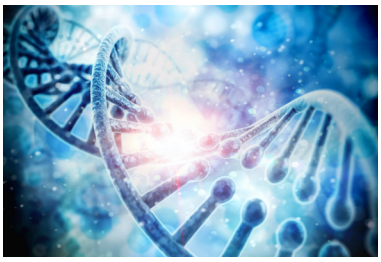
·生命科学与新药探索·
LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY



糖酵解重塑在阿尔茨海默病中的作用与防治靶点研究

朱毅，张玉彬 *

（中国药科大学生命科学与技术学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是当代社会最严峻的医疗难题之一。大脑是能量需求最高的器官，拥有最活跃的糖代谢过程。大脑组织内的神经胶质细胞与神经元之间通过突触产生广泛的联系，在正常生理条件下，星形胶质细胞通过有氧糖酵解产生乳酸，给神经元提供能源分子，乳酸同时也是一种信号分子，调节突触的可塑性。但在 AD 病变条件下，小胶质细胞和神经元内的糖酵解过程亦会显著上调并产生大量乳酸，由此导致一系列的炎症反应，并诱发 AD。因此，糖酵解途径中的相关酶和通路有望成为 AD 的防治靶点。

[关键词] 阿尔茨海默病；糖酵解；乳酸化修饰；星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统

[中图分类号] R96 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）05-0351-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250047

The Roles of Glycolytic Reprogramming in Alzheimer's Disease and Its Prevention and Treatment Targets

ZHU Yi, ZHANG Yubin

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is one of the most serious medical problems in modern society. The brain is the organ with the highest energy requirements and the most active processes of carbohydrate metabolism. The glial cells and neurons in the brain tissue have extensive connections through synapses. Under normal physiological conditions, astrocytes produce lactic acid through aerobic glycolysis to provide energy molecules to neurons. Lactic acid is also a signaling molecule to regulate the plasticity of synapses. However, under the condition of AD, the glycolytic process in microglia and neurons will be significantly up-regulated and produce a large amount of lactic acid, which will lead to a series of inflammatory reactions and induce AD. Therefore, the related enzymes and pathways in the glycolytic pathway are expected to be the targets for the prevention and treatment of AD.

[Key words] Alzheimer's disease; glycolysis; lactylation; astrocyte-neuron lactate shuttle

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）在病理学上被定义为一种与脑萎缩和脑内特定种类的蛋白质变性相关的退行性痴呆[1]，其临床上最典型的病理特征就是脑组织萎缩并产生斑块，伴有由过度磷酸化的 tau 蛋白和含有由 β-淀粉样斑块（β-amyloid，Aβ）肽聚合成的神经元纤维缠结[2]。AD 发病的分子机制十分复杂，目前广为接受的假说是，AD 是由具有细胞毒性的 Aβ 肽损伤神经元细胞的正常生理功能而诱发，即淀粉样蛋白级联假说（the amyloid cascade hypothesis）[3-4]。然而，聚焦于预防 Aβ 形成或降解 Aβ 沉积物的临床试验并未取得预期的治疗效果[5-8]，即使是已经上市的相关抗体药物，也因疗效问题、安全问题等而备受争议。由此，其他关于神经退行性疾病成因的假说现在正受到关注。

有证据表明，AD 与西方饮食有关[9]，尤其是富含高糖和高饱和脂肪的饮食[10]，由此引发的代谢功能紊乱是神经元丢失的标志特征，并会引发海马体中的胰岛素受体信号传导的中断，从而降低突触

接受日期：2024-10-05
基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 81573484）
通信作者：张玉彬，教授，博士生导师
研究方向：代谢性疾病的分子基础与药物治疗研究
E-mail：ybzhang@cpu.edu.cn

可塑性[11]。这些研究揭示出 AD 实际上是一种代谢性疾病。在临床上针对 AD 患者的脑部影像学研究结果表明，脑组织中 Aβ 斑块沉积的区域与糖酵解活跃的区域有很高的重叠[12]。动物实验结果表明，在 AD 的背景下，糖酵解的终产物乳酸水平的上调与记忆力缺失以及神经元死亡过程呈现高度正相关，并可增加促炎细胞因子的产生与释放[13-14]。在神经退行性疾病之中，糖酵解可能发挥了重要的调控作用，因此，调控糖酵解过程中的相关酶有望成为 AD 治疗的新靶点。

1 正常脑组织中的糖酵解过程

正常人大脑组织主要由神经元和神经胶质细胞构成，神经元数量大约为 120 亿~140 亿，而神经胶质细胞数量则是神经元的 10 倍[15]。神经元由一个神经细胞胞体及其所有的胞突部分组成，它是神经系统的基本结构单位和功能单位，神经元彼此依靠突触相互联系，构成神经传导通路。神经胶质细胞主要有星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞，它们分布于神经元周围，以动态方式包裹突触，与突触前和突触后神经元形成三重突触结构。神经胶质细胞负责储存和分配营养物质，对神经元提供支持、保护和营养功能，同时，还具有修复和吞噬功能。

大脑是高耗能器官，正常生理条件下，大脑的能量来源主要是葡萄糖。脑组织内糖代谢极为旺盛，在只占体重约 2% 的情况下，大脑消耗约 1/4 的机体葡萄糖[16]。神经元和星形胶质细胞在糖代谢方面有着紧密的联系。神经元活动所需要的能量主要以乳酸为原料，经氧化磷酸化途径所提供。其乳酸则由神经胶质细胞以葡萄糖为原料，经糖酵解途径而提供。大脑毛细血管血液中的葡萄糖经星形细胞表面的葡萄糖转运体 1（glucose transporter 1，Glut1）摄取进入细胞，葡萄糖可转变为糖原储存或经糖酵解途径转变为丙酮酸，再经乳酸脱氢酶 A 催化生成乳酸。神经胶质细胞表面分布有单羧基酸转运体 1 和 4（monocarboxylate transporter 1/4，MCT1/4），帮助乳酸从星形细胞转运到星形细胞与神经元细胞间隙中，神经元表面的 MCT2 则帮助神经元摄取乳酸，再由乳酸脱氢酶 B（lactate dehydrogenase B，LDHB）催化生成丙酮酸，进入三羧酸循环产生能量。由此构成星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统（astrocyte neuron lactate shuttle，ANLS）[17-18]。

神经元与星形胶质细胞在糖代谢方面的差异和互补性，是两类细胞的代谢性酶活性和线粒体功能不同所决定[19]。糖酵解的关键性中间产物丙酮酸有两种去向，其一是转化为乳酸，其二便是进入三羧酸循环，这种代谢去向的不同特征主要由乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）和丙酮酸脱氢酶复合物（pyruvate dehydrogenase complex，PDHC）的活性高低所决定。LDH 是一种同工酶，分为心肌型乳酸脱氢酶 (LDH1) 和骨骼肌型乳酸脱氢酶（LDH5），星形胶质细胞主要表达 LDH5，促进乳酸的生成；而神经元主要表达 LDH1，促进乳酸向丙酮酸的转化。星形胶质细胞表达高水平的丙酮酸脱氢酶激酶 2/4（pyruvate dehydrogenase kinase 2/4，PDK2/4），使 PDHC 处于低活性的磷酸化状态，因此生成的丙酮酸多数转化为乳酸，而在神经元中 PDHC 活性较高，丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环。此外，星形胶质细胞的线粒体呼吸链（mitochondrial respiratory chain，MRC）复合体Ⅰ与超级复合物（MRC Ⅰ~Ⅳ）脱钩，导致线粒体呼吸不畅。而在神经元中，MRC Ⅰ大多嵌入到超级复合物中，导致线粒体的高呼吸。因此，星形胶质细胞以有氧糖酵解（aerobic glycolysis，AEG）为主要代谢方式[20]，而神经元则以氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）为主要代谢方式[21-22]。神经元与神经胶质细胞间的能量代谢的差异，决定了大脑正常的生理功能，神经元主要行使神经信号的传导功能，而星形胶质细胞负责大脑能源物质的储存和初加工。

星形胶质细胞是大脑有氧糖酵解的主要贡献者，其代谢产物为乳酸。传统上，乳酸仅被认为是一种能量分子，如乳酸通过糖异生作用，转变为葡萄糖和糖原，用于储存能量，或进入三羧酸循环产生三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）。现代生物学研究发现乳酸还是一种信号分子[23]，现已鉴定 G 蛋白偶联受体 81（G protein-coupled receptor 81，GPR81）是细胞表面的内源性乳酸受体。GPR81 在

大脑皮层、海马和小脑组织都有表达，主要在兴奋性突触的突触膜上富集，同时也在血脑屏障上富集。在皮质和海马脑区，*L*-乳酸结合 GPR81 后可导致细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）水平降低，减少兴奋性损伤，产生神经保护作用，表明 *L*-乳酸发挥了一种非代谢的作用[24]。此外，近年来研究发现，乳酸可以对蛋白质进行乳酸化修饰，这是蛋白质翻译后修饰研究的新领域。乳酸化修饰主要对细胞核内组蛋白中的赖氨酸进行乳酸化修饰，产生表观遗传学效应。同时，它也可对非组蛋白中赖氨酸进行乳酸化修饰，从而影响蛋白质的功能[25]。因此，乳酸在生物体内的作用具有复杂性和多样性。

小胶质细胞在正常大脑主要行使吞噬功能，是脑组织内的一种巨噬细胞，其代谢方式也与巨噬细胞相似，主要以葡萄糖无氧酵解和氧化磷酸化代谢供能。近期研究发现，小胶质细胞也能进行有氧酵解产生乳酸[26]，但它所产生的乳酸是否被转运到神经元，构成“小胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统（microglia-neuron lactate shuttle，MNLS）”尚无定论。

2 阿尔茨海默病患者脑组织中的糖酵解

生物体内的所有细胞均有特定的代谢系统产生充足的 ATP，满足细胞完成特定的功能。神经胶质细胞对大脑内微环境的任何变化保持高度敏感性。在病理条件下，星形细胞和小胶质细胞经历了结构、代谢和功能重塑，这些变化涉及面很广，极其复杂[27]。代谢变化或称代谢重塑涉及糖、脂和氨基酸等代谢重塑，而糖代谢又包括糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、糖原合成与分解等过程。糖酵解是生物体内最重要的代谢途径，本文主要综述 AD 病理条件下糖酵解过程的重塑。

星形胶质细胞内有氧糖酵解产生的乳酸，可作为神经元的供能物质，亦可作为一种信号分子影响突触可塑性相关基因的表达，目前已经明确在正常大脑中，乳酸可对突触可塑性及长期记忆形成发挥重要作用。但 AD 患者脑组织中 Aβ 斑块与 tau 蛋白神经纤维缠结，导致神经突触受损，影响星形胶质细胞与神经元之间的乳酸穿梭和乳酸利用。过多的乳酸将会激活大脑内胶质细胞，被激活的胶质细胞将会分泌促炎因子，如肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）和 IL-6 等，引起神经炎症、诱发认知功能障碍和记忆力缺失，继而产生神经退行性疾病。反之，当星形胶质细胞糖酵解代谢受损，减少乳酸生成，又会影响神经元突触可塑性，导致认知功能下降，加快 AD 的病理进程[13]。因此，乳酸在大脑中是一种具有神经病理性功能的代谢产物。

采用正电子发射断层显像-计算机断层扫描（positron emission tomography-computed tomography，PET-CT）技术，给 AD 患者体内注射 ^{18}F-2dG 造影剂分析发现，AD 患者大脑葡萄糖摄入量减少，但乳酸水平却在脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）增加，这一现象指示出 AD 患者脑中的葡萄糖代谢紊乱[28]。采用 3×Tg-AD 模型小鼠研究发现，AD 模型小鼠星形胶质细胞内有氧糖酵解下降，乳酸生成减少。而采用表达人源突变基因淀粉样蛋白前体（amyloid precursor protein，APP）和早老素 1（presenilin-1，PS1）的 AD 模型小鼠研究则发现，乳酸转运体 MCT1，MCT2 和 MCT4 表达下降，影响乳酸在胶质细胞与神经元间的传输，导致神经元能量供应不足[29]。因此，乳酸生成减少和传输受损均会影响到神经元能量的供给，诱发 AD 发生。

在大脑中，星形胶质细胞除维持大脑内稳态和充当营养神经元外，它还是中枢神经系统中的免疫细胞，星形细胞表达几种模式识别和细胞因子受体，它能感应大脑组织的损伤，调节炎症应答，并转变为活化状态，也称炎性状态。活化的星形细胞将丧失内稳态功能（包括对神经元代谢与营养支持功能），而转变为具有神经毒性作用，最终加速神经退行性疾病的进程[30]。最近的研究结果表明，星形细胞代谢途径对它的效应功能变化发挥重要作用。研究发现，采用促炎因子，如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、干扰素-γ（interferon-γ，INF-γ）和 TNF-α 刺激小鼠或人星形细胞会导致线粒体氧化磷酸化受损，同时增加糖酵解，并释放更多的促炎因子。基因表达分析发现与糖酵解相关的丙酮酸激酶同工酶 M2（pyruvate kinase isozyme type M2，PKM2）和葡萄糖转运体 1（glucose transporter 1，

Glut1）经促炎因子刺激后，表达显著增加，阐明了糖酵解增加的分子机制[13,31]。但是，研究也发现若用 LPS 慢性处理小鼠皮质原代星形细胞却发现相反的结果，氧化磷酸化水平增加，而糖酵解下降。这种变化被认为是急性刺激（LPS 处理 3 小时）导致 TNF-α 增加，而慢性处理（LPS 处理 24 小时）导致抗炎因子 IL-10 表达增加，抗炎因子会减少葡萄糖的利用，从而减少乳酸水平。这也间接反映了大脑中星形细胞活化对 AD 影响的复杂性。采用一种葡萄糖类似物 2-脱氧葡萄糖（2-deoxyglucose，2-DG）作为糖酵解抑制剂，对星形细胞预先进行处理，可以消除 LPS 刺激星形细胞引起的炎性反应[32]，进一步说明了糖酵解对星形细胞功能发挥重要作用。

小胶质细胞在大脑中行使免疫吞噬功能，其能量来源依赖于细胞内三羧酸循环和氧化磷酸化产生持续和充足的 ATP。但在炎性条件下，小胶质细胞会分泌促炎因子，诱发神经炎症[33]。同时，研究发现小胶质细胞暴露于炎症刺激后，其代谢方式从氧化磷酸化转变为有氧酵解，其原因是有氧酵解产生 ATP 的效率虽远低于氧化磷酸化，但它产能速率快，可满足炎性小胶质细胞对能量的快速需求[34]。研究发现活化的炎性小胶质细胞内高表达己糖激酶（hexokinase，HK）、磷酸果糖激酶-2（phosphofructose kinase-2，PFK-2）和 GLUT1，以增加糖酵解过程[35–36]。因此，在生理条件下，小胶质细胞采用氧化磷酸化供能，1 分子葡萄糖可产生 36 分子 ATP，葡萄糖的利用相对较少；而在 AD 炎性条件下，有氧糖酵解增加，氧化磷酸化下降，1 分子葡萄糖经有氧糖酵解，净产生 2 分子 ATP，需要代谢更多葡萄糖，才能满足小胶质细胞对能量的需求[37]。

AD 患者脑组织中神经元突触受损，利用外源乳酸输入受阻，神经元需重建自身的糖酵解途径。许多研究证明，在神经退行性疾病的中后期阶段，神经元细胞倾向于通过糖酵解途径这一看似“低效”的方式来消耗葡萄糖从而为自身增加能量的供给[38]，这种现象类似于肿瘤细胞中的瓦尔堡效应（Warburg effect）。神经元对 Aβ 极其敏感，当神经元暴露于 Aβ 时，神经元经历 ATP 浓度的快速下降，线粒体电位的崩溃，并产生自发凋亡。在 AD 晚期，大多数脑细胞因 Aβ 的毒性作用而死亡，只有少数表现出葡萄糖摄取和糖酵解通量升高的神经元能够在这样的毒性环境中存活，并表现出对 Aβ 的抗性[39]。因此，AD 中的瓦尔堡效应是一种在正常能量代谢失常的病理条件下的神经元保护机制。

丙酮酸激酶（pyruvate kinase muscle，PKM）是糖酵解途径的一种限速酶，分为 PKM1 和 PKM2 亚型。PKM1 活性高，丙酮酸生成增加，以维持线粒体氧化磷酸化；而 PKM2 的活性高，则有利于糖酵解代谢物的积累和乳酸产生增加。对 AD 死亡患者的脑组织的研究发现，PKM2/PKM1 比值显著升高，表明其代谢类型向有氧糖酵解的转变；这一代谢转变会促进细胞损伤信号传导和半胱天冬酶-3（Caspase-3）等凋亡相关细胞因子活性上调，使神经元细胞对凋亡的抵抗能力下降，加剧神经元的死亡过程[40]。由此，受损神经元会尝试将 OXPHOS 活性上调，以增加能量的产生。这种受损神经元中 OXPHOS 活性的上调被称为逆瓦尔堡效应[41]，研究结果表明，神经元中的逆瓦尔堡效应可以触发星形胶质细胞中的糖酵解活性上调，产生大量乳酸，星形胶质细胞中的糖酵解活性增加过程可促进 Aβ 的生成、诱导代谢失调，并引发 AD。其他研究结果表明，逆瓦尔堡效应会使线粒体产生更多的活性氧（reactive oxygen species，ROS），引起 ROS 稳态崩溃，导致代谢障碍不受控制地循环，由此引发 Aβ 的沉积增多，最终导致神经元大量丢失[42]。糖酵解活性上调产生的乳酸是体内乳酸化修饰的重要底物，乳酸化可导致表观遗传变化，并在细胞遗传、衰老和代谢调节中起着关键作用。研究发现，小胶质细胞活化后产生的大量乳酸，可对细胞核内组蛋白 4 的第 12 位赖氨酸进行乳酸化修饰（histone H4 lysine 12 lactylation，H4K12la），而 H4K12la 修饰可促进小胶质细胞中多个糖酵解基因的转录，上调细胞内糖酵解过程，加重了 AD 的小胶质细胞功能障碍；但如果将 AD 小鼠中糖酵解限速酶 PKM2 敲除生成 AD-PKM2-KO 小鼠，则能降低乳酸生成，减少组蛋白 H4K12la 修饰，抑制胶质细胞炎症反应，改善 AD 小鼠的认知功能[40]。因此，PKM2 将是 AD 治疗的潜在靶点。

组蛋白 H3K18la 修饰参与调控染色质状态和基因表达，H3K18la 能促进核转录因子 Rela 和核因子 κB（nuclear factor -κB，NF-κB）与 IL-6 和 IL-8 等细胞因子的启动子区域结合，增加 *IL-6* 和 *IL-8* 基因表达，从而诱导神经细胞产生衰老相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP），通过这种方式，诱发大脑的衰老和 AD 表型发生[43]。与此类似，在 5×FAD 小鼠模型和 AD 患者脑样本中观察到 Aβ 斑块邻近组蛋白 H4K12la 水平升高，这种乳酸依赖性组蛋白修饰在糖酵解相关基因（如 *Hif-1α*，*Pkm* 和 *Ldha*）的启动子处富集并激活其转录，从而增加糖酵解活性，并由糖酵解、H4K12la 和 PKM2 组成一条加剧 AD 中葡萄糖代谢紊乱和小胶质细胞促炎激活的正反馈回路[40]。由此可见，糖酵解是 AD 的重要诱发条件，并同时参与整个 AD 病理过程的调控。

3 靶向糖酵解的阿尔茨海默病治疗研究

近期临床研究发现，糖酵解代谢较为活跃的大脑区域与容易受到 AD 病理发展影响的大脑区域之间存在明显的重叠，与阿尔茨海默型痴呆（dementia of the Alzheimer type，DAT）患者大脑中 Aβ 沉积的区域也高度重叠[12]；近年来的研究发现，乳酸负责诱导正常大脑中与突触可塑性相关的基因的表达；但是在 AD 患者的大脑以及 APP/PS1 小鼠的大脑中，乳酸则起到相反的作用，在 AD 患者的大脑神经元中 pH 呈酸性，这种酸性环境是由乳酸积累所导致[13]。pH 呈酸性会降低神经元活动，导致酸中毒，引发细胞死亡或凋亡、淀粉样斑块沉积以及 tau 磷酸化等。因此，靶向乳酸生成的糖酵解途径成为治疗 AD 新药研究的新靶点。

小胶质细胞的代谢重编程产生的大量乳酸会促进促炎细胞因子的释放，例如 TNF-α，IL-6 和 IL-1β[44]。在 AD 模型小鼠的发病早期，芦丁钠（sodium rutin，NaR）可以促进小胶质细胞线粒体代谢途径从糖酵解向氧化磷酸化转变，促进三羧酸循环，抑制糖酵解，增强吞噬受体的表达和再循环，为小胶质细胞提供足够的能量（ATP）以清除 Aβ，从而显著减缓 AD 模型小鼠的神经病理症状并改善其空间认知和记忆缺陷[45]。大脑中的神经元乳酸摄取是由 MCT2 完成的，MCT2 表达受损会阻断乳酸转运和随后的记忆相关分子表达，从而显著损害记忆功能[46]；姜黄素（curcumin）及其类似物通过促进 MCT2 表达提高神经元细胞对乳酸的摄取，抑制 Aβ 的形成，减少氧化应激损伤，防止神经元死亡，并缓解动物 AD 模型中的记忆障碍[47]。骨钙素（osteocalcin，OCN）是一种成骨细胞衍生的蛋白质，已被证明可以调节大脑功能，针对 APP/PS1 小鼠模型展开的研究证明 OCN 通过增强星形胶质细胞和小胶质细胞的糖酵解，使葡萄糖消耗、乳酸产生以及细胞外酸化率过程上调；从而减少神经胶质细胞中的 Aβ 负荷并改善其认知功能[48]。因此，靶向乳酸代谢可改善神经损伤的症状，是针对 AD 的新型潜在疗法，与其他传统的疗法相比，这种疗法更加具有选择性，并具有更小的不良反应。

细叶青蒌藤醌醇（futoquinol，Fut）是一种从凤藤中提取的化合物，具有神经细胞保护作用。据 2024 年研究报道，Fut 可抑制 Aβ 诱导的糖酵解上调，减少线粒体损伤，降低氧化应激水平和细胞凋亡，减少 AD 小鼠脑组织神经元损伤和 Aβ 与 Tau 蛋白的沉积，从而延缓 AD 的发展[49]。一项研究表明，以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）前体烟酰胺单核苷酸（nicotinamide mononucleotide，NMN）治疗侧脑室注射 Aβ 的 ICR1 小鼠，可改善认知能力，减少海马和大脑皮层的 Aβ 和 p-Tau 病变，激活核因子红细胞来源 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）-Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，KEAP1）-还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（磷酸）醌氧还原酶 1[NAD(P)H quinone oxidoreductase 1，NQO1] 通路，从而降低氧化应激水平，保护神经元，免于病理性损伤，并可在 AD 背景下保留线粒体的完整性和自噬功能，降低神经元细胞对氧化应激、代谢损伤以及 Aβ 毒性的脆弱性[50]。采用 PKM2 抑制剂紫草素或化合物 3K，或基因敲除小胶质细胞 BV2 中 *PKM2* 基因，可显著下调细胞内乳酸水平和 H4K12la 水平，减弱小胶质细胞活化，改善 AD 小鼠的空间学习和记忆能力[40]。因此，

抑制 PKM2 的化合物将会成为治疗 AD 的先导物。

HK 是糖酵解途径的首个限速酶，它有 4 种亚型，其中 HK2 正逐渐被证明是癌症治疗的关键靶点[51]，同时也有研究证明，HK2 可能是 AD 药物治疗的靶点。HK2 主要定位于线粒体外膜，可将葡萄糖催化生成葡萄糖-6-磷酸，起始糖酵解过程。据报道，在 5×FAD 小鼠的大脑和 AD 患者死亡大脑样本中，HK2 的表达水平显著增加，同时敲低 HK2 可显著改善小鼠的认知能力。HK2 除正常的催化功能外，还具有非代谢作用，可以独立于其经典糖酵解作用影响炎症。HK2 通过与电压依赖性阴离子通道（voltage-dependent anion channel，VDAC）的直接相互作用与线粒体外膜（outer membrane of mitochondria，OMM）结合，这种置换会诱导线粒体孔的形成，从而触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体的激活。HK2 的抑制剂氯尼达明（lonidamine，LND）通过选择性抑制 HK2 蛋白的酶活性来抑制糖酵解[52]，LND 治疗可诱导雄性 AD 模型小鼠大脑皮层 Aβ 水平显著降低。而 HK 功能不全 5×FAD 小鼠的 AD 病理学表征和认知能力相比模型组有显著改善，拥有更少的 Aβ 脑负荷与炎症因子水平[53]。在小胶质细胞中，HK2 还可与移位蛋白（translocator protein，TSPO）相互作用，TSPO 蛋白功能的缺失会增加 HK2 在线粒体上的募集，这种效应令小胶质细胞糖酵解水平上调并导致乳酸水平升高，是对因 TSPO 功能丧失导致严重 OXPHOS 缺陷的代偿反应，与正常小胶质细胞相比，TSPO 蛋白缺失小胶质细胞表现出 Aβ 的吞噬作用受损，从而加重 AD 病理过程[54]。因此，HK2 将会成为 AD 药物治疗的有效潜在靶点，LND 也将成为 AD 药物治疗的先导化合物。

4 结语与展望

AD 相关的研究过去主要围绕着 Aβ 和 tau 蛋白的病理变化展开，但临床上针对这两种蛋白开展的相关试验结果不甚理想，尽管有相关抗体药物已经上市，然而，它们也因多种因素而备受争议，故而，研究人员开始转而探索 AD 的其他诱发因素。奥托瓦伯格早在 20 世纪 50 年代就发现，与正常细胞相比，肿瘤细胞内葡萄糖摄取以及糖酵解通量均显著上调，在此过程中会产生大量乳酸，呈酸性的肿瘤外周微环境可抑制 T 细胞对肿瘤细胞的效应功能，并影响其他免疫细胞如树突状细胞和肿瘤相关巨噬细胞的活性及分化，从而增强癌细胞的免疫逃逸、侵袭和转移功能，因此，这种代谢重编程预示着癌细胞对周围环境的一种适应机制。据目前相关研究，糖酵解通量提升和线粒体功能障碍紧密交织在一起的现象在 AD 中很明显，神经元细胞和小胶质细胞通过增强有氧糖酵解途径来为细胞提供能量，作为对线粒体功能缺失的代偿，并在含有高 Aβ 的环境之中存活下来，与癌细胞中的代谢代偿方式非常相似。

神经元功能对能量的需求很高，且严格依赖于线粒体内的葡萄糖氧化磷酸化；在这种情形下，糖酵解作为细胞适应机制被上调。上调的有氧糖酵解导致瓦尔堡效应，以部分或完全补偿线粒体 ATP 产生的减少，但此过程中产生的大量乳酸也会加剧相关的糖代谢紊乱，诱发小胶质细胞转变为促炎表型并释放大量的促炎细胞因子以诱发神经炎症，使脑细胞更容易受到 Aβ 介导的神经毒性伤害。乳酸加剧 AD 的分子机制是通过乳酸化实现的，组蛋白乳酸化可直接作用于糖酵解相关基因的启动子区域并上调其表达，并可通过 NF-κB 信号通路直接促进多种炎症细胞因子的产生，从而损伤神经元，加重 AD。多种糖酵解途径相关酶也被发现介导 AD 的病理调控，上调糖酵解，引发炎症反应和神经元细胞死亡。因而，针对糖酵解过程进行的调控可能成为治疗 AD 的药物作用靶点，并可基于乳酸代谢过程创立不良反应更小的新型治疗方法。

[参考文献]

[1] Scheltens P, De Stroper B, Kivipelto M, *et al*. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577–1590.

[2] Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*,

2022, 21(4): 306–318.

[3] Kepp K P, Robakis N K, Høilund-Carlsen P F, *et al*. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review[J]. *Brain*, 2023, 146(10): 3969–3990.

[4] Decourt B, D'Souza G X, Shi J, *et al*. The cause of Alzheimer's disease: the theory of multipathology convergence to chronic neuronal stress[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 37–60.

[5] Sperling R A, Donohue M C, Raman R, *et al*. Trial of solanezumab in preclinical Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12): 1096–1107.

[6] Salloway S, Sperling R, Fox N C, *et al*. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4): 322-33.

[7] Holmes C, Boche D, Wilkinson D, *et al*. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9634): 216–223.

[8] Weaver D F. β-amyloid is an immunopeptide and Alzheimer's is an autoimmune disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 18(11): 849–857.

[9] Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Wydrych M, *et al*. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: from metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101397[2024-10-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214643/. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101397.

[10] Gomez-Pinilla F, Yang X. System biology approach intersecting diet and cell metabolism with pathogenesis of brain disorders[J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2018, 169: 76–90[2024-10-05]. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.07.001.

[11] Longarzo M L, Vázquez R F, Bellini M J, *et al*. Understanding the effects of omega-3 fatty acid supplementation on the physical properties of brain lipid membranes[J]. *iScience*, 2024, 27(7): 110362[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11277689/. DOI:10.1016/j.isci.2024.110362.

[12] Goyal M S, Blazey T, Metcalf N V, *et al*. Brain aerobic glycolysis and resilience in Alzheimer disease[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(7): e2212256120[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9963219/. DOI:10.1073/pnas.2212256120.

[13] Harris R A, Tindale L, Lone A, *et al*. Aerobic glycolysis in the frontal cortex correlates with memory performance in wild-type mice but not the APP / PS1 mouse model of cerebral amyloidosis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(6): 1871–1878.

[14] Redjems-Bennani N, Jeandel C, Lefebvre E, *et al*. Abnormal substrate levels that depend upon mitochondrial function in cerebrospinal fluid from Alzheimer patients[J]. *Gerontology*, 1998, 44(5): 300–304.

[15] Goriely A. Eighty-six billion and counting: do we know the number of neurons in the human brain[J]. *Brain*, 2025, 148(3): 689–691.

[16] Raut S, Bhalerao A, Powers M, *et al*. Hypometabolism, Alzheimer's disease, and possible therapeutic targets: an overview[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(16): 2019[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10453773/. DOI: 10.3390/cells12162019.

[17] Cerina M, Levers M, Keller J M, *et al*. Neuroprotective role of lactate in a human *in vitro* model of the ischemic penumbra[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7973[2025-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10994928/. DOI: 10.1038/s41598-024-58669-5.

[18] Yamagata K. Lactate supply from astrocytes to neurons and its role in ischemic stroke-induced neurodegeneration[J/OL]. *Neuroscience*, 2022, 481: 219–231[2024-10-05]. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.11.035.

[19] Hasel P, Aisenberg W H, Bennett F C, *et al*. Molecular and metabolic heterogeneity of astrocytes and microglia[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(4): 555–570.

[20] Silva E A, Dalla Costa A P, Ruas J S, *et al*. Proliferating astrocytes in primary culture do not depend upon mitochondrial respiratory complex I activity or oxidative phosphorylation[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(5): 683[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10001222/. DOI: 10.3390/cells12050683.

[21] Bittar P G, Charnay Y, Pellerin L, *et al*. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6): 1079–1089.

[22] Almeida A, Jimenez-Blasco D, Bolaños J P. Cross-talk between energy and redox metabolism in astrocyte-neuron functional cooperation[J]. *Essays Biochem*, 2023, 67(1): 17–26.

[23] Wu A, Lee D, Xiong W C. Lactate metabolism, signaling, and function in brain development, synaptic plasticity, angiogenesis, and neurodegenerative diseases[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13398[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10487923/. DOI: 10.3390/ijms241713398.

[24] Morland C, Lauritzen K H, Puchades M, *et al*. The lactate receptor, G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1: expression and action in brain[J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(7): 1045–1055.

[25] Li L P, Sun S H, Wu Y, *et al*. Lactate and protein lactylation: the ugly duckling of energy as the sculpture artist of proteins[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(21): 2510–2514.

[26] 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.

[27] Miao J F, Chen L H, Pan X J, *et al*. Microglial metabolic reprogramming: emerging insights and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3191–3210.

[28] Xiang X Y, Wind K, Wiedemann T, *et al*. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(615): eabe5640[2024-10-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34644146/. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe5640.

[29] Zhang M, Cheng X F, Dang R Z, *et al*. Lactate deficit in an Alzheimer disease mouse model: the relationship with neuronal damage[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(12): 1163–1176.

[30] Lee H G, Lee J H, Flausino L E, *et al*. Neuroinflammation: an astrocyte perspective[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(721): eadi7828[2024-10-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37939162/. DOI: 10.1126/scitranslmed.adi7828.

[31] Canonico F, Pedicino D, Severino A, *et al*. GLUT-1/PKM2 loop dysregulation in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction promotes metainflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(16): 2653–2662.

[32] Vallee K J, Fields J A. Caloric restriction mimetic 2-deoxyglucose reduces inflammatory signaling in human astrocytes: implications for therapeutic strategies targeting neurodegenerative diseases[J/OL]. *Brain Sci*, 2022, 12(3): 308[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8945872/. DOI: 10.3390/brainsci12030308.

[33] Rana A K, Bhatt B, Gusain C, *et al*. Neuroimmunometabolism: how metabolism orchestrates immune response in healthy and diseased brain[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2025, 328(2): E217–E229.

[34] Babygirija R, Sonsalla M M, Mill J, *et al*. Protein restriction slows the development and progression of pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5217[2025-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11189507/. DOI: 10.1038/s41467-024-49589-z.

[35] Sadeghdoust M, Das A, Kaushik D K. Fueling neurodegeneration: metabolic insights into microglia functions[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 300[2025-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11571669/. DOI: 10.1186/s12974-024-03296-0.

[36] Hu Y L, Cao K, Wang F, *et al*. Dual roles of hexokinase 2 in shaping microglial function by gating glycolytic flux and mitochondrial activity[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(12): 1756–1774.

[37] Wang Y, Han S Y, Chen J Q, *et al*. PFKFB3 knockdown attenuates amyloid β-induced microglial activation and retinal pigment epithelium disorders in mice[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109691[2024-10-05]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36638665/. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109691.

[38] Atlante A, de Bari L, Bobba A, *et al*. A disease with a sweet tooth: exploring the Warburg effect in Alzheimer's disease[J]. *Biogerontology*, 2017, 18(3): 301–319.

[39] Newington J T, Pitts A, Chien A, *et al*. Amyloid beta resistance in nerve cell lines is mediated by the Warburg effect[J/OL]. *PloS One*, 2011, 6(4): e19191[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3082554/. DOI: 10.1371/journal.pone.0019191.

[40] 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.

[41] Demetrius L A, Driver J. Alzheimer's as a metabolic disease[J]. *Biogerontology*, 2013, 14(6): 641–649.

[42] Demetrius L A, Simon D K. An inverse-Warburg effect and the origin of Alzheimer's disease[J]. *Biogerontology*, 2012, 13(6): 583–594.

[43] Wei L, Yang X W, Wang J, *et al*. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NFκB signaling pathway[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 208[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10494370/. DOI: 10.1186/s12974-023-02879-7.

[44] Bernier L P, York E M, MacVicar B A. Immunometabolism in the brain: how metabolism shapes microglial function[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(11): 854–869.

[45] 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/OL]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau6328[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6393001/. DOI: 10.1126/sciadv.aau6328.

[46] Cai M, Wang H B, Song H H, *et al*. Lactate is answerable for brain function and treating brain diseases: energy substrates and signal molecule[J/OL]. *Front Nutr*, 2022, 9: 800901[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9099001/. DOI: 10.3389/fnut.2022.800901.

[47] Lu W T, Sun S Q, Li Y, *et al*. Curcumin ameliorates memory deficits by enhancing lactate content and MCT2 expression in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(2): 332–338.

[48] Shan C, Zhang D, Ma D N, *et al*. Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's disease by reducing amyloid β burden and upregulating glycolysis in neuroglia[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 46[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9902399/. DOI: 10.1038/s41420-023-01343-y.

[49] Zhang Y H, Chen H, Zeng M N, *et al*. Futoquinol improves Aβ25-35 -induced memory impairment in mice by inhibiting the activation of p38MAPK through the glycolysis pathway and regulating the composition of the gut microbiota[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 1799–1814.

[50] Ma R Y, Li L, Yang H, *et al*. Therapeutic effect of nicotinamide mononucleotide on Alzheimer's disease through activating autophagy and anti-oxidative stress[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117199[2025-05-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39053426/. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117199.

[51] Wang S P, Zhuang Y, Xu J D, *et al*. Advances in the study of hexokinase 2 (HK2) inhibitors[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(7): 736–746.

[52] Cervantes-Madrid D, Romero Y, Dueñas-González A. Reviving lonidamine and 6-diazo-5-oxo-*L*-norleucine to be used in combination for metabolic cancer therapy[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 690492[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4575731/. DOI: 10.1155/2015/690492.

[53] Codocedo J F, Mera-Reina C, Bor-Chian Lin P, *et al*. Therapeutic targeting of immunometabolism reveals a critical reliance on hexokinase 2 dosage for microglial activation and Alzheimer's progression[J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43(7): 114488[2025-05-10]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11398604/. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114488.

[54] Fairley L H, Lai K O, Wong J H, *et al*. Mitochondrial control of microglial phagocytosis by the translocator protein and hexokinase 2 in Alzheimer's disease[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(8): e2209177120[2024-10-05]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9974442/. DOI: 10.1073/pnas.2209177120.



[专家介绍] **张玉彬**：中国药科大学生命科学与技术学院教授、博士生导师。曾在美国和比利时从事博士后研究 6 年。长期从事生物化学教学与代谢性疾病的药物治疗研究。主编《生物化学与分子生物学》教材 1~3 版，独立编著《生物催化的手性合成》，参与其他教材与著作编写。近年来，主要开展小檗碱代谢产物的药理学活性研究，研究团队发现去亚甲基小檗碱是一种天然线粒体靶向的抗氧化剂，揭示了小檗碱多药理活性的新机制，相关研究成果发表 10 篇 SCI 论文，获中国授权专利 10 项、美国授权专利 1 项。