

葡萄糖转运体在阿尔茨海默病脑中的表达及作用

褚思棋¹, 夏明钰^{1*}, 王晓良^{2*}

(1. 沈阳药科大学 临床药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国医学科学院药物研究所 药理实验室, 北京 100050)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能进行性恶化为特征的神经退行性疾病, 目前尚无根治方法。越来越多的证据表明, 脑能量代谢障碍, 尤其是葡萄糖利用受损, 在 AD 的早期起着关键性作用。葡萄糖作为大脑的主要能量来源, 其摄取和利用依赖于葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs) 家族。本文作者系统总结了 GLUTs 的结构、功能及其在 AD 中的变化, 结合近年研究进展进一步阐明 GLUTs 在 AD 中的作用机制, 并探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

关键词: 阿尔茨海默病; 葡萄糖转运体; 葡萄糖代谢

中图分类号: R 96 **文献标志码:** A

引用本文: 褚思棋, 夏明钰, 王晓良. 葡萄糖转运体在阿尔茨海默病脑中的表达及作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2026, 43(4): 328-334.

Cite this article as: CHU Siqi, XIA Mingyu, WANG Xiaoliang. The role and expression of glucose transporters in the brain of Alzheimer's disease [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2026, 43(4): 328-334.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 对病患和家庭来说是一种毁灭性的疾病, 它会使患者的认知能力恶化, 生存能力丧失, 家庭负担累累, 目前一些临床药物可以延缓 AD 进展, 但是不能逆转和根治^[1-2]。当前研究表明, 早在临床症状出现之前, AD 脑能量代谢已经开始异常, 葡萄糖是大脑最主要的能量来源, 神经元葡萄糖供给不足会影响大脑中 β 淀粉样蛋白 (amyloid beta, A β) 和 tau 蛋白的清除, AD 可能是一种与大脑葡萄糖代谢异常相关的能量代谢障碍性疾病^[3-4]。大脑对血糖的利用依赖于血脑屏障及神经元和胶质细胞膜上的葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs), GLUT 家族包含多种亚型, 分布于不同的人体部位, 具有不同的生理功能^[5]。本文旨在通过总结 GLUTs 的结构、功能、主要底物、人体中的分布以及在 AD 中的变化, 来阐明葡萄糖转运蛋白与阿尔茨海默病相关性, 以期为 AD 的干预和治疗提供新的思路。利用 PubMed、Web of Science 数据库进行系统的文献检索。PubMed 中搜索 "Glucose transporter and Alzheimer's disease; GLUTs and Alzheimer's disease", 限定年份为 2006—2025 年并排除综述文献后, 共检索到 127 篇文献; Web of Science 中搜索 "Glucose

transporter and Alzheimer's disease; GLUTs and Alzheimer's disease", 限定年份为 2006 年至 2025 年并排除综述文献后, 共检索到 197 篇文献。删除重复后剩余 215 篇, 经人为筛选标题、摘要、以及研究内容后, 有 32 篇文献共 63 项体内和体外实验纳入研究^[6-37]。

1 GLUTs 分类与功能

葡萄糖转运体是一类特殊的具有 12 个跨膜 α -螺旋的膜转运蛋白——其多种亚型组成了葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) 家族, GLUTs 属于溶质载体 2A (SLC2A) 家族, 是一类不依赖钠离子的易化扩散转运体, 能够沿浓度梯度双向转运葡萄糖及其他六碳糖进入细胞^[38-39]。目前, 已陆续鉴定出 14 种 GLUT 亚型 (GLUT1-12, HMIT/13 和 GLUT14), 依据氨基酸序列相似性可将其分为 3 类: I 类 (GLUT1-4, 14)、II 类 (GLUT5, 7, 9, 11) 和 III 类 (GLUT6, 8, 10, 12, HMIT/13), 不同 GLUT 亚型在组织分布、底物特异性和调控机制方面明显不同, 这种多样性使其能够精确调控不同组织的葡萄糖代谢需求^[40]。详细的 GLUTs 分类与功能见表 1。

收稿日期: 2025-07-28

作者简介: 褚思棋 (1998-), 女, 硕士研究生, E-mail csq2423@163.com; *通信作者: 夏明钰 (1975-), 女, 教授, 博士, 主要从事肿瘤药理学以及抗衰老药理学研究, E-mail xmywd@vip.sina.com; 王晓良 (1955-), 男, 教授, 博士, 主要从事心脑血管与神经系统创新药物筛选和评价及机制研究, E-mail wangxl@imm.ac.cn。

Table 1 Classification and characteristics of the GLUTs

表1 GLUT 家族分类及特性

GLUTs	分类	胰岛素敏感	主要底物	对底物的亲和力 (Km)/mmol·L ⁻¹	主要功能	主要机体位置
GLUT1 ^[41-42]	I类	否	葡萄糖	1.5	维持基础葡萄糖摄取, 血脑屏障葡萄糖转运	红细胞、血脑屏障、胎盘、肾脏
GLUT2 ^[40,43]	I类	否	a. 葡萄糖胺 b. 葡萄糖	a. 0.8 b. 17	调控血糖感知、肝糖输出、肠糖吸收	肝脏、胰腺β细胞、小肠、肾脏
GLUT3 ^[40,44-45]	I类	否	葡萄糖	1.5	神经元高亲和力葡萄糖转运	大脑、肾脏、精子、白细胞
GLUT4 ^[40,46-47]	I类	是	葡萄糖	5	胰岛素刺激的葡萄糖摄取	骨骼肌、脂肪组织、心肌
GLUT5 ^[48-49]	II类	否	果糖	6	果糖特异性转运	小肠
GLUT6 ^[50]	III类	否	a. 葡萄糖 b. 果糖	未明确	功能不完全明确, 可能参与免疫调节	大脑、脾脏、白细胞
GLUT7 ^[51]	II类	否	a. 葡萄糖 b. 果糖	a. 0.5 b. 0.5	葡萄糖/果糖转运, 可能负责餐后糖的摄取	小肠、结肠
GLUT8 ^[33,52]	III类	否	葡萄糖	2	葡萄糖转运, 作为各种细胞代谢物的传感器	大脑、睾丸、
GLUT9 ^[53]	II类	否	尿酸	2	尿酸转运	肝脏、肾脏、胎盘
GLUT10 ^[39,54]	III类	否	葡萄糖	0.3	维持线粒体功能、抗坏血酸稳态	心脏、肝脏、胰腺
GLUT11 ^[39,55]	II类	否	a. 果糖 b. 葡萄糖	a. 0.06 b. 0.2	果糖/葡萄糖转运, 可能影响肌肉代谢	骨骼肌、心脏、
GLUT12 ^[40]	III类	部分	各种己糖	未明确	胰岛素部分敏感型转运体	小肠、肌肉、肾脏、脂肪
GLUT13 ^[56]	III类	否	肌醇	100	肌醇转运, 调控细胞内信号	星形胶质细胞、神经元、肾脏
GLUT14 ^[57]	I类	否	葡萄糖	未明确	精子发生相关	睾丸

注: Km 为米氏常数, 是酶的特征性常数, 代表酶促反应达到最大速度一半时的底物浓度。

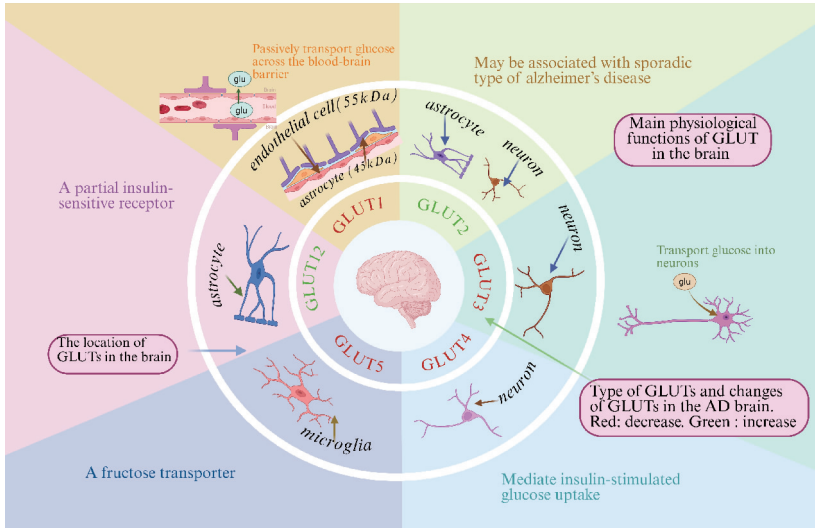
2 与 AD 相关的 GLUTs

根据文献可以得知 AD 研究中最受关注的葡萄糖转运蛋白亚型是 GLUT1 (23 篇文献, 26 项研究在 AD 中表达下降, 3 项研究表达无明显变化), 其次是 GLUT3 (18 篇文献, 20 项研究表达下降), GLUT4 (10 篇文献, 共有 8 项研究表达下降, 1 项研究表达增加, 2 项研究表达无明显变化), 对 GLUT2 (2 篇文献, 表达增加)、GLUT5 (1 篇文献, 表达降低)、GLUT12 (1 篇文献, 表达增加) 的研究较少。GLUTs 在 AD 患者脑中的位置、功能以及变化见图 1^[58]。

2.1 GLUT1

葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)^[41-42] 是

GLUTs 家族的重要成员, 是第一个被识别、纯化和克隆的 GLUT 蛋白, 由 492 个氨基酸组成, 具有 12 个跨膜结构域, 其氨基 (N) 端和羧基 (C) 端均位于胞质侧, 对葡萄糖具有高亲和力 ($K_m \approx 1.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 主要负责基础葡萄糖摄取, GLUT1 在胚胎期表达量较高, 随着妊娠的进展表达量迅速下降, 出生后, GLUT1 的表达开始逐渐增加, 尤其在血脑屏障的内皮细胞和星形胶质细胞中高表达, GLUT1 在脑内主要以两种异构体存在, 脑内皮细胞中的 55 kDa 异构体和邻近星形胶质细胞终足突中的 45 kDa 异构体。GLUT1 的主要功能是将葡萄糖被动转运穿过血脑屏障^[59]。



Note—Red letters for GLUTs indicate decreased levels of glucose transporters in the AD brain; green letters indicate increased levels of glucose transporters in the AD brain.

Fig. 1 GLUTs associated with AD^[58]

图1 与AD相关的GLUTs^[58]

GLUT1 和 GLUT3 是 AD 中研究最多的葡萄糖转运蛋白,表达下降会影响神经元葡萄糖代谢,促进 AD 病理进程,AD 患者大脑中 GLUT1 和 GLUT3 水平的下降可能与缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 和 *O*-葡萄糖胺乙酰化 (*O*-GlcNAcylation) 修饰下调有关, GLUTs 缺乏会导致神经元葡萄糖摄取降低和线粒体能量产生不足,大脑中 β 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白异常磷酸化,最终导致 AD 发生^[60]。在大多数 AD 患者、啮齿类动物 AD 模型以及体外细胞 AD 模型中 GLUT1 表达降低,但是 Boyanova 等^[6]比较了 AD 患者与年龄匹配的健康受试者额叶皮层或尾叶中 GLUT1 的表达,以及 $5 \times$ FAD 小鼠与年龄匹配的野生型小鼠脑毛细血管 GLUT1 的表达,发现没有显著变化。Wang 等^[7]对比了 8 例 AD 患者与 7 例健康受试者血脑屏障的 GLUT1 表达、GLUT1 mRNA 含量和结构,发现在 AD 患者中,55 kDa GLUT1 表达显著降低,45 kDa GLUT1 表达无明显变化,而 GLUT1 mRNA 浓度没有显著变化,有可能 GLUT1 的减少是 GLUT1 翻译减少的结果,但还没有进一步的实证。有研究表明,一些化合物可以通过增加大脑中 GLUT1 表达来缓解认知障碍。如 Wei 等^[61]发现可卡因 (cocaine) 可以下调脑内皮细胞中 GLUT1 的表达,导致血脑屏障功能障碍和认知障碍,利用褪黑素可以恢复 miR-320a 依赖性 GLUT1 的表达,从而减轻其血脑屏障功能障碍和认知障碍。Yan

等^[8]发现淫羊藿苷可以通过改善脑胰岛素信号和升高 GLUT1 和 GLUT3 表达水平改善 $3 \times$ TgAD 小鼠的记忆缺陷。葡萄糖利用受损是 AD 早期发病的关键因素之一,但是由于 GLUT1 分布的广泛性,导致针对血脑屏障上的 GLUT1 的药理学靶向治疗存在一定的困难。尽管如此, GLUT1 仍然是 AD 相关神经血管功能障碍和神经变性的重要研究目标。

2.2 GLUT2

葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 由 14 个亚基组成,与 GLUT1 氨基酸序列有 55% 相似性,主要在胰腺 β 细胞、肠基底外膜、肾上皮细胞和肝细胞中高度表达,在脑组织中也可以观察到其存在, GLUT2 对葡萄糖的亲和力较低 ($K_m \approx 17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),但对葡萄糖胺的亲和力较高 ($K_m \approx 0.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),其在血糖稳态、胰岛素分泌、肝脏糖代谢、肠道吸收及神经系统调控中发挥重要作用,尤其在胰岛 β 细胞中, GLUT2 是葡萄糖刺激胰岛素分泌所必需的蛋白^[40,43]。文献表明,在 AD 大鼠中 GLUT2 的表达增加,并且大脑中 GLUT2 表达的增加可能与迟发的散发性阿尔茨海默病 (sporadic type of Alzheimer's Disease, sAD) 的发生和发展有关^[44]。Salkovic-Petrusic 等^[22]发现脑室注射 5-硫代-D-葡萄糖 (GLUT 2 阻断剂) 刺激一个月即可导致 3 月龄 Wistar 大鼠出现认知障碍,并且与脑室注射链脲佐菌素诱导的 sAD 的神经化学变化和认知缺陷相似。

2.3 GLUT3

葡萄糖转运蛋白3 (GLUT3)^[39,44-45]与其他GLUTs一样,含有12个跨膜 α -螺旋结构域,具有胞质氨基(N)端和羧基(C)端,对葡萄糖具有更高的亲和力($K_m \approx 1.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),转运葡萄糖的能力是GLUT1的5倍,即使在低浓度下也可以运输葡萄糖,除了葡萄糖以外还可以运输甘露糖、半乳糖和木糖。与GLUT1主要负责血脑屏障的葡萄糖转运不同,GLUT3高表达于神经元细胞膜上,尤其是突触前、突触后神经末梢和小突触突,血液中的葡萄糖经GLUT1穿过血脑屏障,又通过GLUT3进入神经元细胞,这种协同作用共同维持了大脑的能量稳态^[39,62-63]。除此之外,星形胶质细胞上也存在GLUT1,与神经元之间存在另一种能量耦合,葡萄糖经GLUT1进入星形胶质细胞,产生大量乳酸释放到细胞外液,被神经元吸收作为ATP生产的能量燃料,即星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭假说(Astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS)^[60]。GLUT3的高效转运能力使其能够在低葡萄糖环境下维持神经元的正常代谢活动,从而支持突触传递、神经递质合成及信号传导等关键生理过程。

由文献可知,GLUT3在啮齿类动物模型、体外细胞模型以及在AD患者脑内表达降低。Polis等^[64]和Cardinali等^[33]发现GLUT3在AD动物的大脑皮层和海马中表达降低,GLUT3表达降低会减少神经元对葡萄糖的摄取,神经元能量生成不足,导致突触丧失和神经元死亡,损害大脑中淀粉样蛋白和tau蛋白的清除,从而导致认知出现问题,而淀粉样斑块和tau蛋白缠结的积累会加剧脑葡萄糖的低代谢和线粒体损伤,减少能量输出,升高氧化应激,从而加剧认知障碍^[65]。AD的病因复杂多变,其机制至今未明确,传统观点认为AD中脑葡萄糖代谢减少只是神经元功能障碍的副产品,但早在临床症状出现之前,AD脑葡萄糖摄取和代谢已经开始逐渐丧失,脑葡萄糖障碍不仅仅是AD的表现症状,也是AD发病的重要因素之一,GLUT3对维持神经元正常代谢以及脑葡萄糖稳态具有重要作用,有望成为治疗AD的靶点。

2.4 GLUT4

GLUT4^[40]的主要底物是葡萄糖($K_m \approx 5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),在机体中主要分布于骨骼肌、脂肪组织和心肌。虽然脑组织不是GLUT4的主要表达部位,但在皮层和海马中仍可检测到其存在。

在基础状态下,约90%的GLUT4储存于细胞内的特殊囊泡中,仅少量分布于细胞膜表面,当受到胰岛素和其他刺激传来的命令时,它从胞质中的GLUT4储存囊泡转运到细胞膜上,使细胞表面的GLUT4增加2~10倍,之后又会回到GLUT4储存囊泡形成动态循环,GLUT4是特殊的受胰岛素控制的葡萄糖转运蛋白,它对胰岛素信号传导和膜运输的响应性是由于其独特的氨基(N)端和羧基(C)端区域^[46-47]。GLUT4是胰岛素敏感型葡萄糖转运体,而胰腺 β 细胞上的GLUT2作为葡萄糖感受器直接影响胰岛素分泌,因此,胰腺 β 细胞上GLUT2的表达与GLUT4的活性具有强相关性。

在健康个体中,海马体的GLUT4是记忆处理和调节的关键成分,能按需为神经元提供葡萄糖,满足其代谢需求^[66]。过去50年,2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)发病率与AD发病率关联紧密,T2DM患者患AD的概率是正常人的两倍,这可能与中枢神经系统中的胰岛素抵抗密切相关,在这种状态下,脑内炎症反应增强、氧化应激水平升高、线粒体功能受损以及晚期糖基化终末产物积累,损害了胰岛素信号转导通路,使得脑内胰岛素敏感的GLUT4易位过程出现障碍,影响神经元葡萄糖利用,这可能是T2DM和AD共病的统一机制^[67-69]。研究发现脂联素^[20](adipoRon)以及胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)^[70]类似物等药物可以通过激活胰岛素相关信号通路,增加GLUT4易位以及胰岛素敏感性,改善大脑胰岛素抵抗状态,提高认知能力。目前,已有GLP-1类似物药物进入二期临床^[70]。考虑到GLUT4在能量代谢和胰岛素信号通路中的核心地位,针对GLUT4的干预策略可能同时对T2DM和AD产生治疗效果,为这两种常见老年性疾病的联合防治提供了新思路。

2.5 GLUT5

在所有GLUTs中,GLUT5^[48-49]是一种独特的果糖转运蛋白($K_m \approx 6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),主要在小肠中表达,但在脑、脂肪组织、肾脏、睾丸和骨骼肌中也有较低水平的表达,在脑内表达于小胶质细胞。关于GLUT5与AD的关系的报道较少,仅发现一篇文章提到,Zhang等^[27]发现长期自愿跑步通过抑制髓系细胞触发受体2水解、上调小胶质细胞GLUT5表达、维持小胶质细胞形态可塑性和促进海马葡萄糖代谢,可改善AD小鼠认知功能。

2.6 GLUT12

GLUT12 是 GLUT 家族 III 类成员, 主要位于细胞内, 表达于小肠、肌肉、肾脏和脂肪组织, 负责转运葡萄糖和果糖^[40,71]。在胰岛素作用下, GLUT12 表达上调, 从而增强细胞摄取葡萄糖的能力; 然而, 其在心肌细胞表面的表达不依赖于胰岛素^[72]。研究发现, 老年受试者和老年 AD 患者的额叶皮层中 GLUT12 表达上调, 同时在两种 AD 小鼠模型 (Tg257 小鼠和 APP/PS1 小鼠) 以及快速老化小鼠 SAM-P8 的皮层中也观察到 GLUT12 水平升高^[9]。在 AD 患者中 GLUT12 的升高是否为一种代偿性作用, 目前尚无定论, 仍需进一步研究。

3 总结

AD 是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病, 目前尚无有效治疗方法, 长期以来人们主要关注 AD 中 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化, 近年来, 越来越多的证据表明, 脑能量代谢障碍, 尤其是葡萄糖利用受损, 可能在 AD 的早期发病机制中起关键作用。GLUT1 和 GLUT3 是在 AD 中研究最为广泛的葡萄糖转运体, 其表达在 AD 中显著下降, 许多药物如淫羊藿苷等在动物水平上证明了提高 GLUT1 和 GLUT3 的表达可缓解 AD 症状, 但其在大脑中的分布过于广泛, 特异性靶向调控问题是药物开发面临的重要挑战。大部分文献表明 GLUT4 在 AD 中表达下降, GLUT4 是胰岛素敏感型葡萄糖转运体, 胰岛素可以通过激活 PI3K/AKT 途径使 GLUT4 向细胞膜转移增加, 增加葡萄糖摄取, 而胰岛素 PI3K/AKT 通路异常会导致 A β 沉积以及 tau 蛋白磷酸化水平升高^[67]。胰岛素-GLUT4 信号通路是当前治疗 AD 的热门靶点, 尤其是作用于该信号通路的 GLP-1 类似物, 已有多种药物进入临床前或临床试验。2 型糖尿病患者再患有 AD 的风险不容小觑, GLUT4 也是一个治疗 T2DM 和 AD 共病, 或联合防治这两种常见老年性疾病的重要靶点。GLUT2、GLUT5 和 GLUT12 等亚型也可能通过不同机制参与 AD 进展, 但具体作用仍需进一步探索。

参考文献:

[1] MAHANTA A K, CHAULAGAIN B, TRIVEDI R, et al. Mannose-functionalized chitosan-coated PLGA nanoparticles for

brain-targeted codelivery of CBD and BDNF for the treatment of Alzheimer's disease [J]. ACS Chem Neurosci, 2024, 15 (21): 4021 - 4032.

- [2] WU Y, YANG L J, JIANG W R, et al. Glycolytic dysregulation in Alzheimer's disease: unveiling new avenues for understanding pathogenesis and improving therapy [J]. Neural Regener Res, 2025, 20 (8): 2264 - 2278.
- [3] YUAN Y, ZHAO G, ZHAO Y. Dysregulation of energy metabolism in Alzheimer's disease [J]. J Neurol, 2025, 272 (1): 2.
- [4] TAKECHI R, LAM V, MAMO J C L. Diabetic hypertriglyceridaemia and Alzheimer's disease: causal or not? [J]. Curr Opin Endocrinol (Diabetes Obes), 2022, 29 (2): 101 - 105.
- [5] GLUCHOWSKA K, PLISZKA M, SZABLEWSKI L. Expression of glucose transporters in human neurodegenerative diseases [J]. Biochem Bioph Res Co, 2021, 540: 8 - 15.
- [6] BOYANOVE S T, LLOYD-MORRIS E, CORPE C, et al. Interaction of amisulpride with GLUT1 at the blood-brain barrier. Relevance to Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2023, 18 (10): e0286278.
- [7] WANG Q, HUANG X M, SU Y X, et al. Activation of Wnt/ β -catenin pathway mitigates blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Brain, 2022, 145 (12): 4474 - 4488.
- [8] YAN F, LIU J, CHEN M X, et al. Icarin ameliorates memory deficits through regulating brain insulin signaling and glucose transporters in 3 \times Tg-AD mice [J]. Neural Regen Res, 2023, 18 (1): 183 - 188.
- [9] GIL-LTURBE E, SOLAS M, CUADRADO-TEJEDO M, et al. GLUT12 expression in brain of mouse models of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57 (2): 798 - 805.
- [10] SAJADI E, SAIEDIANFARD J, HOSSEINZADEH S, et al. Effect of insulin and cinnamon extract on spatial memory and gene expression of GLUT1, 3, and 4 in streptozotocin-induced Alzheimer's model in rats [J]. Iran J Basic Med Sci, 2023, 26 (6): 680 - 687.
- [11] MECHLOVICH D, AMIT T, BAR-AM O, et al. The novel multi-target iron chelator, M30 modulates HIF-1 α -related glycolytic genes and insulin signaling pathway in the frontal cortex of APP/PS1 Alzheimer's disease mice [J]. Curr Alzheimer Res, 2014, 11 (2): 119 - 127.
- [12] DO T M, ALATA W, DODACKI A, et al. Altered cerebral vascular volumes and solute transport at the blood-brain barriers of two transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. Neuropharmacology, 2014, 81: 311 - 317.
- [13] UMH S, KANG E B, LEEM Y H, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model [J]. Int J Mol Med, 2008, 22 (4): 529 - 539.
- [14] EVANS E E, MISHRA V, MALLOW C, et al. Semaphorin 4D is upregulated in neurons of diseased brains and triggers astrocyte reactivity [J]. J Neuroinflamm, 2022, 19 (1): 200.
- [15] BISWAS J, GUPTA S, VERMA D K, et al. Streptozotocin alters glucose transport, connexin expression and endoplasmic reticulum functions in neurons and astrocytes [J]. Neuroscience, 2017, 356: 151 - 166.
- [16] SUN P, ORTEGA G, TAN Y, et al. Streptozotocin impairs proliferation and differentiation of adult hippocampal neural stem cells *in vitro*-correlation with alterations in the expression of proteins associated with the insulin system [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 145.
- [17] ZHANG X Z, LI G M, GUO L, et al. Age-related alteration in cerebral blood flow and energy failure is correlated with cognitive

- impairment in the senescence-accelerated prone mouse strain 8 (SAMP8) [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(11):1917–1924.
- [18] LEE Y J, KIM J E, HWANG I S, et al. Alzheimer's phenotypes induced by overexpression of human presenilin 2 mutant proteins stimulate significant changes in key factors of glucose metabolism [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5):1571–1578.
- [19] HOOIJMANS C R, GRAVEN C, DEDEREN P J, et al. Amyloid beta deposition is related to decreased glucose transporter-1 levels and hippocampal atrophy in brains of aged APP/PS1 mice [J]. *Brain Res*, 2007, 1181:93–103.
- [20] KHANDELWAL M, MANGLANI K, UPADHYAAY P, et al. AdipoRon induces AMPK activation and ameliorates Alzheimer's like pathologies and associated cognitive impairment in APP/PS1 mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 174:105876.
- [21] 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.
- [22] SALKOVIC-PETRISIC M, TRIBL F, SCHMIDT M, et al. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway [J]. *J Neurochem*, 2006, 96(4):1005–1015.
- [23] MOHAMED T M, YOUSSEF M A M, BAKRY A A, et al. Alzheimer's disease improved through the activity of mitochondrial chain complexes and their gene expression in rats by boswellic acid [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2):255–264.
- [24] GRIFFITH C M, MACKLIN L N, CAI Y, et al. Impaired glucose tolerance and reduced plasma insulin precede decreased AKT phosphorylation and GLUT3 translocation in the hippocampus of old 3xTg-AD mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(2):809–837.
- [25] JUMNONGPRAKHON P, CHOKCHASIRI R, THUMMAY-OT S, et al. 5,6,7,4'-Tetramethoxyflavone attenuates NADPH oxidase 1/4 and promotes sirtuin-1 to inhibit cell stress, senescence and apoptosis in A β 25-35-mediated SK-N-SH dysfunction [J]. *Excli J* 2021, 20:1346–1362.
- [26] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Alzh Dement-Dadm*, 2018, 14(3):318–329.
- [27] ZHANG S S, ZHU L, PENG Y, et al. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice [J]. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1):34.
- [28] SALEH R A, EISSA T F, ABDALLAH D M, et al. Peganum harmala enhanced GLP-1 and restored insulin signaling to alleviate AlCl₃-induced Alzheimer-like pathology model [J]. *Sci Rep-Uk*, 2021, 11(1):12040.
- [29] WANG Y, RUAN Y, CUI C, et al. Jiaotaiwan improves brain glucose metabolism in a mouse model of Alzheimer's disease by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Journal of Southern Medical University (南方医科大学学报)*, 2024, 44(5):894–903.
- [30] MENG X B, ZHANG Y, LI Z Y, et al. Increasing brain glucose uptake by Gypenoside LXXV ameliorates cognitive deficits in a mouse model of diabetic Alzheimer's disease [J]. *Phyther Res*, 2023, 37(2):611–626.
- [31] SUN H, GUO S, JIN H, et al. Restoring glucose metabolism in Alzheimer's disease by targeting integrated stress response [J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(3):e00618.
- [32] WINKLER E A, NISHIDA Y, SAGARE A P, et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4):521–530.
- [33] CARDINALI C A E F, MARTINS Y A, MORAES R C M, et al. Exploring the therapeutic potential of benfotiamine in a sporadic Alzheimer's-like disease rat model: insights into insulin signaling and cognitive function [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(16):2982–2994.
- [34] HAN S X, HE Z J, HU X, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome activation by CY-09 helps to restore cerebral glucose metabolism in 3xTg-AD mice [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3):722.
- [35] LI Z Y, ZHANG Y, MENG X B, et al. A novel DPP-4 inhibitor gramicyclin A attenuates cognitive deficits in APP/PS1/tau triple transgenic mice via enhancing brain GLP-1-dependent glucose uptake [J]. *Phyther Res*, 2022, 36(3):1297–1309.
- [36] ZHANG Y H, YAN X Z, XU S F, et al. α -Lipoic acid maintains brain glucose metabolism via BDNF/TrkB/HIF-1 α signaling pathway in P301S mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:262.
- [37] KIM J, KANG S W, CHANG K A. Effect of cx-DHED on abnormal glucose transporter expression induced by AD pathologies in the 5xFAD mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10602.
- [38] WANG Y X, SUN Z Q, ZHAO Z, et al. Recent progress in the development of glucose transporter (GLUT) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(2):1033–1050.
- [39] ALBAIK M, SJEIKH S D, KAUTHER D, et al. Bridging the gap: glucose transporters, Alzheimer's, and future therapeutic prospects [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12:1344039.
- [40] ISMAIL A, TANASOVA M. Importance of GLUT transporters in disease diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8698.
- [41] PENG Q W, ZENG W Q. The protective role of endothelial GLUT1 in ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(5):e3536.
- [42] ZHANG L, WU M Y, ZHANG J Z, et al. The pivotal role of glucose transporter 1 in diabetic kidney disease [J]. *Life Sci*, 2024, 353:122932.
- [43] SUN B, CHEN H, XUE J S, et al. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(8):6963–6974.
- [44] SZABLEWSKI, L. Glucose transporters in brain; in health and in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4):1307–1320.
- [45] CUSTODIO T F, PAULSEN P A, FRAIN K M, et al. Structural comparison of GLUT1 to GLUT3 reveal transport regulation mechanism in sugar porter family [J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(4):e202000858.
- [46] FOLEY K, BOGUSLAYSKEYS, KLIP A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4 [J]. *Biochemistry*, 2011, 50(15):3048–3061.
- [47] CHANG Y C, CHAN M H, YANG Y F, et al. Glucose transporter 4: insulin response mastermind, glycolysis catalyst and treatment direction for cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2023, 563:216179.
- [48] SONG A, MAO Y, WEI H. GLUT5: structure, functions, diseases and potential applications [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2023, 55(10):1519–1538.
- [49] NOMURA N, VERDON G, KANG H J, et al. Structure and mechanism of the mammalian fructose transporter GLUT5 [J]. *Nature*, 2015, 526(7573):397–401.
- [50] CHEN S Y, OLZOMER E M, BERETTA M, et al. Investigating the expression and function of the glucose transporter

- GLUT6 in obesity[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(17):9798.
- [51] LEE S S, KIM S, JIN M S. Cryo-EM structure of the human glucose transporter GLUT7 [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2024, 738: 150544.
- [52] MADUNIC I V, KARIN-KUJUNDZIC V, MADUNIC J, et al. Endometrial glucose transporters in health and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:703671.
- [53] MATSUSHITA D, TOYODA Y, LEE Y, et al. Structural basis of urate transport by glucose transporter 9 [J]. *Cell Rep*,2025, 44(4):115514.
- [54] JIANG C L, JEN W P, TSAO C Y, et al. Glucose transporter 10 modulates adipogenesis *via* an ascorbic acid-mediated pathway to protect mice against diet-induced metabolic dysregulation [J]. *Plos Genet*,2020,16(5):e1008823.
- [55] AUGUSTIN R. The protein family of glucose transport facilitators; it's not only about glucose after all [J]. *Iubmb Life*, 2010,62(5):315–333.
- [56] CURA A J, CARRUTHERS A. Role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism, and homeostasis [J]. *Compr Physiol*,2011,2(2):863–914.
- [57] SHAGHAGHI M A, ZHOUYAO H N, TU H, et al. The SLC2A14 gene, encoding the novel glucose/dehydroascorbate transporter GLUT14, is associated with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Clin Nutr*,2017,106(6):1508–1503.
- [58] BioRender. GLUTs associated with AD [EB/OL]. (2025–10–01) [2025–09–30]. <https://app.biorender.com/.jpg>.
- [59] LECLERC M, TREMBLAY C, BOURASSA P, et al. Lower GLUT1 and unchanged MCT1 in Alzheimer's disease cerebrovasculature [J]. *J Cerebr Blood F Met*,2024,44(8):1417–1432.
- [60] ARDANAZ C G, RAMIREZ M J, SOLAS M. Brain metabolic alterations in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(7):3785.
- [61] WEI J Y, LIU H, LI Y, et al. Melatonin protects against cocaine-induced blood-brain barrier dysfunction and cognitive impairment by regulating miR-320a-dependent GLUT1 expression [J]. *J Pineal Res*,2024,76(8):e70002.
- [62] PENG W X, TAN C H, MO L J, et al. Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism; health and diseases [J]. *Metabolism*,2021,123:154869.
- [63] SIMPSON I A, DWYER D, MALIDE D, et al. The facilitative glucose transporter GLUT3; 20 years of distinction [J]. *Am J Physiol-Endoc M*,2008,295(2):e242–e253.
- [64] POLIS B, SQUILLARIO M, GUREVICH V, et al. Effects of chronic arginase inhibition with norvaline on tau pathology and brain glucose metabolism in Alzheimer's disease mice [J]. *Neurochem Res*,2022,47(5):1255–1268.
- [65] RAUT S, BHALERO A, POWERS M, et al. Hypometabolism, Alzheimer's disease, and possible therapeutic targets; an overview [J]. *Cells*,2023,12(16):2019.
- [66] MCNAY E C, PEARSON-LEARY J. GluT4: a central player in hippocampal memory and brain insulin resistance [J]. *Exp Neurol*,2020,323:113076.
- [67] AMOLD S E, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH S L, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer's disease; concepts and conundrums [J]. *Nat Rev Neurol*,2018,14(3):168–181.
- [68] YONAMINE C Y, MICHALANI M L E, MOREIRA R J, et al. Glucose transport and utilization in the hippocampus: from neurophysiology to diabetes-related development of dementia [J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(22):16480.
- [69] LI J N, ZHOU Y, LIU L, et al. Effects of *Panax quinquefolius* L. *-Acorus Tatarinowii* on the morphological structure of hippocampal mitochondria and the expression of GLUT-4 protein in diabetic rats [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报)*,2022,39(5):547–555.
- [70] TEIXEIRA L C R, LUIZON M R, GOMES K B. Exploring the role of GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease; a review of preclinical and clinical evidence [J]. *Receptors*, 2025,4(1):2.
- [71] MATSUO S, HIASA M, OMOTE H. Functional characterization and tissue localization of the facilitative glucose transporter GLUT12 [J]. *J Biochem*,2020,168(6):611–620.
- [72] PURCELL S H, AERNI-FLESSNER L B, WILLCOCKSON A R, et al. Improved insulin sensitivity by GLUT12 overexpression in mice [J]. *Diabetes*,2011,60(5):1478–1482.

The role and expression of glucose transporters in the brain of Alzheimer's disease

CHU Siqu¹, XIA Mingyu^{1*}, WANG Xiaoliang^{2*}

(1. School of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Pharmacy Laboratory, Institute of Medicinal Chemistry, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive decline, for which no radical cure method currently exists. Growing evidence suggests that dysregulation of brain energy metabolism, particularly impaired glucose utilization, plays a key role in the early stages of AD. Glucose, the brain's primary energy substrate, depends on the glucose transporter (GLUT) family for its uptake and metabolism. This review systematically summarizes the structures, functions and alterations of GLUTs in AD, integrates recent research advances to elucidate their mechanistic involvement in disease pathogenesis, and evaluates their potential as therapeutic targets.

Key words: Alzheimer's disease; glucose transporters; glucose metabolism