

DOI: 10.13376/j.cbils/2022114

文章编号: 1004-0374(2022)08-1027-08

葡萄糖转运蛋白1在阿尔茨海默病中的作用

胡泽林¹, 刘文锋^{1,2*}

(1 湖南师范大学体适能与运动康复湖南省重点实验室, 长沙 410012;

2 湖南师范大学蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室, 长沙 410081)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统退行性疾病。AD 的主要特征之一是大脑葡萄糖摄取和代谢的严重减少, 其中葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 是葡萄糖跨血脑屏障的主要转运蛋白, 且在 AD 的发病早期血脑屏障内皮细胞中就已经出现 GLUT1 表达的下调并伴随着脑内能量代谢的下降。近期研究表明, 除葡萄糖跨血脑屏障转运降低外, 脑内 GLUT1 的缺乏还与 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积、血脑屏障破坏、脑内毛细血管密度与血流量降低、血管新生减少、小胶质细胞激活等密切相关。该文对近期 GLUT1 在 AD 发病中的作用机制研究进展进行综述, 为 AD 的预防与治疗提供新的角度。

关键词: 阿尔茨海默病; 葡萄糖转运蛋白 1; β 淀粉样蛋白; 血脑屏障; 炎症

中图分类号: R749.16 **文献标志码:** A

Mechanism of GLUT1 in Alzheimer's disease

HU Ze-Lin¹, LIU Wen-Feng^{1,2*}

(1 Key Laboratory of Physical Fitness and Sports Rehabilitation, Hunan Normal University, Changsha 410012, China;

2 Key Laboratory of Protein Chemistry and Development Biology of State Education Ministry,

Hunan Normal University, Changsha 410081, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common degenerative disease of the central nervous system and is mainly characterized by a significant reduction of glucose uptake and metabolism in the brain. Glucose transporter 1 (GLUT1) is the major transporter for glucose across the blood-brain barrier. In the early stage of AD, the expression of GLUT1 is down-regulated in endothelial cells of the blood-brain barrier, accompanied by the declined energy metabolism in the brain. It has been recently demonstrated that in addition to the decreased glucose transport across the blood-brain barrier, intracerebral GLUT1 deficiency is also correlated with β -amyloid (A β) deposition, blood-brain barrier destruction, reduction in intracerebral capillary density, blood flow and angiogenesis as well as microglia activation. Here we reviews the recent studies on the mechanism of GLUT1 in AD occurrence, providing a new perspective for the prevention and treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; glucose transporter 1; β -amyloid; blood brain barrier; inflammation

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统退行性疾病, 以细胞外 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积和细胞内神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 为主要病理特征^[1], 临

收稿日期: 2022-04-27; 修回日期: 2022-06-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81702236); 湖南省教育厅重点项目(20A333); 湖南省自然科学基金项目(2018JJ3363); 湖南省高校青年骨干教师项目([2020]43); 长沙市自然科学基金项目(kq2202251); 湖南省体育局重点项目(2021XH008); 湖南师范大学青年优秀人才培养计划(ET1507)

*通信作者: E-mail: wfliu@hunnu.edu.cn; Tel: 0731-88631351

床上主要表现为认知记忆能力障碍、语言能力降低等,严重影响人们正常的生活与工作。近些年来针对 AD 的 III 期临床试验并未取得理想的进展^[2]。最新数据显示,预计到 2050 年全球将有超过 1 亿的 AD 患者,给全球公共卫生带来巨大的压力^[3]。迄今为止,人们尚未完全阐明 AD 确切的发病机制。

AD 的主要特征之一是大脑葡萄糖摄取和代谢的严重减少^[4]。大脑约占成人体重的 2%,而消耗的能量约为全身的 20%^[5]。葡萄糖是大脑主要的能源物质,对早发性痴呆(early-onset dementia) 患者进行检测发现,其大脑葡萄糖摄取下降 45%,脑血流量减少 20%,在晚期症状加剧^[6]。在具有 AD 遗传风险的个体中,海马、顶颞叶皮层和扣带皮层的葡萄糖摄取减少^[7]。18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像(18F-FDG-PET) 结果显示,AD 患者脑摄取葡萄糖的减少先于脑萎缩和神经元功能障碍^[8],尤其是顶叶和颞叶皮质葡萄糖摄取明显减少^[9]。对 AD 模型小鼠的研究发现,其脑内 A β 沉积之前就已经出现了脑微血管变化和血脑屏障功能障碍^[10-11],同时伴随脑内能量代谢的下降^[12]。以上研究提示,AD 模型小鼠脑内 A β 沉积前出现的血脑屏障功能障碍与早期出现的大脑葡萄糖摄取下降可能有共同的致病因素。

GLUT1 主要位于血脑屏障的内皮细胞,在星形胶质细胞也有少量分布,葡萄糖通过血脑屏障进入中枢神经系统(CNS) 需要 GLUT1 的协助^[13]。大量研究表明,AD 患者脑内尤其是大脑皮质 GLUT1 表达下调^[14-16]。9 月龄 APP/PS1 小鼠海马皮质的 GLUT1 蛋白表达水平与 WT 对照组相比显著降低^[17]。人类 *SLC2A1* 单倍体剂量不足或其编码蛋白 GLUT1 下调的患者表现出脑脊液(CSF) 中葡萄糖水平降低^[18]。有研究表明,GLUT1 缺乏会导致脑内能量不足,进而诱发基底神经节的发作性功能障碍^[19],这些研究与 AD 患者脑内糖代谢降低相符。近年来研究发现,GLUT1 会对脑内产生广泛的影响,因此探究 AD 患者早期脑内 GLUT1 的减少与 AD 相关症状之间的关系对于 AD 的诊断和治疗具有重要意义。

1 GLUT1 的分类及功能

人类 GLUTs 家族由 14 个成员组成^[20],其中 GLUT1 由 *SLC2A1* 基因编码^[21],在血脑屏障处表达而不在神经元中表达,在脑内皮细胞中含量最丰富,内皮细胞中的 GLUT1 可以转运葡萄糖穿过血

脑屏障并进入脑实质^[22]。GLUT1 是一种非胰岛素依赖性葡萄糖转运蛋白,其在血脑屏障处转运葡萄糖的能力主要与其表达水平有关^[13]。GLUT1 根据相对分子质量的不同可分为两种亚型,相对分子质量较大的 55 kDa GLUT1 主要表达于血脑屏障微血管内皮细胞,相对分子质量较小的 45 kDa GLUT1 主要表达于星形胶质细胞^[23]。

2 GLUT1 在 AD 发展中的作用

葡萄糖是脑内能量的主要来源,脑内葡萄糖的转运依赖存在于血脑屏障内皮细胞中的 GLUT1,其含量降低直接影响脑内葡萄糖含量^[24]。有研究表明脑内能量代谢下降会导致脑内 A β 生成增多^[25-26],而 A β 在脑内的积聚正是导致一系列神经功能障碍的诱导因素;脑内 GLUT1 表达的下调还会加剧 A β 对血脑屏障的破坏作用^[27],而该破坏作用正是 AD 发病早期主要的临床症状之一。这些研究表明,GLUT1 在脑内表达的下调与 AD 的一系列病理症状有着十分紧密的联系。本文将从 GLUT1 与脑内能量代谢、A β 沉积、血脑屏障、脑内血管以及神经损伤和炎症等 5 个方面加以综述,以阐明 GLUT1 在 AD 发病早期的可能作用机制。

2.1 GLUT1 与脑内能量代谢

神经能量假说是 AD 发病的众多假说之一,其主要认为大脑可用能源的减少是 AD 发病的关键诱因^[28]。哺乳动物的大脑主要依靠葡萄糖来满足其能量需求^[29],随着年龄的增长脑内能量代谢减退已经成为共识,但这种情况在 AD 患者中更加严重:大量临床和基础研究数据证实,在 AD 发病早期就伴随着脑内葡萄糖代谢损伤,且损伤先于临床症状出现,甚至提前数十年^[30-31],同时在 AD 动物模型中也发现脑内葡萄糖水平明显下降^[32]。脑内能量的缺乏不仅会影响神经递质的释放、新突触的建立,还会对正常的学习认知功能带来严重的影响,而葡萄糖必须在 GLUT1 的帮助下穿过血脑屏障才能参与脑内的能量代谢^[33]。

脑内葡萄糖首先由内皮细胞中 55 kDa 的 GLUT1 进行转运,一部分进入内皮细胞后可通过糖酵解代谢产生能量以满足内皮细胞自身的能量需求,另一部分则进入脑实质^[34]。有研究表明,抑制内皮细胞中的 GLUT1 会降低脑内糖酵解代谢物的丰度^[24],而内皮细胞中能量的不足也会进一步影响其功能。葡萄糖也能通过 45 kDa 的 GLUT1 转运至星形胶质细胞,经代谢产生乳酸,然后进入神经元

代谢产生能量^[35], 乳酸对于能量缺乏时神经元的正常活动具有重要意义^[29]; 最后, 葡萄糖还可进入神经元经线粒体有氧代谢产生能量^[36]。An 等^[37]对 AD 患者的尸检结果表明糖酵解通量降低导致的葡萄糖代谢受损可能是 AD 发病机制。研究表明, 在 6 月龄 *Slc2a1*^{+/+}、*Slc2a1*^{+/-}、*Slc2a1*^{+/+}*APP*^{Sw/0} 和 *Slc2a1*^{+/-}*APP*^{Sw/0} 小鼠中未检测到血糖的差异; 相比之下, *Slc2a1*^{+/-} 和 *Slc2a1*^{+/-}*APP*^{Sw/0} 小鼠与 *Slc2a1*^{+/+} 的同窝小鼠相比, CSF 葡萄糖水平与血糖比值显著降低了 57% 和 70%^[27]。另有研究发现, A β ₄₂ 转基因小鼠的大脑葡萄糖代谢率 (cerebral metabolic rate of glucose, CMRglc) 降低, 星形胶质细胞中 GLUT1 的功能减弱, 而且 A β 破坏了星形胶质细胞中 GLUT1 的膜定位^[38]。*SLC2A1* 单倍体小鼠脑室或腹腔注射 *AAV-h SLC2A1* 后脑脊液 / 血液血糖比率升高, 且运动能力明显改善^[39]。

综上所述, AD 患者脑内出现的葡萄糖水平降低是血脑屏障中 GLUT1 表达下调的结果, GLUT1 表达下调不仅会导致内皮细胞自身糖酵解水平降低, 进而影响内皮细胞自身的功能, 还会导致 CFS 中葡萄糖水平降低, 影响神经元内的葡萄糖有氧化, 导致神经突触内神经递质的合成和释放障碍, 进而导致神经系统功能障碍。因此, GLUT1 蛋白表达的下调会导致脑内的能量代谢障碍, 并损害正常的神经信号传递, 进而导致学习记忆能力下降, 最终引发认知障碍。

2.2 GLUT1与A β 沉积

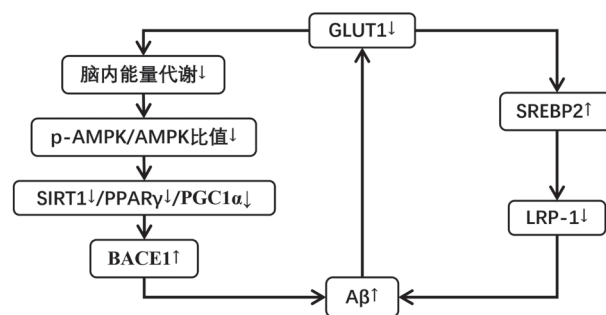
淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 广泛存在于各种组织中, 并集中表达于神经元突触膜, APP 经 β -分泌酶 1 (β -site APP-cleaving enzyme 1, BACE1) 和 γ -分泌酶水解产生 A β : 首先 APP 在 BACE1 的作用下在 β 位点将 APP 裂解为 β -N 端片段 (sAPP β) 和 β -C 端片段 (β -CTF), β -CTF 再经过 γ -分泌酶水解产生 A β ^[40]。

研究表明, 大脑能量代谢损伤可提高 BACE1 水平。使用药物抑制 C57/B6 野生型和 APP 转基因 (Tg2576) 小鼠以诱导急性能量抑制, 发现能量的抑制显著提高了 BACE1 水平并且导致 APP 转基因小鼠脑内 A β ₄₀ 含量显著提高^[26]。在 6 月龄 APP/PS1 小鼠模型中研究发现, 磷酸化调节多种酶活性的细胞能量传感器发生了变化, 如 p-AMPK (Thr172)/总 AMPK 比率降低^[41], 且能量代谢应激会抑制 AMPK 活性, 进而下调 SIRT1/PPAR γ /PGC1 α 信号通路; 研究证实, PGC1 α 是 BACE1 的转录抑制因

子, 能量代谢应激最终使该通路对 BACE1 的抑制作用减弱, 导致 BACE1 的 mRNA 和蛋白质表达上调, 促进了脑内 A β 的沉积^[25]。

Winkler 等^[27]利用 *Slc2a1*^{+/+}*APP*^{Sw/0} 小鼠和 *Slc2a1*^{+/-}*APP*^{Sw/0} 小鼠研究发现, 与 6 月龄 *Slc2a1*^{+/+}*APP*^{Sw/0} 小鼠相比, 同龄的 *Slc2a1*^{+/-}*APP*^{Sw/0} 小鼠皮层和海马 A β ₄₂ 含量显著性增加, 表明 GLUT1 缺乏会加速 *APP*^{Sw/0} 小鼠脑内 A β 沉积。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1) 在血脑屏障处毛细血管内皮细胞 (brain capillary endothelial cells, BCEC) 中表达, 是负责将 A β 从脑实质向外周血液转运, 并作为肝脏从血浆中清除 A β 的主要载体^[42]。LRP-1 能转运 A β 穿过血脑屏障减少其在脑内的堆积^[43-44]。研究表明, 脑内皮细胞中 GLUT1 水平与 LRP-1 水平密切相关, 即 LRP-1 水平随 GLUT1 水平的降低而降低, 甾醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2) 是目前已知唯一的 LRP-1 转录抑制因子^[45], 进一步研究发现抑制 GLUT1 可上调 SREBP2 的表达并抑制 LRP-1 的表达^[27]。对 AD 患者的研究显示, 不仅其脑内 LRP-1 的表达显著下调^[46], 其血液中可溶性 sLRP-1 的水平也下降^[47]; 且研究发现, A β 能够加速脑内皮细胞中 LRP-1 的自噬溶酶体降解^[48], 形成正反馈进一步加剧 A β 在脑内的沉积。

综上所述, 血脑屏障内皮细胞中 GLUT1 含量的降低导致在 A β 脑内沉积之前就出现了脑能量代谢的下降, 影响脑内的能量供应, 进而引起脑内能量代谢障碍 (图 1)。AMPK 是脑内重要的能量代谢调控因子, 脑内能量代谢的降低会导致 AMPK 活性降低, 引起 SIRT1/PPAR γ /PGC1 α 通路活性下调, 进而导致 PGC1 α 对 BACE1 的抑制作用减弱, A β 生



GLUT1 表达下调通过促进 A β 的产生和减少脑内 A β 向外周转运两条途径导致脑内 A β 沉积增多, 而 A β 的沉积又会形成正反馈抑制 GLUT1 的表达。

图1 GLUT1与A β 的作用关系

成增多。同时, A β 增多对 LRP-1 自噬溶酶体降解的促进作用和 SREBP2 增加对 LRP-1 转录的抑制作用共同抑制 A β 向脑外转运, 增加 A β 在脑内的沉积。此外, PGC1 α 是线粒体生物发生的主要调节蛋白, 是调节细胞能量代谢相关基因的转录共激活因子^[49], 其下调会导致细胞内线粒体能量代谢障碍, 最终导致细胞功能障碍。

2.3 GLUT1与血脑屏障

血脑屏障是一种多细胞血管结构, 主要由内皮细胞构成, 将 CNS 与外周血液循环分开; 除屏障功能外, 血脑屏障还能调控物质的流入和流出, 并保护大脑免受毒素和病原体的侵害^[50]。内皮细胞通过紧密连结 (tight junction, TJ) 和黏附连结 (adherens junctions, AJ) 相连接: TJ 涉及的 Occludin 蛋白包括 Claudin-1、Claudin-3、Claudin-5 和 Claudin-12, 以及膜相关的鸟苷酸激酶紧密连接蛋白 ZO-1、ZO-2 和 ZO-3; AJ 涉及钙黏蛋白、血小板内皮细胞黏附分子 (PECAM-1), 以及连接黏附分子 JAMA、JAMB 和 JAMC。星形胶质细胞、周细胞和细胞外基质 (ECM) 为血脑屏障提供结构和功能支持^[51]。早期的研究表明, 较低的 GLUT1 水平与 AD 患者的微血管损伤和血脑屏障功能障碍有关^[52], 而 GLUT1 减少也能导致发育中的斑马鱼模型血脑屏障功能障碍^[53]。Winkler 等^[27] 的研究表明, 与年龄匹配的 *Slc2a1*^{+/+} 同窝小鼠相比, 2 周龄的 *Slc2a1*^{+/-} 小鼠脑内表现出明显的微血管渗漏以及血管外循环纤维蛋白和免疫球蛋白 G (IgG) 的积聚, 这两种蛋白分别增加了 10 倍和 11 倍, 而血脑屏障紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 显著减少; 与年龄匹配的 *Slc2a1*^{+/+} 同窝小鼠相比, 在 2 周龄的 *Slc2a1*^{+/+} *APP*^{Sw/0} 小鼠中观察到血管外循环纤维蛋白和 IgG 增加了 1.5 倍和 2 倍。以上研究结果表明, 在出现显著 A β 积累之前就已经出现了血脑屏障功能障碍。但也有相反的观点。Tang 等^[54] 的研究表明, 给 5~6 月龄的 *SLC2A1* 单倍体小鼠静脉注射荧光标记的白蛋白和 IgG, 16 小时后未在脑实质切片中检测到荧光, 并且没有检测到 Claudin-3、Claudin-5、Claudin-12、ABCG-2、ABCB-1B 和 CDH-5 在脑内的表达发生明显的变化, 表明 GLUT1 缺乏不会显著损害血脑屏障的完整性。Veys 等^[24] 给 8 周小鼠注射他莫西芬以诱导内皮细胞特异性 GLUT1 丢失, 在注射后第 8 天未检测到血脑屏障连接蛋白和血管通透性的改变, 表明内皮细胞中 GLUT1 水平的降低不会损害血脑屏障的物理屏障特性。

Winkler 等^[27] 和 Tang 等^[54] 针对 GLUT1 减少对血脑屏障功能影响的研究得出了相反的结论, 有意思的是, 无论对于血脑屏障紧密连接蛋白还是 A β 外转蛋白, 两篇文献所用的指标巧妙地互补。而对于 Veys 等^[24] 的研究, 其未发现血脑屏障通透性变化的可能原因为其采用了注射他莫西芬急性诱导的方式, 并且在注射后第 8 天就进行了检测, 考虑到 GLUT1 的急性缺失与血脑屏障紧密连接蛋白及外转蛋白表达的时间相关性, 其结果有待于进一步研究。而根据 Winkler 等^[27] 的研究可以明确的是, 血脑屏障通透性会随着 A β 的积累而增加。

综上所述, 在 AD 患者脑内 GLUT1 表达下调可引起 SREBP2 表达增加, 进而下调 LRP-1 的表达, 最终导致 A β 在脑内的积累增加, 而脑内 A β 积累和 GLUT1 减少的联合作用加速破坏了血脑屏障的屏障功能。

2.4 GLUT1与脑内血管

2.4.1 GLUT1与脑内血管及血流量

Winkler 等^[27] 采用内皮特异性番茄凝集素对脑毛细血管进行免疫荧光染色, 结果显示, 6 月龄 *Slc2a1*^{+/-} 和 *Slc2a1*^{+/-} *APP*^{Sw/0} 小鼠的脑内皮质和海马毛细血管密度水平分别较同龄 *Slc2a1*^{+/+} 和 *Slc2a1*^{+/+} *APP*^{Sw/0} 小鼠降低 50%, *Slc2a1*^{+/+} *APP*^{Sw/0} 和 *Slc2a1*^{+/+} 小鼠与 *Slc2a1*^{+/-} *APP*^{Sw/0} 和 *Slc2a1*^{+/-} 小鼠之间脑内皮质和海马毛细血管密度无差异, 提示: 相对于脑内 A β 沉积, 血脑屏障内皮细胞中 GLUT1 的减少对脑内毛细血管密度的破坏作用更大; 血管造影分析显示, 6 月龄 *Slc2a1*^{+/-}、*Slc2a1*^{+/+} *APP*^{Sw/0} 和 *Slc2a1*^{+/-} *APP*^{Sw/0} 小鼠灌注皮层毛细血管长度分别比 *Slc2a1*^{+/+} 同龄小鼠减少 32%、26% 和 48%, 提示血脑屏障中 GLUT1 表达下调或 APP 过表达足以降低脑毛细血管长度, 且两者会产生协同效应。Tang 等^[54] 的研究表明, 相对于同龄 WT 小鼠, 2 周龄的 *SLC2A1* 单倍体小鼠脑内毛细血管的生长具有明显差异, 不仅毛细血管分布范围减少, 分支也减少。Tang 等^[55] 后续的研究还发现, 内皮细胞中 GLUT1 减少的个体血糖水平保持不变, 但脑体积以及脑/体重比减小。

以上研究提示, 内皮细胞中 GLUT1 减少会降低脑内毛细血管密度、分支数量以及脑内的血流量, 进而抑制脑内营养物质的供给与代谢产物的排出, 影响脑的正常生理功能, 而且相对于 A β 在脑内的积聚, 内皮细胞中 GLUT1 的减少所导致的对脑内毛细血管的损害更早且更严重, 这也正解释了为何

早在 AD 患者脑内未有明显的 A β 积累时, 大脑就出现了葡萄糖摄取和脑血流量降低。

2.4.2 GLUT1与脑内血管新生

从已有的血管上通过出芽的方式长出新的小血管的过程称为血管新生^[56]。血管出芽是血管新生的关键, 在血管出芽时由管腔内皮细胞分化为尖端细胞 (tip cell), 位于所伸出分支的最前端, 其可发出丝状伪足引导血管出芽的方向^[57-58]。氧气和营养物质的缺乏可以触发血管新生, 进而满足组织的代谢需要。在血管新生过程中, 迁移的尖端细胞将新生血管带向氧气或营养缺乏的区域, 最终两个新生血管芽融合后发生氧气及营养的输送, 而后内皮细胞形成成熟的血管^[59-60]。

内皮细胞迁移和增殖对于血管生成至关重要^[61]。研究表明, 脑内皮细胞中 GLUT1 的减少导致尖端细胞以及丝状伪足明显减少与减小, 而补充 GLUT1 蛋白可以恢复尖端细胞的数量并改善功能缺陷^[55, 62]。利用小鼠脑微血管内皮细胞 bEND3 进行细胞学实验, 发现抑制 GLUT1 使内皮细胞增殖减少了约 40%, 并发现 GLUT1 的减少会使脑内的尖端细胞数量显著降低, 但每个尖端细胞的丝状伪足数量以及丝状伪足长度不受影响^[24]。对体外内皮细胞使用 GLUT1 高选择性抑制剂 BAY-876 处理发现, 抑制剂的使用降低了内皮细胞糖酵解代谢物的丰度^[24], 而内皮尖端细胞几乎完全依赖糖酵解来促进其增殖^[63]。另有实验研究表明, 通过下调 6-磷酸果糖激酶 -2 同工酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase 3, PFKFB3) 来抑制内皮细胞糖酵解减少了尖端细胞的迁移^[34]。星形胶质细胞的代谢产物是乳酸, 其代谢水平降低被证明可以抑制内皮细胞增殖和血管生成^[64]。血管内皮生长因子 A (VEGF-A) 的浓度梯度可以诱导血管出芽, 进而使得尖端细胞 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 表达上调, 再通过 Notch 信号通路调控血管的生成^[65-66], 而且 VEGF 能够刺激内皮细胞 GLUT1 表达并增加糖酵解^[34, 67]。研究发现, 2 周龄 *SLC2A1* 单倍体小鼠模型中 VEGFR2 水平急剧下降, 其 mRNA 和蛋白质表达均下调^[54]。Tang 等^[55]进一步探究了在成年小鼠中消耗 GLUT1 是否会影响大脑微血管系统, 结果显示 8 周时消耗 GLUT1 在 5 月龄时并没有出现皮质毛细血管网络的减小, 说明成年后 GLUT1 的消耗对于脑微血管的影响较小。

综上所述, 内皮细胞中 GLUT1 的减少不仅会导致对血管新生起重要作用的尖端细胞和其丝状伪足明显减少, 抑制内皮细胞糖酵解从而抑制其增殖,

还会导致内皮细胞中 VEGFR2 mRNA 和蛋白质水平下降, 影响血管生成。而成年后 GLUT1 表达下调对脑毛细血管网络的影响是一个长期的过程并受多种因素的影响, 具体机制有待进一步研究。

2.5 GLUT1与神经损伤及炎症

研究表明, 单倍体剂量不足的 GLUT1 小鼠脑内 BDNF 含量降低, 而且 BDNF 的耗竭和脑神经元减少有关^[55]。BDNF 在大脑中高表达, 在发育过程中调节神经元的生长和分化, 促进神经元可塑性, 并改善空间学习和记忆能力^[68]。BDNF 具有乳酸依赖性, 在一定程度上其随乳酸浓度的增加而增加, 而乳酸发挥作用依赖于乙酰化蛋白酶 1 (SIRT1) 的激活, 进而调节 PGC1 α 和分泌分子 FNDC5 并影响 BDNF 的表达^[69], 而且小胶质细胞能够通过 BDNF 信号转导通路促进与学习相关突触的形成^[70]。GLUT1 减少会抑制星形胶质细胞糖酵解^[71], 而星形胶质细胞提供给神经元的乳酸可以促进长时程增强 (long-term potentiation, LTP)^[72], 有助于记忆的形成^[73-74]。

研究表明, GLUT1 单倍体剂量不足会导致星形胶质细胞增多, 致使肥大、活化的小胶质细胞明显增多, 而且神经胶质细胞增生特别突出的区域神经元减少^[55, 75]。对成年 (>8 周龄) 小鼠注射他莫昔芬以诱导内皮细胞 GLUT1 特异性缺失, 发现在注射后第 8 天小胶质细胞和星形胶质细胞增生^[24]; 而有研究发现, 小胶质细胞的长期慢性激活会过量释放 IL-1 β 和 IL-6, 引发神经炎症^[76]。此外, 脑内葡萄糖浓度降低会导致星形胶质细胞处于饥饿状态, 诱导促炎症细胞因子和炎症相关基因表达上调, 如 IL-1 β 和 NLRP3 等^[77]。

综上所述, 在 AD 早期可能由于星形胶质细胞中 GLUT1 的减少导致其糖酵解能力下降, 进而引发细胞内乳酸含量降低, 抑制神经元中 SIRT1/PGC1 α /FNDC5 通路的活性并影响 BDNF 的产生, 最终导致神经功能障碍, 但 GLUT1 降低的程度与 BDNF 减少之间的关系还需要进一步研究。而针对 GLUT1 在脑内神经炎症中作用的研究采用了单倍体或纯合子敲除的方式, 并不能完全反映出 AD 患者脑内 GLUT1 随年龄进行性减少所带来的影响, 但其在脑内含量降低导致能量代谢应激从而引发神经炎症已被研究证实。

3 小结与展望

AD 具有复杂的致病因素, 其中 A β 学说是近几十年较为流行的学说之一, 但针对 A β 的相关药

物治疗并未取得理想的效果。神经能量假说认为早期脑内能量代谢的下降是引发AD的原因之一,临床研究也证实在AD患者出现认知功能障碍之前就已经出现了脑能量代谢的下降,且大脑摄取葡萄糖降低的时间更是早于脑内A β 的沉积。

本文系统总结了近几年针对GLUT1表达下调对大脑结构及功能的影响(图2),相关研究大多采

用了基因敲除小鼠模型,但现实中AD患者GLUT1的缺乏并不是如此严重,因此单倍体小鼠模型并不能完全反映AD患者的真实情况,并且由于GLUT1在脑内是伴随年龄增加渐进式减少,其对大脑产生影响的过程中也伴随着其他因素的作用,因此在AD大脑发生变化的过程中GLUT1的贡献度还有待进一步研究。

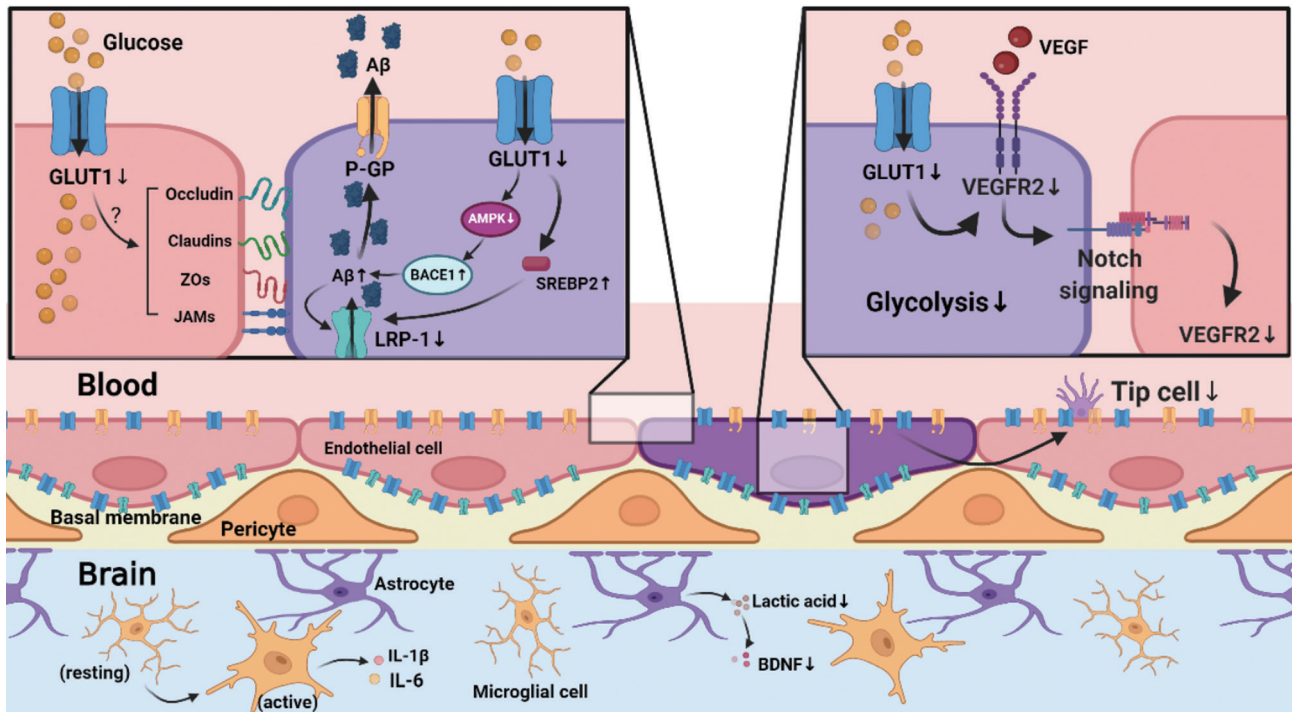


图2 GLUT1在AD中的作用

[参考文献]

- [1] Auso E, Gomez-Vicente V, Esquivia G. Biomarkers for Alzheimer's disease early diagnosis. *J Pers Med*, 2020, 10: 114
- [2] Golde TE. Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: more questions than answers. *Neurotherapeutics*, 2022, 19: 209-27
- [3] 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2021, 17: 327-406
- [4] Cunnane SC, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 609-33
- [5] Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 235-49
- [6] Hoyer S, Nitsch R. Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *J Neural Transm*, 1989, 75: 227-32
- [7] Protas HD, Chen K, Langbaum JB, 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. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 320-5
- [8] Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, et al. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 2006, 47: 1778-86
- [9] Piert M, Koeppe RA, Giordani B, et al. Diminished glucose transport and phosphorylation in Alzheimer's disease determined by dynamic FDG-PET. *J Nucl Med*, 1996, 37: 201-8
- [10] Custodia A, Ouro A, Romaus-Sanjurjo D, et al. Endothelial progenitor cells and vascular alterations in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 811210
- [11] Iadecola C, Zhang F, Niwa K, et al. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 157-61
- [12] Moreira PI, Santos MS, Oliveira CR. Alzheimer's disease:

- a lesson from mitochondrial dysfunction. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 1621-30
- [13] Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci*, 2016, 25: 546-58
- [14] Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, et al. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1994, 35: 546-51
- [15] Horwood N, Davies DC. Immunolabelling of hippocampal microvessel glucose transporter protein is reduced in Alzheimer's disease. *Virchows Arch*, 1994, 425: 69-72
- [16] Vogelsang P, Giil LM, Lund A, et al. Reduced glucose transporter-1 in brain derived circulating endothelial cells in mild Alzheimer's disease patients. *Brain Res*, 2018, 1678: 304-9
- [17] Liu W, Zhuo P, Li L, et al. Activation of brain glucose metabolism ameliorating cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice by electroacupuncture. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 174-90
- [18] Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev*, 2009, 31: 545-52
- [19] Weber YG, Storch A, Wuttke TV, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest*, 2008, 118: 2157-68
- [20] Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28: 364-71
- [21] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 2008, 57: 178-201
- [22] Vannucci SJ. Developmental expression of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in rat brain. *J Neurochem*, 1994, 62: 240-6
- [23] Yu S, Ding WG. The 45 kDa form of glucose transporter 1 (GLUT1) is localized in oligodendrocyte and astrocyte but not in microglia in the rat brain. *Brain Res*, 1998, 797: 65-72
- [24] Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity. *Circ Res*, 2020, 127: 466-82
- [25] Wang R, Li JJ, Diao S, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's β -secretase gene transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in neurons. *Cell Metab*, 2013, 17: 685-94
- [26] Velliquette RA, O'Connor T, Vassar R. Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*, 2005, 25: 10874-83
- [27] Winkler EA, Nishida Y, Sagare AP, et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 521-30
- [28] Blonz ER. Alzheimer's disease as the product of a progressive energy deficiency syndrome in the central nervous system: the neuroenergetic hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60: 1223-9
- [29] 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. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 25959-81
- [30] Mosconi L, De Santi S, Li J, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 676-92
- [31] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 119-28
- [32] Zheng H, Zhou Q, Du Y, et al. The hypothalamus as the primary brain region of metabolic abnormalities in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864: 263-73
- [33] Chen LQ, Cheung LS, Feng L, et al. Transport of sugars. *Annu Rev Biochem*, 2015, 84: 865-94
- [34] De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. *Cell*, 2013, 154: 651-63
- [35] Benarroch EE. Brain glucose transporters: implications for neurologic disease. *Neurology*, 2014, 82: 1374-9
- [36] Peng W, Tan C, Mo L, et al. Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: health and diseases. *Metabolism*, 2021, 123: 154869
- [37] An Y, Varma VR, Varma S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 318-29
- [38] Hendrix RD, Ou Y, Davis JE, et al. Alzheimer amyloid- β peptide disrupts membrane localization of glucose transporter 1 in astrocytes: implications for glucose levels in brain and blood. *Neurobiol Aging*, 2021, 97: 73-88
- [39] Nakamura S, Muramatsu SI, Takino N, et al. Gene therapy for Glut1-deficient mouse using an adeno-associated virus vector with the human intrinsic GLUT1 promoter. *J Gene Med*, 2018, 20: e3013
- [40] 郑媚戈, 阮志刚, 刘靖, 等. β -淀粉样蛋白的代谢机制. *神经解剖学杂志*, 2011, 27: 344-8
- [41] Pedros I, Petrov D, Allgaier M, et al. Early alterations in energy metabolism in the hippocampus of APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1556-66
- [42] Ramanathan A, Nelson AR, Sagare AP, et al. Impaired vascular-mediated clearance of brain amyloid β in Alzheimer's disease: the role, regulation and restoration of LRP1. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 136
- [43] Storck SE, Meister S, Nahrath J, et al. Endothelial LRP1 transports amyloid- β (1-42) across the blood-brain barrier. *J Clin Invest*, 2016, 126: 123-36
- [44] Yan L, Xie Y, Satyanarayanan SK, et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids promote brain-to-blood clearance of β amyloid in a mouse model with Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 35-45
- [45] Bell RD, Deane R, Chow N, et al. SRF and myocardin regulate LRP-mediated amyloid- β clearance in brain

- vascular cells. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 143-53
- [46] Kang DE, Pietrzik CU, Baum L, et al. Modulation of amyloid β -protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J Clin Invest*, 2000, 106: 1159-66
- [47] 杨滔, 秦琳, 谭道鹏, 等. 低密度脂蛋白受体相关蛋白1与阿尔茨海默病. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22: 1227-9
- [48] Gali CC, Fanaee-Danesh E, Zandl-Lang M, et al. Amyloid- β impairs insulin signaling by accelerating autophagy-lysosomal degradation of LRP-1 and IR- β in blood-brain barrier endothelial cells *in vitro* and in 3XTg-AD mice. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 99: 103390
- [49] Dorn GW 2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes Dev*, 2015, 29: 1981-91
- [50] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*, 2013, 19: 1584-96
- [51] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 133-50
- [52] Kalaria RN, Harik SI. Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier and in cerebral cortex in Alzheimer disease. *J Neurochem*, 1989, 53: 1083-8
- [53] Zheng PP, Romme E, van der Spek PJ, et al. Glut1/SLC2A1 is crucial for the development of the blood-brain barrier *in vivo*. *Ann Neurol*, 2010, 68: 835-44
- [54] Tang M, Gao G, Rueda CB, et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun*, 2017, 8: 14152
- [55] Tang M, Park SH, Petri S, et al. An early endothelial cell-specific requirement for Glut1 is revealed in Glut1 deficiency syndrome model mice. *JCI Insight*, 2021, 6: e145789
- [56] Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 1997, 386: 671-4
- [57] 杜书嵩, 安明欣, 赵伟东. 血管新生过程中尖端细胞的功能及其研究进展. *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2020, 47: 1-5+2
- [58] Tung JJ, Tattersall IW, Kitajewski J. Tips, stalks, tubes: notch-mediated cell fate determination and mechanisms of tubulogenesis during angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: a006601
- [59] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*, 2011, 146: 873-87
- [60] Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 464-78
- [61] Du W, Ren L, Hamblin MH, et al. Endothelial cell glucose metabolism and angiogenesis. *Biomedicines*, 2021, 9: 147
- [62] Tang M, Monani UR. Glut1 deficiency syndrome: new and emerging insights into a prototypical brain energy failure disorder. *Neurosci Insights*, 2021, 16: 26331055-211011507
- [63] Cruys B, Wong BW, Kuchnio A, et al. Glycolytic regulation of cell rearrangement in angiogenesis. *Nat Commun*, 2016, 7: 12240
- [64] Xu Y, An X, Guo X, et al. Endothelial PFKFB3 plays a critical role in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 1231-9
- [65] Roca C, Adams RH. Regulation of vascular morphogenesis by Notch signaling. *Genes Dev*, 2007, 21: 2511-24
- [66] Jakobsson L, Bentley K, Gerhardt H. VEGFRs and Notch: a dynamic collaboration in vascular patterning. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37: 1233-6
- [67] Yeh WL, Lin CJ, Fu WM. Enhancement of glucose transporter expression of brain endothelial cells by vascular endothelial growth factor derived from glioma exposed to hypoxia. *Mol Pharmacol*, 2008, 73: 170-7
- [68] Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131: 13-23
- [69] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci*, 2019, 39: 2369-82
- [70] Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 2013, 155: 1596-609
- [71] Belanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*, 2011, 14: 724-38
- [72] Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, et al. Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 116: 46-58
- [73] Steinman MQ, Gao V, Alberini CM. The role of lactate-mediated metabolic coupling between astrocytes and neurons in long-term memory formation. *Front Integr Neurosci*, 2016, 10: 10
- [74] Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 2011, 144: 810-23
- [75] Ullner PM, Di Nardo A, Goldman JE, et al. Murine Glut-1 transporter haploinsufficiency: postnatal deceleration of brain weight and reactive astrocytosis. *Neurobiol Dis*, 2009, 36: 60-9
- [76] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 719-32
- [77] Kogel V, Trinh S, Gasterich N, et al. Long-term glucose starvation induces inflammatory responses and phenotype switch in primary cortical rat astrocytes. *J Mol Neurosci*, 2021, 71: 2368-82