天津: 《药学报》编委会、中国药学会中药与天然药物专业委员会, 2015.
- [82] Thomson Reuters Cortellis [DB/OL]. [2017-03-12]. <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com>.