

许倩,杨琼,谭子虎. 糖代谢重编程在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(4): 156-164.
Xu Q, Yang Q, Tan ZH. Advances in the study of glucose metabolic reprogramming in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J].
Chin J Comp Med, 2024, 34(4): 156-164.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.04.019

糖代谢重编程在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展

许倩¹, 杨琼^{1,2}, 谭子虎^{2*}

(1.湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061;2.湖北中医药大学附属医院/湖北省中医院/
湖北省中医药研究院老年病科,武汉 430061)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以全面性痴呆为特征的神经退行性疾病。尽管 AD 的发病机制已历经半个世纪的广泛研究,但与 AD 相关的细胞损伤和认知缺陷的基础机制仍然难以明确。目前,多项研究证实 AD 中存在神经细胞葡萄糖代谢模式的改变,且存在显著的区域差异。这种转变是细胞存活和疾病进展的关键,甚至先于病理改变和认知功能障碍数十年出现。本文综述了不同类型神经细胞以及不同脑区糖代谢重编程导致 AD 的潜在机制,以及他们之间的相互影响,以期 AD 的研究夯实基础,为开发新的防治方法提供线索和思路。

【关键词】 阿尔茨海默病;神经细胞;葡萄糖代谢重编程;研究进展

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 04-0156-09

Advances in the study of glucose metabolic reprogramming in the pathogenesis of Alzheimer's disease

XU Qian¹, YANG Qiong^{1,2}, TAN Zihu^{2*}

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China.
2. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine/Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine/Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by widespread dementia. Despite the extensive research conducted on the pathogenesis of AD over the past 50 years, the underlying mechanisms responsible for AD-related cellular damage and cognitive impairment remain elusive. Multiple studies have confirmed alterations in the glucose metabolism patterns occur within the nerve cells of individuals with AD. This metabolic transition plays a crucial role in cell survival and disease progression, occurring decades before pathological changes and cognitive dysfunction even manifest. This article provides an overview of the potential mechanisms through which glucose metabolism reprogramming contributes to AD development in various types of nerve cells and brain regions, as well as the implication of their interplay. We aim to establish a foundation for further investigations into AD while offering insights and ideas for the development of novel preventive and therapeutic approaches.

【Keywords】 Alzheimer's disease; nerve cells; glucose metabolic reprogramming; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】湖北省自然科学基金联合基金重点项目(2022CFD022);湖北省自然科学基金联合基金青年项目(2022CFD143, 2022CDF144)。

【作者简介】许倩(1996—),女,博士研究生,研究方向:中医药防治心脑血管疾病。E-mail:997931564@qq.com

【通信作者】谭子虎(1962—),男,医学博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治心脑血管疾病。E-mail:tanzihu2008@163.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种年龄依赖性神经退行性疾病,具有遗忘型记忆障碍,语言退化和视觉空间缺陷等典型临床特征^[1]。全世界现有约 7000 万至 1 亿 AD 患者^[2],预计到 2050 年这一数字将增至 1.39 亿^[3-4]。目前,AD 的发病机制尚不明确,临床上也缺乏对 AD 的有效治疗,防治 AD 存在诸多难题。增强全社会的预防意识,探寻 AD 的早筛方法,推动预防关口前移,已经成为我国应对 AD 的关键。

中枢神经系统内细胞种类繁多,脑组织复杂功能的完成有赖于神经元与胶质细胞之间的广泛合作,而葡萄糖正常代谢是脑组织维持正常功能的前提^[5-6]。研究发现,在 AD 患者中,针对神经原纤维缠结的 PET 示踪剂——AV-1451 结合增加的区域与葡萄糖代谢降低的区域密切相关^[7]。在 AD 的早期,脑葡萄糖代谢损害会先于临床症状出现^[8-9],科学家将这一临床前阶段称为细胞期^[4]。在观察到认知障碍之前,AD 患者脑内的神经细胞就已发生葡萄糖代谢途径的转变^[10-11],驱动疾病的隐匿进展^[12],这种细胞改变葡萄糖利用方式的过程被称作糖代谢重编程^[13]。本文将综述不同类型神经细胞糖代谢重编程导致 AD 的潜在机制,以及他们之间的相互影响,以期防治 AD 提供参考。

1 糖代谢重编程概述

糖代谢重编程的概念最初来源于癌细胞^[14],是

肿瘤细胞区别于正常细胞的常见代谢变化,也称为 Warburg 效应,定义为即使在氧气存在的情况下,癌细胞仍倾向于糖酵解以产生乳酸,糖酵解速率和葡萄糖消耗率增加,从而满足快速增殖的肿瘤细胞的高能量和生物合成需求^[15]。既往认为 Warburg 效应主要存在于肿瘤细胞中,但近年来发现神经系统也存在 Warburg 效应,且大脑中存在 Warburg 效应与氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 这两种代谢模式的改变。

大脑能源储存较少,需要不断地从外界环境中供应^[16-17]。一个标准成人的脑质量仅占身体质量的 2%,但血液供应量占心输出量的 15%~20%,且消耗身体 20% 的总耗氧量和葡萄糖^[18]。葡萄糖作为大脑主要的供能物质,为大脑提供了 95% 以上的 ATP 来源,病理蛋白清除、突触传递、物质运输等都依赖于葡萄糖供能,葡萄糖代谢对中枢系统稳态维持至关重要^[19-20]。

在大脑中,葡萄糖利用主要包括葡萄糖转运和细胞内的葡萄糖分解代谢^[21]。由于血脑屏障的存在,血液中的葡萄糖必须借助葡萄糖转运体 (Glucose transporters, GLUTs) 才能进入颅内^[22]。之后,在细胞内代谢转化生成 ATP 和其他代谢产物,为神经元活动提供能量。葡萄糖在细胞内分解代谢是一个复杂的过程 (图 1)。首先,经由 GLUTs 摄取到细胞质中的葡萄糖被己糖激酶 (HK) 磷酸化形

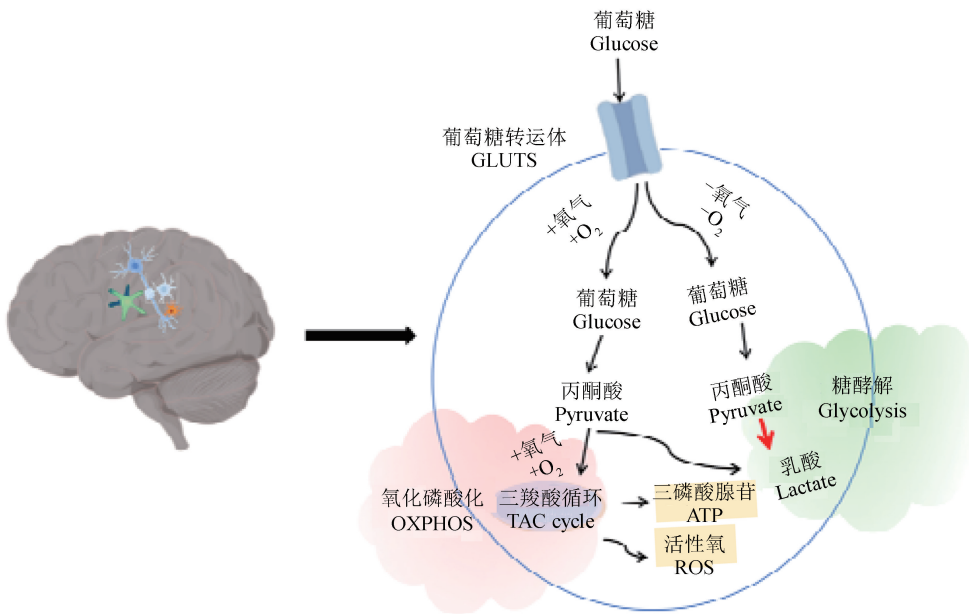


图 1 神经细胞葡萄糖分解代谢过程

Figure 1 Process of glucose catabolism in nerve cells

成葡萄糖-6-磷酸蛋白(G6P)。然后,G6P通过糖酵解途径和磷酸戊糖途径进一步代谢^[23]。G6P主要被异构化成果糖-6-磷酸,并被各种糖酵解酶继续代谢生成丙酮酸。正常情况下,丙酮酸主要被运输到线粒体基质中,在丙酮酸脱氢酶(PDH)复合物的作用下氧化成乙酰辅酶A。乙酰辅酶A进一步参与三羧酸循环(TCA),这一高效生成ATP的过程被称为OXPHOS。而当氧气缺乏时,脑组织细胞则选择性抑制OXPHOS,丙酮酸更倾向于被还原为乳酸,即利用糖酵解供能。此外,一些细胞即便在氧气存在的情况下,依然通过糖酵解供能,这个过程被称为“有氧糖酵解”。在常氧条件下,糖酵解满足细胞约10%的能量需求;而在缺氧条件下,细胞通过从氧化磷酸化转变为糖酵解生成乳酸,提供高达50%的能量供给。糖酵解尽管利用葡萄糖的效率低,但是在单位时间内产生能量的速率较有氧氧化快,这种代谢途径的转变可以提高能量产率^[24]。

2 AD中神经细胞的糖代谢重编程现象

目前研究涉及AD的神经病理学特征主要有神经元缺失、 β -淀粉样蛋白($A\beta$)积累、神经原纤维缠结(NFT)、神经炎症、突触功能障碍、氧化应激增加和神经胶质增生等^[25-26]。葡萄糖代谢重编程是AD早期重要的病理事件^[27],伴随着AD病情的加重而不断恶化,而这一机制的发生可能是不同类型神经细胞代谢模式改变共同作用的结果^[28]。大脑功能的平衡和稳定取决于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞等多个神经细胞的协同作用。

2.1 神经元

在中枢神经系统中,神经元消耗的能量约占大脑总能量消耗的75%~80%^[29]。神经元糖酵解潜力较弱,有氧氧化是其能量来源的主要方式。神经元所需的ATP主要是在线粒体内通过OXPHOS产生。最近的研究表明,糖酵解和线粒体功能互相影响^[30]。神经元葡萄糖代谢出现任何环节紊乱都会影响神经元的功能,并最终影响运动、认知、学习和记忆。

AD的多种疾病特征都与神经元的代谢状态直接相关^[31]。有研究发现,AD患者出现糖酵解相关酶活性及表达水平的变化^[32]。HK是在糖酵解中起关键作用的第一种限速酶,在AD患者的大脑中活性降低^[33]。6-磷酸果糖激酶-1(PFK)是第二种不可逆糖酵解酶,受细胞能量状态的变构调节。有研

究表明,表达公认的AD的遗传危险因子——载脂蛋白E4(ApoE4)的神经元糖酵解储备能力减少50%^[34-35]。在ApoE4神经元中,PFK上调与HK下调同时发生,这可能反映了细胞中由HK低活性引起的糖酵解缺陷的代偿性逆转。丙酮酸激酶(PK)是第三种主要的糖酵解酶,在暴露于AD血浆的脑中增加^[36]。像PFK的变化一样,PK的增加可能是细胞刺激糖酵解代谢的一种尝试。然而,尽管PFK和PK的表达升高,ApoE4细胞的糖酵解活性仍然很低,这表明PFK和PK的拯救能力有限。而在晚期AD中,神经元的广泛性细胞死亡是其显著特征,伴随着糖酵解增加的代谢重编程。在AD患者的脑组织及患者来源的诱导神经元(iNs)中,丙酮酸激酶(PKM2)表达异常上升,PKM2会诱发AD iNs发生与肿瘤细胞类似的Warburg效应而促进糖酵解^[37]。而利用凋亡诱导物ABT737处理AD iNs,发现凋亡细胞增加的比例与糖酵解中间代谢物增加的比例呈现显著的相关性,神经元为应对有氧糖酵解,其对凋亡刺激的反应能力增强,进而加剧了AD发生时神经元的细胞凋亡^[38]。

线粒体是细胞的动力源,负责ATP生成、活性氧(ROS)形成、细胞内钙稳态和细胞凋亡,健康的线粒体是神经元发挥多种生理功能的先决条件^[39],线粒体功能障碍被认为是包括AD在内的所有神经退行性疾病的重要因素^[40]。神经元线粒体损伤导致能量产生不足、氧化应激和线粒体源性损伤相关分子模式的产生,从而引起炎症和神经元缺失^[41-42]。而OXPHOS缺陷引起的氧化应激导致 $A\beta$ 的积累和磷酸化tau蛋白增加,亦会加重线粒体损伤^[43],如此形成恶性循环^[44]。在AD小鼠的大脑内发现, $A\beta$ 不是同时出现在整个大脑中,而是从楔前叶开始,随后是内侧眶额皮层,继而 $A\beta$ 聚集、葡萄糖代谢下降和脑萎缩扩散到邻近脑区^[45]。在 $A\beta$ 沉积之前,葡萄糖代谢改变、线粒体功能障碍等脑能量代谢变化已经很明显^[46],表现为糖酵解产物(乳酸和 NAD^+)产量的增加、TCA活性以及ATP合成速率的降低^[47]。在大脑中,突触是ATP消耗的主要部位——突触囊泡循环是驱动代谢需求的主要来源之一。神经元突触区域含有的线粒体数量高于神经元的任何其他部分,这些细胞器负责ATP的产生和 Ca^{2+} 离子浓度的维持,从而实现神经传递和动作电位的产生^[48]。神经元葡萄糖代谢状态的改变,会导致突触功能的严重损害,对突触传递和

认知功能有深远的影响。

综上所述,在 AD 的早期,神经元抵抗细胞毒性的机制之一是在一定程度上增加糖酵解水平,降低线粒体的功能,缓解 OXPHOS 的压力,从而减少 ROS 生成和氧化应激损伤,抑制凋亡^[49]。然而,随着疾病的进展,这种糖代谢重编程机制开始出现失代偿,神经元的损伤也随之增加。葡萄糖代谢障碍是 AD 的病理特征,导致患者的神经元变性或凋亡,最终造成认知功能下降。

2.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞是脑中重要的支持细胞,大约占脑细胞中的 19%~40%,具有为神经元提供能量代谢支持^[50]、维持突触稳定性及调整神经元活性的重要作用,以此保证中枢神经系统信号传导。星形胶质细胞是大脑中唯一具有糖原储存功能的细胞^[51],不仅能为神经元提供所需的糖原,还可以通过调控 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 从而影响神经元对谷氨酸的代谢,以及通过乳酸为神经元提供能量代谢支持^[52]。正常的情况下,星形胶质细胞糖酵解相关酶的表达量及活性较高^[53],主要通过糖酵解来获取能量^[54];而在能量缺乏的情况下,则会增强糖酵解来保证能量供应^[55]。

星形胶质细胞具有防止 $A\beta$ 过度堆积和截断磷酸化 tau 蛋白数量的作用,其代谢功能障碍是 AD 发病的始动因素之一^[56-57]。当细胞出现 $A\beta$ 和 tau 斑块的毒性刺激时,星形胶质细胞的活性增加,不仅可以摄取和内化细胞外环境中的 $A\beta$ 对其进行降解^[58],还可以通过增强 Caspase-3 的活性截断磷酸化 tau 蛋白的数量;此外,活化的星形胶质细胞大量生成胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP),可通过调节血脑屏障,对抗神经递质过剩来保护神经元。随着病程的进展,星形胶质细胞受损,出现反应性胶质增生现象,引起糖酵解途径关键酶表达下调,糖酵解水平下降;而糖酵解的产物丝氨酸的减少,则会影响神经元非竞争性拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDAR) 的开放,降低突触的可塑性,影响认知^[59]。另外,星形胶质细胞葡萄糖代谢重编程导致 OXPHOS 副产物生成增多,抗氧化物质如谷胱甘肽生成减少,引起神经元氧化应激损伤^[60],炎症反应加重,促进 AD 病情的进一步发展,加重认知功能障碍。

星形胶质细胞的葡萄糖摄取量与其对能量的

需求量存在极大差异^[61],星形胶质细胞内葡萄糖经糖酵解产生 ATP 和乳酸,释放供养邻近的神经元,保证神经元的能量供应,这个过程称为星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭^[62]。星形胶质细胞摄取葡萄糖的能力高于神经元,神经元更倾向于将乳酸作为潜在的能量底物。神经元活动时,荧光标记葡萄糖类似物进入星形胶质细胞,而非神经元细胞。一定浓度的乳酸能为神经元提供能量供给,避免神经元自身过度糖酵解引起凋亡,有助于神经元突触功能的维持。而当星形胶质细胞过度糖酵解时,乳酸将会积聚,引起乳酸酸中毒,介导神经元损伤。而近年来,神经元与星形胶质细胞之间的乳酸穿梭存在争议,有研究指出该机制可能主要在大脑静息状态起到重要作用。在静息海马切片中,星形胶质细胞中的胞浆 NADH/NAD⁺ 比率高于神经元^[63],提示在静息状态下,乳酸从星形胶质细胞流向神经元。而在大脑兴奋状态下,神经元可以通过上调自身的糖酵解水平应对能量需求,抑制单羧酸转运体 (monocarboxylate transporters, MCT) MCT 通道或抑制乳酸脱氢酶 (LDH) 活性,并不影响神经元中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 的生成。

2.3 小胶质细胞

小胶质细胞 (microglia, MG) 属造血细胞起源的单核巨噬细胞,是中枢神经系统的常驻免疫细胞。MG 通过诱导和吞噬凋亡神经元,参与神经元突触的修剪、髓鞘碎片和错误折叠蛋白的清除,抑制神经毒性等一系列生物过程,确保了神经元微环境的稳态^[64]。

在正常情况下,MG 处于静息状态,持续监视和维持脑内免疫环境的稳态。当免疫环境稳态失衡,MG 增殖变形并快速迁移到损伤部位吞噬有害物质,同时释放多种细胞因子激活免疫反应,响应微环境变化表型从监视型转变为有致炎效应的促炎表型 (M1 型) 或有吞噬功能的抗炎表型 (M2 型)。在 AD 病理中,为了快速增加 ATP 的产生来满足急性炎症反应期细胞在短期内对能量的大量需求,MG 出现了从线粒体 OXPHOS 到糖酵解的代谢转换。MG 葡萄糖代谢重编程在 AD 病理进程中起关键作用^[65],优先使用糖酵解进行能量代谢是经典活化 MG 的方式。早期,MG 在受到 $A\beta$ 刺激后,分泌促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β ,白细胞介素-6,肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和一氧化氮,从而极化 T 细

胞,以启动适应性免疫反应,大量 MG 聚集到 A β 斑块周围^[66],发挥吞噬 A β 等毒性蛋白和抗炎保护作用^[67]。MG 的促炎激活是 AD 的一个标志,通过糖代谢重编程以应对应激条件。然而,至中后期,中枢神经系统出现长期慢性炎症,导致 MG 持续激活,使其向分泌促炎因子的 M1 型不断转化,并形成炎性小体^[68],引起一系列酶促反应。小胶质细胞在极化为 M1 型的过程中,糖酵解的关键酶如 HK、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)以及 LDH 的表达量均有所上调,并伴随乳酸释放量的增加^[69]。长期过度的糖酵解代谢激活使 MG 的吞噬和趋化功能受到损害,并且有氧糖酵解衍生产物乳酸盐可直接增强 MG 释放促炎性细胞因子,导致脑内炎症反应加剧并且释放细胞毒性因子,抑制神经元生长,加重神经元的损伤^[70],扩大 A β 的致病作用。而受损的神经元可能会进一步引发周围的小胶质细胞激活,使这种恶性循环持续下去,最终促成淀粉样斑块的形成,导致神经变性。研究发现,HK2 作为糖代谢的重要激酶,在 AD 患者和 5xFAD 小鼠的 MG 中特异性表达,基因敲除或药理抑制 HK2 后,MG 可通过改善糖-脂代谢的重编程,调控 ATP 供能、吞噬功能和炎症反应,从而改善 AD 小鼠认知功能^[71]。黄酮类化合物—芦丁成盐后可以改善 MG 的葡萄糖代谢,增加吞噬相关受体,从而减少 AD 模型小鼠脑内 A β 的沉积和神经炎症,改善 AD 模型小鼠的认知能力^[72]。

神经炎症是 AD 的重要驱动因素,也是一个持续难解的慢性过程。其中,糖代谢重编程可能是导致小胶质细胞功能紊乱和神经炎症发生发展的驱动因素^[73],重组小胶质细胞糖酵解可能是维持或恢复小胶质细胞生理功能的一种有希望的策略,从而可能改善神经炎症,延缓 AD 的进展。

2.4 少突胶质细胞

少突胶质细胞是 CNS 内的髓鞘形成细胞,包绕在轴突周围形成电绝缘性结构,参与神经元动作电位的有效传递,也为轴突提供代谢和营养支持。

少突胶质细胞形成髓鞘需要消耗大量的葡萄糖和乳酸^[74-75]。与星形胶质细胞类似,即使在氧气存在的条件下,成熟的少突胶质细胞也严重依赖糖酵解来产生能量。此外,少突胶质细胞表面的 MCT1 还可通过髓鞘向其包裹的神经元提供丙酮酸和乳酸,维持轴突的完整性。而且神经元释放的谷氨酸与神经胶质细胞表面的谷氨酸受体结合,也可

以调节少突胶质细胞和星形胶质细胞内乳酸向神经元的转运^[76]。少突胶质细胞还可与星形胶质细胞通过缝隙连接相互偶联,感知葡萄糖代谢变化并做出相应的反应。

少突胶质细胞受损不仅会导致脱髓鞘病变,还会引起轴突死亡和神经变性。在人类 AD 中,少突胶质细胞改变先于神经元损伤,少突胶质细胞的丧失可能导致认知缺陷^[77]。有研究指出,在 A β 沉积之前,AD 小鼠脑内已经出现明显的髓鞘缺失以及少突胶质细胞的代谢异常^[78]。一项针对 AD 患者死后脑组织的研究亦表明,在少突胶质细胞中,AD 大脑中的糖酵解和酮分解途径均显著受损。而酮解基因在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中的表达均没有显著改变^[79]。少突胶质细胞糖酵解缺陷在 AD 的进展中发挥重要作用。成熟少突胶质细胞中动力蛋白相关蛋白 1(Drp1)的过度激活可通过抑制己糖激酶 1(HK1)而诱导 AD 模型中的糖酵解缺陷,引发 NLRP3 相关炎症,激活 Drp1-HK1-NLRP3 信号轴,这是 AD 白质变性的重要机制^[80]。

3 AD 相关脑区的糖代谢重编程

虽然大脑中每个神经细胞都进行葡萄糖代谢,但不同的大脑区域表现出不同的细胞组成,而不同的细胞群有利于不同的代谢途径。因此,大脑中的葡萄糖代谢存在显著的区域差异。¹⁸F-FDG PET 成像被用于分析大脑区域特异性葡萄糖代谢。一项为期 84 个月的纵向¹⁸F-FDG PET 成像研究表明,与早期 AD 背景下的非携带者相比,ApoE ϵ 4 携带者的顶叶、侧颞叶、内侧颞叶、尾状核、壳核和杏仁核区域显示更大的 FDG 摄取纵向降低^[81]。而在 AD 的晚期,低代谢区则会扩散到额叶联合皮层^[82]。在 AD 大鼠的研究中发现海马、下丘脑、纹状体、扣带回、终纹和顶叶等脑区代谢明显降低,而嗅球、小脑、中脑、脑桥和脾后皮层葡萄糖代谢水平有所提高。

内侧颞叶(尤其是海马区)萎缩与情景记忆障碍有关,因此被用作 AD 临床诊断的重要标志^[83]。作为 AD 样神经病理学的模型,老年智利八齿鼠海马区和皮层的葡萄糖摄取显著减少,同时 ATP 合成和关键糖酵解酶活性减少^[84]。另一项研究显示,与 WT 小鼠相比,¹⁸F-FDG MicroPET 显示 3 $\times$ Tg-AD 小鼠的海马区葡萄糖利用率降低,丙酮酸水平显著降低,葡萄糖代谢过程中丙酮酸的减少是糖酵解产生

减少而不是进入线粒体的氧化磷酸化增加的结果^[85]。目前,关于 AD 相关不同脑区的糖代谢重编程是否存在差异,相关研究还不够完善,期待更多的研究进一步探索。

4 小结

大脑内的代谢网络是复杂的,不同细胞类型的葡萄糖代谢存在显著差异^[86],且其协同作用共同维持大脑功能的平衡和稳定。在 AD 病程进展中,神经元出现氧化磷酸化向糖酵解转化的代谢重编程;星形胶质细胞出现糖酵解水平下降,反应性胶质增生现象;MG 出现了从线粒体 OXPHOS 到糖酵解的代谢转换;成熟的少突胶质细胞糖酵解途径显著受损。这些神经细胞的糖代谢重编程使得其相互之间的协同作用出现紊乱,导致了 AD 的发生发展。此外,不同脑区的葡萄糖代谢也存在明显差异。以海马区为代表的 AD 的重要诊断脑区出现代谢降低,萎缩也更为明显^[87],而嗅球、小脑、中脑等脑区葡萄糖代谢水平则有所提高。这些结果导致神经炎症、突触可塑性降低、脱髓鞘病变等脑功能失常,最终造成认知功能下降。上述研究从多方面为神经细胞之间功能协作与 AD 的病理生理之间的联系提供了证据,但是神经细胞间串扰的更多机制仍远未得到了解,AD 相关不同脑区的糖代谢重编程差异研究亦不够完善。并且,由于目前实验技术的限制,神经元和胶质细胞之间关系的研究报道大部分都是体外研究证据,还需要更全面的在体研究证据支持。综上所述,阐明神经细胞及相关脑区葡萄糖代谢重编程的因果,有助于揭示 AD 的发病机制,并为其早期防治提供全新的靶点和策略。在未来研究中,聚焦开发应用调控糖代谢重编程的药物可能是早期干预、进一步攻克 AD 的关键,也是精准医学时代靶向 AD 代谢的一个里程碑。期待更多脑神经病学相关研究进一步探索这些问题。

参考文献:

[1] ZENARO E, PIACENTINO G, CONSTANTIN G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 107: 41-56.

[2] 白茹, 何婷, 谢能. 阿尔兹海默病诊断标志物的研究进展 [J]. *河北医药*, 2023, 45(9): 1391-1395.

BAI R, HE T, XIE N. Recent progress in biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Hebei Med J*, 2023, 45(9): 1391-1395.

[3] IADECOLA C, GOTTESMAN R F. Cerebrovascular alterations

in alzheimer disease [J]. *Circ Res*, 2018, 123(4): 406-408.

[4] SCHELTELS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.

[5] CORCORAN S E, O' NEILL L A J. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3699-3707.

[6] KONG E, LI Y, DENG M, et al. Glycometabolism reprogramming of glial cells in central nervous system: novel target for neuropathic pain [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 861290.

[7] BISCHOF G N, JESSEN F, FLIESSBACH K, et al. Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(12): 934-939.

[8] 李栋, 黄晏, 周文霞, 等. 大脑胰岛素信号通路葡萄糖代谢在阿尔茨海默病中的作用与关系 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2016, 43(1): 26-32.

LI D, HUANG Y, ZHOU W X, et al. Insulin signaling pathway and glucose metabolism in Alzheimer's diseases [J]. *J Int Pharm Res*, 2016, 43(1): 26-32.

[9] PERLUIGI M, TRAMUTOLA A, SHARMA N, et al. Altered protein O-GlcNAcylation profile revealed by proteomics: Novel insights on protein signalling mechanisms in AD [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108: S62.

[10] LIPSKA K J, ROSS J S, MIAO Y, et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(3): 356-362.

[11] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648, e6.

[12] HUO Z, YU L, YANG J, et al. Brain and blood metabolome for Alzheimer's dementia: findings from a targeted metabolomics analysis [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 123-133.

[13] LI L, LIANG Y, KANG L, et al. Transcriptional regulation of the Warburg effect in cancer by SIX1 [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 368-385, e7.

[14] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337.

[15] HUANG M, WU Y, CHENG L, et al. Multi-omics analyses of glucose metabolic reprogramming in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1179699.

[16] CORREIA S C, SANTOS R X, CARVALHO C, et al. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation [J]. *Brain Res*, 2012, 1441: 64-78.

[17] WANG H, QI W, ZOU C, et al. NEK1-mediated retromer trafficking promotes blood-brain barrier integrity by regulating glucose metabolism and RIPK1 activation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4826.

[18] WÄLCHLI T, BISSCHOP J, CARMELIET P, et al. Shaping the

- brain vasculature in development and disease in the single-cell era [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(5): 271–298.
- [19] BOVERIS A, NAVARRO A. Brain mitochondrial dysfunction in aging [J]. *IUBMB Life*, 2008, 60(5): 308–314.
- [20] 苏燕, 程晓雷, 周艺铭, 等. 神经退行性疾病中小胶质细胞糖代谢重编程的研究进展 [J]. *中国医药*, 2023, 18(1): 143–147.
- SU Y, CHENG X L, ZHOU Y M, et al. Research progress of glycolytic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases [J]. *China Med*, 2023, 18(1): 143–147.
- [21] YAN X, HU Y, WANG B, et al. Metabolic dysregulation contributes to the progression of Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 530219.
- [22] ZHANG Y H, YAN X Z, XU S F, et al. α -lipoic acid maintains brain glucose metabolism *via* BDNF/TrkB/HIF-1 α signaling pathway in P301S mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 262.
- [23] SUN T, YU H, LI D, et al. Emerging role of metabolic reprogramming in hyperoxia-associated neonatal diseases [J]. *Redox Biol*, 2023, 66: 102865.
- [24] 顾睿南. Clk1 缺失通过调控小胶质细胞代谢重编程促进神经炎症 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- GU R N. Clk1 deficiency promotes neuroinflammation and subsequent neuronal cell death through regulation of microglial metabolic reprogramming [D]. Suzhou: Soochow University, 2016.
- [25] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106–1125.
- [26] PASCOAL T A, BENEDET A L, ASHTON N J, et al. Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages [J]. *Nat Med*, 2021, 27(9): 1592–1599.
- [27] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 609–633.
- [28] KIM D K, MOOK-JUNG I. The role of cell type-specific mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(12): 679–688.
- [29] HYDER F, ROTHMAN D L, BENNETT M R. Cortical energy demands of signaling and nonsignaling components in brain are conserved across mammalian species and activity levels [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9): 3549–3554.
- [30] ZHANG X, WU L, SWERDLOW R H, et al. Opposing effects of ApoE2 and ApoE4 on glycolytic metabolism in neuronal aging supports a Warburg neuroprotective cascade against Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 410.
- [31] DE JAGER P L, MA Y, MCCABE C, et al. A multi-omic atlas of the human frontal cortex for aging and Alzheimer's disease research [J]. *Sci Data*, 2018, 5: 180142.
- [32] FLANNERY P J, TRUSHINA E. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and progress in mitochondria-targeted therapeutics [J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2019, 6(3): 88–102.
- [33] SARAIVA L M, SEIXAS DA SILVA G S, GALINA A, et al. Amyloid- β triggers the release of neuronal hexokinase 1 from mitochondria [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15230.
- [34] WILSON R S, BIENIAS J L, BERRY-KRAVIS E, et al. The apolipoprotein E epsilon 2 allele and decline in episodic memory [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(6): 672–677.
- [35] ORR A L, KIM C, JIMENEZ-MORALES D, et al. Neuronal apolipoprotein E4 expression results in proteome-wide alterations and compromises bioenergetic capacity by disrupting mitochondrial function [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(3): 991–1011.
- [36] ZHAO N, LIU C C, VAN INGELGOM A J, et al. Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes [J]. *Neuron*, 2017, 96(1): 115–129, e5.
- [37] HAN J, HYUN J, PARK J, et al. Aberrant role of pyruvate kinase M2 in the regulation of gamma-secretase and memory deficits in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(10): 110102.
- [38] TRAXLER L, HERDY J R, STEFANONI D, et al. Warburg-like metabolic transformation underlies neuronal degeneration in sporadic Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1248–1263, e6.
- [39] COELHO P, FÃO L, MOTA S, et al. Mitochondrial function and dynamics in neural stem cells and neurogenesis: Implications for neurodegenerative diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80: 101667.
- [40] CENINI G, VOOS W. Mitochondria as potential targets in alzheimer disease therapy: an update [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 902.
- [41] MATHEW A, LINDSLEY T A, SHERIDAN A, et al. Degraded mitochondrial DNA is a newly identified subtype of the damage associated molecular pattern (DAMP) family and possible trigger of neurodegeneration [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3): 617–627.
- [42] MOSHER K I, WYSS-CORAY T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 594–604.
- [43] LEZI E, SWERDLOW R H. Mitochondria in neurodegeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 942: 269–286.
- [44] CENINI G, LLORET A, CASCELLA R. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from a mitochondrial point of view [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2105607.
- [45] TIJMS B M, VISSER P J. Capturing the Alzheimer's disease pathological cascade [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 199–200.
- [46] GORDON B A, BLAZEY T M, SU Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 241–250.

- [47] ANDERSEN J V, CHRISTENSEN S K, ALDANA B I, et al. Alterations in cerebral cortical glucose and glutamine metabolism precedes amyloid plaques in the APP^{swe}/PSEN1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1589–1598.
- [48] GAZIT N, VERTKIN I, SHAPIRA I, et al. IGF-1 receptor differentially regulates spontaneous and evoked transmission via mitochondria at hippocampal synapses [J]. *Neuron*, 2016, 89(3): 583–597.
- [49] BHAT A H, DAR K B, ANEES S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 101–110.
- [50] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging [J]. *Neuron*, 2015, 86(4): 883–901.
- [51] FALKOWSKA A, GUTOWSKA I, GOSCHORSKA M, et al. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 25959–25981.
- [52] 郑佳萍. 大脑葡萄糖代谢模式在胰高血糖素样肽-1 类似物改善阿尔兹海默病认知障碍中的机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
ZHENG J P. Mechanism of cerebral glucose metabolism pattern in improving cognitive impairment of Alzheimer's disease by glucagon-like peptide-1 analogues [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021.
- [53] BOLAÑOS J P, ALMEIDA A, MONCADA S. Glycolysis: a bioenergetic or a survival pathway? [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(3): 145–149.
- [54] KO C H, TAKAHASHI J S. Molecular components of the mammalian circadian clock [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15 Spec No 2: R271–R277.
- [55] ALBERINI C M, CRUZ E, DESCALZI G, et al. Astrocyte glycogen and lactate: New insights into learning and memory mechanisms [J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1244–1262.
- [56] CAI Z, WAN C Q, LIU Z. Astrocyte and Alzheimer's disease [J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2068–2074.
- [57] 原野, 余炜阳, 邵思迈, 等. 星形胶质细胞对阿尔兹海默病的双向作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 7(6): 133–138.
YUAN Y, YU Z Y, SHAO S M, et al. Bidirectional effect of astrocytes on Alzheimer's disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 7(6): 133–138.
- [58] DI BENEDETTO G, BURGALETTO C, BELLANCA C M, et al. Role of microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: from neuroinflammation to Ca²⁺ homeostasis dysregulation [J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2728.
- [59] GIULIANI F, VERNAY A, LEUBA G, et al. Decreased behavioral impairments in an Alzheimer mice model by interfering with TNF- α metabolism [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 80(4/5): 302–308.
- [60] NIU Y L, ZHANG W J, WU P, et al. Expression of the apoptosis-related proteins caspase-3 and NF- κ B in the hippocampus of Tg2576 mice [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(1): 37–46.
- [61] CHUQUET J, QUILICHINI P, NIMCHINSKY E A, et al. Predominant enhancement of glucose uptake in astrocytes versus neurons during activation of the somatosensory cortex [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45): 15298–15303.
- [62] VALENZA M, FACCHINETTI R, MENEGONI G, et al. Alternative targets to fight Alzheimer's disease: focus on astrocytes [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 600.
- [63] TAKAHASHI S, IZAWA Y, SUZUKI N. Astroglial pentose phosphate pathway rates in response to high-glucose environments [J]. *ASN Neuro*, 2012, 4(2): e00078.
- [64] CAI Y, LIU J, WANG B, et al. Microglia in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease and related therapeutic targets [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856376.
- [65] HOLLAND R, MCINTOSH A L, FINUCANE O M, et al. Inflammatory microglia are glycolytic and iron retentive and typify the microglia in APP/PS1 mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 183–196.
- [66] YIN Z, HAN Z, HU T, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 270–282.
- [67] FENG W, ZHANG Y, WANG Z, et al. Microglia prevent beta-amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 125.
- [68] HANSEN D V, HANSON J E, SHENG M. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459–472.
- [69] GIMENO-BAYÓN J, LÓPEZ-LÓPEZ A, RODRÍGUEZ M J, et al. Glucose pathways adaptation supports acquisition of activated microglia phenotype [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(6): 723–731.
- [70] MATHYS H, DAVILA-VELDERRAIN J, PENG Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332–337.
- [71] LENG L, YUAN Z, PAN R, et al. Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β -amyloid clearance [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(10): 1287–1305.
- [72] PAN R Y, MA J, KONG X X, et al. Sodium rutin ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by enhancing microglial amyloid- β clearance [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau6328.
- [73] WANG Y, YIN J, WANG G, et al. Responsibility and sustainability in brain science, technology, and neuroethics in china-a culture-oriented perspective [J]. *Neuron*, 2019, 101(3): 375–379.
- [74] SAAB A S, TZVETAVONA I D, TREVISIOL A, et al.

Oligodendroglial NMDA receptors regulate glucose import and axonal energy metabolism [J]. *Neuron*, 2016, 91(1): 119–132.

[75] PHILIPS T, ROTHSTEIN J D. Oligodendroglia: metabolic supporters of neurons [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3271–3280.

[76] HOLLNAGEL J O, CESETTI T, SCHNEIDER J, et al. Lactate attenuates synaptic transmission and affects brain rhythms featuring high energy expenditure [J]. *iScience*, 2020, 23(7): 101316.

[77] ZHAN X, JICKLING G C, ANDER B P, et al. Myelin injury and degraded myelin vesicles in Alzheimer’s disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(3): 232–238.

[78] DEPP C, SUN T, SASMITA A O, et al. Myelin dysfunction drives amyloid- β deposition in models of Alzheimer’s disease [J]. *Nature*, 2023, 618(7964): 349–357.

[79] SAITO E R, MILLER J B, HARARI O, et al. Alzheimer’s disease alters oligodendrocytic glycolytic and ketolytic gene expression [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(9): 1474–1486.

[80] ZHANG X, WANG R, HU D, et al. Oligodendroglial glycolytic stress triggers inflammasome activation and neuropathology in Alzheimer’s disease [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eabb8680.

[81] PARANJPE M D, CHEN X, LIU M, et al. The effect of ApoE ϵ 4 on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment; a FDG-PET study [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101795.

[82] ISHII K. PET approaches for diagnosis of dementia [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(11): 2030–2038.

[83] CHOI E J, SON Y D, NOH Y, et al. Glucose hypometabolism in hippocampal subdivisions in Alzheimer’s disease; a pilot study using high-resolution 18 F-FDG PET and 7.0-T MRI [J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2): 158–164.

[84] CISTERNAS P, GHERARDELLI C, SALAZAR P, et al. Disruption of glucose metabolism in aged *Octodon degus*; a sporadic model of Alzheimer’s disease [J]. *Front Integr Neurosci*, 2021, 15: 733007.

[85] JI X H, LIU T T, WEI A H, et al. Suppression of hnRNP A1 binding to HK1 RNA leads to glycolytic dysfunction in Alzheimer’s disease models [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1218267.

[86] MOSCONI L, BERTI V, QUINN C, et al. Sex differences in Alzheimer risk; Brain imaging of endocrine vs chronologic aging [J]. *Neurology*, 2017, 89(13): 1382–1390.

[87] XU X, RUAN W, LIU F, et al. Characterizing early-onset alzheimer disease using multiprobe PET/MRI; an AT(N) framework-based study [J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(6): 474–482.

[收稿日期] 2023-11-30