

综 述

腺苷酸活化蛋白激酶发挥抗炎作用的分子机制

刘明月¹, 张洺嘉¹, 谢明杰^{1,2,*}

¹辽宁师范大学生命科学学院; ²辽宁省生物技术与分子药物研发重点实验室, 大连 116081

摘 要: 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 被称为“细胞能量调节器”, 是维持细胞和机体能量平衡的关键分子。近年来的研究显示, AMPK与炎症反应密切相关, 其抗炎机制主要是通过激活SIRT1、PGC-1 α 、p53、FoxO3a和p300等途径, 下调NF- κ B、AP-1等多种炎性相关蛋白的活性来发挥作用。本文通过对AMPK发挥抗炎作用的分子机制进行综述, 为以AMPK为靶点治疗炎症及相关疾病提供参考。

关键词: 腺苷酸活化蛋白激酶; 抗炎机制; 核因子- κ B; AP-1

中图分类号: R364.5

Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of AMPK

LIU Ming-Yue¹, ZHANG Ming-Jia¹, XIE Ming-Jie^{1,2,*}

¹College of Life Sciences, Liaoning Normal University; ²Key Laboratory of Biotechnology and Drug Discovery of Liaoning Province, Dalian 116081, China

Abstract: AMP-activated protein kinase (AMPK), an evolutionarily conserved serine/threonine protein kinase, is known as the “cellular energy regulator” and a key molecule to maintain the energy balance of cells and organism. Recent studies have shown that AMPK exerts anti-inflammatory effects mainly through activating SIRT1, PGC-1 α , p53, FoxO3a and p300, and down-regulating the activity of various inflammatory related proteins such as NF- κ B and AP-1. This article reviews the molecular mechanisms of the anti-inflammatory effects of AMPK, and provides some clues for the development of AMPK-targeted therapeutics to treat inflammation and related diseases.

Key words: AMP-activated protein kinase; anti-inflammatory mechanism; NF- κ B; AP-1

炎症反应是指具有血管系统的活体组织对损伤因子产生防御反应, 是机体抵制外界刺激的一种重要防御机制。适当的炎症反应对机体有免疫增强的作用, 但当炎性因子的含量大于机体自卫系统的清除能力或炎性因子长时间地刺激机体时, 可产生级联放大效应, 引起急、慢性炎症反应, 严重时可形成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 危及患者的生命。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 被称为“细胞能量调节器”, 在维持细胞和机体能量平衡中发

挥重要作用。目前的研究表明, AMPK系统是一个新型的抗炎信号途径, 它可通过激活沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、p53、叉头蛋白3a(FoxO3a)和p300等途径来控制炎症的发生和发展。在类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、2型糖尿病等炎症疾病中, 可以通过提高AMPK的活性, 促进其抗炎作用, 进行干预和治疗^[1]。本文拟通过对AMPK发挥抗炎作用的分子机制进行综述, 为以AMPK为靶点来治疗炎症及相关疾病提供参考。

Received 2017-11-15 Accepted 2018-01-05

*Corresponding author. Tel: +86-411-85827188; E-mail: xmj1222@sina.com

1 AMPK通过激活SIRT1途径发挥对炎症的调控

SIRT1 为 NAD^+ 依赖的蛋白质脱乙酰酶，它可通过对组蛋白、多种转录因子及信号转导分子的去乙酰化作用，在抗衰老、DNA 修复和抗炎反应等方面发挥作用。AMPK 能促进 NAD^+ 合成限速酶烟酰胺磷酸核糖转移酶 (NAM phosphoribosyl-transferase, Nampt) 的转录及活性的升高，增加细胞 $[\text{NAD}^+]$ / $[\text{NADPH}]$ 水平，介导 SIRT1 激活，从而发挥抗炎作用^[2]。

目前的研究认为，SIRT1 途径是 AMPK 抗炎的主要途径。Gao 等的研究结果显示，当将患内毒素血症小鼠的 SIRT1 基因进行敲除后，血清中促炎细胞因子含量明显升高，与未敲除的野生型小鼠相比，其 IL-6、TNF- α 含量均增加两倍以上；SIRT1 基因

敲除组小鼠还出现了肾功能障碍、肾小管损伤加重以及肾脏内中性粒细胞浸润显著增加等一系列炎症反应增强的症状^[3]。而 Li 等应用 SIRT1 的激动剂作用小鼠急性肺损伤模型时，发现该激动剂能够剂量依赖性地抑制小鼠血清中促炎细胞因子 MMP-9、IL-1 β 、IL-6 和 iNOS 的蛋白表达，改善小鼠的肺功能，减轻肺水肿和肺部病理病变等炎症现象^[4]。目前的研究表明，SIRT1 对炎症反应的调控与 NF- κ B 和 AP-1 等通路的修饰有关 (图 1)。

1.1 SIRT1对NF- κ B信号通路的抑制作用

NF- κ B 是哺乳动物体内重要的核转录因子，与机体的免疫和炎症反应密切相关，NF- κ B 的过度激活可引起慢性支气管炎、肺炎、肾炎和风湿性关节炎等多种疾病的发生。NF- κ B 一般是由 RelA/p65 和 p50 两个亚基组成的异源二聚体，其中 RelA/p65 赖氨酸位点乙酰化可调控 NF- κ B 依赖的靶基因转录

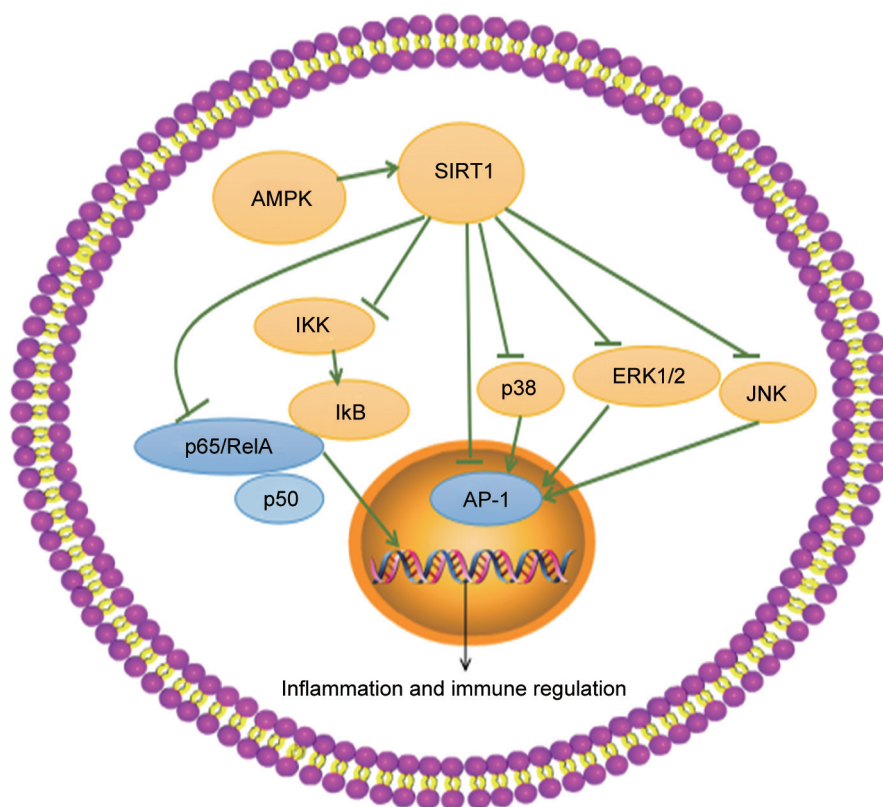


图 1. AMPK通过SIRT1途径发挥抗炎作用的信号通路

Fig. 1. AMPK plays the anti-inflammatory action through SIRT1 signaling pathway. SIRT1 is activated by AMPK to exert an anti-inflammatory effect mainly through two ways. (1) SIRT1 can directly inhibit the Lys310 deacetylation of p65 subunits to inhibit the transcriptional activity of NF- κ B. SIRT1 reduces the activity of various protein kinases, such as IκB and IKK, and inhibits the phosphorylation of NF- κ B. (2) SIRT1 can reduce the acetylation of AP-1 (c-Jun, c-fos) and inhibit the phosphorylation of MAPK pathway proteins, such as JNK, p38 and ERK1/2. AMPK: AMP-activated protein kinase; SIRT1: silent information regulator 1; AP-1: activator protein 1; IκB: inhibitor of κ B; IKK: IκB kinase.

活性。研究表明, SIRT1 一方面可通过直接对 p65 亚基的 Lys310 去乙酰化来抑制 NF- κ B 的转录活性; 另一方面可通过降低 NF- κ B 上游的多种蛋白激酶如 I κ B (inhibitor of κ B)、I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 等的活性抑制 NF- κ B 磷酸化来发挥抗炎作用。Liu 等用 SIRT1 激活剂白藜芦醇作用 LPS 诱导的 MC3T3-E1 成骨细胞, 结果显示, 白藜芦醇可显著抑制 p65 亚基的乙酰化水平, 降低 NF- κ B 的转录活性, 从而发挥抗炎作用^[5]。Liu 等用免疫印迹法对软脂酸刺激的小鼠内皮细胞内 IKK、I κ B 和 NF- κ B 的磷酸化水平进行检测, 发现白藜芦醇能显著抑制其磷酸化, 表明 SIRT1 的抗炎作用也与降低 IKK 和 I κ B 的磷酸化水平有关^[6]。Zhang 等研究显示, 小檗碱的抗炎作用机制是通过下调 LPS 诱导下 RAW264.7 小鼠巨噬细胞 SIRT1 单位蛋白表达水平, 降低 I κ B、IKK 的磷酸化水平和 p65 蛋白乙酰化水平, 抑制 NF- κ B 的活性进而发挥其抗炎作用^[7]。

1.2 SIRT1对MAPK/AP-1信号通路的抑制作用

AP-1 是重要的真核细胞转录因子, 可调控多种炎症因子如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MIP-1 α 、MCP-1 等的表达, 其活性失调与炎症反应密切相关。AP-1 是 c-jun 和 c-fos 亚基共同组成的二聚体复合物, 可被 MAPK 的三条通路即 JNK、p38、ERK1/2 激活。SIRT1 能够通过降低 c-jun、c-fos 的乙酰化水平或抑制 MAPK 通路蛋白 JNK、p38 和 ERK1/2 的磷酸化发挥抗炎效应。Yang 等研究显示, 白藜芦醇能显著上调 SIRT1 的蛋白表达, 其对缓激肽诱导的人滑膜成纤维细胞炎症反应的抑制作用是通过下调 c-jun 和 c-fos 的乙酰化和磷酸化水平, 降低 AP-1 与 COX-2 启动子的结合, 进而抑制 COX-2 的表达而实现的^[8]。Yoshizaki 等研究表明, SIRT1 敲除可广泛增强小鼠 RAW264.7 细胞内 JNK 和 IKK 的磷酸化水平, 并伴随 LPS 诱导的 TNF- α 分泌显著增加等^[9]。Xu 等研究结果显示, SIRT1 激活后能通过抑制病灶部位 p38 和 ERK1/2 的磷酸化水平来缓解 LPS 诱导引起的乳腺组织的炎症反应^[10]。

已有的研究表明, 一些促炎因子可诱导靶基因 N 端组蛋白赖氨酸乙酰化, 以中和组蛋白所带的正电荷, 减弱组蛋白与 DNA 的静电吸引力, 促进转录因子与 DNA 结合, 启动下游炎症基因的转录。Vaquero 等的研究结果显示, SIRT1 可通过对组蛋白 H1 上的 Lys26、H4 上 Lys16、H3 上 Lys9 和 Lys14 等位点的去乙酰化修饰, 恢复染色

质的致密状态, 发挥基因沉默作用, 抑制多种炎症基因的转录和表达^[11]。此外, SIRT1 也可通过对 AMPK 上游激酶 LKB1 和下游激酶 PGC-1 α / β 、p53、FoxO3a/4 等的去乙酰化修饰来抑制炎症的发生^[12-14]。

2 AMPK通过激活PGC-1 α 途径发挥抗炎作用

PGC-1 途径为 AMPK 抗炎的另一个重要途径。PGC-1 是一类核辅激活因子, 可通过与多种转录因子相互作用, 调节靶基因转录效率, 参与线粒体的生物合成、肝糖原异生、免疫与炎症等活动。其中, PGC-1 α 与机体炎症反应关系密切。AMPK 可对 PGC-1 α 的 Thr177 和 Ser538 位点磷酸化, 激活 PGC-1 α 自身基因的启动子及其下游基因的表达, 进而发挥抗炎作用^[15]。Nijland 等研究表明, PGC-1 α 过表达可显著降低炎症诱导下的人星形胶质细胞促炎因子 IL-6 和趋化因子 CCL2 的释放^[16]。Tran 等对小鼠脓毒症相关性急性肾损伤模型 (acute kidney injury, AKI) 的研究显示, PGC-1 α 过表达能够抑制 AKI 的肾功能损伤程度, PGC-1 α 基因敲除后, 加重小鼠内毒素血症引发的持续性损伤^[17]。PGC-1 α 抗炎作用的发挥与调控 NF- κ B、过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 等信号通路和促进细胞由 M1 型向 M2 型极化有关。

2.1 PGC-1 α 对NF- κ B 信号通路的抑制

PGC-1 α 可通过抑制 NF- κ B 的通路蛋白发挥抗炎作用。Eisele 等用双荧光素酶报告基因法对 TNF- α 诱导的 C2C12 小鼠成肌细胞 NF- κ B 的活性进行检测, 结果显示, 在 PGC-1 α 过表达的细胞中 NF- κ B 的活性显著降低, 免疫印迹法进一步测定, 发现 PGC-1 α 降低 TNF- α 诱导的 C2C12 细胞 p65 亚基 Ser536 的磷酸化水平, 提示其抗炎机制可能是通过降低 TNF- α 诱导的 C2C12 细胞 p65 亚基 Ser536 的磷酸化水平, 抑制 NF- κ B 的转录活性而实现的^[18]。在 PGC-1 α 过表达的小鼠骨骼肌细胞中, PGC-1 α 通过降低 IKK β 、p50 和 p65 的蛋白表达水平, 增加 I κ B 的蛋白表达量, 从而抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎作用^[19]。

2.2 PGC-1 α 促进炎症M1型细胞向抗炎性M2型细胞极化

目前的研究显示, 巨噬细胞、小胶质细胞等均具有双重表型, 即炎症 M1 型和抗炎性 M2 型。抑制

M1 型、刺激 M2 型已成为治疗与炎症相关疾病的潜在方法。Eisele 等所做的酶联免疫吸附实验结果显示, 与对照组相比, PGC-1 α 过表达的小鼠肌肉组织中抗炎性细胞因子 TGF β 和 CCL1 含量明显增加, M1 型炎症因子 IL-12 的含量显著降低^[20]。Yang 等的研究结果显示, 白藜芦醇能剂量依赖抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞 M1 型促炎细胞因子 TNF- α 、iNOs、IL-1 β 和 IL-6 的释放, 促进 M2 型抗炎细胞因子 Arg、Yml 和 TGF β 1 的释放, 促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化, 这种极化作用随着 PGC-1 α 的敲除而显著衰减, 表明 PGC-1 α 能通过促进炎症 M1 型细胞向抗炎性 M2 型细胞极化来发挥抗炎作用^[21]。

2.3 PGC-1 α 促进PPAR γ /SMRT/NcoR的表达

PGC-1 α 也可通过促进 PPAR γ 和辅阻遏物 SMRT、NcoR 的表达, 增加对炎症基因的反式阻遏, 以发挥抗炎作用。PPAR γ 是调节目标基因表达的核内受体超家族转录因子, 具有促进脂肪细胞分化、参与脂代谢等功能, PGC-1 α 是 PPAR γ 最重要的辅助激活子之一。研究显示, PGC-1 α 在众多氧化应激及代谢性疾病过程中可上调 PPAR γ 的表达, PPAR γ 含量的升高可负调控 NF- κ B 与 AP-1 的表达, 抑制这两种转录因子与促炎相关基因启动子区的相应位点结合, 调节促炎基因的转录活性, 此外, 一些抗炎基因的表达也与 PPAR γ 的活性有关^[22, 23]。Jiao 等的研究结果显示, 在 LPS 诱导的小鼠肺组织炎症反应模型中, 高表达 PGC-1 α 的组织内 PPAR γ 含量显著升高, 炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 含量明显降低, 肺损伤程度减轻, 且该作用可被 PPAR γ 特异性拮抗剂 GW9662 所减弱, 表明 PGC-1 α 可通过 PPAR γ 途径发挥抗炎作用^[24]。Eisele 等对 TNF- α 诱导的小鼠肌细胞内共激活因子和辅阻遏物的蛋白含量进行检测, 发现 PGC-1 α 可促进细胞 PPAR γ 、SMRT 和 NcoR 的蛋白水平, 其中 PPAR γ 的上调最为显著^[18]。

3 AMPK通过激活p53途径发挥抗炎作用

p53 是一种主要的肿瘤抑制因子, 有转录激活作用, 可参与细胞增殖、老化、细胞周期调控等生理过程。AMPK 可通过对 p53 Ser15、Ser20 位点磷酸化增强 p53 的活性^[15]。目前的研究结果显示, p53 与炎症的发生和发展有关。Mukhopadhyay 等研究显示, p53 缺陷或将 p53 的抑制剂皮斐松作用于小鼠静脉血栓模型, 可抑制血栓的缓解, 增加纤维

化相关的金属蛋白酶 MMP-2 的表达, 同时能增强 M1 细胞型表型; 此外, 利用 p53 药理激动剂奎纳克林作用于模型后, 发现静脉血栓以 p53 依赖的方式加速分解^[25]。p53 的炎症保护作用主要与抑制转录因子 NF- κ B 的活性及增强 M2 型细胞表型有关。大量实验证据表明, 炎症因子 NF- κ B 和 p53 存在着相互的负调控作用^[26]。Li 等研究表明, p53 基因缺失的小鼠与野生型小鼠相比, 出现严重肾损伤, 组织细胞中 NF- κ B 活性增加, 白细胞趋化游走的时间和浸润范围扩大等现象^[27]。Sutton 等研究表明, p53 敲除后的大鼠腹膜炎模型与野生型相比, 体内抗炎 M2 型巨噬细胞比例明显减少^[28]。

4 AMPK通过激活FoxO3a途径发挥抗炎作用

FoxO3a 在细胞增殖、分化及氧化应激中起重要调节作用。AMPK 在 6 个调节位点 (Thr179、Ser399、Ser413、Ser355、Ser588、Ser626) 直接磷酸化 FoxO3a, 增强 FoxO3a 转录活性^[15]。研究显示, 正常组织中 FoxO3a 的表达明显高于溃疡性结肠炎患者组织; FoxO3a 缺陷小鼠 NF- κ B 转录活性明显增强, 在 FoxO3a 基因敲除小鼠中, TNF- α 诱导的 HT29 细胞中促炎因子水平显著增加^[28]。Hwang 等研究显示, 在香烟烟雾引起的小鼠肺部炎症模型中, 与正常肺部细胞相比, FoxO3 易位到细胞核中与 NF- κ B 作用, 破坏 NF- κ B 与 DNA 的结合能力, 导致其活性受抑制作用; FoxO3a 敲除后, NF- κ B 与 DNA 的结合能力增强^[29]。关于 p53 和 FoxO3a 对炎症反应调控的具体机制还有待进一步研究。

5 AMPK通过激活p300途径发挥抗炎作用

研究表明, AMPK 的激活剂 5-氨基-4-甲酰胺咪唑核糖核苷酸 (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, AICAR) 能显著抑制人 THP-1 源性单核细胞和人主动脉内皮细胞 HAECs 中 p300 的酶活性, 降低 NF- κ B 的乙酰化, 减弱 NF- κ B p65 与 DNA 的结合活性, 下调炎症基因的转录水平^[30], 其抗炎作用机制与降低 p300 的酶活性, 进而下调 NF- κ B p65 的转录活性密切相关。

6 结语

AMPK 是维持细胞和机体能量的关键分子, 当其信号受损时, 会导致一些代谢综合征, 如肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗等, 这些疾病往往伴随炎

症的发生,如类风湿性关节炎、心血管疾病等,严重危害着人类的身体健康。目前的研究表明,AMPK系统是一个新型的抗炎信号途径,其在炎症发生和发展过程中发挥重要的调节作用。AMPK通过激活SIRT1、PGC-1 α 、p53、FoxO3a和p300等途径,调节NF- κ B、AP-1等多种炎症相关蛋白的活性,抑制炎症的发生。因此以AMPK为靶点治疗炎症及相关疾病有望成为一种很有潜力的治疗方法。

* * *

致谢:本综述受辽宁省教育厅科学研究一般项目(No. L201683675)和辽宁省自然科学基金项目(No. 201602462)资助。

参考文献

- 1 O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature* 2013; 493 (7432): 346–355.
- 2 Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 2009; 458(7241): 1056–1060.
- 3 Gao R, Chen J, Hu Y, Li Z, Wang S, Shetty S, Fu J. Sirt1 deletion leads to enhanced inflammation and aggravates endotoxin-induced acute kidney injury. *PLoS One* 2014; 9(6): e98909.
- 4 Li T, Zhang J, Feng J, Li Q, Wu L, Ye Q, Sun J, Lin Y, Zhang M, Huang R, Cheng J, Cao Y, Xiang G, Zhang J, Wu Q. Resveratrol reduces acute lung injury in a LPS induced sepsis mouse model via activation of Sirt1. *Mol Med Rep* 2013; 7(6): 1889–1895.
- 5 Liu Q, Yu YQ, Qiu LH, Yang D, Yan L, Guo JJ, Jahan R. Sirtuin 1 regulates matrix metalloproteinase-13 expression induced by *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharide via targeting nuclear factor- κ B in osteoblasts. *J Oral Microbiol* 2017; 9(1): 1317578.
- 6 Liu Z, Jiang C, Zhang J, Liu B, Du Q. Resveratrol inhibits inflammation and ameliorates insulin resistant endothelial dysfunction via regulation of AMPK and SIRT1 activities. *J Oral Microbiol* 2015; 8(3): 324–335.
- 7 Zhang H, Shan Y, Wu Y, Wu Y, Xu C, Yu X, Zhao J, Yan J, Shang W. Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 cells. *Int Immunopharmacol* 2017; 52: 93–100.
- 8 Yang CM, Chen YW, Chi PL, Lin CC, Hsiao LD. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- κ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 2017; 132: 77–91.
- 9 Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, Oh DY, Lu M, Milne JC, Westphal C, Bandyopadhyay G, Olefsky JM. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(3): E419–E428.
- 10 Xu Z, Wang Y, Chong X, Wei Z, Wang J, Yang Z, Fu Y. Resveratrol inhibits LPS-induced mice mastitis through attenuating the MAPK and NF- κ B signaling pathway. *Microb Pathog* 2017; 107: 462–467.
- 11 Martínez-Redondo P, Vaquero A. The diversity of histone versus nonhistone sirtuin substrates. *Genes Cancer* 2013; 4(3–4): 148–163.
- 12 Xie J, Zhang X, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1. *Pharmacol Res* 2013; 67(1): 60–67.
- 13 Bai B, Man AW, Yang K, Guo Y, Xu C, Tse HF, Han W, Bloksgaard M, De Mey JG, Vanhoutte PM, Xu A, Wang Y. SIRT1 prevents adverse arterial remodeling by facilitating HERC2-mediated degradation of acetylated LKB1. *Oncotarget* 2016; 7(26): 39065–39081.
- 14 Yang H, Bi Y, Xue L, Wang J, Lu Y, Zhang Z, Chen X, Chu Y, Yang R, Wang R, Liu G. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation. *Crit Rev Oncog* 2015; 20(1–2): 49–64.
- 15 Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(4): 251–262.
- 16 Nijland PG, Witte ME, van het Hof B, van der Pol S, Bauer J, Lassmann H, van der Valk P, de Vries HE, van Horssen J. Astroglial PGC-1 α increases mitochondrial antioxidant capacity and suppresses inflammation: implications for multiple sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2 (1): 170.
- 17 Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, David S, Burstein D, Karumanchi SA, Stillman IE, Arany Z, Parikh SM. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011; 121(10): 4003–4014.
- 18 Eisele PS, Salatino S, Sobek J, Hottiger MO, Handschin C. The PGC-1 coactivators repress the transcriptional activity of NF- κ B in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2013; 288(4): 2246–2260.
- 19 Correia JC, Ferreira DM, Ruas JL. Intercellular: local and systemic actions of skeletal muscle PGC-1s. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(6): 305–314.
- 20 Eisele PS, Furrer R, Beer M. The PGC-1 coactivators promote an anti-inflammatory environment in skeletal muscle *in*

- vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464(3): 692–697.
- 21 Yang X, Xu S, Qian Y, Xiao Q. Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1 α in conditions of neuroinflammatory injury. *Brain Behav Immun* 2017; 64: 162–172.
- 22 Huang DG, Zhao QL, Liu HF, Guo Y, Xu H. PPAR- α agonist WY-14643 inhibits LPS-induced inflammation in synovial fibroblasts via NF- κ B pathway. *J Mol Neurosci* 2016; 59(4): 1–10.
- 23 Feng XJ, Qin HH, Shi Q, Zhang Y, Zhou F, Wu H, Ding S, Niu Z, Lu Y, Shen P. Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR γ . *Biochem Pharmacol* 2014; 89(4): 503–514.
- 24 Jiao Y, Lei C, Wang G, Ji F, Xu J, Wang J. Expressions of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α in lung tissues of rats with acute lung injury by sepsis. *Chin J Lung Dis* 2015; 8(2): 154–159.
- 25 Mukhopadhyay S, Antalis TM, Nguyen KP, Hoofnagle MH, Sarkar R. Myeloid p53 regulates macrophage polarization and venous thrombus resolution by inflammatory vascular remodeling in mice. *Blood* 2017; 129(24): 3245–3255.
- 26 Gudkov AV, Gurova KV, Komarova EA. Inflammation and p53: A tale of two stresses. *Genes Cancer* 2011; 2(4): 503–516.
- 27 Li Y, Liu J, McLaughlin N, Bachvarov D, Saifudeen Z, El-Dahr SS. Genome-wide analysis of the p53 gene regulatory network in the developing mouse kidney. *Physiol Genomics* 2013; 45(20): 948–964.
- 28 Sutton TA, Hato T, Mai E, Yoshimoto M, Kuehl S, Anderson M, Mang H, Plotkin Z, Chan RJ, Dagher PC. p53 is renoprotective after ischemic kidney injury by reducing inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(1): 113–124.
- 29 Hwang J, Rajendrasozhan S, Yao H, Chung S, Sundar I, Kinula VL, Rahman I. FoxO3 deficiency augments lung inflammation by downregulating antioxidant genes leading to pulmonary emphysema by cigarette smoke in mice. *Free Radical Biol Med* 2010; 49(Suppl): S49–S50.
- 30 Zhang Y, Qiu J, Wang X, Zhang Y, Xia M. AMP-activated protein kinase suppresses endothelial cell inflammation through phosphorylation of transcriptional coactivator p300. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(12): 2897–2908.