基于糖代谢重编程探讨中医药干预阿尔茨海默病的研究进展*

卢诺[1]，张立娟[2]，王安娜[1]，王家乐[1]，王康锋[2]

1. 山东中医药大学第一临床医学院，山东 济南 250014；2. 山东中医药大学附属医院，山东 济南 250011

摘要：阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）早期，因 Aβ 淀粉样沉积、神经原纤维缠绕等病理改变，中枢神经系统中多种细胞发生不同程度的糖代谢途径重编程，为神经细胞提供瞬时能量以清除病理产物，维持细胞活性。然而随着病情进展，这种糖代谢重编程使中枢神经系统长期处于异常能量代谢，导致大脑摄取及代谢葡萄糖的能力下降，造成 ATP 长期缺乏，细胞能量得不到充足供应而失去其原有功能，病理产物无法清除，反而加速病情进展。中医药通过调节糖代谢异常治疗 AD 具有重要作用。然而，因中药组方及针灸调节葡萄糖代谢靶点居多，且作用机制复杂。因此，在未来工作中，仍需进一步探索中医药调节糖代谢在 AD 领域的优势，提供更多的循证医学证据，规范中医药调节糖代谢治疗 AD 的临床途径，以调控糖代谢重编程途径研发新的药物与治疗手段，早日突破 AD 无药可愈的困境。

关键词：阿尔茨海默病；糖代谢重编程；中医药；针灸

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.103

中图分类号：R259.42　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)04－0709－08

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Intervention in Alzheimer's Disease Based on Glucose Metabolism Reprogramming

LU Nuo[1]，ZHANG Lijuan[2]，WANG Anna[1]，WANG Jiale[1]，WANG Kangfeng[2]

1. The First Clinical Medical College，Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250014；
2. The Affiliated Hospital to Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250011

Abstract：In the early stages of Alzheimer's disease (AD)，due to pathological changes such as Aβ amyloid deposition and neurofibrillary tangles，various cells in the central nervous system undergo varying degrees of glucose metabolism pathway reprogramming to provide immediate energy for clearing pathological products and maintaining cell activity. However，as the disease progresses，this glucose metabolism reprogramming causes the central nervous system to be in a state of abnormal energy metabolism over the long term，leading to decreased brain uptake and metabolism of glucose，prolonged ATP deficiency，and inadequate energy supply for cells，causing them to lose their original functions and preventing the clearance of pathological products，thereby accelerating disease progression. Traditional Chinese medicine plays an important role in treating AD by regulating abnormal glucose metabolism. However，because traditional Chinese medicine prescriptions and acupuncture target multiple glucose metabolism sites and have complex mechanisms of action，further research is needed. In future work，it is still necessary to further explore the advantages of traditional Chinese medicine in regulating glucose metabolism in the field of AD，provide more evidence－based medical support，standardize clinical pathways for traditional Chinese medicine in regulating glucose metabolism to treat AD，and develop new drugs and therapeutic methods by modulating glucose metabolism reprogramming pathways，to overcome the incurable dilemma of AD as soon as possible.

Key words：Alzheimer's disease；glucose metabolism reprogramming；traditional Chinese medicine；acupuncture and moxibustion

* **基金项目：**山东省自然科学基金项目（ZR2022MH208）；济南市科技发展计划资助项目（202019027，202134007）；2025 年山东中医药大学研究生提质创新课题项目（YJSTZCX2025118）

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种进行性神经退行性疾病,以认知、神经功能和日常生活能力受损为特征,因进展具有不可逆性,早期干预至关重要[1]。随着人口老龄化的发展,AD 的发病率呈现每年增长 5% ~7% 的趋势[2],成为死亡的重要原因之一,病死率仅次于心脏病、恶性肿瘤、脑卒中[3],给患者及家庭带来极大负担。基于以往研究,目前认可的 AD 发病机制主要有 β 淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、氧化应激等假说。近期研究发现,异常糖代谢在 AD 发病及进展过程中发挥重要作用。因此,本文基于糖代谢重编程机制,探讨异常糖代谢在 AD 发病中的作用机制,发挥中医药改善异常糖代谢治疗 AD 的优势并为临床研究提供新思路。

1　糖代谢参与 AD 发展进程

1.1　正常糖代谢　尽管大脑仅占人体体质量的 2%,但其能量消耗却占人体总能量的 20%,在生理状态下中枢神经系统(central nervous system,CNS)的主要能量来源是葡萄糖[4],正常糖代谢是脑组织维持正常功能的前提。首先,血液中的葡萄糖借助葡萄糖转运蛋白(glucose transporter,GLUTs)与星形胶质细胞运输到细胞内,通过糖酵解和磷酸戊糖两种氧化途径产能。在正常生理条件下,葡萄糖首先通过己糖激酶(hexokinase,HK)进行磷酸化,转化为葡萄糖 -6 - 磷酸(glucose -6 - phosphate,G6P),之后在多种酶的催化下,进一步生成丙酮酸。通常情况下,当氧气充足时,丙酮酸被转运到线粒体基质,并在丙酮酸脱氢酶的作用下被氧化成乙酰辅酶 A(CoA),CoA 在三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA)中发挥重要作用,能高效产生 ATP,这一过程被称为线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation,OXPHOS)。若氧气不足,CNS 则选择性抑制 OXPHOS,即丙酮酸通过乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)作用还原为乳酸,倾向于利用糖酵解供能[5]。

1.2　糖代谢重编程的概述　糖代谢重编程是指葡萄糖代谢途径发生改变[6],这一学说最早见于肿瘤细胞,指即使氧气充足,细胞仍倾向于糖酵解以氧化葡萄糖产生 ATP,葡萄糖利用率超过 OXPHOS,以满足快速增殖的细胞能量需求,也称 Warburg 效应[7]。

1.3　糖代谢重编程与 AD　AD 的特质包括脑内葡萄糖摄取减少及葡萄糖代谢减少[8]。相关研究发现在临床症状明显前,β - 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白异常增加伴随葡萄糖摄取率下降和葡萄糖代谢减少[9-11]。有研究发现在 Aβ 沉积前,葡萄糖代谢改变及线粒体功能障碍就已存在[12]。尽管有研究认为,Aβ 积聚与低代谢无显著相关性[13],但多项研究均在 AD 患者和 Aβ 沉积水平高但无临床表现的正常人脑组织中,发现 Aβ 积聚与糖酶解升高之间存在很强的相关性[14]。即 AD 早期阶段就已经存在葡萄糖代谢途径的转变,糖代谢倾向于糖酵解供能,以期满足早期高能量的需求,OXPHOS 代谢途径降低会减少 ROS 生成和氧化应激损害,发挥一定的保护作用。然而随着疾病的进展,葡萄糖代谢紊乱和 OXPHOS 功能受损持续存在,中枢神经系统细胞调节失代偿,出现神经元变性及死亡、胶质细胞活化异常、炎症反应增加,从而认知功能下降明显。

1.3.1　神经元　神经元消耗的能量约占大脑总 ATP 的 75% ~80%[15]。因其不能产生与储备糖原,所以能量代谢底物主要依靠实时摄取原料。神经元所利用的代谢原料包括乳酸(利用葡萄糖 - 乳酸穿梭机制从星形胶质细胞转运)和葡萄糖(借助葡萄糖转运蛋白 3 从外界转运)。神经元在葡萄糖代谢方面优先通过 OXPHOS 产生 ATP,糖酵解水平并不高。研究者在 AD 患者大脑中,发现 HK 活性降低[16],而丙酮酸激酶和 6 - 磷酸果糖激酶 -1 的活性增加[17-18]。HK 是参与糖酵解的限速酶,PFK 和 PK 则是促进糖酵解过程的酶。线粒体功能障碍是 AD 神经退行性病变的因素之一,即神经元为应对 OXPHOS 缺陷,代偿增加 ATP 和减轻氧化应激损伤,糖代谢途径发生转变,有氧糖酵解水平增加。然而随着 AD 病情进展,神经元为应对有氧糖酵解,对凋亡刺激的反应增强[19]、突触功能发生损害[20],反而神经元死亡加剧,导致突触传递异常,造成认知功能受损。

1.3.2　星形胶质细胞　星形胶质细胞占脑细胞的 20% ~40%[21],具有糖原储备等功能。主要分布在血管和神经元周围,是连接血管与大脑进行能量交换的桥梁[22],参与血脑屏障的维持、神经递质的摄取、脑能量代谢等多种生理活动[23],对协调大脑正常功能至关重要。星形胶质细胞存在两种极化状态,即促炎表型(A1)和抗炎表型(A2)[24],A1 型在多种神经退行性疾病中可见。与神经元相比,糖酵解酶、乳酸脱氢酶 5 和葡萄糖转运蛋白 1 在星形胶质细胞中高度表达[25],即使氧气充足,仍有 80% 通

过糖酵解代谢葡萄糖。星形胶质细胞通过糖酵解代谢产生乳酸，乳酸借助单羧酸盐转运蛋白转移到神经元[26]，成为神经元主要的代谢燃料之一。此外，星形胶质细胞代谢的乳酸对记忆形成也发挥重要作用[27]。星形胶质细胞的糖酵解还在高能量需求期、神经退行性病变的氧化应激中具有神经保护作用[28-29]。Merlini 等[30]发现 AD 小鼠星形胶质细胞中乳酸及 GLUT1 均减少，与早期行为异常和认知障碍有关。AD 患者星形胶质细胞的代谢重编程从有氧糖酵解转变为 OXPHOS，导致 ROS 产生增多和乳酸分泌减少[31]。这种糖代谢重编程不仅导致氧化应激增加，并扰乱了星形胶质细胞 - 神经元的乳酸穿梭机制，既减少了神经元的能量供应，还导致炎症刺激增加，神经保护减弱。

1.3.3　小胶质细胞　小胶质细胞是 CNS 免疫系统的主要组成部分，参与神经元损伤修复、清除组织碎片、细胞代谢产物等，对 CNS 微环境稳态的维持具有重要作用[32]。一般小胶质细胞处于静息状态，当刺激因素作用时可导致小胶质细胞激活，被激活的小胶质细胞呈两种形态：有致炎效应的 M1 型（经典激活）和有吞噬功能的 M2 型（替代激活）。小胶质细胞可以通过糖酵解和 OXPHOS 代谢葡萄糖，其能量代谢途径主要取决于激活状态[33]。相关研究认为，静息小胶质细胞和 M2 型主要依靠 OXPHOS 产能[34]，活化的 M1 型则表现为从 OXPHOS 到有氧糖酵解的转换[35]。在 AD 病理条件下，小胶质细胞糖代谢以有氧糖酵解转化和 OXPHOS 受损为特征[36]。在 AD 早期，Aβ 斑块诱导小胶质细胞经典激活，M1 型小胶质细胞产生 Warburg 效应，糖代谢从线粒体 OXPHOS 重新编程为有氧糖酵解，为活化的小胶质细胞募集（趋化性及吞噬作用）到炎症部位并清除 Aβ 提供瞬时能量[37]。然而小胶质细胞的特质之一是存在“先天免疫耐受”[38]，即在 AD 发展过程中，由于 Aβ 长期刺激，小胶质细胞不断极化为 M1 型并释放促炎因子提供能量，出现免疫耐受，使得小胶质细胞的募集作用受到损害[39]，Aβ 清除率下降，而炎症反应加剧并释放毒性细胞因子，导致淀粉样斑块不断形成，使神经元变性及凋亡不断增加，认知损害加重。此时 AD 中的小胶质细胞线粒体能量代谢还伴有 OXPHOS 减少、MG - M1 极化和神经元损伤的偶联效应[40]。因此，抑制小胶质细胞的有氧糖酵解、促进 OXPHOS，改善异常糖代谢途径，可以促进小胶质细胞由 M1 表型向 M2 表型的转化，使小胶质细胞吞噬 Aβ 的能力增强，神经炎症反应下降，对认知障碍的发展起到减缓作用。

1.3.4　少突胶质细胞　少突胶质细胞（oligodendrocyte，OL）是 CNS 中另一种胶质细胞，具有产生髓鞘、支持神经元等作用[41]。少突胶质细胞需要代谢大量的葡萄糖和乳酸以参与髓鞘形成和髓鞘再生。与星形胶质细胞糖代谢类似，成熟的 OL 在氧气充足情况下亦依赖糖酵解途径产生 ATP[42]。OL 通过消耗葡萄糖和乳酸为髓鞘形成提供能量[43]，并协助星形胶质细胞向神经元提供丙酮酸和乳酸等能量底物，以维持神经元活动。少突胶质细胞及其髓鞘比其他 CNS 中细胞成分更易受到氧化应激和线粒体损伤的影响[44]，在 Aβ 沉积及神经原纤维缠积明显前就已出现髓鞘变性和白质丢失等早期表现[41]。研究发现 AD 模型中成熟 OL 中动力蛋白相关蛋白 1 的过度激活会抑制己糖激酶 1，导致糖酵解缺陷[42]。糖酵解缺陷使得少突胶质细胞死亡、髓鞘形成及再生过程受限，出现髓鞘降解和白质丢失的增多，导致认知功能下降[45]。

2　中医药调节糖代谢

2.1　中医认识

2.1.1　中医对 AD 的认识　AD 属于中医“痴呆”“健忘”“呆病”等范畴，其病位在脑，与脾、肾、心、肝等脏密切相关。其病机为髓减脑消，神机失用，病性本虚标实，疾病初期多以标实为主，痰、瘀互结阻遏脑窍，后期则多见虚实夹杂并以虚为主，肾精亏虚，脾虚失养导致髓海不充。临床表现为智能减退、反应迟钝、表情淡漠、言语重复、失算失认等。

2.1.2　中医对糖代谢重编程的理解　中医认为，正常糖代谢与“脾气散精”理论类似。“脾气散精”最早见于《素问 · 经脉别论》，载：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行，合于四时五脏阴阳，揆度以为常也。”原文高度概括了脾主运化及升清。论述了饮食物入胃，经胃的受纳腐熟后，转输于脾，在脾的运化下转化为精微物质，输布及充养四肢百骸及全身脏腑组织，这一过程依赖脾气散精作用。类似于现代医学中糖类物质被吸收、转输至全身各部位并代谢产生能量维持机体正常的功能活动。因此，糖代谢正常的前提是脾气散精功能正常。当脾失健运，散精失常，会导致精微物质生成不足或输布异常，使脏腑组织无以充养，或痰浊、瘀血等病理产

物蓄积，致使疾病产生。这一过程类似于现代医学的糖代谢重编程，导致代谢产物蓄积，促使疾病的产生。

2.2　中医药调控糖代谢治疗 AD

2.2.1　中药复方调节糖代谢治疗 AD

2.2.1.1　古方　还少丹出自《医方集解》，由山药、茯苓、杜仲、枸杞子、巴戟天、熟地黄、石菖蒲等药物组成，具有温补脾肾、养心安神之功，是治疗脾肾虚寒、气血亏虚的名方。Shang 等[46]通过还少丹干预 SAMP8 小鼠，结果发现还少丹通过阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/缺氧诱导因子 -1α 信号通路，调节小胶质细胞的葡萄糖代谢重编程，使 Aβ 斑块、神经炎症、糖酵解减少，小鼠的认知功能得到改善，发挥治疗 AD 的作用。

地黄饮子首见于《圣济总录》，由熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子等药物组成，具有滋肾阴、补肾阳、开窍化痰之功，是治疗下元虚衰，痰浊上泛之喑痱证的名方。余虹霓等[47]通过地黄饮子干预 AD 小鼠发现，地黄饮子可激活磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B 信号通路，上调 PFK - 1、ALDH3B2 蛋白表达量，提高星形胶质细胞糖酵解活性，改善 AD 小鼠的星形胶质细胞形态结构异常，AD 小鼠空间学习记忆得到改善。

交泰丸首载于《韩氏医通》，本方由黄连、肉桂两味药组成，具有交通心肾、清火安神之功，是治疗心火偏亢，心肾不交之名方。王妍等[48]通过交泰丸干预 APP/PS1 双转基因小鼠，发现交泰丸通过激活 PI3K/AKT 通路，调控 GLUTs 的表达，从而提高葡萄糖代谢能力，纠正异常葡萄糖代谢，使 APP/PS1 双转基因小鼠海马神经元增多，Aβ 沉积减少，延缓 AD 的进展。

2.2.1.2　现代自拟方　蒲文焱等[49]发现运脾化痰开窍方通过调节小胶质细胞糖代谢重编程，降低小胶质细胞有氧糖酵解表达，抑制 M1 型，促进 M2 型小胶质细胞极化，可改善因缺氧与炎症导致的认知障碍。

李媛等[50]采用滋补脾阴方干预糖尿病认知功能障碍大鼠，发现滋补脾阴方可激活海马区神经元的糖酵解通路，调节己糖激酶 2（hexokinase 2，HK2）、肌肉丙酮酸激酶同工酶 2（pyruvate kinase isozyme type M2，PKM2）、乳酸脱氢酶 M 亚基（lactate dehydrogenase A，LDHA）、丙酮酸脱氢酶 E1 亚基 α1（pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1，PDHA1）等酶的表达、上调乳酸水平、降低海马 Aβ 1 - 40、Aβ1 - 42 含量，从而保护神经元，改善大鼠的记忆功能。

秦高凤等[51]采用参枝苓口服液干预 APP/PS1 转基因小鼠及 Aβ42 损伤的 SH - SY5Y 细胞发现，参枝苓口服液可以改善胰岛素信号转导通路磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3β（PI3K/AKT/GSK3β），改善脑葡萄糖代谢，发挥神经保护作用。

2.2.2　中药单体、有效成分调节糖代谢治疗 AD

2.2.2.1　多酚　天麻素是从天麻中提取的主要活性成分，具有抗细胞凋亡、神经保护、抗炎、抗氧化等多种药理活性[52]。王雨等[53]研究发现，天麻素可降低小胶质细胞糖酵解水平，抑制 M1 型小胶质细胞活化，减少神经炎症，发挥神经保护作用。

姜黄素是从姜黄中提取的一种酚类化合物，具有抗炎、抗氧化等作用[54]。姜黄素通过上调 PI3K/AKT 通路[55]及下调 MAPK/ERK 通路[56]，改善 AD 小鼠的脑葡萄糖摄取，逆转异常的葡萄糖代谢，并降低海马区 Aβ 积累和 Tau 过度磷酸化，使认知能力下降得以延缓。

白藜芦醇是来源于多种植物（如黑莓、中药虎杖）的一种多酚类化合物，具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用[57]。研究证实，白藜芦醇可以上调 PI3K/AKT 通路[58]，并减弱 Aβ 的细胞毒性及抑制 tau 过度磷酸化[59]，以诱导异常葡萄糖代谢的改善，对海马区神经元产生保护作用，延缓认知障碍的进展。

2.2.2.2　生物碱　辣椒素是一种在辣椒中发现的香草素化合物，具有抗炎、抗氧化和神经保护等多种生物学活性[60]。相关研究采用辣椒素处理 Aβ 耐受小胶质细胞，发现辣椒素通过激活 TRPV1 受体，可以挽救 Aβ 耐受小胶质细胞的糖代谢缺陷，改善小胶质细胞功能，减少与 AD 相关的病理改变并增强小鼠的记忆力[61]。

黄连总生物碱（total alkaloids coptisine，TAC）是从黄连中提取的主要活性成分，具有抗氧化、胰腺 β 细胞保护、抗痴呆等作用[62]。通过 TAC 干预高糖饮食诱导的认知缺陷大鼠，发现 TAC 尤其是小檗碱，通过上调 IRS1/PI3K/AKT 胰岛素信号传导和抑制 GSK3β 活性，逆转了葡萄糖代谢紊乱、减少了大鼠神经元丢失和 Aβ 沉积[63]，有助于延缓糖尿病引起的认知障碍。

2.2.2.3　糖苷　人参皂苷化合物 K(compound K, CK)是从人参中提取的皂苷,具有保肝、抗炎、抗动脉粥样硬化、神经保护等功效[64]。相关研究证实,CK 通过 IRS2 - PI3K/AKT2 葡萄糖代谢途径诱导 IRS2 表达增加,并促进 GLUTs 的表达,胶质细胞和神经元中葡萄糖的摄取和利用,ATP 产生增加,以对抗 AD 异常葡萄糖代谢,加快 Aβ 的清除及减少 Aβ 的沉积,达到神经元保护作用[65-66]。

2.2.2.4　黄酮及类黄酮　紫檀素 B(pterostilbene B,PB)是从蕨类植物中提取的紫檀素倍半萜类化合物,具有神经保护活性。Zhang 等[67]在体内外研究中发现,PB 抑制 Klf5/Parp14 通路,通过调节代谢重编程促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转变,炎症反应减少而吞噬功能增强,以改善 AD 患者的认知功能。

芦丁(槲皮素 - 3 - 芸香糖苷)是槲皮素的糖基,广泛存在于黄芪、葛根、陈皮等中药,是一种强大的抗氧化剂,具有抗炎、神经保护等药理活性[68]。Pan 等[69]将芦丁加工成芦丁钠(NaR),发现 NaR 显著抑制了经 LPS 刺激后小胶质细胞的糖酵解,并改善了线粒体 OXPHOS,实现了调节糖酵解到 OXPHOS 的代谢途径转换,为小胶质细胞吞噬 Aβ 提供足够的能量,发挥改善 AD 的作用。

蓝莓花色苷(mallow pigment - 3 - O - galactopyranoside,Cy3G)是从蓝莓中提取的主要花色苷,在抵抗与年龄相关的认知功能下降及心血管疾病的发生过程中发挥重要作用[70]。李辉[71]采用 Cy3G 干预 APP/PS1 转基因小鼠,发现 Cy3G 能抑制 Aβ 诱导的星形胶质细胞活化,上调乳酸代谢相关蛋白的表达水平,促进星形胶质细胞糖酵解水平,改善学习记忆障碍。

2.2.3　针灸调节糖代谢治疗 AD　崔翔等[72]采用益肾调督针灸法干预 AD 大鼠,发现益肾调督针灸法可以有效提高海马线粒体 COXⅣ表达,从而改善线粒体呼吸链功能,提高 OXPHOS 代谢途径的效率,增加 ATP 含量,发挥线粒体保护作用,进而在 AD 防治中发挥作用。

张冰雪[73]采用电针刺激 AD 模型 APP/PS1 双转基因小鼠的百会、神庭穴发现,电针组 AMPK、PFKFB3、HK2、PKM2 表达水平显著升高,电针百会、神庭穴可以激活 APP/PS1 小鼠 AMPK 提高葡萄糖代谢中糖酵解限速酶的表达,提高海马神经元的葡萄糖代谢,以改善小鼠的学习记忆能力。

李翎玉[74]、郭婷[75]通过嗅三针干预 APP/PS1 双转基因小鼠的迎香、印堂穴,发现嗅三针可激活 PI3K/AKT 信号通路,使海马区葡萄糖代谢升高,减少 Aβ 沉积及 Tau 磷酸化,发挥神经元保护作用,改善 AD 小鼠的学习记忆能力。

3　结语

AD 患者中异常能量代谢及糖代谢重编程,已成为 AD 治疗的新思路,受到越来越多的关注。AD 早期,因 Aβ 淀粉样沉积、神经原纤维缠绕等病理改变,中枢神经系统中多种细胞发生不同程度的糖代谢途径重编程,为神经细胞提供瞬时能量清除病理产物,维持细胞活性。然而随着病情进展,这种糖代谢重编程使中枢神经系统长期处于异常能量代谢状态,导致大脑摄取及代谢葡萄糖的能力下降,造成 ATP 长期缺乏,细胞能量得不到充足供应而失去其原有功能,病理产物无法清除,反而加速病情进展。大量研究均证明中医药通过调节糖代谢异常治疗 AD 具有重要作用。然而,因中药组方及针灸调节葡萄糖代谢靶点居多且作用机制复杂。因此,在未来工作中,仍需进一步探索中医药调节糖代谢在 AD 领域的优势,提供更多的循证医学证据,规范中医药调节糖代谢治疗 AD 的临床途径,以期为 AD 的治疗提供新思路,以调控糖代谢重编程途径研发新的药物与治疗手段,早日突破 AD 无药可愈的困境,为人类健康贡献一份力量。

参考文献:

[1] SELKOE D J. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease[J]. Nature,1999,399(6738 Suppl):A23 - A31.

[2] 江东林,杜艳军. 针刺调节阿尔茨海默病经典信号通路研究进展[J]. 河南中医,2024,44(12):1932 - 1938.

[3] PEILA R,RODRIGUEZ B L,LAUNER L J. Type 2 diabetes,APOE gene,and the risk for dementia and related pathologies:The Honolulu - Asia Aging Study[J]. Diabetes,2002,51(4):1256 - 1262.

[4] NEWINGTON J T,HARRIS R A,CUMMING R C. Reevaluating metabolism in Alzheimer's disease from the perspective of the astrocyte - neuron lactate shuttle model[J]. J Neurodegener Dis,2013,2013:234572.

[5] TANG B L. Glucose,glycolysis,and neurodegenerative diseases[J]. J Cell Physiol,2020,235(11):7653 - 7662.

[6] LIPSKA K J,ROSS J S,MIAO Y H,et al. Potential over-

treatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control[J]. JAMA Intern Med,2015,175(3):356 – 362.

[7] 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.

[8] PROTAS H D,CHEN K W,LANGBAUM J B S,et al. Posterior cingulate glucose metabolism,hippocampal glucose metabolism,and hippocampal volume in cognitively normal,late – middle – aged persons at 3 levels of genetic risk for Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol,2013,70(3):320 – 325.

[9] OLSSON B,LAUTNER R,ANDREASSON U,et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease:a systematic review and meta – analysis[J]. Lancet Neurol,2016,15(7):673 – 684.

[10] HUNT A,SCHNKNECHT P,HENZE M,et al. Reduced cerebral glucose metabolism in patients at risk for Alzheimer's disease[J]. Psychiatry Res,2007,155(2):147 – 154.

[11] MOSCONI L,SORBI S,DE LEON M J,et al. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early – onset familial Alzheimer's disease[J]. J Nucl Med,2006,47(11):1778 – 1786.

[12] 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.

[13] LA JOIE R,PERROTIN A,BARR L,et al. Region – specific hierarchy between atrophy,hypometabolism,and β – amyloid (Aβ) load in Alzheimer's disease dementia[J]. J Neurosci,2012,32(46):16265 – 16273.

[14] VLASSENKO A G,VAISHNAVI S N,COUTURE L,et al. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid – β (Aβ) deposition[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(41):17763 – 17767.

[15] 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 USA,2013,110(9):3549 – 3554.

[16] 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.

[17] SAKIMURA K,KAWAI T,NASHIDA R,et al. A novel PDHK inhibitor restored cognitive dysfunction and limited neurodegeneration without affecting amyloid pathology in 5xFAD mouse,a model of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther,2024,16(1):197.

[18] GUO B,LI Q Y,LIU X J,et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease:Vacuolar adenosine triphosphatase as a potential link[J]. Eur J Neurosci,2024,59(10):2577 – 2595.

[19] 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.

[20] 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.

[21] KHAKH B S,SOFRONIEW M V. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits[J]. Nat Neurosci,2015,18(7):942 – 952.

[22] CHAI H,DIAZ – CASTRO B,SHIGETOMI E,et al. Neural circuit – specialized astrocytes:transcriptomic,proteomic,morphological,and functional evidence[J]. Neuron,2017,95(3):531 – 549.

[23] MAGISTRETTI P J,ALLAMAN I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging[J]. Neuron,2015,86(4):883 – 901.

[24] LIDDELOW S A,BARRES B A. Reactive astrocytes:production,function,and therapeutic potential[J]. Immunity,2017,46(6):957 – 967.

[25] JURCOVICOVA J. Glucose transport in brain – effect of inflammation[J]. Endocr Regul,2014,48(1):35 – 48.

[26] GUDKOV S V,BURMISTROV D E,KONDAKOVA E V,et al. An emerging role of astrocytes in aging/neuroinflammation and gut – brain axis with consequences on sleep and sleep disorders[J]. Ageing Res Rev,2023,83:101775.

[27] SUZUKI A,STERN S A,BOZDAGI O,et al. Astrocyte – neuron lactate transport is required for long – term memory formation[J]. Cell,2011,144(5):810 – 823.

[28] SHICHKOVA P,COGGAN J S,MARKRAM H,et al. Brain metabolism in health and neurodegeneration:the interplay among neurons and astrocytes[J]. Cells,2024,13(20):1714.

[29] TAKAHASHI S. Neuroprotective function of high glycolytic activity in astrocytes:common roles in stroke and neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci,2021,22(12):6568.

[30] MERLINI M,MEYER E P,ULMANN – SCHULER A,et al. Vascular β – amyloid and early astrocyte alterations impair cerebrovascular function and cerebral metabolism in transgenic ArcAβ mice[J]. Acta Neuropathol,2011,122(3):293 – 311.

[31] OKSANEN M,PETERSEN A J,NAUMENKO N,et al.

PSEN1 mutant iPSC – derived model reveals severe astrocyte pathology in Alzheimer′s disease[J]. Stem Cell Reports,2017,9(6):1885 – 1897.

[32]LI J W,ZONG Y,CAO X P,et al. Microglial priming in Alzheimer′s disease[J]. Ann Transl Med,2018,6(10):176.

[33]ZHANG Y,CHEN K N,SLOAN S A,et al. An RNA – sequencing transcriptome and splicing database of Glia,neurons,and vascular cells of the cerebral cortex[J]. J Neurosci,2014,34(36):11929 – 11947.

[34]ALDANA B I. Microglia – specific metabolic changes in neurodegeneration[J]. J Mol Biol,2019,431(9):1830 – 1842.

[35]BERNHART E,KOLLROSER M,RECHBERGER G,et al. Lysophosphatidic acid receptor activation affects the C13NJ microglia cell line proteome leading to alterations in glycolysis,motility,and cytoskeletal architecture[J]. Proteomics,2010,10(1):141 – 158.

[36]LEPIARZ – RABA I,GBADAMOSI I,FLOREA R,et al. Metabolic regulation of microglial phagocytosis:Implications for Alzheimer′s disease therapeutics[J]. Transl Neurodegener,2023,12(1):48.

[37]GLASS C K,NATOLI G. Molecular control of activation and priming in macrophages[J]. Nat Immunol,2016,17(1):26 – 33.

[38]BISWAS S K,LOPEZ – COLLAZO E. Endotoxin tolerance:new mechanisms,molecules and clinical significance[J]. Trends Immunol,2009,30(10):475 – 487.

[39]MATHYS H,DAVILA – VELDERRAIN J,PENG Z Y,et al. Single – cell transcriptomic analysis of Alzheimer′s disease[J]. Nature,2019,570(7761):332 – 337.

[40]ZHONG X,GONG S Q,MENG L H,et al. Cordycepin modulates microglial M2 polarization coupled with mitochondrial metabolic reprogramming by targeting HKII and PDK2[J]. Adv Sci,2024,11(31):2304687.

[41]NASRABADY S E,RIZVI B,GOLDMAN J E,et al. White matter changes in Alzheimer′s disease:a focus on myelin and oligodendrocytes[J]. Acta Neuropathol Commun,2018,6(1):22.

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

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

[44]BRADL M,LASSMANN H. Oligodendrocytes:biology and pathology[J]. Acta Neuropathol,2010,119(1):37 – 53.

[45]ROHER A E,WEISS N,KOKJOHN T A,et al. Increased aβ peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer′s disease[J]. Biochemistry,2002,41(37):11080 – 11090.

[46]SHANG C C,SU Y F,MA J L,et al. Huanshaodan regulates microglial glucose metabolism reprogramming to alleviate neuroinflammation in AD mice through mTOR/HIF – 1α signaling pathway[J]. Front Pharmacol,2024,15:1434568.

[47]余虹霓,孙梦捷,王凤丽,等. 地黄饮子调节 PI3K/Akt 信号通路保护 AD 小鼠脑组织星形胶质细胞损伤及糖酵解的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):10 – 18.

[48]王妍,阮毓卿,崔璨,等. 交泰丸通过激活 PI3K/AKT 信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠大脑的葡萄糖代谢[J]. 南方医科大学学报,2024,44(5):894 – 903.

[49]蒲文焱,刘安琪,林燕,等. 运脾化痰通窍方下调糖酵解调控小胶质细胞极化表型改善 OSA 小鼠炎症及认知障碍[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(22):35 – 42.

[50]李媛,周雯,冯芮琪,等. 滋补脾阴方药对糖尿病认知功能障碍大鼠海马乳酸及乳酸化修饰的影响[J]. 中药药理与临床,2023,39(10):36 – 40.

[51]秦高凤. 参枝苓口服液调控脑葡萄糖代谢对 AD 神经保护作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.

[52]WANG Y L,BAI M T,WANG X,et al. Gastrodin:a comprehensive pharmacological review[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2024,397(6):3781 – 3802.

[53]王雨,孟芊,邰国香,等. 天麻素对帕金森氏症模型大鼠 mTOR/HIF – 1α 通路、糖酵解代谢的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(12):2852 – 2856.

[54]AK T,GLIN I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin[J]. Chem Biol Interact,2008,174(1):27 – 37.

[55]WANG P W,SU C X,FENG H L,et al. Curcumin regulates insulin pathways and glucose metabolism in the brains of APPswe/PS1dE9 mice[J]. Int J Immunopathol Pharmacol,2017,30(1):25 – 43.

[56]ABDULMALEK S,NASEF M,AWAD D,et al. Protective effect of natural antioxidant,curcumin nanoparticles,and zinc oxide nanoparticles against type 2 diabetes – promoted hippocampal neurotoxicity in rats[J]. Pharmaceutics,2021,13(11):1937.

[57]GAMBINI J,INGLS M,OLASO G,et al. Properties of resveratrol:in vitro and in vivo studies about metabolism,bioavailability,and biological effects in animal models and humans[J]. Oxid Med Cell Longev,2015,2015:837042.

[58]GHAFOURI – FARD S,BAHROUDI Z,SHOOREI H,et

al. Disease – associated regulation of gene expression by resveratrol: Special focus on the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 298.

[59] WITTE A V, KERTI L, MARGULIES D S, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults [J]. J Neurosci, 2014, 34(23): 7862 – 7870.

[60] INYANG D, SAUMTALLY T, NNADI C N, et al. A systematic review of the effects of capsaicin on Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10176.

[61] WANG C F, LU J, SHA X D, et al. TRPV1 regulates ApoE4 – disrupted intracellular lipid homeostasis and decreases synaptic phagocytosis by microglia[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(2): 347 – 363.

[62] CAO T Q, NGO Q T, SEONG S H, et al. Cholinesterase inhibitory alkaloids from the rhizomes of Coptis chinensis [J]. Bioorg Chem, 2018, 77: 625 – 632.

[63] LI J C, SHEN X F, SHAO J N, et al. The total alkaloids from Coptis chinensis Franch improve cognitive deficits in type 2 diabetic rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 2695 – 2706.

[64] SHARMA A, LEE H J. Ginsenoside compound K: insights into recent studies on pharmacokinetics and health – promoting activities[J]. Biomolecules, 2020, 10(7): 1028.

[65] LEE Y K, KIM J E, NAM S H, et al. Differential regulation of the biosynthesis of glucose transporters by the PI3 – K and MAPK pathways of insulin signaling by treatment with novel compounds from Liriope Platyphylla[J]. Int J Mol Med, 2011, 27(3): 319 – 327.

[66] CHEN X J, LI H, YANG Q, et al. Ginsenoside compound K ameliorates Alzheimer's disease in HT22 cells by adjusting energy metabolism[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(5): 5323 – 5332.

[67] ZHANG Y, CHEN J C, ZHENG J H, et al. Pterosin B improves cognitive dysfunction by promoting microglia M1/M2 polarization through inhibiting Klf5/Parp14 pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156152.

[68] XU P X, WANG S W, YU X L, et al. Rutin improves spatial memory in Alzheimer's disease transgenic mice by reducing Aβ oligomer level and attenuating oxidative stress and neuroinflammation[J]. Behav Brain Res, 2014, 264: 173 – 180.

[69] 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): 6328.

[70] MA X B, LIU Y, DING B, et al. Anthocyanins from blueberry ameliorated arsenic – induced memory impairment, oxidative stress, and mitochondrial – biosynthesis imbalance in rat hippocampal neurons[J]. Cell Signal, 2024, 119: 111177.

[71] 李辉. 蓝莓花色苷改善 APP/PS1 小鼠学习记忆障碍的乳酸代谢调控机制研究[D]. 北京: 军事科学院, 2022.

[72] 崔翔, 马冉, 唐萁, 等. 益肾调督针灸法对 AD 模型大鼠海马线粒体 COXⅣ的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2014, 37(2): 29 – 32.

[73] 张冰雪. 电针激活 AMPK 调控有氧糖酵解影响 APP/PS1 转基因小鼠学习记忆能力的机制研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.

[74] 李翎玉. 探讨嗅三针通过 PI3K/AKT 信号通路调控 Aβ 沉积对阿尔茨海默病小鼠认知功能的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[75] 郭婷. 基于 PI3K/Akt 信号通路电针对 AD 大鼠空间学习能力及海马突触损伤的影响及机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2021.

收稿日期: 2025 – 10 – 22

作者简介: 卢诺(2000 –), 女, 山东日照人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗神经系统疾病的研究。

通信作者: 王康锋(1975 –), 男, 山东莒南人, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗神经系统疾病的研究。E – mail: wkf6@163.com

编辑: 纪彬