© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

小胶质细胞代谢重编程在阿尔茨海默病中的作用研究进展*

慈晓乐[1] 吴珍珍[2] 全钰琳[1] 冷纪宏[1] 陈永君[2] 夏宇岑[2]**
[1]山东中医药大学中医学院，山东 济南 250355；[2] 山东中医药大学针灸研究院，山东 济南 250355

[摘 要] 阿尔茨海默病（AD）是一种以认知功能持续退化为主要特征的中枢神经系统退行性疾病，严重威胁全球老龄人口的健康。尽管 β 淀粉样蛋白沉积、tau 蛋白异常磷酸化等经典病理机制已被广泛研究，但近年来越来越多的证据表明，脑内固有免疫细胞——小胶质细胞的代谢重编程在 AD 的发生与进展中发挥着核心调控作用。小胶质细胞葡萄糖、脂质、氨基酸等代谢途径的紊乱，不仅驱动其促炎/抗炎表型的动态转化，还通过调控神经炎症、吞噬功能及细胞间信号网络，影响 AD 的病理级联反应。该文系统综述了小胶质细胞代谢重编程在 AD 发病中的作用，旨在为 AD 的精准防治提供新的理论靶点。

[关键词] 阿尔茨海默病；小胶质细胞；代谢重编程；神经炎症
doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.03.018

Microglial metabolic reprogramming in Alzheimer disease: emerging mechanisms and therapeutic perspectives

Ci Xiaole[1], Wu Zhenzhen[2], Quan Yulin[1], Leng Jihong[1], Chen Yongjun[2], Xia Yucen[2]**
[1]School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;
[2] Institute of Acupuncture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
** Corresponding author: Xia Yucen , email: xiayucen@sdutcm.edu.cn

[**Abstract**] Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system, chiefly marked by a progressive deterioration of cognitive function, significantly jeopardizing the health of the global aged population. Despite extensive research on classical pathological mechanisms like Aβ deposition and abnormal tau protein phosphorylation, recent evidence suggests that the metabolic reprogramming of microglia—innate immune cells in the brain plays a fundamental regulatory role in the onset and advancement of AD. The dysregulation of microglial metabolic pathways, encompassing glucose, lipid, and amino acid metabolism, not only facilitates the dynamic shift between pro-inflammatory and anti-inflammatory phenotypes but also significantly influences the pathological progression of AD by modulating neuroinflammation, phagocytic activity, and intercellular signaling networks. This review carefully examines the role of microglial metabolic reprogramming in the etiology of AD, with the objective of offering novel theoretical targets for precise prevention and therapy of the condition.

[**Key words**] Alzheimer disease; Microglia; Metabolic reprogramming; Neuroinflammation

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）是一种起病隐匿、进展缓慢的中枢神经系统退行性疾病，其核心特征为进行性认知功能障碍和记忆力衰退，严重威胁患者的生活质量与社会功能。据世界卫生组织统计，2021 年全球痴呆患者已经达 5 700 万例，其中 AD 约占 60%~70%[1]。随着人口老龄化加剧，预计到 2031 年，我国 AD 患病人数将较 2022 年增长 1.5 倍，AD 已成为亟须应对的重大公共卫生挑战[2]。AD 的发病机制极为复杂，传统研究多聚焦于 β-淀粉样蛋白（Beta-amyloid protein，Aβ）沉积、tau 蛋白异常磷酸化、突触损伤等病理过程[3]。然而，临床药物针对上述靶点的干预效果有限，提示我们需从新的角度深入理解 AD 的本质。近年来，越来越多的研究发现，小胶质细胞代谢紊乱介导的功能失衡，可能是驱动 AD 发生和进展的关键因素[4]。

小胶质细胞作为中枢神经系统（Central nervous system，CNS）的主要免疫细胞，承担着维持脑内稳态、清除病理产物和调控神经炎症等多重功能，其活化状态和功能转变不仅受经典免疫信号调节，更与葡萄糖、脂质、氨基酸等多种代谢途径密切相关[5]。小胶质细胞的代谢活动不仅为其能量供应和表型极化提供物质基础，还通过调控炎症反应、吞噬功能及细胞迁移等机制，深刻影

收稿日期：2025-09-02 修回日期：2025-10-13 录用日期：2025-10-13
*国家自然科学基金面上项目（82575229）；山东省自然科学基金面上项目（ZR2022MC111）；山东省大学生创新创业训练计划项目（s202410441004）
**通信作者：夏宇岑，电子邮箱 xiayucen@sdutcm.edu.cn

响AD的病理级联反应[6]。代谢失衡会导致小胶质细胞持续处于炎性激活状态，释放大量促炎因子，诱发慢性神经炎症，最终加重神经元损伤和认知障碍[7]。因此，靶向调控小胶质细胞的代谢状态，恢复其免疫稳态，已成为神经退行性疾病防治研究的新兴方向。

1 小胶质细胞的生物学特性与功能

1.1 小胶质细胞的起源与生理功能

小胶质细胞是CNS中最主要的固有免疫细胞，其起源可追溯至胚胎期卵黄囊的原始巨噬细胞。发育早期，这些前体细胞迁入脑组织，并在脑实质中长期定居，具有较强的自我更新能力，通过局部增殖维持群体稳定[8]。在生理状态下，小胶质细胞处于静息状态，呈现小体积胞体和高度分支的伪足结构，能够持续感知和监测脑内微环境的变化，在维持神经系统稳态中发挥重要作用。一方面，它们通过免疫监视、清除凋亡细胞和突触碎片，参与脑内病理产物的清除和组织修复；另一方面，小胶质细胞还通过调节神经发生、突触修剪和神经网络重塑，促进脑发育和突触可塑性[9]。此外，小胶质细胞与神经元、星形胶质细胞等其他脑细胞之间存在密切的信号交流，共同维持脑组织的健康与功能完整[10]。

1.2 小胶质细胞的激活与表型转化

当CNS受到损伤、感染或应激等刺激时，小胶质细胞能够迅速由静息态转变为活化状态，表现为形态结构变化、迁移能力增强以及炎性因子的分泌增加。活化后的小胶质细胞具有高度的可塑性，其表型和功能状态可发生极化。传统依据其功能和分泌谱，活化表型被分为促炎型（M1）和抗炎型（M2）[11]。M1型通常在脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）、干扰素-γ（Interferon gama，IFN-γ）等刺激下极化，分泌白细胞介素-1β（Interleukin 1β，IL-1β）、肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor α，TNF-α）、白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）等促炎因子，释放大量反应活性氧（Reactive oxygen species，ROS）和一氧化氮（Nitric oxide，NO），发挥免疫防御与病原清除作用，但若过度激活则可能导致神经元损伤和神经炎症；M2型则在白细胞介素-4（Interleukin-4，IL-4）、白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）等因子作用下分泌抗炎细胞因子和神经营养因子，促进病理产物清除、组织修复和再生，具有神经保护作用[12]。

随着单细胞组学和分子谱分析技术的发展，小胶质细胞表型远比M1/M2划分更加复杂和多样。在AD等神经退行性疾病背景下，出现了诸如疾病相关小胶质细胞（Disease-associated microglia，DAM）、神经退行性疾病相关小胶质细胞（Microglia in neurodegeneration，MGnD）、脂滴积累型小胶质细胞（Lipid-droplet-accumulating microglia，LDAM）等新亚型。DAM、MGnD表型通常在Aβ沉积或神经元凋亡等刺激下产生，表现为增强的病理产物吞噬能力和脂质代谢相关基因，如载脂蛋白E（Apolipoprotein E，ApoE）、髓系细胞触发受体2（Triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2）的高表达，在一定阶段内有助于清除Aβ，延缓病理进展[12]。LDAM则多见于衰老和慢性炎症环境中，特征为胞内大量脂滴（Lipid droplet，LD）沉积、ROS水平升高、吞噬功能受损及促炎因子分泌过度，加剧了神经炎症反应和病理损伤[13]。这些发现表明，小胶质细胞的功能和表型可根据微环境及代谢状态而动态变化，其在CNS疾病进展中的作用呈现复杂的双向调控特性。

1.3 小胶质细胞活化表型与AD病理进程的联系

小胶质细胞在AD的发病及进展过程中扮演着至关重要的双重角色：在疾病早期，保护性活化表型的小胶质细胞有助于清除Aβ，延缓病理产物的沉积和神经损伤；随着疾病进展，持续的Aβ积聚以及慢性炎症刺激逐渐引发小胶质细胞功能失衡，其表型由保护性向促炎性转化，表现为吞噬功能减弱、促炎因子和趋化因子高表达，进一步诱发并维持慢性神经炎症状态，损伤突触结构，加剧AD病理进程[14]。

在AD模型中，促炎型DAM表现出Tlr2、Ptgs2、Il12b、Il1b等促炎基因的高表达，表面分子CD44及钾通道Kv1.3活化增强，伴随NF-κB、STAT1、RelA等转录因子通路异常激活，与AD病理严重程度呈正相关；而抗炎型DAM则以高表达Igf1、ApoE、Myo1e等基因为特征，同时激活LXRα/β与Atf1等代谢调控因子，增强Aβ的清除能力，发挥神经保护作用[15]。此外，LDAM表型的出现则提示小胶质细胞由于LD沉积等因素，转而促进神经结构和功能的进一步恶化[13]。值得注意的是，小胶质细胞的功能并非孤立存在，其与星形胶质细胞、神经元以及脑血管系统存在复杂的信号交互。小胶质细胞与星形胶质细胞的异常活化均会导致促炎因子如TNF-α、IL-1β等持续释放，损伤神经元结构与功能、破坏突触可塑性、削弱血脑屏障功能，从而共同加速AD进程[16]。

2 小胶质细胞的代谢重编程与AD发病机制

2.1 代谢重编程的概念与意义

大脑虽仅占人体总质量的2%，却消耗了约20%的全身能量，葡萄糖代谢贡献了超过95%的ATP生成，是大脑能量代谢的主要形式[17]。小胶质细胞作为脑内主要免疫细胞，其代谢状态不仅决定基础功能，更是其表型极化和免疫应答的核心驱动力[5]。单细胞转录组学研究发现，小胶质细胞在静息与激活、健康与病理状态之间，其代谢模式会发生显著转变，这一过程称为代谢重编程（Metabolic reprogramming）[18]。

在静息状态下，小胶质细胞主要依赖线粒体

氧化磷酸化（Oxidative phosphorylation，OXPHOS）产生能量，维持免疫监视和稳态功能；而在炎症刺激或 AD 病理环境中，其代谢方式向以有氧糖酵解为主的模式转变，快速提供能量以支持促炎反应和细胞活化[19]。这一代谢转向伴随一系列代谢产物与关键酶的变化，如葡萄糖摄取增加、乳酸与琥珀酸等中间产物积累，以及己糖激酶（Hexokinase，HK）、磷酸果糖激酶（Phosphofructokinase，PFK）和丙酮酸激酶 M2（Pyruvate kinase M2，PKM2）等糖酵解关键酶的表达上调[20]。代谢重编程不仅为小胶质细胞的功能转化提供能量基础，还通过调控表观遗传、炎性因子合成及细胞迁移等机制影响其免疫效应[21]。因此，理解小胶质细胞的代谢重编程机制，对于揭示其在 AD 中的功能失衡及开发代谢靶向干预策略具有重要意义。

2.2 主要代谢途径的代谢重编程及其在 AD 中的作用

2.2.1 葡萄糖代谢重编程 在生理状态下，小胶质细胞以葡萄糖为主要能量来源，通过糖酵解和线粒体 OXPHOS 产生 ATP[19]。AD 病理环境下，小胶质细胞表现为糖酵解增强和线粒体功能障碍并存，葡萄糖转运蛋白（Glucose transporter，GLUT）的 GLUT1、GLUT4 表达上调，糖酵解关键酶 HK、PFK、PKM2 活性增强，乳酸等代谢产物积累[19]。这种代谢转向虽可快速提供能量，但长期高糖酵解状态会加剧局部酸性环境和神经炎症，削弱其对 Aβ 的清除能力。更为关键的是，由高糖酵解引发的持续炎症状态，会反过来作用于糖酵解与 OXPHOS 过程，使其严重损伤，形成恶性循环，进一步推动 AD 进展[22]。

利用氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（Fluorodeoxyglucose positron emission tomography，FDG-PET）技术发现，在早期 5×FAD 小鼠海马中小胶质细胞葡萄糖摄取增加；随着疾病进展，虽然高表达 GLUT4 的小胶质细胞亚群比例上升，但是糖酵解和 OXPHOS 功能均出现缺陷，提示摄糖量增加，但代谢利用率下降[23]。此外，5×FAD 小鼠存在糖酵解/组蛋白 H4 赖氨酸 12 乳酰化（Histone 4 lysine 12 lactylation，H4K12la）/PKM2 正反馈回路，加剧了小胶质细胞活化和功能障碍，提示抑制该回路可能会成为治疗 AD 的潜在策略[24]。

2.2.2 脂质代谢重编程 脂质代谢在小胶质细胞激活及其功能转变中同样关键。AD 进程中，Aβ 沉积诱导小胶质细胞形成大量 LD，LD 负荷过重的小胶质细胞吞噬 Aβ 能力下降，炎症反应增强[25]。AD 患者脑组织中可见甘油三酯积聚、LD 堆积及脂质清除障碍，这不仅削弱了小胶质细胞的清除功能，还诱发脂毒性反应，促使其向 LDAM 表型转化[26]。体内外实验均显示，异常分泌的病理性 tau 蛋白可促进磷脂和鞘脂合成，加剧小胶质细胞中 LD 的累积[27]。有研究指出，降低脑巨噬细胞的 LD 含量，可显著提升其吞噬与胞吐功能，减少 Aβ 沉积[28]。此外，AD 模型小鼠的促炎小胶质细胞表现出脂肪酸氧化（Fatty acid oxidation，FAO）活性降低，糖酵解活性增强的代谢特征，而增强脂质代谢有助于恢复小胶质细胞的保护性功能，如吞噬活性提升、相关基因，ApoE、TREM2、脂蛋白脂肪酶（Lipoprotein lipase，LPL）表达上调[29]。TREM2 突变小鼠模型的研究进一步证实脂质代谢异常与小胶质细胞功能障碍的直接关联[30]。

此外，AD 与糖尿病、高脂血症等代谢紊乱密切相关。高脂饮食（High-fat diet，HFD）可诱导海马小胶质细胞激活，诱导认知障碍及能量代谢失衡，并加速 Aβ 沉积及 tau 蛋白高磷酸化[31]。长期 HFD 暴露还可导致小鼠神经行为改变、海马神经元重塑及小胶质细胞脂质积累增加[32]。在 5×FAD 小鼠中，HFD 引起的代谢紊乱表现得更为显著，包括血脂升高、糖耐量受损、海马中 Aβ 负荷加重及炎性信号激活增强[33]。HFD 可通过诱发胰岛素抵抗和高胰岛素血症，促使小胶质细胞增殖、促炎型转化及炎性因子释放，同时抑制 GLUT4 介导的葡萄糖摄取，导致能量供应不足与线粒体裂变增加[34]。

2.2.3 线粒体代谢与氧化应激重编程 小胶质细胞代谢重塑通常伴随线粒体功能障碍，表现为线粒体数量减少、膜电位下降及 ROS 生成增加，线粒体氧化应激不仅削弱了小胶质细胞的神经保护能力，还可诱发神经炎症反应，加剧神经元损伤。研究显示，纳米酶（Cu2-xSe-TPP NPs）可以有效清除小胶质细胞线粒体中的 ROS，缓解线粒体氧化应激；同时还能调节小胶质细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型极化，促进其对 Aβ 吞噬作用，进而重塑 AD 炎症环境[35]。在健康衰老过程中，线粒体自噬能力呈现显著增强的特征[36]。AD 模型中，线粒体自噬能力下降，损伤的线粒体难以及时清除，导致能量代谢障碍和炎症持续。通过增强线粒体自噬，有望恢复小胶质细胞功能，减缓 AD 病理进展[37]。

线粒体自噬和神经炎症间存在双向作用机制：线粒体氧化应激可诱导自噬发生，而增强线粒体自噬则能通过清除受损线粒体，进而逆转 AD 背景下的神经炎症[38]。以 5×FAD 小鼠模型为例，其表现出线粒体自噬紊乱和线粒体功能障碍，具体体现为电子传递链蛋白及 ATP 水平下降，同时伴有溶酶体相关膜蛋白 1（Lysosome-associated membrane protein 1，lamp1）与线粒体外膜转位酶 20（Translocase of outer mitochondrial membrane 20，TOMM20）的异常共定位现象[39]。针对线粒体自噬靶向药物 ALT001 的研究显示，该药物可有效减少 HSV1 病毒引发的神经炎症，恢复小胶质细胞对 Aβ 的吞噬作用，并通过触发小胶质细胞线粒体自

噬过程，逆转HSV1病毒导致的小胶质细胞形态学与分子层面的异常改变[40]。

2.2.4 氨基酸代谢重编程 氨基酸代谢（如谷氨酰胺循环、精氨酸代谢）在调控小胶质细胞炎症反应中同样发挥重要作用。针对特定氨基酸代谢酶或转运体的干预可显著改变小胶质细胞的基因表达模式及炎症谱系[41]。在葡萄糖或酮体缺乏的情况下，小胶质细胞可通过谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为谷氨酸，后者进一步经谷氨酸脱氢酶生成α-酮戊二酸，进入三羧酸循环（Tricarboxylic acid cycle，TCA）为细胞提供能量；而在炎症状态下，谷氨酰胺衍生的谷氨酸会直接被分泌至细胞外，引发兴奋性毒性[5]。谷氨酰胺拮抗剂（JHU-083）可以抑制LPS介导的小胶质细胞谷氨酰胺酶活性，进而减少NO释放及促炎因子产生[42]。在AD病理环境中，核苷酸结合寡聚化结构域富含亮氨酸重复序列的受体家族含pyrin结构域的蛋白3（Nucleotide-binding oligomeric domain leucine-rich repeat- containing receptors family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）炎性小体的激活伴随以谷氨酰胺代谢为主的代谢重编程，抑制谷氨酰胺酶可能通过调节腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1（AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin C1，AMPK/mTORC1）信号通路，增加APP/PS1小鼠的线粒体自噬，并减少细胞内ROS产生，从而抑制NLRP3炎性小体活性[43]。抑制NLRP3炎性小体水平可以提高谷氨酰胺利用率及α-酮戊二酸水平，促进小胶质细胞Slc1a3基因表达，增强线粒体功能与代谢活性，进而提升对Aβ的吞噬能力[41]。

精氨酸酶可催化精氨酸分解产生鸟氨酸，鸟氨酸需进一步经鸟氨酸脱羧酶（Ornithine decarboxylase，ODC）催化生成多胺。Aβ可能通过破坏小胶质细胞中ODC与ODC特异性抗酶（Ornithine decarboxylase antizyme，ODC-AZ）的平衡，促使小胶质细胞向促炎M1型活化[44]。精氨酸酶1不足会加剧Aβ沉积，减少mTORC1信号传导及自噬靶点复合物，损害体外小胶质细胞的吞噬功能[45]。但另有研究表明，精氨酸酶抑制剂（L-正缬氨酸）能够减轻3×Tg小鼠Aβ负荷，降低小胶质细胞密度，并促使激活状态小胶质细胞向抗炎状态转化[46]。

2.3 代谢调控相关分子与信号通路

小胶质细胞的代谢状态与其免疫功能密切相关，代谢与功能之间的动态轴线在稳态、激活态及免疫耐受状态间不断重塑，这一过程受多种关键转录因子、代谢酶、转运蛋白以及信号通路的精准调控[19]。它们不仅维持小胶质细胞在生理状态下的基本功能，同时也在AD等神经退行性疾病中参与促炎或抗炎表型的转化，是调控小胶质细胞代谢功能与免疫应答之间平衡的关键媒介。

2.3.1 TREM2 TREM2是一种选择性表达于髓系细胞表面的单通道跨膜受体，是DAM表型诱导的关键调控因子，调节小胶质细胞的生存、迁移、吞噬、代谢等功能，是小胶质细胞与胞外微环境联系的桥梁[47]。TREM2的遗传变异会显著增加AD的发病风险，而在疾病早期阶段增强可产生神经保护作用[48]。此外，TREM2缺失会促进Aβ周围小胶质细胞的异常激活，并加重Aβ介导的tau蛋白病理改变[49]。

TREM2对小胶质细胞的葡萄糖和脂质代谢均发挥重要调节作用。代谢层面，通过FDG-PET可以观察到：在Aβ纤维化初期，TREM2激活的小胶质细胞摄取葡萄糖增加，这可能与激活状态下小胶质细胞因免疫应答而消耗大量葡萄糖有关[50]。机制研究表明，TREM2通过其下游接头蛋白DNAX活化蛋白12（DNAX-activating protein of 12 kDa，DAP12）激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）通路，调控转录因子叉头框蛋白O3a（Forkhead box O3a，FoxO3a）的核定位，从而调节小胶质细胞在M1/M2极化间的动态切换与抗炎功能[51]。脂质代谢方面，TREM2调控胆固醇、磷脂及髓鞘成分代谢，从而促进小胶质细胞向DAM表型转化[52]。尽管TREM2缺陷小胶质细胞仍具吞噬能力，但其处理髓鞘胆固醇的能力下降，导致胆固醇酯在细胞内异常积聚[30]。代谢组学与转录组学联合分析结果表明，TREM2可能通过调控LPL表达，影响脂质与鞘脂代谢，从而参与AD病理调控[53]。此外，小胶质细胞TREM2缺失可削弱神经元的线粒体功能，如线粒体质量下降、结构缩短等，表明其对神经元代谢稳态具有支持作用[54]。

2.3.2 ApoE ApoE是CNS中主要的载脂蛋白，广泛参与胆固醇及多种脂质的代谢[55]。在脑内ApoE主要由神经胶质细胞，特别是星形胶质细胞与活化的小胶质细胞分泌[56]。ApoE在调节小胶质细胞功能、清除吞噬Aβ和tau蛋白以及调控神经炎症等方面发挥关键作用[55]。ApoE包含ε2、ε3和ε4共3种主要等位基因，其中ε4（ApoE4）是AD最重要的遗传易感因素[57]。ApoE4可扰乱小胶质细胞脂质稳态，导致LD积累，激发神经炎症，进而加重Aβ与tau蛋白的病理表现[58]。体外实验证实，与ApoE3原代小胶质细胞相比，ApoE4原代小胶质细胞炎症相关基因及其基础表达与分泌水平均显著升高；在性别特异性培养中，ApoE4雌性原代小胶质细胞IL-1β、TNF-α、IL-6和诱导型一氧化氮合酶（Inducible nitric oxide synthase，iNOS）等炎性因子基础表达水平较ApoE4雄性高2～3倍[59]。

在代谢层面，LD的过度积聚会削弱小胶质细胞的吞噬与清除功能，影响其与神经元的相互作用。AD脑组织中LDAM广泛存在，尤其在

ApoE4/4 个体中显现富集状态[26]。即使在缺乏外源性刺激的条件下，ApoE4 小胶质细胞内富含甘油三酯的 LD 亦显著增加，而抑制甘油三酯生物合成可有效减弱疾病相关的转录状态，具体表现为 IL-1β、TNF-α、IL-6、iNOS 等促炎蛋白的转录下调，核因子 κB（Nuclear factor kappa B，NF-κB）p65 核转位减少，同时上调 CX3C 趋化因子受体 1（CX3C chemokine receptor 1，CX3CR1）等稳态相关蛋白表达[60]。ApoE 与肥胖状态间的相互作用也影响 AD 的进程，研究显示，HFD 饮食可显著增加 APP/E4 小鼠脑内 Aβ 斑块数量，而在 APP/E3 小鼠中该变化无明显差异[61]。然而也有研究发现，西方饮食可显著加重 E3 FAD 小鼠 Aβ 病理，而 E4 FAD 小鼠则表现出一定程度的代谢适应性和病理抵抗性[62]。此外，ApoE4 还可激活小胶质细胞中的 NLRP3 炎性小体，诱导 NF-κB 信号通路及线粒体自噬障碍，形成“代谢–炎症”恶性循环[63]。转录组测序分析结果发现，ApoE4 小胶质细胞呈现出缺氧诱导因子 1α（Hypoxia-inducible factor 1 alpha，HIF-1α）过表达、TCA 受损、糖酵解增强等异常代谢特征[64]。

2.3.3 TREM2-ApoE 轴 TREM2-ApoE 轴协同调控小胶质细胞的代谢表型与 Aβ 清除。TREM2 缺失会削弱 ApoE4 处理下小胶质细胞对 Aβ 的摄取能力，而 ApoE3 处理则可通过促进小胶质细胞向 Aβ 病灶的迁移，加快对 Aβ 的吞噬清除[65]。机制研究表明，小胶质细胞中 ApoE 的表达受 TREM2 信号调控，在 APP/E4 模型中 TREM2 缺失可显著下调 ApoE mRNA 水平[66]。也有研究认为，ApoE4 诱导的 tau 蛋白相关神经退行性变可在 TREM2 缺失背景下独立发生，提示两者在某些病理机制中可能存在互相独立的效应[67]。TREM2-ApoE 轴还被认为是小胶质细胞由稳态向病理性 MGnD 表型转变的关键轴线，抑制该通路可能有助于恢复其稳态功能[68]。然而，目前关于 TREM2 是否为 ApoE4 效应的必要条件仍有争议，仍需进一步探索其分子机制与依赖关系。

2.3.4 mTOR mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，作为感应细胞营养、能量状态及应激信号的关键整合枢纽，在调控细胞生长、代谢、增殖与存活中发挥核心作用[69]。mTOR 通过两种不同复合物发挥作用：mTORC1 调控糖酵解、脂质合成、蛋白质合成和自噬；mTORC2 主要参与细胞骨架重塑和存活信号[70]。在 AD 的研究中，抑制 mTOR 可有效缓解 Aβ 沉积、tau 蛋白缠结并增强自噬功能，从而改善认知障碍[71]。这一作用可能与 mTOR 对细胞代谢的广泛调控密切相关。研究表明，mTOR 抑制剂雷帕霉素可纠正 ApoE4 FAD 模型小鼠的脂质代谢异常，并减缓表达 ApoE3 模型鼠的葡萄糖代谢速率，提示其对代谢稳态具有双向调节作用[72]。此外，Aβ 暴露可诱导小胶质细胞发生依赖于 mTOR-HIF-1α 通路的代谢重编程，由 OXPHOS 向有氧糖酵解转变，造成能量代谢障碍并触发炎症反应[22]。通过干预该通路可显著改善小胶质细胞代谢状态，阻断其向促炎性 M1 表型极化，并促进向抗炎性 M2 表型转化，从而减少炎性因子及趋化因子的产生，发挥神经保护效应[73]。另有研究表明，在香烟烟雾诱导下，AD 转基因小鼠 H4K12la 水平升高触发 NLRP3 转录激活，使 mTOR 介导的小胶质细胞自噬功能障碍，进而促进小胶质细胞激活和 Aβ 斑块积累[74]。小檗碱靶向抑制 mTOR 信号传导，可以促进小胶质细胞从促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化并恢复 AD 中的自噬通量[75]。

2.3.5 PI3K/Akt PI3K/Akt 信号通路是一条经典的神经保护性通路，在细胞代谢、增殖及凋亡调控中有重要作用[76]。在小胶质细胞中，PI3K/Akt 通路调节糖酵解过程是维持其能量供应与炎症反应平衡的关键机制之一[19]。PI3K/Akt 通路的激活可缓解 Aβ 诱导的细胞凋亡和氧化应激，减少神经炎症，具有明显的神经保护潜能[77]。此外，该通路也是胰岛素信号传导的核心部分：胰岛素与细胞膜上的胰岛素受体结合后激活 PI3K/Akt，有助于调节 CNS 的葡萄糖及脂质代谢[78]。重要的是，小胶质细胞的炎症状态可影响胰岛素敏感性，这反过来又会促进 $A\beta_{42}$ 的产生与 tau 蛋白的异常磷酸化，损伤线粒体功能，进一步削弱认知与记忆能力[79]。PI3K/Akt 信号通过调控 mTOR/HIF-1α 通路参与巨噬细胞 M1 极化与糖酵解重编程，在 LPS 等刺激下诱导促炎表型的形成，对炎症反应与能量代谢间的交叉调控具有重要意义[80]。

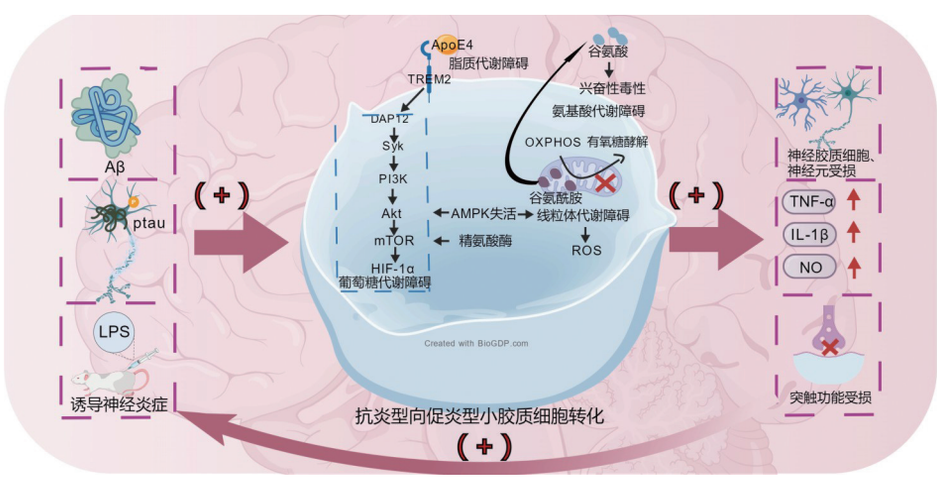
2.3.6 AMPK AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，作为细胞内能量感应器，在维持能量稳态、调控葡萄糖和脂质代谢中发挥核心作用。AMPK 由 α（催化亚基）、β 与 γ 亚基组成，其中 AMPKα1 亚型与 CNS 中的神经炎症密切相关[81]。在能量供给不足时，AMPK 被活化，进而抑制 ATP 消耗过程、激活 ATP 生成通路，如脂肪酸氧化与糖酵解，以维持细胞能量平衡。此外，AMPK 还可促进自噬、维持线粒体质量控制、缓解氧化应激并改善胰岛素敏感性[82]。在 AD 模型中，AMPK 被证实可通过调控 β-分泌酶、沉默信息调节因子 1（Sirtuin 1，SIRT1）和蛋白磷酸酶 2A（Protein phosphatase 2A，PP2A），减少 Aβ 沉积和 tau 蛋白的异常磷酸化，同时通过调节 GLUT4 及游离脂肪酸代谢，缓解胰岛素抵抗[83]。

小胶质细胞中 AMPK 表达水平较高，且在 LPS/$A\beta_{42}$ 诱导的炎症反应中扮演关键角色。研究发现，脾酪氨酸激酶（Spleen tyrosine kinase，Syk）-AMPK 通路在小胶质细胞中被激活后，可导致 AMPK 失活，同时促进下游 Akt 信号传导，诱导线粒体裂变并活化 NLRP3 炎性小体，释放 IL-1β

等促炎因子，形成以线粒体应激为基础的免疫代谢异常，干预该通路不仅能抑制炎性小体活性、减少炎性因子分泌，还可改善小胶质细胞的线粒体稳态与代谢功能[84]。此外，AMPK 激活剂（如 DW14006）可增强小胶质细胞的吞噬功能、促进其向抗炎表型极化，从而减少 Aβ 斑块沉积、改善免疫微环境[85]。此外，神经元 AMPK 介导的脂质代谢活动亦可通过“神经元-小胶质细胞串扰”影响小胶质细胞功能。在 tau 蛋白病中，神经元可将过量脂质转移至小胶质细胞，导致其形成 LDAM 表型并触发炎症反应。而神经元 AMPK 可通过抑制脂肪生成与增强脂质吞噬能力，降低小胶质细胞的脂质负荷，从而减缓其促炎表型的形成[86]。

2.4　小胶质细胞代谢紊乱直接促进 AD 病理进展

小胶质细胞的代谢紊乱会驱动其由“抗炎型”向“促炎型”功能状态转化，长期处于促炎激活状态。这种代谢驱动下的功能重塑不仅削弱其对病理产物的清除能力，还通过多重机制加速 AD 的病理进展，主要表现在以下几个方面：①持续释放炎性因子，代谢异常状态下，小胶质细胞持续释放促炎因子，如 IL-1β、TNF-α 和 NO，引发神经元损伤，破坏突触功能，加剧神经退行性改变；②降低 Aβ 清除能力，代谢障碍会削弱小胶质细胞的吞噬功能，导致其对 Aβ 的清除效率下降，使 Aβ 在脑内聚积，形成斑块，进而激活更多炎症反应，形成正反馈循环；③促进 tau 蛋白进展，在促炎环境中，小胶质细胞分泌的炎症介质可增强 tau 蛋白的胞内异常磷酸化和聚集，加速神经原纤维缠结（Neurofibrillary tangles，NFTs）的形成，推动神经退行性变化；④破坏脑内代谢稳态与细胞互作，代谢活化的小胶质细胞不仅影响其自身功能，还可通过释放信号分子干扰星形胶质细胞和神经元的代谢特征，破坏胞间代谢协同，扰乱突触可塑性与神经环路的稳态，从而形成“代谢失衡-炎症-神经功能障碍”的恶性循环，见图 1。



注：此图片由 BioGDP. com 生成[87]。

图 1　小胶质细胞“代谢失衡-炎症-神经功能障碍”示意图

Fig. 1　Schematic diagram of microglial “metabolic imbalance-inflammation-neurofunctional impairment”

3　展望

小胶质细胞代谢紊乱与神经炎症的交互作用已被确认为 AD 病理级联反应的重要环节，但目前研究仍存在诸多局限：①小胶质细胞各代谢通路之间的协调作用，不同 AD 病程阶段小胶质细胞代谢重编程动态特征尚未完全阐明；②研究多围绕动物模型和体外细胞实验展开，缺乏人体样本的代谢特征验证；③针对代谢靶点的干预药物在临床试验中，并未表现出明确的改善认知障碍的效果，且其安全性与长期疗效需要进一步评估。

未来研究应聚焦以下几个方向：①结合单细胞组学、空间转录组学、代谢流分析等前沿技术，解析小胶质细胞代谢重编程的精细机制及其动态过程；②开展多中心、随机对照的临床试验，通过 FDG-PET 等影像技术结合脑脊液（或血液）代谢标志物，验证小胶质细胞代谢紊乱对人体 AD 病理进展的关联性；③针对代谢靶点研发特异性药物，实现个体化干预，提高治疗精确度。

参考文献

[1] World Health Organization (WHO). Dementia: fact sheet[EB/OL]. (2025-03-31). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia.

[2] Hao G Z, Zhang B Y, Sun L L, et al. Analysis on trend and prediction of mortality of Alzheimer's disease in elderly population in China, 1990-2021[J]. Dis Surveillance, 2025, 40(7): 943-948.

[3] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83-120.

[4] Li Q, Jia C, Wu H, et al. Nao Tan Qing ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating glycolipid metabolism and neuroinflammation: a network pharmacology analysis and biological validation[J]. Pharmacol Res, 2022, 185: 106489.

[5] Lepiarz-Raba I, Gbadamosi I, Florea R, et al. Metabolic regulation of microglial phagocytosis: implications for Alzheimer's disease therapeutics[J]. Transl Neurodegener, 2023, 12(1): 48.

[6] Bielanin J P, Sun D. Significance of microglial energy metabolism in maintaining brain homeostasis[J]. Transl Stroke Res, 2023, 14(4): 435-437.

[7] Afridi R, Rahman M H, Suk K. Implications of glial metabolic dysregulation in the pathophysiology of neurodegenerative diseases[J]. Neurobiol Dis, 2022, 174: 105874.

[8] Eyo U B, Wu L J. Microglia: lifelong patrolling immune cells of the brain[J]. Prog Neurobiol, 2019, 179: 101614.

[9] Nebeling F C, Poll S, Justus L C, et al. Microglial motility is modulated by neuronal activity and correlates with dendritic spine plasticity in the hippocampus of awake mice[J]. eLife, 2023, 12: e83176.

[10] Faust T E, Lee Y H, O'Connor C D, et al. Microglia-astrocyte crosstalk regulates synapse remodeling via Wnt signaling[J]. Cell, 2025, 188(19): 5212-5230. e21.

[11] Xie L, Liu Y, Zhang N, et al. Electroacupuncture improves M2 microglia polarization and glia anti-inflammation of hippocampus in Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 689629.

[12] Shi Y, Holtzman D M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 759-772.

[13] Marschallinger J, Iram T, Zardeneta M, et al. Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(2): 194-208.

[14] Sun Z, Zhang X, So K F, et al. Targeting microglia in Alzheimer's disease: pathogenesis and potential therapeutic strategies[J]. Biomolecules, 2024, 14(7): 833.

[15] Rangaraju S, Dammer E B, Ali Raza S, et al. Identification and therapeutic modulation of a pro-inflammatory subset of disease-associated-microglia in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2018, 13(1): 24.

[16] Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 206.

[17] Magistretti P J, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(4): 235-249.

[18] Chausse B, Kakimoto P A, Kann O. Microglia and lipids: how metabolism controls brain innate immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 112: 137-144.

[19] Huang Q, Wang Y, Chen S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: insights from neuroinflammation[J]. Aging Dis, 2024, 15(3): 1155-1175.

[20] Chen H, Zeng Y, Wang D, et al. Neuroinflammation of microglial regulation in Alzheimer's disease: therapeutic approaches[J]. Molecules, 2024, 29(7): 1478.

[21] Codocedo J F, Mera-Reina C, Bor-Chian Lin P, et al. Therapeutic targeting of immunometabolism reveals a critical reliance on hexokinase 2 dosage for microglial activation and Alzheimer's progression[J]. Cell Rep, 2024, 43(7): 114488.

[22] Baik S H, Kang S, Lee W, et al. A breakdown in metabolic reprogramming causes microglia dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Cell Metab, 2019, 30(3): 493-507. e6.

[23] Choi H, Choi Y, Lee E J, et al. Hippocampal glucose uptake as a surrogate of metabolic change of microglia in Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 190.

[24] 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 Metab, 2022, 34(4): 634-648. e6.

[25] Prakash P, Manchanda P, Paouri E, et al. Amyloid β induces lipid droplet-mediated microglial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. bioRxiv, 2024. DOI:10.1101/2023.06.04.543525.

[26] Haney M S, Pálovics R, Munson C N, et al. APOE4/4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia[J]. Nature, 2024, 628(8006): 154-161.

[27] Olešová D, Dobešová D, Majerová P, et al. Changes in lipid metabolism track with the progression of neurofibrillary pathology in tauopathies[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 78.

[28] Wu X, Miller J A, Lee B T K, et al. Reducing microglial lipid load enhances β amyloid phagocytosis in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Sci Adv, 2025, 11(6): eadq6038.

[29] Loving B A, Bruce K D. Lipid and lipoprotein metabolism in microglia[J]. Front Physiol, 2020, 11: 393.

[30] Nugent A A, Lin K, van Lengerich B, et al. TREM2 regulates microglial cholesterol metabolism upon chronic phagocytic challenge[J]. Neuron, 2020, 105(5): 837-854. e9.

[31] Liang Z, Gong X, Zhao Y, et al. Long-term high-fat diet consumption aggravates β-amyloid deposition and tau pathology accompanied by microglial activation in an Alzheimer's disease model[J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(7): e2300669.

[32] Zhuang H, Yao X, Li H, et al. Long-term high-fat diet consumption by mice throughout adulthood induces neurobehavioral alterations and hippocampal neuronal remodeling accompanied by augmented microglial lipid accumulation[J]. Brain Behav Immun, 2022, 100: 155-171.

[33] Reilly A M, Tsai A P, Lin P B, et al. Metabolic defects caused by high-fat diet modify disease risk through inflammatory and amyloidogenic pathways in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2977.

[34] Yang X, Xu Y, Gao W, et al. Hyperinsulinemia-induced microglial mitochondrial dynamic and metabolic alterations lead to neuroinflammation in vivo and in vitro [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1036872.

[35] Wang L, Yuan X, Cai Q, et al. Mitochondria-targeting Cu(2-x)Se-TPP with dual enzyme activity alleviates Alzheimer's disease by modulating oxidative stress [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 245: 114244.

[36] Rappe A, Vihinen H A, Suomi F, et al. Longitudinal autophagy profiling of the mammalian brain reveals sustained mitophagy throughout healthy aging [J]. EMBO J, 2024, 43(23): 6199-6231.

[37] John A, Reddy P H. Synaptic basis of Alzheimer's disease: focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria [J]. Ageing Res Rev, 2021, 65: 101208.

[38] Eshraghi M, Adlimoghaddam A, Mahmoodzadeh A, et al. Alzheimer's disease pathogenesis: role of autophagy and mitophagy focusing in microglia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3330.

[39] Chen C, Yang C, Wang J, et al. Melatonin ameliorates cognitive deficits through improving mitophagy in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Pineal Res, 2021, 71(4): e12774.

[40] Oh S J, Kim Y Y, Ma R, et al. Pharmacological targeting of mitophagy via ALT001 improves herpes simplex virus 1 (HSV1)-mediated microglial inflammation and promotes amyloid β phagocytosis by restricting HSV1 infection [J]. Theranostics, 2025, 15(11): 4890-4908.

[41] McManus R M, Komes M P, Griep A, et al. NLRP3-mediated glutaminolysis controls microglial phagocytosis to promote Alzheimer's disease progression [J]. Immunity, 2025, 58(2): 326-343. e11.

[42] Hollinger K R, Zhu X, Khoury E S, et al. Glutamine antagonist JHU-083 normalizes aberrant hippocampal glutaminase activity and improves cognition in APOE4 mice [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(1): 437-447.

[43] Zhang Z, Li M, Li X, et al. Glutamine metabolism modulates microglial NLRP3 inflammasome activity through mitophagy in Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 261.

[44] Cheng Y W, Chang C C, Chang T S, et al. Aβ stimulates microglial activation through antizyme-dependent downregulation of ornithine decarboxylase [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 9733-9745.

[45] Ma C, Hunt J B, Selenica M B, et al. Arginase 1 insufficiency precipitates amyloid-β deposition and hastens behavioral impairment in a mouse model of amyloidosis [J]. Front Immunol, 2021, 11: 582998.

[46] Polis B, Srikanth K D, Elliott E, et al. L-norvaline reverses cognitive decline and synaptic loss in a murine model of Alzheimer's disease [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(4): 1036-1054.

[47] Zhao Y, Guo Q, Tian J, et al. TREM2 bridges microglia and extracellular microenvironment: mechanistic landscape and therapeutical prospects on Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2025, 103: 102596.

[48] Zhao N, Qiao W, Li F, et al. Elevating microglia TREM2 reduces amyloid seeding and suppresses disease-associated microglia [J]. J Exp Med, 2022, 219(12): e20212479.

[49] Jain N, Lewis C A, Ulrich J D, et al. Chronic TREM2 activation exacerbates Aβ-associated tau seeding and spreading [J]. J Exp Med, 2023, 220(1): e20220654.

[50] Biel D, Suárez-Calvet M, Hager P, et al. sTREM2 is associated with amyloid-related p-tau increases and glucose hypermetabolism in Alzheimer's disease [J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(2): e16987.

[51] Wang Y, Lin Y, Wang L, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice [J]. Aging, 2020, 12(20): 20862-20879.

[52] Li R Y, Qin Q, Yang H C, et al. TREM2 in the pathogenesis of AD: a lipid metabolism regulator and potential metabolic therapeutic target [J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1): 40.

[53] Wang M, Wei T, Yu C, et al. Integrative metabolomics and whole transcriptome sequencing reveal role for TREM2 in metabolism homeostasis in Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 4188-4202.

[54] Tagliatti E, Desiato G, Mancinelli S, et al. Trem2 expression in microglia is required to maintain normal neuronal bioenergetics during development [J]. Immunity, 2024, 57(1): 86-105. e9.

[55] Parhizkar S, Holtzman D M. APOE mediated neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. Semin Immunol, 2022, 59: 101594.

[56] Wang C, Xiong M, Gratuze M, et al. Selective removal of astrocytic APOE4 strongly protects against tau-mediated neurodegeneration and decreases synaptic phagocytosis by microglia [J]. Neuron, 2021, 109(10): 1657-1674. e7.

[57] Li J Y, Liu T, Meng S X. Research progress on the mechanisms of apolipoprotein E in Alzheimer's disease [J]. Int J Geriatr, 2025, 46(1): 91-95.

[58] Li Y, Macyczko J R, Liu C C, et al. ApoE4 reduction: an emerging and promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2022, 115: 20-28.

[59] Mhatre-Winters I, Eid A, Han Y, et al. Sex and APOE genotype alter the basal and induced inflammatory states of primary microglia from APOE targeted replacement mice [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9829.

[60] Stephenson R A, Johnson K R, Cheng L, et al. Triglyceride metabolism controls inflammation and APOE4 -associated disease states in microglia [J]. bioRxiv: The Preprint

Server for Biology, 2024: 2024.04.11.589145.

[61] Nam K N, Wolfe C M, Fitz N F, et al. Integrated approach reveals diet, APOE genotype and sex affect immune response in APP mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(1): 152-161.

[62] Christensen A, Pike C J. APOE genotype affects metabolic and Alzheimer-related outcomes induced by Western diet in female EFAD mice[J]. FASEB J, 2019, 33(3): 4054-4066.

[63] Liu X T, Chen X, Zhao N, et al. Synergism of ApoE4 and systemic infectious burden is mediated by the APOE-NLRP3 axis in Alzheimer's disease[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2024, 78(9): 517-526.

[64] Lee S, Devanney N A, Golden L R, et al. APOE modulates microglial immunometabolism in response to age, amyloid pathology, and inflammatory challenge[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112196.

[65] Fitz N F, Nam K N, Wolfe C M, et al. Phospholipids of APOE lipoproteins activate microglia in an isoform-specific manner in preclinical models of Alzheimer's disease [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3416.

[66] Fitz N F, Wolfe C M, Playso B E, et al. Trem2 deficiency differentially affects phenotype and transcriptome of human APOE3 and APOE4 mice[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 41.

[67] Gratuze M, Schlachetzki J C M, D'Oliveira Albanus R, et al. TREM2-independent microgliosis promotes tau-mediated neurodegeneration in the presence of ApoE4[J]. Neuron, 2023, 111(2): 202-219. e7.

[68] Krasemann S, Madore C, Cialic R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases [J]. Immunity, 2017, 47(3): 566-581. e9.

[69] Marafie S K, Al-Mulla F, Abubaker J. mTOR: its critical role in metabolic diseases, cancer, and the aging process[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6141.

[70] Liu G Y, Sabatini D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 183-203.

[71] Xie P L, Zheng M Y, Han R, et al. Pharmacological mTOR inhibitors in ameliorating Alzheimer's disease: current review and perspectives[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1366061.

[72] Lin A L, Parikh I, Yanckello L M, et al. APOE genotype-dependent pharmacogenetic responses to rapamycin for preventing Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2020, 139: 104834.

[73] Shang C, Su Y, Ma J, et al. Huanshaodan regulates microglial glucose metabolism reprogramming to alleviate neuroinflammation in AD mice through mTOR/HIF-1α signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1434568.

[74] Wang H, Xia H, Bai J, et al. H4K12 lactylation-regulated NLRP3 is involved in cigarette smoke-accelerated Alzheimer-like pathology through mTOR-regulated autophagy and activation of microglia[J]. J Hazard Mater, 2025, 488: 137310.

[75] Ge P, Guo S, Wang P, et al. Berbamine targets the FKBP12-rapamycin-binding (FRB) domain of the mTOR complex to promote microglial autophagy and ameliorate neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2025, 142: 156771.

[76] Guo N, Wang X, Xu M, et al. PI3K/AKT signaling pathway: molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. Pharmacol Res, 2024, 206: 107300.

[77] Xie K, Wang H, Yao X, et al. Hederagenin reduces Aβ-induced oxidative damage, decreases Aβ deposition, and promotes cell survival by the P13K/Akt signaling pathway[J]. J Leukoc Biol, 2025, 117(2): qiae124.

[78] Zheng M, Wang C, Hu M, et al. Research progress on the association of insulin resistance with type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Metab Brain Dis, 2024, 40(1): 35.

[79] Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(9): 758-766.

[80] Ma J R, Xu F Z, Zuo H Y, et al. PI3K/AKT promotes M1 polarization of macrophages by activating glycolysis [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2023, 28(2): 145-151.

[81] Wang X, Zimmermann H R, Lockhart S N, et al. Decreased levels of blood AMPKα1 but not AMPKα2 isoform in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(1): 217-224.

[82] Yang L, Jiang Y, Shi L, et al. AMPK: potential therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. Curr Protein Pept Sci, 2020, 21(1): 66-77.

[83] Chen M, Huang N, Liu J, et al. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res, 2021, 400: 113043.

[84] Jung E S, Suh K, Han J, et al. Amyloid-β activates NLRP3 inflammasomes by affecting microglial immunometabolism through the Syk-AMPK pathway [J]. Aging Cell, 2022, 21(5): e13623.

[85] Lv J, Wang W, Zhu X, et al. DW14006 as a direct AMPKα1 activator improves pathology of AD model mice by regulating microglial phagocytosis and neuroinflammation[J]. Brain Behav Immun, 2020, 90: 55-69.

[86] Li Y, Munoz-Mayorga D, Nie Y, et al. Microglial lipid droplet accumulation in tauopathy brain is regulated by neuronal AMPK[J]. Cell Metab, 2024, 36(6): 1351-1370. e8.

[87] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1670-D1676.