

乳酸与乳酸穿梭在阿尔兹海默病中的作用

袁兆月¹, 刘霞^{1,2}, 白占涛^{1,2*}

¹延安大学 陕西延安

²陕西省区域生物资源保育与利用工程技术研究中心 陕西延安

【摘要】阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为全球范围内最多见的神经退行性疾病, 表现为进行性认知功能衰退。新近研究表明代谢稳态失衡与 AD 病理进程密切关联, 且脑内乳酸异常蓄积与认知功能障碍程度呈显著正相关性。星形胶质细胞作为中枢神经系统内主要的乳酸生成细胞, 通过星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭 (ANLS) 机制维持神经元能量稳态。AD 病理状态下, ANLS 系统功能紊乱导致乳酸生成/清除动态平衡破坏, 形成病理性乳酸蓄积, 通过激活 β -分泌酶、促进 A β 沉积、加剧 Tau 蛋白异常磷酸化、触发神经炎症及氧化应激等多重途径, 加速神经元损伤和突触功能障碍而加重 AD 病程。乳酸水平积蓄性上升成为 AD 早期诊断新的重要病理标志物。基于此, 本文综述了乳酸与乳酸穿梭和 AD 病理的关联机理, 以深刻理解 AD 发生代谢机制并提出新型 AD 诊疗策略。

【关键词】阿尔兹海默病; 乳酸; 乳酸穿梭; 星形胶质细胞

【收稿日期】2025 年 2 月 27 日 **【出刊日期】**2025 年 5 月 27 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20250003

The role of lactate and lactate shuttle in Alzheimer's disease

Zhaoyue Yuan¹, Xia Liu^{1,2}, Zhantao Bai^{1,2*}

¹School of life sciences, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi

²Shaanxi Provincial Engineering Research Center for conservation and utilization of regional biological resources, Yan'an, Shaanxi

【Abstract】Alzheimer's disease (AD), the most common neurodegenerative disease in the world, is characterized by progressive cognitive decline. Recent studies have shown that the imbalance of metabolic homeostasis is closely related to the pathological process of AD, and the abnormal accumulation of lactic acid in the brain is significantly positively correlated with the degree of cognitive dysfunction. Astrocytes, as the main lactate producing cells in the central nervous system, maintain neuronal energy homeostasis through the astro-neuronal lactate shuttle (ANLS) mechanism. In the pathological state of AD, the dysfunction of the ANLS system leads to the breakdown of the dynamic balance of lactic acid production/clearance and the formation of pathological lactic acid accumulation, which accelerates neuronal damage and synaptic dysfunction through multiple pathways such as activating β -secretase, promoting A β deposition, intensifying abnormal phosphorylation of Tau protein, triggering neuroinflammation and oxidative stress. The accumulated increase of lactic acid level has become a new important pathological marker for the early diagnosis of AD. Based on this, this paper reviews the correlation mechanism between lactic acid and lactate shuttle and AD pathology, so as to deeply understand the pathogenesis of AD and propose new diagnosis and treatment strategies for AD.

【Keywords】Alzheimer's disease; Lactate; Lactate shuttle; Astrocyte

1 引言

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种

常见的神经退行性疾病, 其主要特征是神经元的退化和脑组织的萎缩^[1]。随着人口老龄化的加剧, AD

*通讯作者: 白占涛

在全球范围内日益严重, 给社会和家庭带来了巨大的负担^[2]。虽然 AD 的确切病因尚不清楚, 但越来越多的研究表明, 代谢异常与其发病机制密切相关^[3, 4]。

从代谢角度出发, 现阶段对于 AD 的非药物治疗的方法中, 间歇性断食 (Intermittent Fasting, IF) 以及生酮饮食 (Ketogenic Diet) 占据主流。间歇性断食是一种通过交替进食和禁食来调节代谢的饮食模式, 可能通过改善代谢、促进自噬、减少炎症和氧化应激等机制, 对 AD 的预防和缓解有一定帮助^[5]。生酮饮食是一种高脂肪、适量蛋白质、极低碳水化合物饮食模式, 可能通过提供替代能量来源、减少 β 淀粉样蛋白沉积、改善线粒体功能、抗炎和抗氧化等机制, 对 AD 的预防和缓解有一定帮助^[6]。除此之外, 地中海饮食 (Mediterranean Diet)^[7]、DASH 饮食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension)^[8]、MIND 饮食 (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)^[9]等也对改善 AD 有一定的辅助作用。由此可见, AD 也是受代谢调控的代谢性神经系统疾病之一。

乳酸作为一种重要的能量底物和代谢产物, 在正常情况下扮演着维持神经系统功能稳定的关键角色^[10]。然而, 过量的乳酸积聚或乳酸代谢异常可能会破坏神经代谢平衡, 导致神经细胞的损伤和神经递质的异常释放^[11]。通过检测 AD 患者和正常对照组的乳酸水平, 以及乳酸在大脑的分布和代谢途径, 发现乳酸在 AD 中显著增加, 并且与认知能力的下降密切相关^[12, 13]。此外, 乳酸穿梭通路在 AD 中受到异常调控, 导致乳酸代谢紊乱^[12]。这些重要发现表明了乳酸和乳酸穿梭在 AD 发展中的关键作用, 为 AD 的治疗和预防提供了新的思路。

通过对乳酸与乳酸穿梭在 AD 中作用的深入研究, 可以更好地理解该疾病的发病机制, 进而帮助开发新的治疗策略和药物靶点^[14]。本文旨在综述乳酸与乳酸穿梭在 AD 中的作用, 并进一步阐明乳酸与 AD 发病机制之间的关系, 将有助于理解 AD 的发展过程, 并为治疗和预防提供新的思路和策略。

2 阿尔兹海默病

2.1 AD 的常见症状和临床表现

AD 是一种以进行性认知障碍为主要特征的神经退行性疾病。它是老年痴呆的最常见形式, 占据了老年痴呆患者的相当大比例^[15]。AD 的早期症状通常

是记忆力减退^[16]。患者常常忘记刚刚发生的事情, 无法记住新的信息。他们也可能经常迷路, 找不到回家的路, 甚至在熟悉的环境中也会感到困惑。此外, 患者的注意力和集中力也会受到影响, 他们可能无法集中精力进行简单的任务, 容易分散注意力^[17]。随着病情的进一步发展, AD 患者的认知功能逐渐减退。他们可能无法正确识别家庭成员和亲密朋友, 甚至无法辨认自己。语言能力也会受到损害, 他们可能无法正确表达自己的意思或者理解别人的话语。患者还可能出现行为和情绪问题, 如焦虑、抑郁、易怒等^[18]。AD 的临床表现还包括视觉和空间认知障碍。患者可能无法正确识别物体或者判断物体的距离和方向, 导致他们在日常生活中出现困难^[19]。他们也可能出现睡眠障碍, 经常夜间醒来或者白天过度嗜睡^[20]。此外, 患者还可能出现体力和协调能力下降的情况, 行走变得困难。

AD 的常见症状和临床表现包括记忆力减退、注意力和集中力下降、认知功能障碍、语言障碍、行为和情绪问题、视觉和空间认知障碍以及睡眠障碍等^[21]。这些症状的出现会严重影响患者的日常生活和社交功能, 给患者及其家庭带来了巨大的负担^[22]。因此, 早期诊断和干预对于 AD 的治疗和管理非常重要。

2.2 AD 的定义和病因

AD 是一种慢性进行性神经退行性疾病, 主要以认知功能障碍为特征。该疾病最早由德国神经学家阿尔兹海默于 1906 年首次描述并命名^[1]。但迄今为止虽然对其概念、症状、病理表现、发病机制等均不断探索, 但仍然未发现有效改善疾病的治疗方法。近年来, AD 患者人数急剧增高, 根据世界卫生组织 2022 年关于痴呆的蓝图, 截至 2022 年, 全球约有 5520 万人受到痴呆症的影响, 预计 2030 年痴呆症患者的人数将激增至 7800 万。随之而来的, 痴呆症患者的医疗保健、社会服务以及非正式护理相关的全球经济负担预计将超过 2.8 万亿美元, 对个人、家庭和社会均会产生深远的影响^[2]。

目前主流的研究表明, AD 的病因有由与其相关的 APP、PSEN1、PSEN2 基因突变导致遗传^[23]; $A\beta$ (amyloid β -protein, $A\beta$) 异常沉积导致神经元损伤和认知功能下降^[24]; Tau 蛋白过度磷酸化导致神经纤维缠结, 破坏神经元结构和功能^[25]; 小胶质细胞

和星形胶质细胞的激活引发慢性炎症, 加剧神经元损伤^[26]等, 另外线粒体功能异常^[27], 环境以及生活方式^[28]等也对病情的发生有一定的作用。总的来说, AD 的病因涉及遗传、分子、细胞和环境等多方面因素, 其中 A β 和 Tau 蛋白假说是主要理论, 而神经炎症、线粒体功能障碍等也起重要作用。

近几年对 AD 病因的研究也延伸到了代谢领域, 有研究表明, AD 患者大脑的葡萄糖利用率显著下降 (即使在疾病早期), 这一现象被称为“脑葡萄糖代谢减退” (hypometabolism) ^[29]。神经元能量供应不足会导致突触功能障碍、A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 从而加重 AD 的病程^[30]。此外也有文献报道, 在 AD 患者脑内乳酸积累远大于正常人^[31, 32]。本文着重从乳酸与代谢这一病因对 AD 的影响入手进行相关文献调研与阐述。

3 乳酸与 AD

3.1 乳酸的生理功能

乳酸是一种重要的能量代谢产物, 它在细胞内的产生和代谢过程在多种生物学过程中扮演着重要的角色。乳酸的产生主要是通过糖酵解途径进行的, 当细胞内氧气供应不足时, 糖酵解途径会被激活, 导致葡萄糖分子被分解成乳酸, 为机体提供能量, 乳酸还可通过乳酸穿梭机制在不同组织间传递能量^[33, 34]。其次, 乳酸可以作为信号分子, 参与调节代谢和炎症反应, 影响基因表达和细胞功能。乳酸可通过乳酸化修饰 (lactylation) 直接修饰组蛋白, 改变染色质结构, 从而调控基因表达。这一机制在免疫调节、代谢重编程和肿瘤发生中发挥重要作用^[35]。乳酸还可以通过激活 GPR81 受体, 调控脂肪代谢、炎症反应等多种细胞功能^[36]。最后, 乳酸还是脑能量供应的关键底物, 大脑中星形胶质细胞为乳酸的主要生成细胞, 通过脑内星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭为神经元活动提供能量^[37]。

3.2 乳酸参与 AD 的发生发展

乳酸在生理调节中的重要性是一个备受关注的研究领域。随着对乳酸代谢和功能的深入了解, 发现乳酸在许多神经疾病中也发挥着重要的影响作用。有研究表明, AD 患者大脑中乳酸水平显著升高, 主要有以下三个原因造成: 第一, AD 患者的神经元线粒体功能受损, 为了提供能量, 糖酵解效应增强, 乳酸生成增加; 第二, AD 患者的血脑屏障通透性增加,

这可能导致乳酸清除能力下降; 第三, AD 患者脑内小胶质细胞和星形胶质细胞的活化均会增加乳酸的产生, 以上过程均会导致 AD 患者脑内乳酸水平升高^[38]。

另外, 乳酸代谢异常可能直接或间接影响与 AD 密切相关的 A β 和 Tau 蛋白的代谢以及神经炎症。乳酸与 A β 之间的相互作用十分复杂, 在 AD 中, 神经元能量代谢紊乱以及线粒体功能受损可能导致能量代谢转向糖酵解可能导致糖酵解途径的激活, 从而增加乳酸水平, 并间接促进 A β 的生成^[39], 另外乳酸通过调节 β -分泌酶和 γ -分泌酶的活性, 也会促进 A β 的生成^[40]。目前的研究也表明乳酸与 Tau 蛋白发生异常磷酸化、聚集, 形成神经纤维缠结密切相关, 乳酸可能通过影响能量代谢和细胞信号通路, 如乳酸水平升高会激活调控细胞能量代谢的 AMPK (AMP-activated protein kinase) 通路、抑制维持细胞生长、增殖和代谢稳定的 mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) 通路活性, 从而使 Tau 蛋白异常磷酸化, 从而形成大量神经纤维缠结, 加重 AD 病程^[41]。乳酸促进神经炎症的发生也被广泛讨论, 乳酸可能通过酸化微环境或调节代谢状态, 激活小胶质细胞, 促使其向促炎表型 (M1 型) 极化, 激活的小胶质细胞释放促炎因子^[42], 并且乳酸水平升高可能导致血脑屏障功能障碍, 使外周免疫细胞更容易进入中枢神经系统^[43], 加剧神经炎症, 进而影响 AD 进程。

乳酸作为能量代谢的关键分子, 其代谢异常可能导致神经元能量供应不足, 而能量代谢异常正是 AD 早期病理特征之一^[41]。由于多项研究均表明 AD 患者或 AD 相关实验动物脑内乳酸水平显著上升, 有研究者认为乳酸有潜力作为 AD 的诊断标志物之一^[38]。

综上所述, 乳酸代谢在 AD 的病理机制中起重要作用, 涉及能量代谢障碍、A β 和 Tau 病理、神经炎症以及神经元损伤等多个方面。乳酸水平的升高可能是 AD 早期病理变化的标志, 同时也可能成为治疗干预的新靶点。

4 乳酸穿梭在 AD 中的作用

4.1 乳酸穿梭的机制

乳酸穿梭 (Lactate Shuttle) 是生物体内乳酸在细胞间或细胞器间动态转运和利用的关键机制, 尤其在能量代谢活跃的组织 (如大脑、肌肉) 中至关重要。

乳酸并非单纯的代谢废物, 而是重要的能量载体和信号分子, 乳酸通过单羧酸转运蛋白 (MCTs) 完成跨膜运输^[44], 在不同细胞或亚细胞结构间循环, 维持能量供应和代谢稳态, 并且机体或细胞中多余的乳酸可被氧化为丙酮酸, 重新进入三羧酸循环 (TCA) 供能。这种乳酸作为连接糖酵解和氧化代谢的载体以及“生产者”和“消费者”之间的联系存在于细胞、组织和器官内部和之间, 并维持机体能量以及代谢动态平衡的过程即为乳酸穿梭^[45]。

乳酸穿梭主要分为细胞内穿梭与细胞间穿梭。细胞内乳酸穿梭主要是指乳酸在细胞内的细胞质与线粒体间穿梭, 乳酸通过线粒体膜上的 MCT1 转运进入线粒体, 在线粒体内通过乳酸脱氢酶 (LDH) 将乳酸转化为丙酮酸, 进入 TCA 循环生成 ATP, 为细胞供能, 细胞内的乳酸穿梭可以直接利用乳酸作为能量底物, 从而减少对葡萄糖的依赖。细胞间乳酸穿梭则是指乳酸在不同类型细胞间转运, 最典型例子就是大脑中星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭 (ANLS 假说)。星形胶质细胞是脑内乳酸的主要生成细胞, 神经元活动时释放谷氨酸, 激活星形胶质细胞的谷氨酸受体, 触发糖酵解生成乳酸, 乳酸通过星胶细胞膜上的 MCT1/MCT4 受体转运出细胞再通过神经元细胞膜上的 MCT2 受体转运进神经元, 并在神经元内转化为丙酮酸, 进入线粒体氧化为神经元细胞活动供能^[37]。星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭可以支持神经元高能量需求, 尤其在突触活动高峰期。

乳酸穿梭在神经系统中有很重要的生理意义。乳酸穿梭可以维持脑能量稳态, 神经元活动依赖乳酸, 突触活动时, 神经元优先利用乳酸而非葡萄糖供能^[37], 在缺氧或葡萄糖不足时, 乳酸可作为替代能源维持神经元存活。乳酸穿梭还具有信号调控功能, 比如乳酸可以通过激活 G 蛋白偶联受体 (如 GPR81), 调控脑血流从而调节血管舒张, 乳酸还可以通过表观遗传修饰 (如组蛋白乳酸化) 调控基因表达, 参与学习记忆, 影响突触可塑性。

总的来说, 乳酸穿梭是能量代谢的核心机制, 通过细胞间和细胞内的动态转运, 支持高能耗组织的功能。并且具有重要的维持脑能量稳态, 影响突触可塑性等重要生理意义

4.2 AD 病理过程中乳酸穿梭紊乱

在阿尔兹海默病的病理过程中, 乳酸穿梭的紊

乱被认为是能量代谢失衡和神经退行性变的重要机制。乳酸穿梭的异常涉及乳酸的产生、转运、利用以及 AD 核心病理 (如 A β 沉积、Tau 蛋白异常) 的相互作用。

乳酸穿梭在脑内紊乱的核心机制是星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭功能障碍, AD 患者中, 星形胶质细胞与神经元之间的乳酸转运失衡, 会导致星形胶质细胞糖酵解过度激活, AD 患者脑内 A β 和炎症因子 (如 IL-1 β 、TNF- α) 刺激星形胶质细胞, 导致星胶糖酵解增强, 乳酸生成过量, 产生“乳酸风暴”^[46]。AD 患者脑内神经元乳酸摄取能力相较于正常人也有所下降, AD 患者脑内神经元表面单羧酸转运蛋白 (MCT2) 表达减少, 导致乳酸转运受阻, 神经元能量供应不足^[47]。另外, 线粒体乳酸利用受损也会造成乳酸穿梭在脑内紊乱, AD 中线粒体功能障碍 (如呼吸链复合物活性降低) 导致乳酸无法有效氧化为丙酮酸进入三羧酸循环 (TCA), 乳酸堆积进一步抑制线粒体功能^[48]。

乳酸穿梭紊乱与 AD 核心病理 A β , Tau 蛋白, 神经炎症, 氧化应激之间均存在重要关联。乳酸穿梭紊乱导致 AD 患者脑内乳酸产量增加, 乳酸水平上升, 过量的乳酸通过激活糖酵解相关激酶 (如 GSK-3 β), 增强 β -分泌酶 (BACE1) 活性, 促进 A β 前体蛋白 (APP) 切割, 导致 A β 沉积增加, 并且乳酸堆积会破坏血脑屏障功能, 减少 A β 通过外周清除途径, 加重 AD 病程^[49, 50]。AD 患者脑内乳酸积累, 还会导致乳酸通过激活糖酵解依赖性激酶 (如 GSK-3 β 、CDK5), 促进 Tau 蛋白的异常磷酸化, 导致神经原纤维缠结形成, 同时乳酸诱导的酸中毒环境进一步加剧 Tau 蛋白聚集^[51]。乳酸通过激活 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 通路, 促进小胶质细胞释放促炎因子 (IL-1 β 、IL-6), 活化小胶质细胞, 乳酸堆积还会触发星形胶质细胞向促炎表型 (A1 型) 转化, 分泌神经毒性因子, 加剧神经炎症^[52]。此外, 乳酸累积还会引起乳酸脱氢酶 (LDH) 介导的乳酸-丙酮酸循环失衡导致 NADH/NAD⁺ 比例升高, 线粒体电子传递链漏电子增加, 活性氧 (ROS) 大量生成。综上所述, 由乳酸穿梭紊乱引起读的乳酸堆积, 引发的 A β 增多, Tau 蛋白聚集, 神经炎症, 氧化应激异常等生理现象均会导致 AD 病理加重。

乳酸穿梭紊乱还会导致神经元能量危机, 由于

神经元依赖乳酸作为能量底物, 但乳酸转运和利用障碍导致 ATP 生成不足, 突触功能受损, 最终引发神经元死亡; 突触可塑性受损, 乳酸通过调控组蛋白乳酸化等表观遗传机制影响突触相关基因 (如 BDNF、SYP) 的表达, 导致突触丢失; 酸中毒与离子稳态失衡, 乳酸堆积导致细胞外 pH 值降低, 破坏神经元离子通道 (如 NMDA 受体) 功能, 引发钙超载和兴奋性毒性。以上三种现象也是 AD 病程中较为重要的病理表现。

AD 病理过程中乳酸穿梭的紊乱是能量代谢失衡、A β /Tau 病理、神经炎症及氧化应激的交汇点。靶向乳酸生成、转运或利用的干预策略 (如调控 MCTs、改善线粒体功能) 可能为 AD 治疗提供新方向。未来的研究需结合多组学技术和动态代谢成像, 深入解析乳酸穿梭在 AD 中的时空动态变化。

4.3 AD 乳酸与乳酸化检测新技术

AD 与乳酸代谢之间的关系近年来受到越来越多的关注。乳酸不仅是能量代谢的产物, 可以作为 AD 病程中新的标志物, 还能通过乳酸化等表观遗传修饰影响基因表达和细胞功能。随着技术的发展, 乳酸和乳酸化的检测方法也在不断进步。可以通过液相色谱-质谱联用的技术高灵敏度、高特异性地定量检测乳酸水平^[53], 也可以通过核磁共振的方法对乳酸进行动态代谢分析检测^[54], 实验室也采用荧光分子探针的方法, 将带有荧光标签并可以检测细胞乳酸动态变化的病毒注射入小鼠大脑并埋置光纤即可通过光纤记录的手段实时检测实验动物脑内乳酸波动^[55]。而乳酸化修饰可以通过质谱、抗体检测等传统方法检测, 表观遗传学技术 ChIP-seq 可以利用抗乳酸化组蛋白抗体, 富集乳酸化修饰的 DNA 片段, 结合高通量测序分析乳酸化修饰的基因组分布, 而最新的 CUT&Tag 技术, 则是在 ChIP-seq 的基础上进行了技术革新, 全方面提高了检测的效率、灵敏度、分辨率降低了背景噪音、所需样本量以及成本^[56]。乳酸与乳酸化检测技术的逐渐成熟化, 对于乳酸作为新的 AD 病理标志物提供了有力的技术手段支持。

5 结语

本文从乳酸代谢异常以及乳酸穿梭紊乱两个方面对 AD 病理所造成的影响进行总结, 首先阐述了乳酸代谢涉及到与 AD 密切相关的能量代谢障碍、

A β 和 Tau 病理、神经炎症以及神经元损伤等多个方面。并且 AD 患者脑内乳酸代谢异常导致的乳酸产量增多而乳酸的清除效率受影响降低, 导致患者脑内乳酸累积, 乳酸水平升高, 同时乳酸水平升高, 也使乳酸也作为信号分子造成乳酸穿梭紊乱, 从而导致细胞内以及细胞间乳酸穿梭均受到一定程度的影响, 进而加重 AD 的病程。

尽管乳酸与乳酸穿梭和 AD 之间的关系已经得到了广泛研究, 但仍存在一些研究空白和未解决的问题。比如目前对乳酸在 AD 患者脑内的时空分布和动态变化了解有限。乳酸水平在不同脑区、不同疾病阶段的变化模式尚不明确, 乳酸如何具体影响 A β 和 Tau 蛋白的代谢和聚集机制尚不完全清楚。需要更多研究来揭示乳酸通过哪些分子途径促进 A β 生成和 Tau 蛋白磷酸化, 乳酸与其他代谢物 (如葡萄糖、谷氨酸等) 在 AD 中的相互作用机制尚不清楚。需要研究乳酸代谢与其他代谢途径的交叉调控, 乳酸穿梭在 AD 中的具体调控机制尚未完全阐明, 例如, 星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭在 AD 中是如何被异常调控的, 以及哪些分子和信号通路参与了这一过程。需要进一步研究乳酸穿梭相关蛋白 (如单羧酸转运蛋白 MCTs) 在 AD 中的表达和功能变化。除此之外, 乳酸与其他代谢物、在 AD 中的性别和年龄差异、与 AD 遗传风险因素的关联这些也都需要进一步的探索。

基于目前的研究结果, 未来的研究可能聚焦于, 明确乳酸在 A β /Tau 病理中的直接作用靶点, 对其作用机制进行更深入的研究探索, 开发高时空分辨率的乳酸检测技术, 揭示 AD 不同阶段的代谢特征以实现 AD 病程中乳酸的动态监测, 基于个体代谢特征设计靶向乳酸通路的个性化治疗策略, 对由乳酸代谢异常加重的 AD 达到精准干预, 也可以结合代谢组学、表观遗传学等, 探索乳酸与其他 AD 风险因子的交互网络。总的来说, 乳酸在 AD 中的角色复杂且具有潜在治疗价值, 但其具体机制和临床转化仍需深入探索。未来研究需结合基础科学与临床数据, 系统评估乳酸代谢调控在 AD 预防和治疗中的可行性。

参考文献

- [1] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease

- [J]. European journal of neurology, 2018, 25(1): 59-70.
- [2] CATALDI R, SACHDEV P S, CHOWDHARY N, et al. A WHO blueprint for action to reshape dementia research [J]. Nature aging, 2023, 3(5): 469-71.
- [3] ABDELNOUR C, AGOSTA F, BOZZALI M, et al. Perspectives and challenges in patient stratification in Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's research & therapy, 2022, 14(1): 112.
- [4] CUMMINGS J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease [J]. Molecular neurodegeneration, 2021, 16(1): 2.
- [5] MATTSON M P, LONGO V D, HARVIE M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes [J]. Ageing research reviews, 2017, 39: 46-58.
- [6] DYŃKA D, KOWALCZE K, PAZIEWSKA A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases [J]. Nutrients, 2022, 14(23).
- [7] SOLCH R J, AIGBOGUN J O, VOYIADJIS A G, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review [J]. Journal of the neurological sciences, 2022, 434: 120166.
- [8] VAN DEN BRINK A C, BROUWER-BROLSMA E M, BERENDSEN A A M, et al. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review [J]. Advances in nutrition (Bethesda, Md), 2019, 10(6): 1040-65.
- [9] LIU X, MORRIS M C, DHANA K, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline [J]. Contemporary clinical trials, 2021, 102: 106270.
- [10] VAVŘIČKA J, BROŽ P, FOLLPRECHT D, et al. Modern Perspective of Lactate Metabolism [J]. Physiological research, 2024, 73(4): 499-514.
- [11] WU A, LEE D, XIONG W C. Lactate Metabolism, Signaling, and Function in Brain Development, Synaptic Plasticity, Angiogenesis, and Neurodegenerative Diseases [J]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(17).
- [12] WANG M Y, ZHOU Y, LI W L, et al. Friend or foe: Lactate in neurodegenerative diseases [J]. Ageing research reviews, 2024, 101: 102452.
- [13] WEI L, YANG X, WANG J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NFκB signaling pathway [J]. Journal of neuroinflammation, 2023, 20(1): 208.
- [14] SHIRBANDI K, RIKHTEGAR R, KHALAFI M, et al. Functional Magnetic Resonance Spectroscopy of Lactate in Alzheimer Disease: A Comprehensive Review of Alzheimer Disease Pathology and the Role of Lactate [J]. Topics in magnetic resonance imaging : TMRI, 2023, 32(2): 15-26.
- [15] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet (London, England), 2021, 397(10284): 1577-90.
- [16] FALGÀS N, WALSH C M, NEYLAN T C, et al. Deepen into sleep and wake patterns across Alzheimer's disease phenotypes [J]. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2021, 17(8): 1403-6.
- [17] GRAFF-RADFORD J, YONG K X X, APOSTOLOVA L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. The Lancet Neurology, 2021, 20(3): 222-34.
- [18] CHI S, YU J T, TAN M S, et al. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management [J]. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 2014, 42(3): 739-55.
- [19] KOSEL F, PELLEY J M S, FRANKLIN T B. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology [J]. Neuroscience and biobehavioral reviews, 2020, 112: 634-47.
- [20] ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer's Disease [J]. International journal of molecular sciences, 2022, 24(1).
- [21] SE THOE E, FAUZI A, TANG Y Q, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease [J].

- Life sciences, 2021, 276: 119129.
- [22] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2023, 19(4): 1598-695.
- [23] GOATE A, CHARTIER-HARLIN M C, MULLAN M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease [J]. Nature, 1991, 349(6311): 704-6.
- [24] HARDY J A, HIGGINS G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis [J]. Science (New York, NY), 1992, 256(5054): 184-5.
- [25] IQBAL K, ALONSO ADEL C, CHEN S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies [J]. Biochimica et biophysica acta, 2005, 1739(2-3): 198-210.
- [26] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. The Lancet Neurology, 2015, 14(4): 388-405.
- [27] ONYANGO I G, LU J, RODOVA M, et al. Regulation of neuron mitochondrial biogenesis and relevance to brain health [J]. Biochimica et biophysica acta, 2010, 1802(1): 228-34.
- [28] BARNES D E, YAFFE K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [J]. The Lancet Neurology, 2011, 10(9): 819-28.
- [29] MOSCONI L, PUPI A, DE LEON M J. Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008, 1147: 180-95.
- [30] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing [J]. Nature reviews Drug discovery, 2020, 19(9): 609-33.
- [31] PIETROFESA R A, VELALOPOULOU A, LEHMAN S L, et al. doi:10.3390/ijms17060953 [J]. International journal of molecular sciences, 2016, 17(6): 953.
- [32] AANERUD J, BORGHAMMER P, RODELL A, et al. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism [J]. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2017, 37(7): 2433-40.
- [33] BROOKS G A. Lactate as a fulcrum of metabolism [J]. Redox biology, 2020, 35: 101454.
- [34] RABINOWITZ J D, ENERBÄCK S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism [J]. Nature metabolism, 2020, 2(7): 566-71.
- [35] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. Nature, 2019, 574(7779): 575-80.
- [36] ROLAND C L, ARUMUGAM T, DENG D, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival [J]. Cancer research, 2014, 74(18): 5301-10.
- [37] PELLERIN L, MAGISTRETTI P J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1994, 91(22): 10625-9.
- [38] YANG C, PAN R Y, GUAN F, et al. Lactate metabolism in neurodegenerative diseases [J]. Neural regeneration research, 2024, 19(1): 69-74.
- [39] ZYŠK M, BERETTA C, NAIA L, et al. Amyloid- β accumulation in human astrocytes induces mitochondrial disruption and changed energy metabolism [J]. Journal of neuroinflammation, 2023, 20(1): 43.
- [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 metabolism, 2022, 34(4): 634-48.e6.
- [41] MINHAS P S, JONES J R, LATIF-HERNANDEZ A, et al. Restoring hippocampal glucose metabolism rescues cognition across Alzheimer's disease pathologies [J]. Science (New York, NY), 2024, 385(6711): eabm6131.
- [42] WANG C, ZONG S, CUI X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease [J]. Frontiers in immunology, 2023, 14: 1117172.
- [43] LEE H W, XU Y, ZHU X, et al. Endothelium-derived lactate

- is required for pericyte function and blood-brain barrier maintenance [J]. *The EMBO journal*, 2022, 41(9): e109890.
- [44] FAN M, YANG K, WANG X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction [J]. *Science advances*, 2023, 9(5): eadc9465.
- [45] BROOKS G A. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory [J]. *Cell metabolism*, 2018, 27(4): 757-85.
- [46] LAMA S, AUER R N, TYSON R, et al. Lactate storm marks cerebral metabolism following brain trauma [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2014, 289(29): 20200-8.
- [47] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule [J]. *Nature reviews Neuroscience*, 2018, 19(4): 235-49.
- [48] JASZCZYK A, JUSZCZAK G R. Glucocorticoids, metabolism and brain activity [J]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2021, 126: 113-45.
- [49] SLUPE A M, KIRSCH J R. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection [J]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2018, 38(12): 2192-208.
- [50] LAURETTI E, LI J G, DI MECO A, et al. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model [J]. *Translational psychiatry*, 2017, 7(1): e1020.
- [51] WANG Q, DUAN L, LI X, et al. Glucose Metabolism, Neural Cell Senescence and Alzheimer's Disease [J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(8).
- [52] LEPIARZ-RABA I, GBADAMOSI I, FLOREA R, et al. Metabolic regulation of microglial phagocytosis: Implications for Alzheimer's disease therapeutics [J]. *Translational neurodegeneration*, 2023, 12(1): 48.
- [53] GAO X, PANG C, FAN Z, et al. Regulation of newly identified lysine lactylation in cancer [J]. *Cancer letters*, 2024, 587: 216680.
- [54] BELL J D, BROWN J C, KUBAL G, et al. NMR-invisible lactate in blood plasma [J]. *FEBS letters*, 1988, 235(1-2): 81-6.
- [55] LI X, ZHANG Y, XU L, et al. Ultrasensitive sensors reveal the spatiotemporal landscape of lactate metabolism in physiology and disease [J]. *Cell metabolism*, 2023, 35(1): 200-11.e9.
- [56] WANG N, WANG W, WANG X, et al. Histone Lactylation Boosts Reparative Gene Activation Post-Myocardial Infarction [J]. *Circulation research*, 2022, 131(11): 893-908.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS