

AMPK/PGC-1 α 通路对尿毒症心肌病大鼠心脏损伤及线粒体能量代谢的调控机制

倪倩 颜开萍 李淑娟 徐敏 顾佳雨 黄晓琴 袁乙

(盐城市第一人民医院 南京大学医学院附属盐城第一医院 南通大学第四附属医院 江苏医药职业学院第一附属医院肾内科,江苏 盐城 224000)

【摘要】目的 探究 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子 1- α (PGC-1 α) 通路在尿毒症心肌病 (UCM) 大鼠心脏损伤及线粒体能量代谢中的调控机制。**方法** 将 30 只大鼠随机分为 3 组:对照组、UCM 组、盐酸阿霉素 (DOX) 组,每组 10 只。超声心动图检测心功能指标:左室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期径 (LVIDD)、E/A, HE 染色检测心肌组织病理变化, Masson 染色检测心肌组织纤维化水平, Western blotting 检测心肌组织 AMPK、PGC-1 α 、磷酸化 AMPK (p-AMPK)、磷酸化 PGC-1 α (p-PGC-1 α) 蛋白水平, JC-1 试剂盒检测线粒体膜电位, 线粒体呼吸链复合物 I ~ V 试剂盒检测线粒体复合物 I ~ V 活性, ATP 含量检测试剂盒检测 ATP 水平, 透射电子显微镜检测心肌线粒体超微结构。**结果** 与对照组相比, UCM 组大鼠心肌纤维紊乱、断裂, 心肌间隙可见胶原大量沉积, 大鼠 LVEF 无显著性差异, LVIDD 增加, E/A 降低 ($P < 0.05$), 心肌组织中 AMPK、PGC-1 α 表达无显著性差异, p-AMPK、p-PGC-1 α 蛋白表达增加 ($P < 0.05$), 心肌线粒体肿胀、空泡化, 且部分线粒体嵴消失, 线粒体膜电位减少, ATP 含量减少 ($P < 0.05$) 心肌线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性均减少 ($P < 0.05$); 与 UCM 组相比, DOX 组大鼠心肌纤维损伤改善, 心肌间隙胶原沉积减少, LVEF 无显著性差异, LVIDD 减少, E/A 增加 ($P < 0.05$), 心肌组织中 AMPK、PGC-1 α 表达无显著性差异, p-AMPK、p-PGC-1 α 蛋白表达减少 ($P < 0.05$), 心肌线粒体结构改善, 线粒体膜电位增加, ATP 含量增加 ($P < 0.05$), 心肌线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性均增加 ($P < 0.05$)。**结论** 抑制 AMPK/PGC-1 α 通路磷酸化可改善 UCM 大鼠心功能及心肌组织病理学变化, 改善线粒体能量代谢。

【关键词】 尿毒症心肌病; AMPK/PGC-1 α 通路; 线粒体能量代谢

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.018

Regulation Mechanism of AMPK/PGC-1 α Pathway on Cardiac Injury and Mitochondrial Energy Metabolism in Rats with Uremic Cardiomyopathy

NI Qian, YAN Kaiping, LI Shujuan, XU Min, GU Jiayu, HUANG Xiaoqin, YUAN Yi

(Department of Nephrology, Yancheng No. 1 People's Hospital, Yancheng First Hospital, Affiliated of Nanjing University Medical College, The Fourth Affiliated Hospital of Nantong University, The First Affiliated Hospital of Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective To investigate the regulatory mechanism of AMP-activated protein kinase (AMPK)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α) pathway on heart injury and mitochondrial energy metabolism in rats with uremic cardiomyopathy (UCM). **Methods** Thirty rats were randomly divided into three groups: control group, UCM group and doxorubicin (DOX) group, with 10 rats in each group. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular internal-diastolic dimension (LVIDD) and E/A were measured by echocardiography. HE staining was used to detect the pathological changes of myocardial tissue. Masson staining was used to detect myocardial fibrosis. Western blotting was used to detect the protein levels of AMPK, PGC-1 α , phosphorylated AMPK (p-AMPK) and p-PGC-1 α in myocardial tissue. Mitochondrial membrane potential was measured by JC-1 kit. The activity of mitochondrial respiratory chain complex I ~ V was detected by mitochondrial respiratory chain complex I ~ V kit. ATP level was detected by ATP content detection kit. The ultrastructure of myocardial mitochondria was detected by transmission electron microscope. **Results** Compared with the control group, the myocardium fibers in UCM group were disorganized and broken, and a large amount of collagen could be seen in the myocardium space. There was no significant difference in LVEF, LVIDD increased, E/A decreased ($P < 0.05$), there was no significant difference in the expression of AMPK and PGC-1 α in myocardial tissue, while the expression of p-AMPK and p-PGC-1 α increased ($P < 0.05$), myocardial

基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(2020113795)

通信作者:颜开萍, E-mail:xiangsilu99070@163.com

mitochondria were swollen and vacuolated, some mitochondrial cristae disappeared, mitochondrial membrane potential decreased, ATP content decreased ($P < 0.05$), the activities of myocardial mitochondrial respiratory chain complex I ~ V were decreased ($P < 0.05$). Compared with UCM group, myocardial fiber injury was improved, collagen deposition in myocardial space was reduced, LVEF was not significantly different, LVIDD was decreased, E/A was increased ($P < 0.05$), there was no significant difference in the expression of AMPK and PGC-1 α in myocardial tissue, and the expression of p-AMPK and p-PGC-1 α decreased ($P < 0.05$), myocardial mitochondrial structure improved, mitochondrial membrane potential increased, ATP content increased ($P < 0.05$), the activities of myocardial mitochondrial respiratory chain complex I ~ V were increased ($P < 0.05$) in DOX group. **Conclusion** Inhibition of AMPK/PGC-1 α pathway phosphorylation can improve cardiac function and myocardial histopathological changes in UCM rats, improve mitochondria and explore mitochondrial energy metabolism.

[Keywords] Uremic cardiomyopathy; AMPK/PGC-1 α pathway; Mitochondrial energy metabolism

尿毒症心肌病(uremic cardiomyopathy, UCM)是一种不可逆的慢性肾脏病患者常见的心血管并发症,与透析患者高死亡率相关^[1]。UCM 的特征是异常心肌纤维化,不对称心室肥厚,随后出现舒张功能障碍,以及复杂和多因素的发病机制,其中潜在的生物机制仍未确定^[2]。AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)调控线粒体稳态及线粒体功能障碍^[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 调节线粒体质量控制机制,包括裂变、融合和线粒体自噬^[4]。AMPK/PGC-1 α 通路可调控线粒体功能障碍,参与认知障碍、骨关节炎、急性肾损伤等多种疾病^[5-7]。Chen 等^[8] 研究显示,AMPK/mTOR 信号通路参与肾切除术诱导的 UCM 小鼠的心功能异常过程。线粒体能量代谢参与慢性肾脏病的尿毒症及骨骼疾病^[9-10]。然而,线粒体能量代谢是否参与 UCM,目前尚未阐明。本研究拟探究 AMPK/PGC-1 α 通路在 UCM 大鼠心脏损伤与线粒体能量代谢中可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

AMPK 抗体、PGC-1 α 抗体(美国 Affinity 生物技术公司)、磷酸化 AMPK (p-AMPK) 抗体、磷酸化 PGC-1 α (p-PGC-1 α) 抗体、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体(美国 Santa Cruz Biotech 公司)、HE 染色试剂、Masson 染色试剂盒(赛默飞世尔科技公司)、JC-1 试剂盒、线粒体呼吸链复合物 I ~ V 试剂盒、ATP 检测试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)、盐酸阿霉素(doxorubicin, DOX) (美国 MedChemexpress 生物科技公司)、全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司)、JEM-1200EX 透射电子显微镜(日本 JEOL 公司)。

1.2 实验分组及 UCM 动物模型的建立

取 30 只 180 g SPF 级 SD 雄性大鼠(辽宁长生生物技术有限公司)随机分为 3 组:对照组、UCM 组、DOX 组(抑制 AMPK 磷酸化),每组 10 只。UCM 组、DOX 组大鼠适应性喂养 7 d,采用改良法肾切除术通

过一期手术与二期手术构建 UCM 模型,一期手术过程:将大鼠固定在手术台上,于右侧肋下背直肌外侧局部备皮,无菌操作下切开右背侧皮肤及各层组织以暴露右侧肾脏。切开右侧肾脏脂肪囊后分离肾上腺并固定右肾,肾上、下极切除,止血后逐层缝合。一周后进行二期手术,与一期手术同样方法暴露并摘除左肾。若出现左心室舒张功能异常及心肌纤维化,则 UCM 模型建立成功。对照组在一期和二期手术期间均仅切开右侧、左侧肾脏脂肪囊后逐层缝合。DOX 组大鼠在术后 5 d 每天腹腔注射 DOX (5 mg/kg)^[11]。本实验经盐城市第一人民医院伦理委员会批准[2020 第(1173)号]。

1.3 超声心动图检测大鼠心功能

使用脱毛膏对 SD 大鼠左心前区进行备皮。将大鼠置于诱导盒中,向麻醉机蒸发器中倒入异氟烷,打开蒸发器诱导麻醉,大鼠瘫倒后,提捏大鼠尾巴,若大鼠无反应,则处于麻醉状态。将大鼠仰卧位固定于手术操作台上,同时用麻醉面罩将口鼻完全罩住,以保持麻醉状态。待大鼠心率稳定在 400 ~ 600 次/min 后,应用 Vevo2100 VisualSonics 超声检测大鼠心功能,采用标准的左心室长轴切面与心尖四腔心切面,测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular internal diastolic dimension, LVIDD),左心室舒张早期充盈峰值速度/左心室心房收缩期峰值充盈速度(E/A)比值。

1.4 HE 染色检测大鼠心肌组织病理形态

将各组大鼠心肌组织切片烘烤,浸入二甲苯溶液中透明组织,浸入下行梯度酒精中脱水。将心肌组织切片浸入自来水中水化,滴加适量苏木素染液浸染心肌组织中的细胞核,将心肌切片置于缓慢的水流中反蓝,滴加适量的伊红染液浸染细胞质,再浸入上行梯度酒精、二甲苯溶液中脱水、透明,封片后在光镜下观察并拍照。

1.5 Masson 染色检测大鼠心肌组织中胶原沉积情况

将各组大鼠心肌组织切片脱蜡,铬处理后自来水洗涤,Regaud 苏木精滴染 5 min,使用蒸馏水洗涤后将组织切片浸入 Masson 丽春红酸性复红液中 5 min,再

浸入 2% 冰醋酸溶液中 3 min, 1% 钼酸水 3 min, 滴加苯胺蓝染色 5 min, 浸入 0.2% 冰醋酸溶液中 3 min, 再依次浸入梯度酒精与二甲苯溶液中脱水透明, 封片后镜下观察并拍照。

1.6 Western blotting 检测 AMPK、PGC-1 α 、p-AMPK、p-PGC-1 α 蛋白水平

收集大鼠心肌组织, 提取心肌组织中的总蛋白, 使用 BCA 试剂盒检测各组蛋白浓度, 配置合适的体系, 高温将蛋白变性处理, 置于 -20°C 备用。提前配备合适浓度的凝胶块, 向凝胶孔道中加入相同体积的样品进行电泳, 电泳条件为: 120 V 30 min, 80 V 1 h。预先配备转膜液进行预冷, 将电泳结束的凝胶与聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜按照一定顺序置于转膜夹中 80 V 转膜适当时长, 转膜后浸入快速封闭液中封闭, 磷酸盐吐温缓冲液 (phosphate buffered saline with Tween 20, PBST) 清洗 3 次, 每次 10 min, 分别孵育 AMPK、PGC-1 α 、p-AMPK、p-PGC-1 α 、GAPDH 抗体, PBST 清洗 3 次, 每次 10 min, 室温孵育对应的二抗, PBST 清洗 3 次, 每次 10 min, 使用发光液进行曝光, 最后使用 Image J 软件分析。

1.7 透射电子显微镜检测心肌组织中线粒体超微结构

将心肌组织切成小块后用 2.5% 戊二醛固定, 使

用磷酸盐缓冲液漂洗 3 次, 用 1% OsO_4 固定 1 h, 并用 Epon 812 包埋。将心肌组织切割成超薄切片, 将切片用 2% 醋酸双氧铀、枸橼酸铅染色, 用 JEM-1200EX 透射电子显微镜拍照。

1.8 试剂盒检测大鼠心肌线粒体膜电位、ATP 及线粒体呼吸链复合物 I ~ V 水平

按照 JC-1 试剂盒、线粒体呼吸链复合物 I ~ V 试剂盒、ATP 检测试剂盒说明书进行操作, 将所得的数据参考说明书进行统计分析。

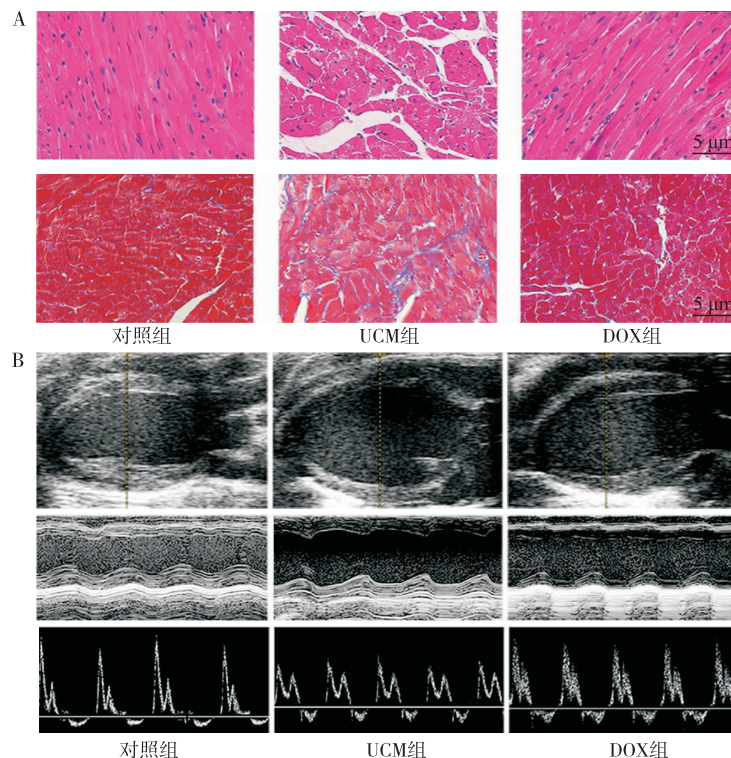
1.9 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析, GraphPad 9.0 软件进行绘图。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 One-way ANOVA 检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异, 结果有统计学意义。

2 结果

2.1 DOX 对尿毒症大鼠心功能及心肌组织病理结构的影响

与对照组相比, UCM 组大鼠心肌纤维紊乱、断裂, 心肌间隙可见大量胶原沉积; 与 UCM 组相比, DOX 组大鼠心肌纤维化损伤改善, 心肌间隙胶原沉积减少 (图 1A)。与对照组相比, UCM 组大鼠 LVEF 无显著性差异, LVIDD 增加, E/A 降低 ($P < 0.05$); 与 UCM 组相比, DOX 组大鼠 LVEF 无显著性差异, LVIDD 减少, E/A 增加 ($P < 0.05$), 见图 1B 和表 1。



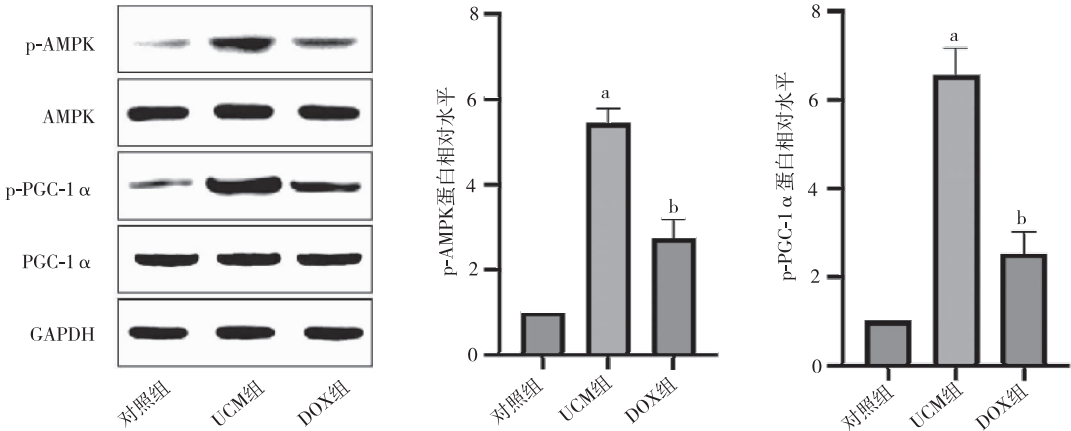
注: 图 A 为 HE 及 Masson 染色检测心肌组织病理变化及心肌纤维化水平; 图 B 为超声心动图检测心功能。

图 1 各组大鼠心功能及心肌组织病理变化

表 1 各组大鼠心功能($\bar{x} \pm s$)

分组	LVEF/%	LVIDD/mm	E/A
对照组	65.00 ± 2.65	3.43 ± 0.21	1.93 ± 0.15
UCM 组	58.67 ± 4.16	4.73 ± 0.35 ^a	1.37 ± 0.12 ^a
DOX 组	59.33 ± 2.08	4.03 ± 0.21 ^b	1.67 ± 0.06 ^b

注:^a 表示与对照组相比, $P < 0.05$; ^b 表示与 UCM 组相比, $P < 0.05$ 。



注:a 表示与对照组相比, $P < 0.05$; b 表示与 UCM 组相比, $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠心肌组织中 AMPK、PGC-1α 及其磷酸化蛋白水平

2.3 DOX 对 UCM 大鼠心肌线粒体超微结构、膜电位及 ATP 含量的影响

与对照组相比,UCM 组大鼠心肌线粒体肿胀、空泡化,且部分线粒体嵴消失,线粒体膜电位减少,ATP

2.2 DOX 对 UCM 大鼠心肌组织中 AMPK、PGC-1α 及其磷酸化蛋白表达水平的影响

与对照组相比,UCM 组大鼠心肌组织中 AMPK、PGC-1α 表达无显著性差异,p-AMPK、p-PGC-1α 蛋白表达增加 ($P < 0.05$);与 UCM 组相比,DOX 组大鼠心肌组织中 AMPK、PGC-1α 表达无显著性差异,p-AMPK、p-PGC-1α 蛋白表达减少 ($P < 0.05$),见图 2。

含量减少 ($P < 0.05$);与 UCM 组相比,DOX 组大鼠心肌线粒体结构改善,线粒体膜电位增加,ATP 含量增加 ($P < 0.05$),见图 3 和表 2。

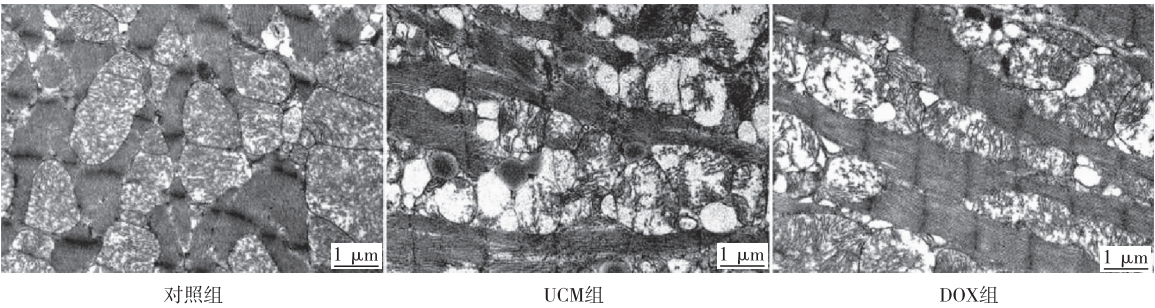


图 3 各组大鼠心肌线粒体超微结构

表 2 各组大鼠心肌线粒体膜电位及 ATP 水平($\bar{x} \pm s$)

分组	JC-1	ATP
对照组	2.50 ± 0.16	21.88 ± 2.59
UCM 组	1.83 ± 0.07 ^a	7.68 ± 0.88 ^a
DOX 组	2.18 ± 0.04 ^b	15.60 ± 0.77 ^b

注:^a 表示与对照组相比, $P < 0.05$; ^b 表示与 UCM 组相比, $P < 0.05$ 。

2.4 DOX 对 UCM 大鼠心肌线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性的影响

与对照组相比,UCM 组大鼠心肌线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性均减少 ($P < 0.05$);与 UCM 组相比,DOX 组大鼠心肌线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性均

增加 ($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

慢性肾脏病是一个全球健康问题,影响了 10% ~ 12% 的人口^[12]。慢性肾脏病患者出现心血管功能障碍,通常称为 UCM,特征性改变主要表现为左心室舒张性肥厚,射血分数保留的心力衰竭,继而可见心室间质纤维化,心脏毛细血管壁变薄和收缩功能障碍^[13]。本研究显示,UCM 大鼠 LVEF 无显著性差异,LVIDD 增加,E/A 降低,且心肌组织病理结构异常,心肌间隙出现明显的纤维化,这提示 UCM 大鼠出现射血分数保留的心力衰竭,与既往研究保持一致。然而,由于 UCM 复杂的发病机制,目前尚未完全阐明。

表 3 各组大鼠线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性($\bar{x} \pm s$)

分组	复合物 I	复合物 II	复合物 III	复合物 IV	复合物 V
对照组	1.33 ± 0.11	0.36 ± 0.02	0.39 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.25 ± 0.01
UCM 组	0.79 ± 0.04 ^a	0.24 ± 0.03 ^a	0.25 ± 0.03 ^a	0.32 ± 0.02 ^a	0.20 ± 0.01 ^a
DOX 组	1.10 ± 0.12 ^b	0.31 ± 0.02 ^b	0.31 ± 0.02 ^b	0.37 ± 0.01 ^b	0.22 ± 0.01 ^b

注:^a表示与对照组相比, $P < 0.05$; ^b表示与 UCM 组相比, $P < 0.05$ 。

AMPK 是一种由能量状态下降激活的细胞能量传感器,可通过促进产生 ATP 的分解代谢途径,同时抑制能量消耗过程,从而恢复能量稳态^[14]。AMPK 可调节碳水化合物和脂质代谢、线粒体和溶酶体稳态以及 DNA 修复,参与癌症、肥胖、糖尿病、尿毒症等多种疾病进展^[15]。Yang 等^[16]研究显示,AMPK/UCP2 通路参与尿毒症毒素诱导的心肌细胞肥大。PGC-1 α 是一种转录性共激活剂,为线粒体生物发生和功能的主要调节剂。PGC-1 α 在高能量需求的组织中高度表达,与代谢综合征的发病机制及其主要并发症有关,包括肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病和肝脂肪变性^[17]。此外,AMPK 的磷酸化水平在肾切除术诱导的 UCM 小鼠中明显增加^[8]。目前,关于 AMPK/PGC-1 α 通路在 UCM 中的作用机制尚未完全阐明。本研究显示,UCM 大鼠心肌组织中 AMPK、PGC-1 α 总蛋白无显著性差异,磷酸化的 AMPK、PGC-1 α 表达明显增加。这提示,AMPK/PGC-1 α 通路参与 UCM 过程,然而潜在的发病机制有待继续研究。

线粒体是独特且必不可少的细胞器,介导能量代谢和细胞死亡等许多重要的细胞过程^[18]。值得关注的是,AMPK 参与线粒体能量代谢功能障碍^[19]。研究^[5-7]显示,AMPK/PGC-1 α 通路可调控线粒体功能障碍,参与认知障碍、骨关节炎、急性肾损伤等多种疾病。线粒体能量代谢参与慢性肾脏病的尿毒症及骨骼疾病^[9-10]。然而,AMPK/PGC-1 α 通路是否可调控线粒体能量代谢参与 UCM,未见报道。本研究结果显示,UCM 大鼠心肌线粒体能量代谢异常,即线粒体结构异常、膜电位下降、ATP 合成减少且线粒体呼吸链复合物 I ~ V 活性均减少。抑制 AMPK 磷酸化可改善心功能及心肌病理学变化,改善心肌线粒体能量代谢相关指标,这提示 AMPK/PGC-1 α 通路可调控线粒体能量代谢,在 UCM 大鼠心肌损伤中发挥重要作用。

综上所述,UCM 大鼠心肌线粒体能量代谢异常,抑制 AMPK/PGC-1 α 通路磷酸化可改善 UCM 大鼠心功能、心肌组织病理学变化及线粒体能量代谢。本研究首次发现 AMPK/PGC-1 α 调控的能量代谢参与 UCM 大鼠心肌损伤过程,这将为治疗 UCM 提供理论及实验依据。然而,本研究只是初步阐明二者之间可能的联系机制,具体深入的调控机制仍需继续探究。

参 考 文 献

[1] Amador-Martínez I, García-Ballhaus J, Buelna-Chontal M, et al. Early

inflammatory changes and CC chemokine ligand-8 upregulation in the heart contribute to uremic cardiomyopathy[J]. *FASEB J*, 2021, 35(8):e21761.

[2] D'Agostino M, Mauro D, Zicarelli M, et al. miRNAs in uremic cardiomyopathy: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5425.

[3] Wu S, Zou MH. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4987.

[4] Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(9):927-936.

[5] Wang D, Cao L, Zhou X, et al. Mitigation of honokiol on fluoride-induced mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and cognitive deficits through activating AMPK/PGC-1 α /Sirt3[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 437:129381.

[6] Sun J, Song FH, Wu JY, et al. Sestrin2 overexpression attenuates osteoarthritis pain via induction of AMPK/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and suppression of neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 102:53-70.

[7] Tong D, Xu E, Ge R, et al. Aspirin alleviates cisplatin-induced acute kidney injury through the AMPK-PGC-1 α signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 380:110536.

[8] Chen Q, Li Z, Liu B, et al. [Protective effects of Zhenwutang on cardiac function in mice with uremic cardiomyopathy induced by subtotal nephrectomy][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(12):1725-1728.

[9] Thome T, Kim K, Dong G, et al. The role of mitochondrial and redox alterations in the skeletal myopathy associated with chronic kidney disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(4-6):318-337.

[10] Thome T, Kumar RA, Burke SK, et al. Impaired muscle mitochondrial energetics is associated with uremic metabolite accumulation in chronic kidney disease[J]. *JCI Insight*, 2020, 6(1):e139826.

[11] 保靖夫. 啮齿类动物尿毒症心肌病模型构建研究[D]. 广州:南方医科大学, 2022.

[12] Sárközy M, Watzinger S, Kovács ZZA, et al. Neuregulin-1 β improves uremic cardiomyopathy and renal dysfunction in rats[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(9):1160-1176.

[13] Sárközy M, Kovács ZZA, Kovács MG, et al. Mechanisms and modulation of oxidative/nitrative stress in type 4 cardio-renal syndrome and renal sarcopenia[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1648.

[14] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4):255-272.

[15] Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: a pre-clinical and clinical investigation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146:112563.

[16] Yang K, Xu X, Nie L, et al. Indoxyl sulfate induces oxidative stress and hypertrophy in cardiomyocytes by inhibiting the AMPK/UCP2 signaling pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 234(2):110-119.

[17] Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:1452696.

[18] Esteras N, Abramov AY. Nrf2 as a regulator of mitochondrial function: energy metabolism and beyond[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189:136-153.

[19] Yang L, Chen Y, Zhou J, et al. Aconitine induces mitochondrial energy metabolism dysfunction through inhibition of AMPK signaling and interference with mitochondrial dynamics in SH-SY5Y cells[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 347:36-44.

收稿日期:2024-05-09