

DOI: 10.13376/j.cblls/2022125

文章编号: 1004-0374(2022)09-1126-09

星形胶质细胞有氧糖酵解及其产物乳酸在 阿尔茨海默病突触可塑性中的作用

王亚鑫^{1,2}, 赵丽^{1,2*}

(1 北京体育大学运动生理学教研室, 北京 100084; 2 北京体育大学运动与体质健康教育重点实验室, 北京 100084)

摘要: 脑内糖酵解代谢障碍已逐渐被认为是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的一种病因。星形胶质细胞是中枢神经系统有氧糖酵解的主要场所, 其糖酵解产物乳酸通过星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统进入神经元内供能或作为信号分子影响 AD 的突触可塑性。该文总结了糖酵解与 AD 病理特征的关系以及星形胶质细胞糖酵解对 AD 突触可塑性的影响, 并且进一步讨论了乳酸在突触可塑性中发挥的作用。希望将乳酸穿梭作为一种治疗策略, 旨在对抗 AD 的神经退行性风险。

关键词: 星形胶质细胞; 有氧糖酵解; 乳酸; 突触可塑性; 阿尔茨海默病

中图分类号: R741 **文献标志码:** A

The role of astrocyte aerobic glycolysis and its product lactate in synaptic plasticity in Alzheimer's disease

WANG Ya-Xin^{1,2}, ZHAO Li^{1,2*}

(1 Department of Exercise Physiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China;

2 Key Laboratory of Sports and Physical Health Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Glycolysis impairment within the brain has been increasingly recognized as a cause of Alzheimer's disease (AD). Astrocytes are the main site of aerobic glycolysis in the central nervous system, and lactate, the predominant end product of glycolysis, has recently been identified as an energy supplier or signaling molecule for synaptic plasticity via the astrocyte-neuron lactate shuttle system. In this review, we summarized the relationship between glycolysis and pathological features of AD and the effect of astrocyte glycolysis on synaptic plasticity in AD. We further discussed the role of lactate in synaptic plasticity, hoping to use lactate shuttle as a therapeutic strategy aiming at combating the neurodegenerative risk of AD.

Key words: astrocyte; aerobic glycolysis; lactate; synaptic plasticity; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能逐渐退化为特征的进行性神经退行性疾病。在结构水平上, AD 患者的病理特征表现为淀粉样斑块沉积、细胞内神经纤维缠结、突触破坏和神经元丢失等^[1]。目前 AD 的发病机制包括了细胞周期中断、错误折叠蛋白沉积、脑胆碱能神经元丧失、炎症、氧化应激和血管异常等^[2]。近年来, 基于生物能量学出现了另一种观点, 认为 AD 是一种代谢性疾病。在 AD 患者中, 大脑葡萄糖摄取和代谢的逐渐下降造成了持续的脑能量缺口, 这在认知

缺陷出现之前就会导致脑细胞功能障碍和神经毒性蛋白的积累。有氧糖酵解是大脑中一种重要的代谢方式, 可以满足突触活动所需要的高能量需求, 因此从糖酵解途径来挽救脑能量缺乏对于 AD 的改善

收稿日期: 2022-06-29; 修回日期: 2022-08-23

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助课题项目(2022YB012); 中央高校基本科研业务费专项基金项目(20211017)

*通信作者: E-mail: zhaolispring@126.com; Tel: 010-62989582

具有重要意义^[3]。

在大脑所有细胞类型中, 星形胶质细胞是有氧糖酵解的主要部位。在 AD 中, β -淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 的沉积将导致星形胶质细胞有氧糖酵解受损, 使其抵抗 A β 的能力降低, 转而促进 A β 的生成, 导致神经元凋亡。星形胶质细胞糖酵解产物乳酸可通过星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统进入神经元内满足突触活动的高能量需求或是作为一种信号分子影响突触可塑性蛋白的表达。本文以星形胶质细胞为重点, 从它的代谢特征入手, 综述了星形胶质细胞糖酵解及其代谢产物乳酸对 AD 突触可塑性的影响。

1 大脑有氧糖酵解与AD突触可塑性

糖酵解在有氧及无氧的条件下均可以进行, 有氧糖酵解是癌细胞的典型代谢方式, 也称为“Warburg 效应”, 即在氧气充足的条件下仍能摄取葡萄糖, 在乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的作用下生成乳酸^[4]。有氧糖酵解在大脑中的分布是不同的, 在健康青年的静息脑中, 双侧前额叶皮层、外侧顶叶皮层、后扣带回/楔前叶、外侧颞回、直回和尾状核中有氧糖酵解显著高于大脑的平均水平^[5]。神经元所需要的能量除了氧化磷酸化提供之外, 有氧糖酵解可以满足突触活动所需要的高能量需求, 同时有氧糖酵解也参与了膜的运输、生物合成、氧化还原平衡、大脑发育等过程。研究还发现, 有氧糖酵解供能的部位是参与突触可塑性、突触生长及重塑的基因的强烈表达位点^[6]。

长期以来, 脑内糖酵解代谢障碍一直被认为是 AD 早期一种显著的代谢异常表现, 研究也表明了糖酵解通量的减少与疾病的严重程度密切相关。Vlassenko 等^[7]的研究表明, 正常年轻成人大脑中有氧糖酵解代谢的空间分布与 AD 患者的 A β 沉积具有相关性, 依赖糖酵解代谢的区域 A β 沉积较多。他们还发现低的有氧糖酵解速率与高的 tau 蛋白异常磷酸化有关, 因此推测糖酵解代谢紊乱是导致淀粉样蛋白沉积, tau 蛋白的病变的原因之一^[8]。临床研究对比了 AD 患者和非 AD 患者脑脊液中的 122 种代谢物, 结果显示 AD 患者大脑中糖酵解的中间产物, 如二羟基丙酮磷酸 (dihydroxyacetone phosphate, DHAP) 和磷酸烯醇丙酮酸 (phosphoenolpyruvate, PEP) 显著降低^[9]。动物实验也证实了早期 AD 小鼠大脑有氧糖酵解代谢方式的损害, Zheng 等^[10]对 6 月龄五转家族性 AD 模型小鼠大脑糖酵

解过程中重要的酶进行检测, 发现果糖 2,6-二磷酸酶 3 (phosphofructokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 的表达量都明显降低。但目前关于 AD 糖酵解酶的变化未有一致性的结果, 有的研究表明 AD 患者糖酵解酶表达升高, 糖酵解代谢速率加快, 这被解释为是一种抵抗 A β 的机体代偿机制, 而有的研究表明早期有氧糖酵解关键代谢酶的缺失或减少造成的脑能量受损, 加速了 AD 病理进程, 这种不一致的结果可能与 AD 不同的病理进程有关。

糖酵解代谢障碍影响 AD 发生及发展的途径之一是影响其突触可塑性, 导致认知能力下降。Goyal 等^[11]通过 PET 测量了脑内有氧糖酵解的供能比例, 并通过 Brain Span Study 数据库收集了 50 多个周期横跨胎儿至成年人脑 16 个脑区中的基因表达数据, 对有氧糖酵解与这些基因表达进行了关联分析, 发现与有氧糖酵解最相关的 EPH 受体 B6 (EPH receptor B6, EPHB6) 基因参与了多种发育和重塑的过程。此外, 其他 116 个与糖酵解密切相关的基因还包括钾离子通道基因、突触传递和可塑性基因、神经肽和神经肽受体基因等, 并且使用加权基因共表达网络分析软件 User List Enrichment 发现, 这 116 个与有氧糖酵解相关的基因富集了神经元特异性标记物、AD、衰老及自闭症相关的基因。有氧糖酵解的产物乳酸可促进突触可塑性相关基因的表达, 如 Arc、c-Fos 和 Zif268^[12], 皮层神经元培养基中加入乳酸后进行 RNA 测序分析, 发现 MAPK 信号通路和突触可塑性相关的 20 个即刻早期基因的 mRNA 表达增加了两倍以上^[13]。在离体培养的脑片中加入糖原磷酸化酶抑制剂 DAB (1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol, DAB) 抑制糖原分解后, 阻断了高频刺激后长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的维持, 而在 LTP 诱导前将乳酸与 DAB 一起加入发现乳酸消除了 DAB 对 LTP 的阻断作用, 说明了糖酵解产物乳酸输入神经元可以影响 LTP 活动, 改善突触可塑性^[14]。

2 星形胶质细胞有氧糖酵解

2.1 星形胶质细胞结构及代谢特征

在大脑的各种细胞类型中, 星形胶质细胞被认为是将突触活动与能量代谢结合在一起的关键细胞类型, 是大脑有氧糖酵解的主要贡献者^[15]。进一步支持有氧糖酵解和可塑性之间的联系的研究表明星形胶质细胞有氧糖酵解过程损害会导致突触可塑性

受损^[16]。

在人脑的大部分区域，星形胶质细胞的数量超过了神经元。这些特殊的胶质细胞在调节突触离子和神经递质水平、防御氧化应激、调节突触形成和重塑等方面发挥着关键作用^[17]。从结构上来说，星形胶质细胞有精细的突触周围突起，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。相邻的星形胶质细胞通过间隙连接通道相互沟通，将乳酸等供能物质或神经递质输送到其他星形胶质细胞，从而形成更广泛的作用范围，有效地创造了一个分布式的能量库，进行能量共享，根据需要将其输送到活跃的突触^[18]。星形胶质细胞的理想位置使其能够感受周围环境的微弱变化，以应对神经元激活相关的短暂升高的能量需求。

神经元具有高的氧化磷酸化速率，而星形胶质细胞主要进行的是有氧糖酵解代谢，这种代谢特性主要由以下几个方面来决定。

(1) 星形胶质细胞能够以糖原的形式储存葡萄糖^[19]，在能量危机状态下，糖原可以进入糖酵解途径转化为乳酸。与外周组织相比，糖原在中枢神经系统中的含量相对较低，但它是大脑最大的能量储备。在细胞水平上，糖原几乎只存在于成人脑的星形胶质细胞中。虽然神经元表达糖原合成的酶，但研究表明蛋白酶体依赖的机制使神经元糖原合成酶保持在一种非活性状态，抑制糖原的储存。当在

培养的神经元中强制驱动糖原储存的话会导致细胞凋亡^[20]，只有在严重的神经系统疾病，如进行性肌阵挛性癫痫或拉福拉病(Lafora)中才会观察到神经元中的糖原储存。糖原在细胞中分布的局限性说明了星形胶质细胞是神经元的能量储存库。

(2) 星形胶质细胞和神经元对葡萄糖的处理是不同的，它们之间存在着代谢的互补性，这种代谢差异主要取决于细胞内酶活性的不同^[21](图1)。丙酮酸进入三羧酸循环或是转生成L-乳酸由丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)所决定。在基础条件下，星形胶质细胞中PDHC的活性很低，因此生成的多数丙酮酸转向生成乳酸，而在神经元中PDHC活性较高，丙酮酸进入TCA循环，进行氧化磷酸化代谢^[22]。此外，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)，其可以维持PDHC的磷酸化状态，即活性较低的状态^[23]。星形胶质细胞高表达PFKFB3，它是糖酵解途径的积极调控因子，可催化果糖-6-磷酸生成2,6-二磷酸果糖，后者作为糖酵解限速酶PFK的激活剂，促进有氧糖酵解，而神经元中PFKFB3被蛋白酶体不断降解，当PFKFB3的蛋白酶体降解在神经元中受阻时，则会导致神经元氧化应激，发生凋亡^[24]。PK通过选择性剪接产生PKM1和PKM2两种亚型，PKM2亚型在星形胶质细胞中表达，可上调糖酵解

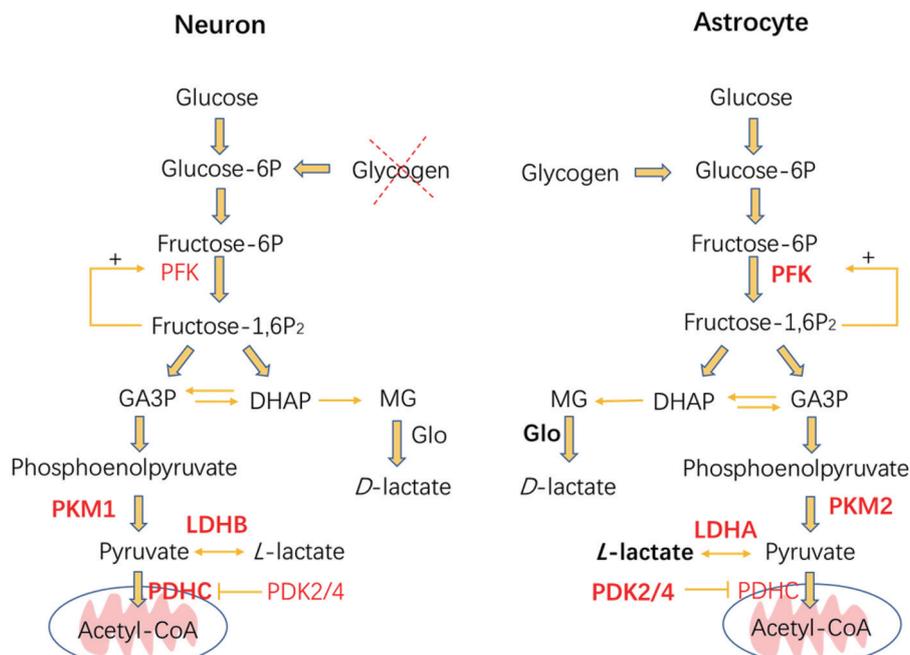


图1 神经元和星形胶质细胞不同的代谢特点

通量以响应增加的能量需求, 而在神经元中表达的 PKM1 则不具有这一特性^[25]。乳酸脱氢酶 (LDH) 是一种同工酶, 分为心肌型乳酸脱氢酶 (LDHB) 和骨骼肌型乳酸脱氢酶 (LDHA), 星形胶质细胞主要表达 LDHA, 促进乳酸的生成, 而神经元主要表达 LDHB, 促进乳酸向丙酮酸的转化^[26]。

(3) 甲基乙二醛 (methyl glyoxal, MG) 是糖酵解的副产物, 是晚期糖基化终末产物的主要前体, 参与多种神经退行性疾病的发生。乙二醛酶系统通过对 MG 和其他活性二羰基化合物解毒, 在细胞防御糖基化和氧化应激中发挥主要作用。乙二醛酶系统包括乙二醛酶 1 (glyoxalase 1, GLO-1) 和乙二醛酶 2 (glyoxalase 2, GLO-2), 在星形胶质细胞中这两种酶的表达水平要高得多, 因此能够抵抗 MG 毒性, 而神经元乙二醛酶表达较少, 具有较弱的解毒能力。乙二醛酶系统在解毒的过程中会导致抗氧化剂谷胱甘肽耗损, 影响细胞的氧化应激状态。进一步实验发现, 星形胶质细胞中的谷胱甘肽含量是神经元的 9 倍, NADPH 水平是神经元的 3 倍, 这也反映了星形胶质细胞对 MG 毒性具有更强的抵抗力^[27]。

(4) 星形胶质细胞的另一个特点是其线粒体呼吸链 (MRC) 复合物的特殊组织。MRC 复合物 (编号为 I~IV) 以不同的形式组合而成的大分子结构被称为超级复合物, 决定了 MRC 电子通量和能量产生效率。在星形胶质细胞中, 大多数复合物 I 与超级复合物脱钩, 导致线粒体呼吸不畅。相比之下, 在神经元中, 复合物 I 大多嵌入到超级复合物中, 导致线粒体的高呼吸^[28]。Supplie 等^[29] 使用他莫西芬抑制小鼠星形胶质细胞细胞色素 *c* 氧化酶活性一年后, 发现星形胶质细胞的表型正常, 没有出现细胞凋亡, 该结果说明了星形胶质细胞中即使线粒体呼吸被抑制, 也可以维持正常的代谢活动, 而这正是依赖于有氧糖酵解发挥的作用。

以上这些证据表明星形胶质细胞的主要代谢方式为糖酵解, 其可作为神经元能量来源的供应站。

2.2 AD 大脑星形胶质细胞有氧糖酵解

A β 沉积会导致星形胶质细胞有氧糖酵解受损。研究表明, 星形胶质细胞通过 A 型清道夫受体 (scavenger receptors type A, SR-A) 将 A β 内化, A β 进入星形胶质细胞后通过磷酸肌醇 3- 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 通路影响星形胶质细胞的糖酵解速率^[30]。Schubert 等^[31] 的研究表明, A β 能激活蛋白酶体活性, 降低缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的含量, 从而降低糖酵

解酶的表达, 影响星形胶质细胞糖酵解。通过荧光共振能量转移 (FRET) 乳酸传感器检测 6 月龄三转基因 AD 模型小鼠海马组织单个星形胶质细胞的乳酸含量, 发现 AD 早期星形胶质细胞的有氧糖酵解代谢方式受损, 乳酸含量明显降低^[32]。

反之, 星形胶质细胞糖酵解受损也会导致其抵抗 A β 的能力下降, 使其转变为反应性星形胶质细胞, 此时它对神经元发挥的保护作用不仅会消失, 还可以分泌炎症因子导致神经炎症^[33]。与神经元相比, 星形胶质细胞抵抗 A β 的能力更强, 这可能与糖酵解代谢方式有关, 当暴露于 A β 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。相反, 星形胶质细胞通过增加糖酵解代谢产生 ATP 并维持线粒体电位来应对细胞应激^[34]。当星形胶质细胞能量代谢受损时可能通过影响脑内稳态、氧化应激和神经炎症、APP 蛋白水解过程的调控及翻译后修饰、A β 清除能力从而导致 A β 的累积^[35]。有研究使用 PFKFB3 的小分子抑制剂 3PO [3-(3-pyridinyl)-1-(4-pyridinyl)-2-propen-1-one] 或小干扰 RNA 抑制了星形胶质细胞糖酵解过程中的关键酶 PFKFB3 后, 星形胶质细胞内和周围 A β 累积增加, 星形胶质细胞对 A β 毒性的抵抗能力减弱, 存活率下降。星形胶质细胞 - 神经元共培养时, 星形胶质细胞为神经元提供了一个稳态环境, 而当抑制星形胶质细胞糖酵解后, 星形胶质细胞维持胶质神经元稳态的能力下降, A β 暴露导致了更多的神经元死亡^[34]。

星形胶质细胞有氧糖酵解受损主要通过以下几个方面影响突触可塑性, 诱导 AD 的发生: (1) 星形胶质细胞有氧糖酵解影响其对谷氨酸的摄取。突触间隙谷氨酸过多导致神经元产生兴奋性毒性, 而星形胶质细胞对谷氨酸的摄取可以防止神经元产生兴奋性毒性, 当一个谷氨酸分子转运至星形胶质细胞的同时伴随着 3 个 Na⁺ 的转运, 在星形胶质细胞 Na⁺/K⁺/ATP 酶的作用下将 3 个 Na⁺ 转出, 2 个 K⁺ 转入, 这一过程需要星形胶质细胞糖酵解生成的 ATP, 因为糖酵解提供 ATP 的速度是氧化磷酸化的两倍^[36-37]。(2) 糖酵解为燃料的 Na⁺/K⁺/ATP 酶可以调节 AMPA 受体的周转^[38]。当糖酵解代谢速率下降, Na⁺/K⁺/ATP 酶的功能发生障碍, 将会导致 AMPA 受体的丧失和突触传递的抑制。(3) 星形胶质细胞有氧糖酵解的中间产物 *D*- 丝氨酸是突触 NMDA 受体的内源性协同激动剂, 影响突触的传递。当星形胶质细胞有氧糖酵解抑制, *D*- 丝氨酸生成减少, 从

而导致 LTP 活动受损, 突触可塑性被破坏^[32, 39]。(4) 星形胶质细胞有氧糖酵解生成的乳酸通过星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭系统进入神经元供能或是发挥一种信号分子作用, 影响突触可塑性及长期记忆的形成^[14, 40-41]。

3 星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统

1984 年, Peter Hochachka 提出了乳酸穿梭的概念, 乳酸穿梭包括细胞间的乳酸穿梭, 例如白肌纤维和红肌纤维、星形胶质细胞和神经元; 细胞内的乳酸穿梭, 如细胞质到线粒体、细胞质到过氧化物酶体的乳酸穿梭。1994 年, Pellerin 和 Magistretti^[42]首次提出了星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭系统, 星形胶质细胞的终足遍布在脑血管壁上, 通过葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 从大脑血管吸收葡萄糖, 通过糖酵解代谢途径产生大量的乳酸。此外, 在星形胶质细胞中储存的糖原可以在磷酸化酶的催化下分解成葡糖 -6- 磷酸, 从而进入糖酵解途径, 生成乳酸。乳酸主要通过单羧酸转运体 (monocarboxylate transporters, MCTs) 在不同细胞间穿梭, MCTs 是质子连接的质膜转运蛋白, 携带含有一个分子的羧基, 可以转运乳酸、丙酮酸和酮体穿过质膜^[43]。在星形胶质细胞上表达的 MCT1/4 对乳酸的亲和力较低, 可以将星形胶质细胞产生的乳酸转运至细胞间隙, 而在神经元表达的

MCT2 对乳酸具有高亲和性, 摄取乳酸并转运至胞内, 在心肌型乳酸脱氢酶的作用下转换成丙酮酸, 随后通过丙酮酸脱氢酶复合物的活性转化为乙酰辅酶 A, 进入三羧酸循环, 每分子乳酸可以产生 14~17 个 ATP 进行供能。星形胶质细胞吸收谷氨酸, 并将其转化为谷氨酰胺, 该过程是循环机制的一部分 (图 2)。在此过程中, 谷氨酸触发一系列分子事件, 激活了谷氨酸转运体, 调动了 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶, 从而促进了星形胶质细胞对葡萄糖的摄取, 增强了糖酵解^[39]。细胞外 K^+ 升高也会导致星形胶质细胞发生碱化, 激活糖酵解的限速酶 PFK, 还可以刺激 PK、丙酮酸羧化酶和糖原分解活动, 促进乳酸的生成^[44]。此外, 神经调节剂如去甲肾上腺素^[45]、血管活性肠肽和腺苷也可以刺激糖原的分解^[46]。

星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭系统在神经退行性疾病中发挥着重要的作用。研究发现, AD 大脑中星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭系统受损, 通过免疫荧光染色发现双转基因 AD 小鼠皮质和海马 CA1 区星形胶质细胞 MCT1 和 MCT4 的表达明显降低, 神经元 MCT2 及乳酸脱氢酶的含量明显减少^[47]。Sun 等^[48]建立了一个模拟星形胶质细胞 - 神经元的体外交流系统, 将星形胶质细胞与神经元共培养, 并进行 $\text{A}\beta$ 的毒性干预, 发现 $\text{A}\beta$ 导致了星形胶质细胞系 C6 细胞内的乳酸含量明显减少, 同时神经元内的 ATP 含量也显著降低; 进一步研究

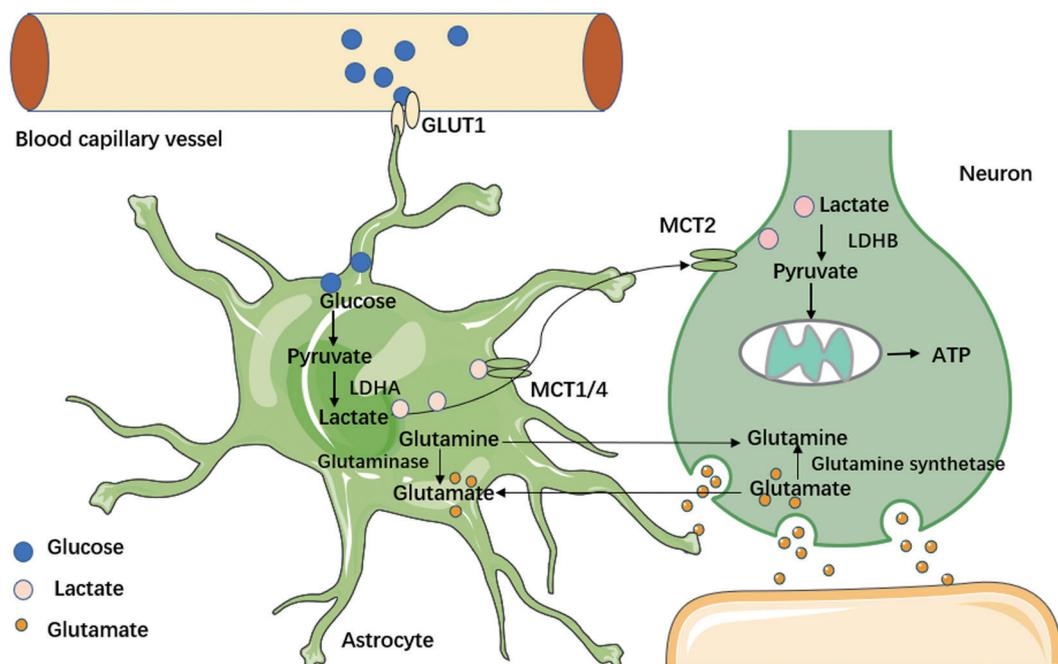


图2 星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭系统

发现 A β 导致了星形胶质细胞 GLUT1、LDHA、MCT1 表达减少, 神经元 GLUT3、LDHB 及 MCT2 的蛋白质含量明显降低。这些体内和体外实验结果证实了 AD 模型中星形胶质细胞 - 神经元乳酸穿梭系统发生了障碍, 导致星形胶质细胞产生的乳酸流入神经元受阻, 神经元能量供应不足可能是导致 AD 发生发展的重要原因之一。

4 糖酵解产物乳酸对突触可塑性及长期记忆形成的影响

目前已发现的长期记忆形成的机制大多都是基于神经元的, 而胶质细胞在记忆形成的过程中也发挥了重要的作用。关于胶质细胞影响突触可塑性最初的研究发现神经胶质细胞通过调节附近突触前元件的神经递质释放以及激活突触后谷氨酸受体来促进短期可塑性^[49]。之后越来越多的研究证明了神经胶质细胞通过其表面表达的各种离子通道、转运蛋白和受体来感知突触活动, 释放活性物质调节突触强度, 来影响长期的突触可塑性^[50]。

人类和动物的感官和认知刺激会使乳酸产生增加, 而乳酸也是长期记忆形成的关键因素。抑制性回避行为学实验表明, 训练前在大鼠海马中注射 DAB 后阻止了乳酸生成, 1 h 后进行测试发现潜伏期无明显差异, 但 24 h 后进行检测发现潜伏期明显缩短, 说明阻断了乳酸生成对于短期记忆的维持无明显作用, 但阻碍了长期记忆的形成; 接下来检测了细胞水平的学习记忆机制——LTP 活动, 发现 DAB 干扰了 LTP 活动的维持, 该结果证明了抑制乳酸生成破坏了长期记忆的形成和突触传递^[14]。在二氯乙酸 (dichloroacetic acid, DCA) 给药后, 小鼠大脑中丙酮酸转化为乳酸的过程减少, 乳酸浓度降低。随后进行莫里斯水迷宫行为学实验发现, DCA 暴露损害了空间学习能力, 但对已建立的记忆的检索没有影响, 这些结果表明, 乳酸的产生是获取记忆所必需的^[51]。

4.1 乳酸作为能量物质

乳酸影响突触可塑性的机制之一是作为能量物质进入神经元供能, 当神经元处于高能量消耗时, 如记忆储存时产生兴奋性突触后电位, 神经元中葡萄糖氧化所产生的能量是不够的, 需要额外的能量来源, 星形胶质细胞释放的乳酸可以作为一种能量物质供给神经元进行突触活动, 产生并储存记忆。研究表明, DAB 抑制了糖原分解后导致乳酸生成减少, 神经元 ATP 生成减少, 使用 4-CIN 抑制乳

酸转运进入神经元同样导致了海马中 ATP 含量下降^[52]。星形胶质细胞向神经元提供的能量底物乳酸可以支持突触传递, 当外源性剥夺葡萄糖时, 记录脑片兴奋性突触后电位活动发现突触传递减慢, 而向单个星形胶质细胞注入葡萄糖后发现这种抑制活动消失, 同样的往星形胶质细胞中注入乳酸后也改善了葡萄糖缺乏导致的突触传递抑制。加入 MCT2 的抑制剂 4-CIN 后, 注入葡萄糖或乳酸所带来的改善作用消失, 这说明了星形胶质细胞中的葡萄糖被代谢成乳酸, 释放到细胞外, 被神经元吸收以维持其突触活动^[53]。此外, 电刺激 Schaffer 侧枝后, 用 FRET 乳酸传感器检测星形胶质细胞能量物质 (葡萄糖、丙酮酸、乳酸) 的动态变化, 发现 Schaffer 侧支刺激诱导的兴奋性突触活动导致海马星形胶质细胞快速激活葡萄糖消耗, 并伴随细胞内丙酮酸升高, 在 K⁺ 的作用下, 乳酸从星形胶质细胞中释放到细胞外, 作为神经元的燃料^[54]。另一方面, 乳酸作为能量来源供能的另一个作用是满足神经元在细胞骨架重排、蛋白质运输或基因表达增加等可塑性过程中增加的能量需求。在哺乳动物中, mRNA 的翻译过程可消耗细胞内 20% 的 ATP, 从头蛋白质合成所需的能量更多。Descalzi 等^[55]的研究表明, 乳酸可以满足学习记忆过程中兴奋性神经元和抑制性神经元中从头蛋白质合成时所需的能量, 并且乳酸的下游产物丙酮酸和酮体 β 羟基丁酸 (β -hydroxybutyrate, β -HB) 可以代替乳酸在长期记忆形成中的作用, 当糖原分解过程或星形胶质细胞乳酸转运的过程被抑制时, 加入丙酮酸或 β -HB 都可以挽救记忆的丧失。

4.2 乳酸作为信号分子

乳酸还可以作为信号分子, 影响突触可塑性相关蛋白的表达。L- 乳酸进入神经元后被 LDHB 代谢为 L- 丙酮酸, 并且将 NAD⁺ 还原为 NADH, 增加了 NADH/NAD⁺ 比率, 从而改变了神经元的氧化还原状态。NMDA 受体上的 NR1 亚基对氧化还原敏感, 当处于还原状态时有利于激活 NMDAR 的活性, 而当被氧化时则会降低其活性, 因此 L- 乳酸激活了 NMDA 受体, 从而通过下游信号级联 Erk1/2 的机制刺激了神经元突触可塑性相关的基因表达^[12]。此外, G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 于 2008 年被鉴定为目前已知的生理条件下唯一的内源性乳酸受体^[56]。在大脑中, GPR81 在皮层和海马及小脑组织都有表达, 主要在兴奋性突触的突触膜上富集, 同时也在血脑屏障

富集。*L*-乳酸作为一种体积递质 (volume transmitter), 在生理相关浓度下可以激活 GPR81, 连接神经元活动、神经血管耦合及脑能量代谢^[57]。目前已表明, 在皮质和海马脑区, *L*-乳酸结合 GPR81 后可导致 cAMP 水平降低, 而不同的研究表明乳酸可能还作用于大脑蓝斑去甲肾上腺素神经元上一种未知的受体, 激活 cAMP。在大脑蓝斑中, 光刺激激活星形胶质细胞产生乳酸, 乳酸可以诱导神经元去极化, 并且释放大脑去甲肾上腺素。对其机制进行探讨后发现其他的能源物质 (丙酮酸) 并没有产生类似的结果, 此外将 *L*-乳酸注入神经元内膜电位也没有出现显著变化, 而在脑片孵育液中加入 *L*-乳酸可以导致蓝斑神经元膜电位去极化, 产生强烈的兴奋效果, 这说明了 *L*-乳酸发挥的是一种非代谢的作用, 而是作为细胞内的第二信使发挥作用^[58]。乳酸化修饰是近年来新提出的一种蛋白质翻译后修饰类型^[59], Pan 等^[60]发现小胶质细胞活化后产生的大量乳酸促进了组蛋白 H4K12la 修饰, 而 H4K12la 修饰促进了小胶质细胞中多个糖酵解基因的转录, 形成糖酵解 / H4K12la/PKM2 正反馈循环, 加重了 AD 的小胶质细胞功能障碍。

5 总结

在大脑中, 糖酵解主要集中在星形胶质细胞中, 当星形胶质细胞糖酵解受损时可以影响突触可塑性, 导致认知功能下降, 加快 AD 的病理进程。星形胶质细胞影响突触可塑性的重要机制之一是其产生的乳酸可作为神经元的供能物质满足突触活动所需能量, 还可以作为一种信号分子影响突触可塑性相关基因的表达。目前已经明确了乳酸在突触可塑性及长期记忆形成中的作用, 但乳酸是否可以作为一种治疗手段影响 AD 突触可塑性, 改善认知功能还不完全清楚, 需进一步研究。已有研究表明外源性的乳酸补充可提高脑内的乳酸浓度, 通过调节参与 5-羟色胺受体转运、星形胶质细胞功能、神经发生、一氧化氮合成和 cAMP 信号转导的蛋白质表达发挥抗抑郁的作用^[61-62]。初步临床资料表明, 高渗乳酸溶液可改善脑能量代谢, 是治疗颅内压升高和蛛网膜下腔出血的有效方法^[63]。但乳酸输注在一些情况中并不适用, 在惊恐障碍患者或经前焦虑的人中, 静脉注射乳酸钠会引起焦虑反应^[64-65]。此外, 乳酸输注还可能导致乳酸性酸中毒^[66], 乳酸积累也与促癌基因的上调和抑癌基因的下调密切相关^[67]。鉴于此, 从乳酸产生根源——星形胶质细胞糖酵

解过程或乳酸穿梭过程入手, 靶向地寻找乳酸进入神经元障碍的原因对于 AD 的治疗可能更为有意义。

[参 考 文 献]

- [1] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25years. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 595-608
- [2] Strooper BD, Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell*, 2016, 164: 603-15
- [3] Zhang X, Alshakhshir N, Zhao L. Glycolytic metabolism, brain resilience, and Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 2021, 15: 662242
- [4] Barros LF, Ruminot I, San Martín A, et al. Aerobic glycolysis in the brain: Warburg and Crabtree contra Pasteur. *Neurochem Res*, 2021, 46: 15-22
- [5] Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 17757-62
- [6] Shannon BJ, Vaishnavi SN, Vlassenko AG, et al. Brain aerobic glycolysis and motor adaptation learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E3782
- [7] Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, et al. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid- β (A β) deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 17763-7
- [8] Vlassenko AG, Gordon BA, Goyal MS, et al. Aerobic glycolysis and tau deposition in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2018, 67: 95-8
- [9] Bergau N, Maul S, Rujescu D, et al. Reduction of glycolysis intermediate concentrations in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Front Neurosci*, 2019, 13: 871
- [10] Zheng J, Xie Y, Ren L, et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease. *Mol Metab*, 2021, 47: 101180
- [11] Goyal M, Hawrylycz M, Miller J, et al. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neonatal gene expression. *Cell Metab*, 2014, 19: 49-57
- [12] Yang JY, Ruchti E, Petit JM, et al. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 12228-33
- [13] Margineanu MB, Mahmood H, Fiumelli H, et al. *L*-lactate regulates the expression of synaptic plasticity and neuroprotection genes in cortical neurons: a transcriptome analysis. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 375
- [14] Suzuki A, Stern S, Bozdagi O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 2011, 144: 810-23
- [15] Nagase M, Takahashi Y, Watabe AM, et al. On-site energy supply at synapses through monocarboxylate transporters maintains excitatory synaptic transmission. *J Neurosci*, 2014, 34: 2605-17
- [16] Fu W, Jhamandas JH. Role of astrocytic glycolytic metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *Biogerontology*, 2014, 15: 579-86

- [17] Liu JH, Zhang M, Wang Q, et al. Distinct roles of astroglia and neurons in synaptic plasticity and memory. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 873-85
- [18] Murphy-Royal C, Johnston AD, Boyce AKJ, et al. Stress gates an astrocytic energy reservoir to impair synaptic plasticity. *Nat Commun*, 2020, 11: 2014
- [19] Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*, 2011, 14: 724-38
- [20] Vilchez D, Ros S, Cifuentes D, et al. Mechanism suppressing glycogen synthesis in neurons and its demise in progressive myoclonus epilepsy. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1407-13
- [21] Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*, 2015, 86: 883-901
- [22] Halim ND, Mcfate T, Mohyeldin A, et al. Phosphorylation status of pyruvate dehydrogenase distinguishes metabolic phenotypes of cultured rat brain astrocytes and neurons. *Glia*, 2010, 58: 1168-76
- [23] Zhang Y, Chen KN, Steven A, et al. Sloan RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci*, 2014, 34: 11929-47
- [24] Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, et al. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 747-52
- [25] Ward P, Thompson C. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell*, 2012, 21: 297-308
- [26] Bittar PG, Charnay Y, Pellerin L, et al. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16: 1079-89
- [27] Belanger M, Yang J, Petit JM, et al. Role of the glyoxalase system in astrocyte-mediated neuroprotection. *J Neurosci*, 2011, 31: 18338-52
- [28] Lopez-Fabuel I, Le Douce J, Logan A, et al. Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 13063-8
- [29] Supplie LM, Düking T, Campbell G, et al. Respiration-deficient astrocytes survive as glycolytic cells *in vivo*. *J Neurosci*, 2017, 37: 4231-42
- [30] Allaman I, Gavillet M, Bélanger M, et al. Amyloid- β aggregates cause alterations of astrocytic metabolic phenotype: impact on neuronal viability. *J Neurosci*, 2010, 30: 3326-38
- [31] Schubert D, Soucek T, Blouw B. The induction of HIF-1 reduces astrocyte activation by amyloid β peptide. *Eur J Neurosci*, 2009, 29: 1323-34
- [32] Douce JL, Maugard M, Veran J, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2020, 31: 503-17
- [33] Garwood CJ, Pooler AM, Atherton J, et al. Astrocytes are important mediators of A β -induced neurotoxicity and tau phosphorylation in primary culture. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e167
- [34] Fu W, Shi D, Westaway D, et al. Bioenergetic mechanisms in astrocytes may contribute to amyloid plaque deposition and toxicity. *J Biol Chem*, 2015, 290: 12504-13
- [35] Yan LJ, Ming X, Ran C, et al. Metabolic dysfunction of astrocyte: an initiating factor in β -amyloid pathology. *Aging Neurodegener*, 2013, 1: 7-14
- [36] Kilian JG, Hsu HW, Mata K, et al. Astrocyte transport of glutamate and neuronal activity reciprocally modulate tau pathology in *Drosophila*. *Neuroscience*, 2017, 348: 191-200
- [37] Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, et al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E2518-27
- [38] Zhang D, Hou Q, Wang M, et al. Na, K-ATPase activity regulates AMPA receptor turnover through proteasome-mediated proteolysis. *J Neurosci*, 2009, 29: 4498-511
- [39] Yang Y, Ge WP, Chen YR, et al. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15194-9
- [40] Barros, Felipe L. Metabolic signaling by lactate in the brain. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 396-404
- [41] Wang QT, Hu Y, Wan JL, et al. Lactate: a novel signaling molecule in synaptic plasticity and drug addiction. *Bioessays*, 2019, 41: e1900008
- [42] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 10625-9
- [43] Hertz L, Dienel GA. Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. *J Neurosci Res*, 2010, 79: 11-8
- [44] Xu J, Song D, Xue Z, et al. Requirement of glycogenolysis for uptake of increased extracellular K⁺ in astrocytes: potential implications for K⁺ homeostasis and glycogen usage in brain. *Neurochem Res*, 2013, 38: 472-85
- [45] Dienel GA, Cruz NF. Aerobic glycolysis during brain activation: adrenergic regulation and influence of norepinephrine on astrocytic metabolism. *J Neurochem*, 2016, 138: 14-52
- [46] Sorg O, Magistretti PJ. Characterization of the glycogenolysis elicited by vasoactive intestinal peptide, noradrenaline and adenosine in primary cultures of mouse cerebral cortical astrocytes. *Brain Res*, 1991, 563: 227-33
- [47] Zhang M, Cheng X, Dang R, et al. Lactate deficit in an Alzheimer disease mouse model: the relationship with neuronal damage. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77: 1163-76
- [48] Sun Y, Wang Y, Chen ST, et al. Modulation of the astrocyte-neuron lactate shuttle system contributes to neuroprotective action of fibroblast growth factor 21. *Theranostics*, 2020, 10: 8430-45
- [49] Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*, 2010, 468: 223-31

- [50] Yusuke O, Zanetti AT, Hallock RM. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plast*, 2013, 2013: 185463
- [51] Harris RA, Lone A, Lim H, et al. Aerobic glycolysis is required for spatial memory acquisition but not memory retrieval in mice. *Eneuro*, 2019, 6: ENEURO.0389-18.2019
- [52] Matsui T, Omuro H, Liu YF, et al. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 6358-63
- [53] Rouach N, Koulakoff A, Abudara V, et al. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science*, 2008, 322: 1551-5
- [54] Ruminot I, Schmälzle J, Leyton B, et al. Tight coupling of astrocyte energy metabolism to synaptic activity revealed by genetically encoded FRET nanosensors in hippocampal tissue. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39: 513-23
- [55] Descalzi G, Gao V, Steinman MQ, et al. Lactate from astrocytes fuels learning-induced mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons. *Commun Biol*, 2019, 2: 247
- [56] Cai TQ, Ren N, Jin L, et al. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377: 987-91
- [57] Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, et al. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism. *Cerebral Cortex*, 2014, 24: 2784-95
- [58] Tang F, Lane S, Korsak A, et al. Lactate-mediated glia-neuronal signaling in the mammalian brain. *Nat Commun*, 2014, 5: 3284
- [59] Zhang D, Tang ZY, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575-80
- [60] Pan RY, He L, Zhang J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2022, 34: 634-48
- [61] Carrard A, Elsayed M, Margineanu M, et al. Peripheral administration of lactate produces antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 488
- [62] Magistretti P, Carrard A, Casse F, et al. Role of adult hippocampal neurogenesis in the antidepressant effects of lactate. *IBRO Rep*, 2019, 6: S361
- [63] Bouzat P, Oddo M. Lactate and the injured brain: friend or foe? *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20: 133-40
- [64] Tural U, Iosifescu DV. Comparison of sodium lactate infusion and carbon dioxide inhalation panic provocation tests: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*, 2022, 55: 87-94
- [65] Van Gemert Loes A, de Galan Bastiaan E, Wevers Ron A, et al. Lactate infusion as therapeutical intervention: a scoping review. *Eur J Pediatr*, 2022, 181: 2227-35
- [66] Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metab*, 2018, 27: 757-85
- [67] San-Millán I, Julian CG, Matarazzo C, et al. Is lactate an Oncometabolite? evidence supporting a role for lactate in the regulation of transcriptional activity of cancer-related genes in MCF7 breast cancer cells. *Front Oncol*, 2019, 9: 1536