



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.01.003

## • 特约综述 •

## AMPK 参与调控疼痛机制的研究进展 \*

张 可<sup>1</sup> 李元亨<sup>1</sup> 王随曦<sup>1</sup> 李 煜<sup>1</sup> 向宏春<sup>2△</sup>( <sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430030; <sup>2</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022 )

**摘 要** 疼痛被称为第五大生命指征, 其发生发展过程涉及神经、代谢、免疫等多项生命活动。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是生物能量代谢的关键分子。它广泛表达和分布于各种代谢相关组织, 被能量应激激活, 响应于 ATP 消耗增加或生成减少。近年来, 诸多研究表明激活 AMPK 通过多种通路调节疼痛, 说明 AMPK 广泛参与了疼痛的发生发展环节。本文在目前研究基础上梳理了 AMPK 参与调控疼痛的机制, 为 AMPK 作为镇痛靶点的机制研究和临床治疗提供思路。

**关键词** AMPK; 病理性疼痛; 炎症性疼痛; 细胞因子; 线粒体

**Research progress of AMPK in regulating pain mechanism \***ZHANG Ke<sup>1</sup>, LI Yuanheng<sup>1</sup>, WANG Suixi<sup>1</sup>, LI Man<sup>1</sup>, XIANG Hongchun<sup>2△</sup>( <sup>1</sup> School of Basic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; <sup>2</sup> Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China )

**Abstract** Pain is called the fifth vital sign, and its development process involves many life activities such as nerve, metabolism and immunity. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is a key molecule in bioenergy metabolism. It is widely expressed and distributed in various metabolically related tissues, and is activated by energy stress and in response to increased ATP consumption or decreased ATP production. In recent years, many studies have shown that AMPK activation regulates pain through various pathways, indicating that AMPK is widely involved in the occurrence and development of pain. This report reviews the mechanism of AMPK involvement in the regulation of inflammation and pain on the basis of existing studies, thus providing ideas for the basic research of pain mechanism and the clinical research of AMPK-related analgesia methods.

**Keywords** AMPK; pathological pain; inflammatory pain; cytokines; mitochondria

病理性疼痛严重影响病人的生活质量, 同时可伴发功能丧失、焦虑、抑郁、睡眠障碍和认知障碍等, 目前的临床药物只对不到 50% 的疼痛病人有显著改善作用<sup>[1]</sup>, 因此探索不同作用机制和不同药理学作用的其他治疗方案仍然是疼痛研究的重要方向。免疫系统、自主神经系统、血管调节、中枢和周围神经系统对组织损伤、病原体和刺激物的各种生物反应及其复杂的相互作用介导了疼痛的发生, 在炎症过程中炎症介质直接激活痛觉感受器引起疼痛<sup>[2]</sup>。另外, 钙离子可调节神经递质的释放、动作电位的传递从而参与疼痛病理生理学过程, 而线粒体

是钙离子缓冲的重要细胞器, 因此线粒体功能状态也显著影响痛觉感受器的兴奋性从而参与疼痛发生<sup>[3]</sup>。

腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是一种在结构和功能上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。AMPK 作为能量代谢的主要调节因子, 可以促进葡萄糖和脂类的分解产能, 同时抑制大分子合成等能量消耗活动, 参与到神经-体液-免疫网络的调节过程中。近年来, 许多研究表明 AMPK 可能是镇痛的重要靶点, 主要通过抑制炎症介质表达, 调节初级传入

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973949); 湖北省自然科学基金青年项目 (2021CFB268)

△ 通信作者 向宏春 958495178@qq.com



神经元离子通道的兴奋性, 调控脊髓胶质细胞的活性等发挥作用<sup>[4,5]</sup>。本文根据现有研究基础, 梳理了 AMPK 调控炎症反应和线粒体功能参与改善病理性疼痛的机制, 为疼痛的研究和临床治疗提供思路。

### 一、AMPK 的结构与功能

AMPK 是由三个亚基即  $\alpha$  催化亚基和  $\beta$ 、 $\gamma$  调节亚基组成的异三聚体蛋白。 $\alpha$  亚基的 N 端构成激酶结构域, C 端同  $\beta$  和  $\gamma$  亚基结合并包含了一些重要的调节结构域, 包括自抑制结构域 (auto-inhibitory domain)、 $\alpha$  连接器 ( $\alpha$ -linker) 和一个富含丝氨酸/苏氨酸的结构域, 称为“ST 环” (ST-loop)。AMPK 的完全激活依赖于激酶结构域通过磷酸化激活 ST 环中的保守苏氨酸 (Thr172)。 $\beta$  亚基包含两个保守的结构域: 一个碳水化合物结合域 (carbohydrate-binding module) 用于检测糖原 (Glycogen), 一个 C 端结构域用于结合  $\alpha$  和  $\gamma$  亚基。 $\gamma$  亚基由两个 Bateman 结构域组成, 可使 AMPK 精确感知细胞能量状态<sup>[6,7]</sup>。有三种 AMPK 激酶可促进 Thr172 磷酸化: 上游的肿瘤抑制因子 LKB1 (liver kinase B1)、CaMKK $\beta$  (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase  $\beta$ ) 和激酶 TAK1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1)<sup>[8]</sup>。

AMPK 可通过抑制 mTOR (mechanistic target of rapamycin) 通路减少蛋白质合成、促进凋亡和自噬。TOR 通过与 mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTOR complex 2, mTORC2) 作用, 催化多个靶标的磷酸化<sup>[9]</sup>。AMPK 激活还可抑制 eEF2K (eukaryotic elongation factor 2 kinase) 来限制蛋白延伸, 许多被 AMPK 调控的 eEF2K 下游靶点也可被 mTORC1 直接磷酸化, 以拮抗 AMPK 对 eEF2K 磷酸化调节, AMPK 和 mTOR 通过这种方式来控制细胞的合成代谢和分解代谢<sup>[10-13]</sup>。此外, AMPK 磷酸化可抑制 RNA 聚合酶转录因子 IA (transcription initiation factor IA, TIF-IA) 阻断核糖体 RNA 的合成, 从而限制蛋白质的合成<sup>[14]</sup>。

### 二、AMPK 调控疼痛的作用及机制

#### 1. AMPK 与炎症介质

促炎性细胞因子如白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等激活 I $\kappa$ B 激酶使 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化, 启动蛋白酶体 I $\kappa$ B 的降解, 介导核转录因子 NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) 进入细胞核, 促进炎症靶基因表达, 最终加剧炎症反应; 激活 AMPK 对 NF- $\kappa$ B 信号通路具有抑制作用, AMPK 主要通过多种下游途径如 SIRT1 (sirtuin 1)、FOXO (forkhead box O) 和 PGC1 $\alpha$  (proliferator-activated

receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ ) 等间接抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 从而抑制炎症因子的表达<sup>[15,16]</sup>。SIRT1 与 AMPK 之间的相互作用可调节氧化代谢和炎症, SIRT1 促进 LKB1 的去乙酰化从而触发 AMPK 活化, 反过来 AMPK 增加细胞 NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adenine dinucleotide) 水平, 诱导 SIRT1 激活促进 p65 的去乙酰化, 直接抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导<sup>[17-19]</sup>。AMPK/p53/NF- $\kappa$ B 和 AMPK/FOXO/NF- $\kappa$ B 信号通路都参与抗炎作用, AMPK 可通过直接磷酸化激活 p-53 和 FOXO 等转录因子, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导从而减轻炎症反应<sup>[20,21]</sup>。

有研究表明激活 AMPK 对中枢神经系统炎症有明显的改善作用。AMPK 激活可抑制 STAT1 的表达, 从而阻断  $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 诱导原代星形胶质细胞和小胶质细胞的 CCR2 (C-C chemokine receptor type 2)、TNF- $\alpha$ 、CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) 和 iNOS (inducible nitric oxide synthase) 基因表达, 表明 AMPK 可通过抑制 STAT1 信号缓解中枢神经系统炎症<sup>[22]</sup>。在小鼠脑出血模型中, RO27-3225 通过激活黑素皮质素受体 4 (melanocortin receptor 4) 促进 AMPK 磷酸化, 从而抑制 JNK/p38 MAPK (c-Jun N-terminal kinase/p38 mitogen-activated protein kinase) 通路, 使得活化小胶质细胞炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等表达减少, 最终改善脑水肿和行为功能<sup>[23]</sup>。小鼠创伤性脑损伤模型中, 褪黑素可激活 AMPK, 抑制磷酸环腺苷反应元件结合蛋白 (phospho-cAMP-response element-binding, p-CREB) 信号通路, 减轻神经炎症和神经退行性变<sup>[24]</sup>。在另一条通路中, 磷酸二酯酶是环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 特异性水解酶, cAMP 依赖途径激活 AMPK 从而激活 SIRT1 参与抗炎, 因此磷酸二酯酶抑制剂可以有效改善脑水肿<sup>[25]</sup>。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 BV2 小胶质细胞激活的炎症模型中, 长春新碱可增强 AMPK 磷酸化从而抑制小胶质细胞释放炎症因子并改善炎症<sup>[26]</sup>。这些研究表明, AMPK 活化可能通过减轻中枢神经系统炎症发挥镇痛作用。

#### 2. AMPK 与线粒体

线粒体参与了包括细胞能量、代谢、死亡和信号转导在内的多种生物学过程<sup>[27]</sup>, 许多研究表明 AMPK 对线粒体的形态、数目和功能有广泛的调节作用, 如运动可诱导肌细胞内线粒体增殖<sup>[28]</sup>, 但在肌肉中特异性敲除 AMPK 上游激酶 LKB1 的小鼠, 运动不会诱导线粒体增殖, 且在肌肉特异性敲除 AMPK $\alpha$  亚基会导致线粒体生物发生减少和功



能缺陷<sup>[29]</sup>。在 IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  诱导的炎症性肌肉萎缩综合征模型中, IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$  损害肌管内线粒体氧化呼吸, 使代谢转为有氧糖酵解, AMPK 的激动剂 5-氨基咪唑 4-氨甲酰核糖核苷 (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, AICAR) 可改善线粒体功能, 部分地恢复其代谢功能<sup>[30]</sup>。

线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 是线粒体外膜上类动力蛋白 (dynamin-like protein, DRP1) 的主要受体, 是线粒体裂变途径的核心组分, 在线粒体断裂过程中介导线粒体的收缩<sup>[31,32]</sup>。AMPK 通过磷酸化 MFF 来促进 DRP1 在线粒体膜的增加, 介导能量应激发生后对线粒体网络的调控<sup>[33]</sup>。在 LPS 刺激的巨噬细胞中, 麦卢卡蜂蜜 (Manuka honey) 通过激活 AMPK、SIRT1 和 PGC1 $\alpha$  等信号分子, 发挥改善线粒体呼吸, 提升糖酵解活性, 增强能量代谢的作用<sup>[34]</sup>。同时, LPS 诱导的促炎型巨噬细胞中, 草莓提取物 (strawberry extract) 处理可通过激活 AMPK 来抑制 NF- $\kappa$ B 从而减少炎症因子的表达, 同时通过降低 ROS 水平来显著减轻氧化应激, 改善线粒体功能<sup>[35]</sup>。在肌筋膜疼痛综合征大鼠模型中, 与对照组相比, 模型大鼠腓肠肌中线粒体增殖、氧化磷酸化和能量生产显著下降, 同时 AMPK 磷酸化水平显著降低<sup>[36]</sup>。这些研究表明 AMPK 可通过调控线粒体形态、数目以及功能、降低 ROS 水平从而减轻炎症来改善疼痛。

3. AMPK 在疼痛模型中的作用

伤害性感受器通常是电静默的, 生理状态下只有充分的伤害性刺激才能刺激产生并传输全部动作电位<sup>[37]</sup>。外周组织或外周神经的损伤诱导多种炎症因子可介导伤害性感受器的快速敏感<sup>[38,39]</sup>。兴奋性的即时变化通常是由于 G 蛋白偶联受体  $\alpha$  亚基介导的短期信号转导或酪氨酸激酶受体下游激酶的激活, 长时间的刺激会导致伤害性感受器功能或表型的变化, 从而使疼痛敏感性发生半永久性改变, 形成病

理性疼痛<sup>[38,40]</sup>。创伤、代谢性疾病和化疗药物等都能通过诱导外周神经系统损伤引起神经病理性疼痛。如细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 是介导炎症细胞募集和激活的重要分子, 可导致炎症反应中局部组织损伤同时诱发疼痛<sup>[41]</sup>。目前, 已知多种 AMPK 激动剂可通过抑制炎症因子、离子通道等改善伤害性感受器的痛敏感性, 从而发挥镇痛作用 (见表 1)。

在角叉菜胶诱导的大鼠颞下颌关节骨关节炎模型中, 炎症局部产生大量的 IL- $\beta$  和 iNOS, 介导炎症和疼痛的发生, 激活 AMPK 可恢复关节内环境稳态, 并减轻炎症性疼痛<sup>[42]</sup>。在福尔马林皮下诱导的炎性痛小鼠模型中, 通过激活内源性大麻素受体可活化 AMPK 从而介导镇痛效应, 给予 AMPK 的激动剂 AICAR 可增强这种镇痛效应<sup>[43]</sup>。在坐骨神经慢性压迫 (chronic constriction injury, CCI) 大鼠疼痛模型中, 槲皮素可以通过激活 AMPK 来抑制与疼痛密切相关的各种离子通道 (如 Kv4.2、Cav2.2 和 Nav1.7), 从而发挥镇痛作用<sup>[44]</sup>。在糖尿病诱导的神经病理性疼痛大鼠模型, 二甲双胍可通过激活腰段背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的 AMPK 来抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 从而显著改善大鼠的痛行为<sup>[45]</sup>。在眼眶下神经慢性压迫损伤诱导的三叉神经痛模型中, 激活 AMPK 可抑制三叉神经脊束核降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、一种伤害性感受 C 纤维的主要神经递质和炎症细胞因子的表达, 同时抑制胶质细胞活化, 从而缓解三叉神经痛<sup>[46]</sup>。

在 CCI 诱导的神经病理痛模型中, 肉桂酸甲酯 (methyl cinnamate) 通过激活 AMPK 抑制脊髓 AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole- propionic acid receptor) 受体的表达从而缓解疼痛, 而这一镇痛作用可被 AMPK 的拮抗剂 Compound C 逆转<sup>[47]</sup>。在大鼠骨痛模型中 (肿瘤细胞植入), 白藜芦醇可激活脊髓的 AMPK 来抑制大鼠脊髓小胶质细胞和星

表 1 激活 AMPK 的激动剂及其在疼痛模型中的应用

| 激动剂   | 模型                   | 镇痛机制                                | 参考文献 |
|-------|----------------------|-------------------------------------|------|
| AICAR | 福尔马林皮下诱导的炎性痛小鼠模型     | 激活脊髓的 AMPK                          | [43] |
| 槲皮素   | 坐骨神经慢性压迫诱导的疼痛大鼠模型    | 抑制 DRG 的离子通道如 Kv4.2、Cav2.2 和 Nav1.7 | [44] |
| 二甲双胍  | 糖尿病诱导的神经病理性疼痛大鼠模型    | 抑制 DRG 的 NF- $\kappa$ B 活化          | [45] |
| 白藜芦醇  | 眶下神经慢性压迫损伤诱导的三叉神经痛模型 | 抑制三叉神经脊束核的 CGRP 和炎症因子表达以及胶质细胞活化     | [46] |
| 肉桂酸甲酯 | 坐骨神经慢性压迫诱导的疼痛大鼠模型    | 抑制脊髓 AMPA 受体的表达                     | [47] |
| 白藜芦醇  | 大鼠骨痛模型 (肿瘤细胞植入)      | 抑制大鼠脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞的活化及其炎症因子的表达      | [48] |
| 葛根素   | 骨关节炎大鼠模型             | 增加软骨组织线粒体发生、逆转线粒体功能障碍               | [53] |

形胶质细胞的活化及其炎症因子的产生,从而发挥镇痛作用<sup>[48]</sup>。

奥沙利铂与细胞核和线粒体 DNA (分别为 nDNA 和 mtDNA) 结合形成铂 DNA (platinum-DNA) 复合物,铂 DNA 损伤神经元中的 DNA 并使自由基蓄积,进而诱导神经元凋亡<sup>[49,50]</sup>,同时奥沙利铂还可激活脊髓内胶质细胞活化,上调促炎细胞因子表达,增强脊髓背角神经元的自发兴奋性突触后电流,介导神经病理性疼痛的发生<sup>[51]</sup>。在纤维肌痛病人的成纤维细胞中,AMPK 磷酸化水平低,且与线粒体生物生成降低、耗氧量降低、抗氧化酶表达水平降低和线粒体功能障碍相关,二甲双胍处理可激活 AMPK,从而改善成纤维细胞的氧化应激反应和线粒体代谢<sup>[52]</sup>。Wang 等<sup>[53]</sup>采用骨关节炎大鼠模型,葛根素通过激活软骨组织中 AMPK 来增加线粒体发生、逆转线粒体功能障碍和保持关节软骨细胞外基质的完整性,最终发挥保护骨关节和改善疼痛的作用。这些研究表明激活 AMPK 对病理性疼痛和炎症性疼痛有改善作用,且激活 AMPK 通过抑制炎症因子对改善疼痛可能有广泛的适用性。

### 三、小结

本文主要从 AMPK 调控炎症介质和线粒体角度,阐述了 AMPK 调控疼痛的作用机制,以及 AMPK 上游分子及其调控下游信号通路参与病理性疼痛的病理生理过程(见图 1)。AMPK 激活后能通过改善线粒体功能,从而缓解炎症反应及其诱导的疼痛;同时,AMPK 活化又能通过多种下游信号来抑制 NF- $\kappa$ B 等信号通路,下调炎症介质表达,从而改善病理性疼痛。另外,AMPK 激活还可抑制外周感觉神经的离子通道、神经肽等从而发挥镇痛作用。AMPK 调控疼痛的途径在多种疼痛模型中均得到了证实,包括 AMPK 活化对炎症性疼痛和神经病理性疼痛的改善作用,说明激活 AMPK 对改善疼痛可能有广泛的适用性。AMPK 被认为是镇痛极具潜力的作用靶点,仍需进一步的研究来明确。最后,AMPK 的激动剂主要用于镇痛机制的基础研究,离临床应用仍有很长的距离,特别是在临床研究阶段需要评估 AMPK 激动剂治疗病理性疼痛的疗效和安全性。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

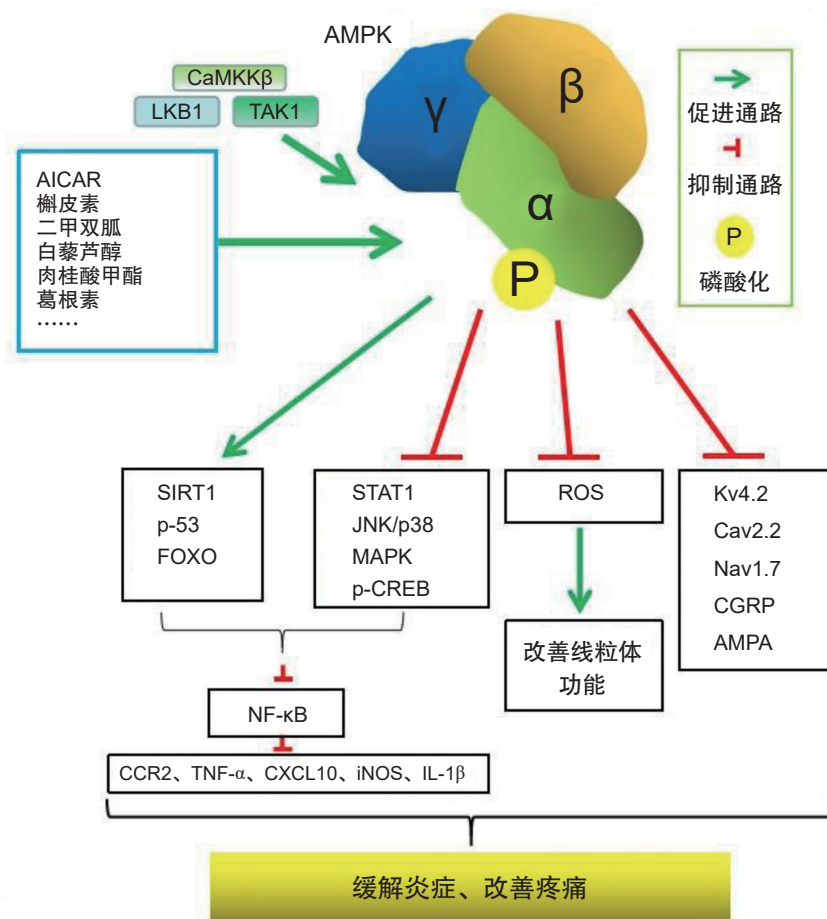
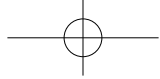


图 1 激活 AMPK 缓解疼痛的信号通路示意图



## 参 考 文 献

- [1] Petzke F, Tolle T, Fitzcharles MA, *et al.* Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(1):31-44.
- [2] Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain[J]. *J Anesth*, 2019, 33(1):131-139.
- [3] Yousuf MS, Maguire AD, Simmen T, *et al.* Endoplasmic reticulum-mitochondria interplay in chronic pain: the calcium connection[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920946889.
- [4] Wang S, Dai Y. Roles of AMPK and its downstream signals in pain regulation[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(8):836.
- [5] 薛松, 孙涛. 小胶质细胞介导脊髓损伤后神经病理性疼痛机制研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(3):165-172.
- [6] Calabrese MF, Rajamohan F, Harris MS, *et al.* Structural basis for AMPK activation: natural and synthetic ligands regulate kinase activity from opposite poles by different molecular mechanisms[J]. *Structure*, 2014, 22(8):1161-1172.
- [7] Chen L, Wang J, Zhang YY, *et al.* AMP-activated protein kinase undergoes nucleotide-dependent conformational changes[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2012, 19(7):716-718.
- [8] Zhang MH, Fang XS, Guo JY, *et al.* Effects of AMPK on apoptosis and energy metabolism of gastric smooth muscle cells in rats with diabetic gastroparesis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2019, 77(2):165-177.
- [9] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2):274-293.
- [10] Faller WJ, Jackson TJ, Knight JR, *et al.* mTORC1-mediated translational elongation limits intestinal tumour initiation and growth[J]. *Nature*, 2015, 517(7535):497-500.
- [11] Gladulich LFH, Xie J, Jensen KB, *et al.* Bicuculline regulated protein synthesis is dependent on Homer1 and promotes its interaction with eEF2K through mTORC1-dependent phosphorylation[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(4):1086-1101.
- [12] Kruiswijk F, Yuniati L, Magliozzi R, *et al.* Coupled activation and degradation of eEF2K regulates protein synthesis in response to genotoxic stress[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(227):ra40.
- [13] Leprévier G, Remke M, Rotblat B, *et al.* The eEF2 kinase confers resistance to nutrient deprivation by blocking translation elongation[J]. *Cell*, 2013, 153(5):1064-1079.
- [14] Hoppe S, Bierhoff H, Cado I, *et al.* AMP-activated protein kinase adapts rRNA synthesis to cellular energy supply[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(42):17781-17786.
- [15] Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(7):e245.
- [16] Tian Y, Ma J, Wang W, *et al.* Resveratrol supplement inhibited the NF- $\kappa$ B inflammation pathway through activating AMPK $\alpha$ -SIRT1 pathway in mice with fatty liver[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1-2):75-84.
- [17] Chung S, Yao H, Caito S, *et al.* Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1):79-90.
- [18] Salminen A, Kauppinen A, Suuronen T, *et al.* SIRT1 longevity factor suppresses NF- $\kappa$ B-driven immune responses: regulation of aging via NF- $\kappa$ B acetylation?[J]. *Bioessays*, 2008, 30(10):939-942.
- [19] Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 67(1): 60-67.
- [20] Nacarelli T, Lau L, Fukumoto T, *et al.* NAD(+) metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(3): 397-407.
- [21] Peng SL. Foxo in the immune system[J]. *Oncogene*, 2008, 27(16):2337-2344.
- [22] Meares GP, Qin H, Liu Y, *et al.* AMP-activated protein kinase restricts IFN-gamma signaling[J]. *J Immunol*, 2013, 190(1):372-380.
- [23] Chen S, Zhao L, Sherchan P, *et al.* Activation of melanocortin receptor 4 with RO27-3225 attenuates neuroinflammation through AMPK/JNK/p38 MAPK pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):106.
- [24] Rehman SU, Ikram M, Ullah N, *et al.* Neurological enhancement effects of melatonin against brain injury-induced oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration via AMPK/CREB signaling[J]. *Cells*, 2019, 8(7):760.
- [25] Dong XL, Wang YH, Xu J, *et al.* The protective effect of the PDE-4 inhibitor rolipram on intracerebral haemorrhage is associated with the cAMP/AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):19737.
- [26] Zhou Q, Guo D, Li X, *et al.* Anti-inflammatory effects of vinpocetine in LPS-stimulated microglia via activation of AMPK[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2020, 92(4):e20200241.
- [27] West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation[J]. *Toxicology*, 2017, 391:54-63.
- [28] Mesquita PHC, Vann CG, Phillips SM, *et al.* Skeletal muscle ribosome and mitochondrial biogenesis in response to different exercise training modalities[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 725866.
- [29] Lantier L, Fentz J, Mounier R, *et al.* AMPK controls exercise endurance, mitochondrial oxidative capacity,



- and skeletal muscle integrity[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3211-3224.
- [30] Hall DT, Griss T, Ma JF, *et al.* The AMPK agonist 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR), but not metformin, prevents inflammation-associated cachectic muscle wasting[J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(7):e8307.
- [31] Loson OC, Song Z, Chen H, *et al.* Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(5):659-667.
- [32] Otera H, Wang C, Cleland MM, *et al.* Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of DRP1 during mitochondrial fission in mammalian cells[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(6):1141-1158.
- [33] Wang C, Youle R. Cell biology: form follows function for mitochondria[J]. *Nature*, 2016, 530(7590):288-289.
- [34] Afrin S, Gasparri M, Forbes-Hernandez TY, *et al.* Protective effects of manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages. Part 1: enhancement of cellular viability, regulation of cellular apoptosis and improvement of mitochondrial functionality[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 121:203-213.
- [35] Gasparri M, Forbes-Hernandez TY, Giampieri F, *et al.* Anti-inflammatory effect of strawberry extract against LPS-induced stress in RAW 264.7 macrophages[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 102:1-10.
- [36] Ye L, Li M, Wang Z, *et al.* Depression of mitochondrial function in the rat skeletal muscle model of myofascial pain syndrome is through down-regulation of the AMPK-PGC-1 $\alpha$ -SIRT3 axis[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:1747-1756.
- [37] Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11):3760-3772.
- [38] 侯娜, 张力, 蒙臣, 等. 伤害性感受器可塑性在慢性疼痛中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(5):950-954.
- [39] Silva RL, Lopes AH, Guimaraes RM, *et al.* CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: role in peripheral and central sensitization[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105:109-116.
- [40] Price TJ, Inyang KE. Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 131:409-434.
- [41] Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(5):470.
- [42] Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, *et al.* MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. *Biomaterials*, 2019, 200:35-47.
- [43] Russe OQ, Moser CV, Kynast KL, *et al.* Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception[J]. *J Pain*, 2013, 14(11):1330-1340.
- [44] Ye G, Lin C, Zhang Y, *et al.* Quercetin alleviates neuropathic pain in the rat CCI Model by mediating AMPK/MAPK pathway[J]. *J Pain Res*, 2021, 14:1289-1301.
- [45] Cao XJ, Wu R, Qian HY, *et al.* Metformin attenuates diabetic neuropathic pain via AMPK/NF-kappaB signaling pathway in dorsal root ganglion of diabetic rats[J]. *Brain Res*, 2021, 1772:147663.
- [46] Yang YJ, Hu L, Xia YP, *et al.* Resveratrol suppresses glial activation and alleviates trigeminal neuralgia via activation of AMPK[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):84.
- [47] Gui Y, Chen L, Duan S, *et al.* Methyl cinnamate alleviated CCI-induced upregulation of spinal AMPA receptors and pain hypersensitivity by targeting AMPK[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:183-189.
- [48] Song H, Han Y, Pan C, *et al.* Activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses neuroinflammation and ameliorates bone cancer pain: involvement of inhibition on mitogen-activated protein kinase[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(5):1170-1185.
- [49] Areti A, Yerra VG, Naidu V, *et al.* Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. *Redox Biol*, 2014, 2:289-295.
- [50] Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, *et al.* Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59(2):159-168.
- [51] Jung Y, Lee J H, Kim W, *et al.* Anti-allodynic effect of buja in a rat model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via spinal astrocytes and pro-inflammatory cytokines suppression[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):48.
- [52] Alcocer-Gomez E, Garrido-Maraver J, Bullon P, *et al.* Metformin and caloric restriction induce an AMPK-dependent restoration of mitochondrial dysfunction in fibroblasts from Fibromyalgia patients[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(7):1257-1267.
- [53] Wang L, Shan H, Wang B, *et al.* Puerarin attenuates osteoarthritis via upregulating AMP-activated protein kinase/proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 signaling pathway in osteoarthritis rats[J]. *Pharmacology*, 2018, 102(3-4):117-125.