

- [15] Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and application[J]. Radio Graphics, 2005, 25 Suppl 1: S69-83.
- [16] Fischer K, Gedroyc W, Jolesz FA. Focused ultrasound as a local therapy for liver cancer[J]. Cancer J, 2010, 16(2): 118-124.
- [17] 贾林, 李瑜元, 周永健, 等. 高强度聚焦超声及其非癌适应证拓展[J]. 广西医学, 2001, 32(2): 7-8.
- [18] 梅浙川, 刘永军, 廖元江, 等. HIFU 消融脾脏治疗脾功能亢进的动物实验研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(5): 414-417.
- [19] 刘永军, 梅浙川, 廖元江, 等. 高强度消融脾脏治疗脾功能亢进的动物实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(4): 300-302.
- [20] 焦玉冰, 胡文莉. 高强度聚焦治疗脾功能亢进的初步临床应用[J]. 中国医疗设备, 2012, 27(5): 96-97.
- [21] 刘妮娜, 张素梅. 高强度聚焦超声治疗脾功能亢进 30 例的护理[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 15(12): 192.
- [22] 叶欣, 葛忠民, 吴珂, 等. 高强度聚焦超声治疗脾功能亢进的初步研究[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(7): 59-60.
- [23] 朱婧, 朱辉, 梅浙川, 等. MRI 增强扫描在高强度超声治疗脾功能亢进疗效评估中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(10): 1415-1418.
- [24] Noble ML, Vaezy S, Keshavarzi A, et al. Spleen hemostasis using high-intensity ultrasound: survival and healing [J]. J Trauma, 2002, 53(6): 1115-1120.
- [25] Vaezy S, Marti R, Kaczkowski P, et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding [J]. J Vasc, 1999, 29(3): 533-543.

(收稿日期: 2013-12-16 修回日期: 2014-02-26)

· 综 述 ·

腺苷酸活化蛋白激酶与肿瘤的研究进展*

孙启天¹综述, 高 宇^{2△}审校

(1. 承德医学院; 2. 承德医学院附属医院内分泌科, 河北承德 067000)

关键词: 腺苷酸活化蛋白激酶; 基因; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2221-03

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞重要的能量感受器, 在能量缺乏时被激活, 能量充足时被抑制。AMPK 可以被多种激素、细胞因子及上游基因 LKB1 激活, 并通过与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、p53 的相互作用、对脂肪酸合酶及其他激酶的调节实现对细胞生长代谢的抑制, 近期的研究发现 AMPK 在连接代谢综合征和肿瘤中起到重要作用, 它可以通过缺氧诱导因子 (HIF-1) 和肿瘤抑制基因 p53 降低肿瘤细胞糖酵解水平, 有可能会成为日后治疗肿瘤的新靶点。现就近年来 AMPK 的研究新进展综述如下。

AMPK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶家族, 它包括 3 个亚单位, 1 个催化亚基 (α) 和 2 个调节亚基 (β 和 γ)。在哺乳动物中, 每个亚基都包括不同的亚型 ($\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2; \gamma_1, \gamma_2$ 和 γ_3), 当细胞面临代谢压力时, 细胞内 AMP/ATP 比例增高, AMP 会与 γ 亚基发生连接, 这种连接有两方面的作用, 变构催化作用和防止 α 亚基活化环上的 172 位苏氨酸被磷酸酯酶去磷酸化。AMP 与 γ 亚基连接后, α 亚基可以通过多种途径被磷酸化进而使 ATP 的生成增多, 利用减少, 以维持 AMP/ATP 的平衡, 为细胞的生存提供足够的能量^[1]。

1 AMPK 的激活

AMPK 可以被一些激素及细胞因子激活, 其中包括瘦素、脂联素、白细胞介素-6 (IL-6) 和睫状神经营养因子 (CNTF)^[2]。AMPK 还可以被多种药物激活, 最典型的是 5-氨基-4-氮甲酰咪唑核糖核苷酸 (5-Aminoimidazole-4-carboxamide- β -D-ribofuranoside AICAR), AICAR 是一种细胞通透的磷酸化物质,

可以在进入细胞后转化为 AMP 类似物 (ZMP)。此外, 两种常用的糖尿病治疗药物二甲双胍、噻唑烷二酮类也可以激活 AMPK。

AMPK 还可以被上游激酶激活, 如 AMPK 的上游基因 LKB1 是一种肿瘤抑制基因, 它可以直接磷酸化 AMPK α 亚基上的 172 位苏氨酸而激活 AMPK 进而参与细胞的能量代谢及细胞生长^[3]。另一个激酶是钙调蛋白依赖蛋白激酶 β (CaMKK- β), 它可以在细胞内 Ca^{2+} 升高时使 AMPK 磷酸化以减少 AMP^[4]。

其他 AMPK 调节激酶还包括转化生长因子 β 激活酶-1 (TAK1) 和共济失调毛细血管突变基因 (ATM)。这些激酶与 AMPK 的具体关系尚不十分明确, 但是已有报道认为 TAK1 可以诱导与肿瘤坏死因子 (TNF) 相关的细胞凋亡配体以激活 AMPK, 导致独立于 LKB1 和 CaMKK 的自体吞噬^[5]。

2 AMPK 抑制细胞生长的机制

2.1 AMPK 的上游基因 LKB1

LKB1 是一种较为普遍的肿瘤抑制基因, 它的基因突变可以在多种肿瘤中发现, 例如, LKB1 的突变可以诱发宫颈癌和头部鳞状细胞癌^[6-7]。此外, 人们发现在非小细胞肺癌中 LKB1 会发生突变, 但突变率在不同种族中有所不同, 在白人群体中大约占 17%~35%, 亚洲人群中占 3%~7%, 非洲人群占 6% 左右^[8-10]。LKB1 接受基因 B-Raf 的抑制, 并受到细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 的调节^[11]。AMPK 是 LKB1 最重要的底物, LKB1 对肿瘤的抑制很大程度上是通过激活 AMPK 实现的。

2.2 AMPK 的下游靶点 mTOR

哺乳动物 mTOR, 包括

* 基金项目: 承德市科技局指导项目 (201121030)。 作者简介: 孙启天 (1987-), 硕士, 主要从事肿瘤与糖尿病研究。 △ 通讯作者, E-mail: yugao815@163.com。

mTORC1、mTORC2。mTOR 作用主要是通过调节蛋白质的合成影响细胞生长和增殖。其活性能够被雷帕霉素抑制,是 AMPK 下游的重要靶点,激活的 AMPK 可以磷酸化结节硬化性复合体 2(TSC2),促进 TSC1/TSC2 复合体形成,并构成 Rheb 的 GTPase 活化蛋白(GAP),GAP 可以使 Rheb 携带 GDP,Rheb 是一种小 GTP 酶,其活性的降低可以抑制 mTORC1 的活性。此外,mTOR 在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中也有着重要作用。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,它可以激活 Akt 进而抑制 mTOR。通过以上两种途径,mTOR 的活性受到抑制,使蛋白的合成受到影响,抑制细胞的生长。

Atg 基因及其编码的蛋白在细胞的自噬中发挥重要作用,Atg1/ULK1 复合体是参与形成自噬体最重要的组成部分,ULK1 受到 mTOR 的调节,mTOR 的抑制可以激活 ULK1,进而激活 Atg,引起细胞的自噬^[12]。此外,人 BNIP3 在缺氧的情况下可以被 HIF-1 诱导表达,而 BNIP3 表达水平的高低和肿瘤的存活能力相关,在多种类型肿瘤中均发现 BNIP3 的高度表达可以使肿瘤细胞逃避缺氧所致的凋亡,这对缺氧情况下的肿瘤细胞是一种保护,最新的研究发现 BNIP3 介导的自噬作用的降低是由 ULK1 通过 AMPK/mTOR 的途径调节,mTOR 抑制剂的使用可以通过降低 BNIP3 的水平并促进肿瘤细胞的凋亡^[13]。

2.3 肿瘤抑制基因 p53 另一个和 AMPK 相关的肿瘤抑制基因是 p53,它和 AMPK 可以相互调节。AICAR 的激活及胰岛素缺乏可以导致 p53 表达上调,并在 Ser15 起到磷酸化作用。有研究发现,前列腺癌细胞中 AMPK α_1 亚基发生突变,使 p53 的 mRNA 和蛋白水平表达下降^[14],导致肿瘤细胞的生长。AMPK 也受 p53 调节,p53 可以使 AMPK 的调节亚基的 β_1 -异构体表达上调。两个 p53 的靶向基因——Sestrin1 和 Sestrin2 可以激活 AMPK,促进 TSC2 的磷酸化,进而抑制 mTOR^[15]。有研究表明,Sestrin2 不仅可以激活 AMPK,还可以调节 AMPK 亚基,并促进 AMPK 在乳腺肿瘤中的表达并增加肿瘤细胞对放射治疗的敏感性^[16]。

此外,AMPK 还参与调节 p300 组蛋白乙酰转移酶、FOXO3 及细胞周期抑制剂 p27 等和细胞代谢、生长、生存及凋亡相关的一些其他因子。

2.4 参与脂类的合成与代谢 脂质代谢紊乱与肿瘤的发生有一定关系,并能促进肿瘤的复发。AMPK 的活化可以抑制脂肪酸、胆固醇合成的限速酶,如乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC),羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 及脂肪酸合成酶(FASN)。这些酶在肿瘤发生中有着重要作用。肿瘤细胞中脂肪酸合成要比非肿瘤细胞明显增加。FASN 和 ACC 在乳腺肿瘤、前列腺肿瘤和卵巢肿瘤等多种类型的肿瘤中都高度表达,而这两种酶的抑制可以诱导细胞的凋亡。此外,研究人员已经通过实验证实了他汀类药物可以通过抑制 HMG-CoA,减少胆固醇的生成进而减少肿瘤的发生率,降低肿瘤发生的风险^[17],AMPK 还可以通过抑制脂肪酸、胆固醇的合成实现对肿瘤的抑制。

3 AMPK、代谢综合征和肿瘤

代谢综合征是一组代谢性疾病的集合,它与脂肪和糖的代谢有关,以胰岛素抵抗为核心,主要表现为肥胖、高血压、高血糖及血脂紊乱。胰岛素抵抗、肥胖和 2 型糖尿病,都伴随着 AMPK 活性的下降,而通过 ACIAR、噻唑烷二酮类、二甲双胍和运动等方式激活 AMPK,可以达到纠正或预防这些疾病的作用。

目前人们普遍认为代谢综合征增加罹患癌症的风险,代谢

紊乱的纠正有利于降低肿瘤的发生风险,而 AMPK 可能会在预防癌症发生、发展上起到作用。早在 2005 年就有报道,应用二甲双胍的 2 型糖尿病患者患肿瘤的风险比普通人或未服用二甲双胍的患者要低。此外,某些癌症患者血清中脂联素的水平偏低,而外源性补充脂联素可能通过激活 AMPK 抑制肿瘤的生长。

人们已经发现通过药物作用和饮食限制可以激活 AMPK、抑制肿瘤细胞在体内外的生长^[18],此外,运动也可以增加糖尿病患者体内 AMPK 的磷酸化水平^[19]。

4 肿瘤细胞中的 AMPK 和糖代谢

糖酵解的增加是肿瘤生存生长的必要条件,高效率的糖酵解不仅可以产生 ATP 来弥补线粒体氧化磷酸化的不足,还可以提供合成代谢的中间体,参与糖原、氨基酸、核酸和脂质的生物合成。其次,在肿瘤细胞中糖酵解的增加可以增加线粒体膜的稳定性,此外,糖酵解增强导致的乳酸分泌增加造成了细胞外的酸性环境,促进了肿瘤细胞扩散,对于正常细胞是有害的。

肿瘤细胞的糖酵解机制十分复杂。而与 AMPK 相关的是 HIF-1 和肿瘤抑制基因 p53。HIF-1 在缺氧条件下广泛存在于人和动物的肿瘤细胞内,它是目前发现的惟一在特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子。HIF-1 属于异质二聚体,有两个亚基 α 和 β 。在含氧量正常的情况下 α 亚基发生退化。在氧含量降低的情况下,亚基 α 保持稳定,并激活糖酵解所需物质,例如:葡萄糖载体 1, HK1 和 HK2,乳酸脱氢酶和丙酮酸。因此,肿瘤细胞中葡萄糖的摄取和糖酵解的水平比正常细胞要高。HIF-1 α 的调节需要 AMPK 的参与。具体机制尚不十分明确,其中 mTORC1 可能起到重要作用。人们已经发现在缺乏 LKB1 或 AMPK 的成纤维细胞中,HIF-1 α 的水平及其下游目标增高,而 mTOR 表达下降^[20]。因此,AMPK 是通过抑制 mTOR 的活性来起到降低肿瘤细胞中糖酵解作用。

另一个和糖酵解有关的是抑癌基因 p53,p53 的表达对调节蛋白合成的细胞色素 C 氧化酶 2(SCO2)有积极作用,是细胞色素 C 氧化酶的一个关键的调节物质。p53 还可以通过诱导 TP53 诱导的糖酵解和凋亡的调控子(TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator gene, TIGAR)发挥作用,TIGAR 的上调会导致 2,6-二磷酸果糖水平的降低,从而抑制糖酵解。此外,p53 还会使另一种糖酵解关键酶磷酸甘油酸酯变位酶表达降低^[21]。因此,AMPK 通过调节 p53,可以抑制有氧糖酵解并减少糖分解中间体的利用,而这种中间体又是合成肿瘤细胞的重要物质(如:蛋白、脂质及核酸)。

5 AMPK 在预防和治疗肿瘤中的应用

最近很多研究已经表明,AMPK 的激活剂如二甲双胍、AICAR 和 A769662 可以抑制或延迟动物模型中肿瘤的发生风险。应用二甲双胍作为辅助治疗的糖尿病合并乳腺癌患者及单纯乳腺癌患者已经开始进行 III 期临床试验^[22],以评估二甲双胍作用于肿瘤的具体效果。如果将补充 AMPK 作为一种癌症的辅助治疗,可能会受到多种因素影响,例如,LKB1 可以影响治疗效果,在缺乏 LKB1 的情况下,一些激活剂无法激活 AMPK,在一些肿瘤细胞中,如果加入 LKB1 活化剂,AMPK 的底物也可以对 AMPK 的激活更为敏感。

6 展 望

总体来说,AMPK 主要负责调节细胞代谢使其处于适当的生长状态。AMPK 的激活可以起到抑制肿瘤的作用,现在普遍认为这是通过 PI3K/Akt/mTOR 途径和调节其他对细胞增长生存相关的基因及因子实现的。因此,推断将补充 AMPK 激活剂与肿瘤的其他治疗方法结合可能会成为未来趋

势。但是,不同的遗传背景可能会对治疗的敏感性造成差异,这仍需要更多来自实验研究、临床调查的支持及更长时间的探索。

参考文献:

- [1] Carling D, Thornton C, Woods A. AMP-activated protein kinase; new regulation, new roles? [J]. *Biochem J*, 2012, 445(1):11-27.
- [2] Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and Disease [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(3):1025-1078.
- [3] Green AS, Chapuis N, Lacombe C, et al. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in hematological malignancies: from metabolism to cancer cell biology [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(13):2115-2120.
- [4] Ghislat G, Patron M, Rizzuto R, et al. Withdrawal of essential amino acids increases autophagy by a pathway involving Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase kinase-β (CaMKK-β) [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46):38625-38636.
- [5] Herrero-Martin G, Hoyer-Hansen M, Garcia-Garcia C, et al. TAK1 activates AMPK-dependent cytoprotective autophagy in TRAIL-treated epithelial cells [J]. *EMBO J*, 2009, 28(6):677-685.
- [6] Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al. Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5137.
- [7] Chang HW, Lee YS, Nam HY, et al. Knockdown of β-catenin controls both apoptotic and autophagic cell death through LKB1/AMPK signaling in head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. *Cell Signal*, 2012, 25(4):839-847.
- [8] Gao B, Sun Y, Zhang J, et al. Spectrum of LKB1, EGFR, and KRAS mutations in Chinese lung adenocarcinomas [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(8):1130-1135.
- [9] Suzuki Y, Oonishi T, Kudo T, et al. LKB1, TP16, EGFR, and KRAS somatic mutations in lung adenocarcinomas from a Chiba Prefecture, Japan cohort [J]. *Drug Discov Ther*, 2012, 6(1):24-30.
- [10] Gill RK, Yang SH, Meerzaman D, et al. Frequent homozygous deletion of the LKB1/STK11 gene in non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(35):3784-3791.
- [11] Esteve-Puig R, Canals F, Colomé N, et al. Uncoupling of the LKB1-AMPK alpha energy sensor pathway by growth factors and oncogenic BRAF [J]. *PLoS One*, 2009, 4(3):e4771.
- [12] Wong PM, Puente C, Ganley IG, et al. The ULK1 complex: Sensing nutrient signals for autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2013, 9(2):124-137.
- [13] Park CW, Hong SM, Kim ES, et al. BNIP3 is degraded by ULK1-dependent autophagy via MTORC1 and AMPK [J]. *Autophagy*, 2013, 9(3):345-360.
- [14] Zhou J, Huang W, Tao R, et al. Inactivation of AMPK alters gene expression and promotes growth of prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(18):1993-2002.
- [15] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR Signaling [J]. *Cell*, 2008, 134(3):451-460.
- [16] Sanli T, Linher-Melville K, Tsakiridis T. Sestrin2 modulates AMPK subunit expression and its response to ionizing radiation in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32035.
- [17] Zhang J, Yang Z, Xie L, et al. Statins, autophagy and cancer metastasis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3):745-752.
- [18] Jiang W, Zhu Z, Thompson HJ. Dietary energy restriction modulates the activity of AMP-activated protein kinase, Akt, and mammalian target of rapamycin in mammary carcinomas, mammary gland, and liver [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13):5492-5499.
- [19] Vind BF, Pehmøller C, Treebak JT, et al. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(1):157-167.
- [20] Hu YL, Jahangiri A, De Lay M, et al. Hypoxia-induced tumor cell autophagy mediates resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(6):979-981.
- [21] Madan E, Gogna R, Bhatt M, et al. Regulation of glucose metabolism by p53: Emerging new roles for the tumor suppressor [J]. *Oncotarget*, 2011, 2(12):948-957.
- [22] Goodwin PJ, Ligibel JA, Stambolic V. Metformin in breast cancer: time for action [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3271-3273.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2014-02-12)

· 综述 ·

Lyn 激酶介导的信号途径与支气管哮喘气道黏液高分泌

罗德玉 综述, 李国平[△] 审校

(泸州医学院附属医院呼吸一科, 四川泸州 646000)

关键词: Lyn 激酶; 支气管哮喘; 黏液高分泌; 信号途径

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.045

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)17-2223-04

支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道高反应、嗜酸性粒细胞(EOS)浸润为主要特征的气道慢性非特异性炎症性疾病。