

综述

运动干预调控小胶质细胞糖代谢重编程缓解阿尔茨海默病神经炎症的研究进展

刘德坤, 刘醒然, 寇现娟*

武汉体育学院运动医学院, 湖北武汉 430079

[中图分类号] R749.16 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1040.2025.1201

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘德坤, 刘醒然, 寇现娟. 运动干预调控小胶质细胞糖代谢重编程缓解阿尔茨海默病神经炎症的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 290-299.

[收稿日期] 2025-05-27 [录用日期] 2025-10-20 [上线日期] 2025-12-01

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是常见的神经退行性疾病和痴呆病因, 其发病机制和病理进展与小胶质细胞糖代谢重编程介导的神经炎症密切相关。本文聚焦于小胶质细胞糖代谢重编程在AD神经炎症中的潜在机制, 阐述运动通过调控多种糖代谢酶及代谢相关的信号通路影响小胶质细胞糖代谢重编程, 诱导其抗炎极化进而改善AD神经炎症的相关研究进展, 并总结抗炎运动干预策略; 旨在为通过运动防治AD提供新的思路, 推动AD运动疗法的临床转化。

[关键词] 运动; 阿尔茨海默病; 糖代谢重编程; 小胶质细胞; 神经炎症

Research progress on the regulatory role of exercise intervention in microglial glucose metabolism reprogramming for ameliorating neuroinflammation in Alzheimer's disease

Liu De-Kun, Liu Xing-Ran, Kou Xian-Juan*

College of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan, Hubei 430079, China

*Corresponding author, E-mail: kouxianjuan@126.com

This work was supported by the Excellent Young and Middle-Aged Science and Technology Innovation Team Program of Hubei Province (T2024019), and the Key Project of Innovation and Development Joint Fund of Natural Science Foundation of Hubei Province (2024AFD242)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD), a common cause of dementia, is a neurodegenerative disorder whose pathogenesis and progression are closely linked to neuroinflammation driven by glycometabolic reprogramming in microglia. This article explores the underlying mechanisms of such reprogramming in AD-associated neuroinflammation. It reviews recent advances in understanding how exercise regulates key glycolytic enzymes as well as critical metabolic pathways. The analysis focuses on how exercise-induced adjustments in these pathways reshape microglial glycometabolism, promote an anti-inflammatory polarization, and subsequently alleviate neuroinflammation in AD. Furthermore, exercise-based anti-inflammatory intervention strategies are summarized. The review aims to provide a novel theoretical foundation and perspectives for preventing and treating AD through exercise, thereby facilitating the clinical translation of exercise-based therapies.

[Key words] exercise; Alzheimer's disease; glucose metabolism reprogramming; microglia; neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的神经退行性疾病和痴呆病因; 其全球发病率持续攀升, 预计至2050年全球患者总数将超过1亿例, 成为严峻的公共卫生挑战^[1-2]。AD的典型病理特征有

β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块异常沉积、微管相关蛋白(tubulin associated unit, Tau)过度磷酸化介导的神经原纤维缠结和神经元死亡^[3-4]; 此外, 近年来众多证据显示, 神经炎症在其发生与发展中

[基金项目] 湖北省优秀中青年科技创新团队(T2024019); 湖北省自然科学基金创新发展联合基金重点项目(2024AFD242)

[作者简介] 刘德坤, 硕士研究生, 主要从事运动干预慢性疾病机制方面的研究

[通信作者] 寇现娟, E-mail: kouxianjuan@126.com

也发挥关键作用, 已被视为继A β 和Tau蛋白之后的第三大核心病理特征^[5]。小胶质细胞作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)的常驻巨噬细胞, 能够依据微环境中的能量需求与生物信号动态调整葡萄糖代谢, 从而实现糖代谢重编程, 对其表型极化和功能状态产生重要影响; 且其还具有显著的可塑性, 所以被视为AD神经炎症治疗的重要靶点^[6-8]。运动作为一种能够系统性改善糖代谢的生理性干预策略, 可通过糖代谢重编程途径调控小胶质细胞功能极化, 进而抑制神经炎症并延缓AD病理进展^[9]。本文综述了AD病程中小胶质细胞糖代谢重编程介导神经炎症的分子机制, 以及运动干预通过小胶质细胞糖代谢重编程改善AD神经炎症的关键信号分子通路的研究进展, 从而探讨相关的运动干预策略, 以期运动在AD临床防治中的转化应用提供理论参考。

1 小胶质细胞糖代谢重编程介导AD神经炎症

糖代谢重编程被认为是小胶质细胞表型转换及神经炎症调控的核心机制^[10]。在AD初期, 白细胞介

素(interleukin, IL)-4、IL-10等细胞因子可诱导静息态小胶质细胞极化为抗炎M2型, 其糖代谢以线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)为主导, 可为A β 清除、组织修复等持续提供能量^[11]。随着AD的进展, A β 斑块、损伤相关分子模式等驱动小胶质细胞极化为糖酵解优势的促炎M1型, 其糖代谢特征与肿瘤细胞的“瓦博格效应”相似^[12], 具体表现为: 葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)表达上调以增加葡萄糖摄取; 糖酵解关键限速酶活性增强以加速ATP生成; 同时, 丙酮酸脱氢酶活性受到抑制, 丙酮酸进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的能力削弱, 导致OXPHOS受阻^[13]。糖酵解虽能在短期内满足小胶质细胞的能量需求, 但由于ATP产出效率远低于OXPHOS, 长期将导致小胶质细胞吞噬功能下降并维持慢性神经炎症: 一方面, 糖酵解中间产物向磷酸戊糖途径分流, 为炎症介质合成提供储备; 另一方面, 线粒体功能障碍导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成, 进一步激活炎症小体, 形成代谢和炎症的恶性循环^[14](图1)。

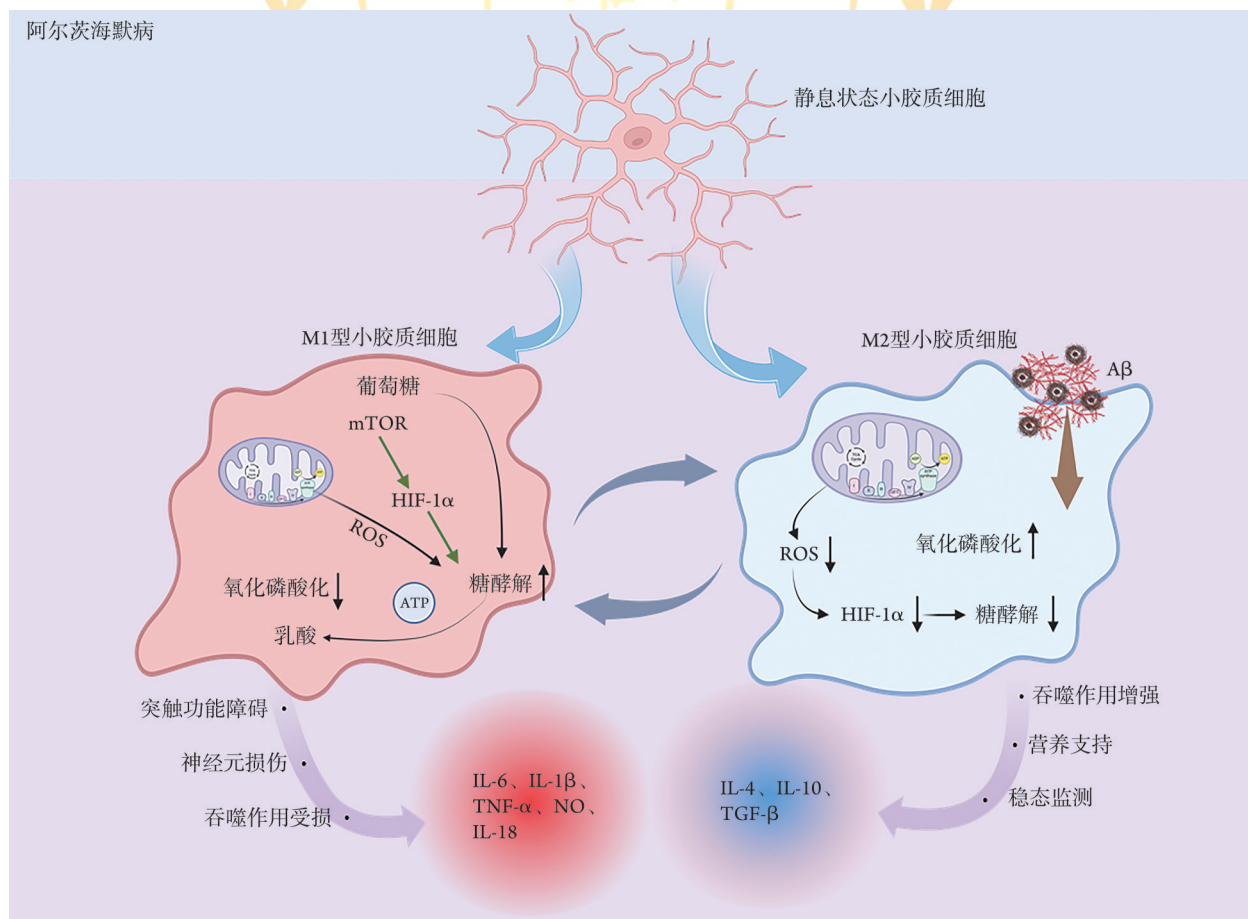


图1 小胶质细胞糖代谢重编程介导阿尔茨海默病神经炎症的分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of glucose metabolism reprogramming in microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease

A β . β -淀粉样蛋白; mTOR. 雷帕霉素靶蛋白; HIF-1 α . 缺氧诱导因子-1 α ; ROS. 活性氧; IL. 白细胞介素; TNF- α . 肿瘤坏死因子 α ; NO. 一氧化氮; TGF- β . 转化生长因子- β

脑葡萄糖代谢障碍是AD的核心病理特征之一；其分子机制除涉及 GLUT 表达下降及胰岛素抵抗增强等因素外^[15]，氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)还检测到AD患者脑葡萄糖摄取水平与小胶质细胞活化程度呈明显正相关^[16]，提示AD脑组织中存在广泛的糖酵解优势的促炎M1型小胶质细胞，也验证了小胶质细胞糖代谢重编程对AD神经炎症的重要影响。值得注意的是，小胶质细胞糖代谢重编程并非AD病理的被动后果，而是主动驱动其功能极化并参与神经炎症的关键环节，即糖酵解优势支持促炎M1表型，而OXPHOS优势促进抗炎M2表型，且其糖代谢具有显著可塑性，可为AD神经炎症治疗提供新的靶点^[17]。部分AD治疗药物如多奈哌齐，可通过抑制小胶质细胞糖酵解并增强OXPHOS，促进其抗炎极化并缓解脑代谢异常^[18]。雷帕霉素作为延缓衰老的经典抑制剂，也能显著改善AD脑葡萄糖代谢^[19]；然而，其治疗常伴随胃肠道功能紊乱、肾功能异常等不良反应，且长期应用可能干扰蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号转导，诱发神经元功能障碍等继发性病理改变^[20]。因此，亟待探寻一种安全有效、易于实施的临床干预手段。

2 运动可影响小胶质细胞糖代谢关键酶并抑制AD神经炎症

运动作为一种低成本、易实施的非药物干预方式，可在AD的糖代谢调控中呈现多方面的积极作用。一方面，运动可缓解脑微循环障碍，增强脑组织灌注，优化能量代谢底物的供应；另一方面，运动可促进胰岛素受体底物1的磷酸化，进而改善胰岛素信号通路，优化全脑葡萄糖代谢^[21]；尤为重要的是，运动还可通过对糖代谢关键酶及其相关信号通路的调控，重塑小胶质细胞中糖酵解与OXPHOS之间的代谢平衡，推动小胶质细胞向抗炎表型极化，有效减轻神经炎症反应^[22]，为临床治疗策略的优化提供新的方向。

2.1 GLUT1途径 大脑能量稳态高度依赖 GLUT1 介导的葡萄糖转运。在AD中，GLUT1的表达与功能呈现明显的细胞类型特异性：在血脑屏障内皮细胞中，其表达明显减少，这不仅是AD葡萄糖代谢紊乱的主要原因，也是认知功能下降的重要因素^[23-24]；在小胶质细胞中，GLUT1却呈病理性高表达，进而促进糖代谢重编程，推动小胶质细胞M1型极化并加剧神经炎症反应^[25]。体外实验显示，在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)联合 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)刺激的原代小胶质细胞、BV2及B6M7细胞系中，GLUT1的特异性抑制剂STF31可明显抑制糖酵解并下调白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)及IL-6等促炎因子的表达^[26]。综上，GLUT1是缓解AD脑葡萄糖代谢障碍与改善神经炎症调控的重要靶点。

运动干预对 GLUT1 的调控作用也具有显著的细胞类型特异性。在内皮细胞中，运动可通过上调 GLUT1 的表达恢复 CNS 的能量稳态。例如，在表达嵌合小鼠/人淀粉样前体蛋白和突变的人早老素 1 (APP/PS1) 的双转基因 AD 小鼠中，中等强度游泳训练(30 min/次，6次/周，持续4周)可提升 CNS 中 GLUT1 和 GLUT3 的表达，减少 A β 沉积，降低磷酸化 Tau 蛋白水平并改善突触功能^[27]；同样，16周跑台运动也可上调 GLUT1，增强表达神经元特异性烯醇化酶和淀粉样前体蛋白(NSE/APPsw)的双转基因 AD 小鼠的抗氧化防御，发挥神经保护效应^[28]。但在小胶质细胞中，运动干预则通过抑制 GLUT1 介导的糖代谢重编程发挥抗炎效应。例如，在 LPS 诱导的全身性炎症小鼠中，4周低强度跑台运动预处理可下调血清 GLUT1 水平，抑制巨噬细胞糖酵解和促炎极化，进而降低高迁移率族蛋白 B1 水平及乳酸含量^[29]。上述研究结果提示，运动对 GLUT1 的调控并非单向抑制或激活，而是一种基于生理与病理背景的适应性重塑过程。在AD背景下，运动可能通过提升血管内皮细胞 GLUT1 而改善脑内葡萄糖供应，同时调节小胶质细胞 GLUT1 表达以平衡其能量需求，即在短期内依赖糖酵解快速供能以支持其吞噬、迁移等功能，而长期则依赖 OXPHOS 维持其抗炎表型。例如，体外实验显示，INF- γ 可激活小胶质细胞糖酵解，恢复对 A β 的清除效率^[30]。由此可见，运动可能通过特异性调控 GLUT1 的表达，实现神经炎症调控与能量稳态重建，但该过程具体的调控机制仍有待进一步探究。

2.2 己糖激酶2(hexokinase2, HK2)途径 HK2是糖酵解的起始限速酶。与健康对照者相比，AD患者及5xFAD AD模型小鼠大脑皮层HK2含量明显增高，且均源于小胶质细胞的异常表达^[31]。研究显示，HK2可通过双重机制调控小胶质细胞糖代谢重编程与炎症反应^[31-32]。一方面，HK2可催化葡萄糖磷酸化生成6-磷酸葡萄糖驱动糖酵解，其活性增强与小胶质细胞促炎状态呈正相关^[31]。例如，体外实验显示，在LPS刺激的BV2细胞中敲减HK2或使用糖酵解抑制剂2-脱氧-D葡萄糖(2-DG)能有效抑制IL-1 β 和环氧合酶-2等促炎介质的上调^[11]。另一方面，HK2定位于线粒体外膜，有助于维持线粒体膜电位的稳定，其功能异常会导致促炎介质和ROS过量生成^[32]。上述结果提示，HK2在一定范围内的功能性表达对维持小胶质细胞稳态至关重要，过度抑制或激活均可能导致不良后果；HK2可能成为控制AD神经炎症治

疗的靶点。

运动干预对HK2的调控作用呈现明显的病理阶段异质性。在慢性衰老或神经退行性疾病模型中,运动可下调HK2的过度激活而抑制糖代谢重编程。例如,连续10 d的跑台运动训练可抑制18月龄自然衰老小鼠小胶质细胞HK2的表达和糖酵解活性,提升小胶质细胞吞噬能力并减少衰老标志物^[9]。同样,在AD和帕金森病模型小鼠中, HK2抑制剂可减少神经元死亡并缓解炎症反应^[33-34]。但在急性脑损伤模型中,运动则可能短暂上调HK2激活糖酵解,支持小胶质细胞的快速能量需求。例如,在缺血性脑卒中大鼠中,21 d强制性运动疗法可上调梗死区小胶质细胞HK2蛋白表达而减轻神经损伤,且HK2抑制剂可抵消运动诱导的神经功能恢复^[35];进一步研究显示,完全敲除5xFAD AD模型小鼠小胶质细胞中的HK2未能改善其认知功能障碍和A β 斑块沉积,而部分敲低则能缓解认知衰退并抑制神经退行性改变^[33]。上述差异结果提示,运动对HK2的调控作用可能与疾病的不同发展阶段有关。研究显示,5xFAD AD小鼠中小胶质细胞HK2的表达在病程后期(第4—8个月)才明显上升,并与神经炎症水平及A β 沉积密度呈正相关^[31]。据此推测,运动干预可能在AD早期或急性阶段适度增强HK2介导的糖酵解,为小胶质细胞防御功能提供快速能量支持;而在晚期或慢性炎症状态下,则降低HK2的过度表达抑制糖酵解并恢复OXPHOS,促进小胶质细胞M2型极化,从而发挥长效抗炎作用。但当前多数实验设计采用单时间点策略,缺乏对HK2代谢调控通路的连续监测,难以直接证明运动可通过调控HK2介导的小胶质细胞糖代谢重编程来缓解AD神经炎症,相关研究亟须进一步深入。

2.3 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3)/磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase-1, PFK1)途径 PFK1是糖酵解的关键限速酶,其活性受PFKFB3的精密调控; PFKFB3/PFK1轴通过催化6-磷酸果糖转化为1,6-二磷酸果糖,可直接控制糖酵解速率^[36]。在AD中, A β 蛋白沉积通过激活核因子 κ B信号通路,诱导小胶质细胞中PFKFB3/PFK1轴活化,从而增强糖酵解代谢水平^[37]。在APP/PS1转基因AD小鼠小胶质细胞中, PFKFB3与铁蛋白表达均明显升高,并伴随促炎表型极化^[38]。此外,在A β 刺激的小胶质细胞中敲除PFKFB3基因或下调其表达,可抑制糖酵解和恢复OXPHOS代谢优势,进而减轻炎症反应,增强A β 的清除能力^[39-40]。以上结果表明, PFKFB3/PFK1轴在AD神经炎症中具有关键调控作用,提示其可能成为干预小胶质细胞代谢与神

经炎症的重要靶点。

运动可通过抑制PFKFB3介导的糖酵解发挥抗炎保护效应。在脑缺血再灌注模型大鼠中,中等强度跑台运动预处理(30 min/次, 3次/周,连续3周)可降低缺血侧脑组织PFKFB3蛋白和mRNA表达,恢复糖酵解与OXPHOS之间的代谢平衡,并缓解ATP含量下降和氧化应激^[41]。尽管该模型并非AD模型,其结果仍可为理解运动调控PFKFB3和炎症反应提供有价值的参考。另一项针对18月龄老年小鼠的研究显示,10 d跑台运动可抑制小胶质细胞中异常升高的PFKFB3表达及糖酵解活性,增强其吞噬功能并减少促炎因子释放^[9]。此外,临床数据显示,在AD患者与健康人血液中存在PFKFB3表达的差异^[42];网络药理学分析发现, PFKFB3是连接线粒体功能与免疫调控的关键节点,可作为AD治疗中调节糖代谢与神经炎症的重要靶点^[43]。综上所述,运动可能通过抑制PFKFB3介导的糖酵解促进小胶质细胞的抗炎极化,从而在AD神经炎症调控中发挥积极作用。

2.4 丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)和乳酸途径 作为糖酵解终末阶段的限速酶, PKM2可通过构象动态转换在糖代谢和炎症调控中发挥双重作用:四聚体形式可促进丙酮酸生成并激活TCA循环的线粒体氧化代谢;而二聚体形式则导致糖酵解中间产物蓄积,为促炎因子合成提供前体物质^[44]。在AD中,临床与基础研究均显示, PKM2参与小胶质细胞的糖酵解过度激活和促炎表型转换:在AD患者脑组织及5xFAD AD小鼠皮质中,尤其是在A β 斑块周围的小胶质细胞内, PKM2表达显著上调,且以促炎的二聚体形式为主^[45-46]。而特异性敲除5xFAD AD小鼠小胶质细胞中的PKM2,可恢复其吞噬功能,减少A β 沉积,并改善小鼠认知功能^[47]。因此, PKM2是连接小胶质细胞糖代谢重编程与AD神经炎症的关键分子,以PKM2为靶点的干预可能具有缓解AD神经炎症的潜力。

近年来的研究显示,乳酸作为运动过程中的代谢产物可诱导PKM2发生乳酸化修饰,进而调节小胶质细胞的代谢与功能状态^[48]。体外研究显示,乳酸可通过诱导巨噬细胞第62位赖氨酸发生乳酸化修饰,抑制其二聚体形成,增强丙酮酸激酶活性并阻断PKM2核转位,从而推动促炎型巨噬细胞向抗炎表型转化,揭示了乳酸在免疫代谢调控中的新途径^[49]。在AD患者来源的成纤维细胞中,抑制PKM2核转位不仅能恢复OXPHOS代谢,还可增强神经元对A β 毒性的抵抗能力^[50]。动物研究还显示,中等强度跑台运动(1 h/次, 5次/周,连续8周)可提升APP/PS1/Tau三转基因AD小鼠海马区单羧酸转运蛋白1和2的表达,促进乳酸代谢循环;同时,运动诱导

的PKM2表达上调与小鼠认知功能改善呈明显正相关^[51]。此外,运动还可调节APP/PS1小鼠染色体区域维护蛋白1的活性,影响PKM2的核质分布,进而抑制小胶质细胞过度活化和神经炎症^[52]。总之,运动干预可能通过乳酸-PKM2信号轴调节小胶质细胞糖代谢重编程,抑制其异常活化并缓解AD神经炎症。

2.5 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)途径 LDH有A、B两个亚型。LDHA可催化丙酮酸与乳酸之间的可逆转化,维持OXPHOS与糖酵解的代谢平衡^[53]。其中,LDHB主要在有氧条件下促进乳酸氧化为丙酮酸,推动代谢产物进入TCA循环以提升线粒体ATP生成效率;而LDHA则凭借其高亲和力特性,优先催化丙酮酸还原为乳酸^[54]。在AD中,多项研究报道LDHA上调与神经炎症密切相关。例如,在Line 1 Tau-转基因AD小鼠脑组织及LPS刺激的小胶质细胞中,LDHA的表达均明显升高,导致乳酸堆积并驱动小胶质细胞向促炎表型极化^[55-56]。此外,小胶质细胞特异性敲除保护因子SMek1抑制因子,也可激活LDHA转录进而促进糖酵解,增加乳酸生成并加剧神经炎症^[57]。因此,调控LDHA可能成为AD抗炎治疗的重要方向。

研究发现,中等强度跑台运动训练(45 min/次,5次/周,持续12周)可降低APP/PS1小鼠海马区LDHA mRNA水平,改善线粒体动力学,使小鼠海马糖代谢由糖酵解向OXPHOS重塑^[58]。此外,运动还可上调氧化型谷胱甘肽水平而间接抑制LDHA的表达,进而改善神经胶质细胞的能量代谢状态^[59]。上述结果表明运动可降低神经胶质细胞中LDHA和糖酵解的活性,提示乳酸代谢平衡在小胶质细胞糖代谢重塑中具有关键作用。进一步研究显示,在脊髓损伤小鼠中,游泳训练诱导产生的乳酸可促进运动功能恢复并减轻炎症反应;在IFN- γ 和LPS处理的BV2小胶质细胞中,外源性乳酸干预可提高蛋白质乙酰化水平并抑制其促炎表型极化^[60]。由此可见,运动对乳酸代谢的调控并非单向抑制或促进,而是降低LDHA病理性高表达的同时引入生理性的乳酸信号,协同将小胶质细胞的代谢状态和免疫功能导向有益方向,以适应特定病理微环境的需求。未来研究需进一步区分不同的运动模式、强度及周期对LDHA活性和乳酸代谢的影响,并在AD病理模型中进行验证,以明确其在AD治疗中的转化潜力。

3 运动调控小胶质细胞糖代谢相关信号通路改善AD神经炎症的作用机制

3.1 AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of

rapamycin, mTOR)/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)信号通路 AMPK/mTOR/HIF-1 α 通路在AD进程中呈现显著的功能失调,表现为AMPK活性受损,而mTOR和HIF-1 α 则过度活化,共同驱动小胶质细胞向糖酵解依赖的促炎表型极化^[61-63]。例如,在A β 刺激的原代小胶质细胞中,由mTOR/HIF-1 α 介导的糖代谢重编程是促炎极化的关键机制,且HIF-1 α 与mTOR之间形成的正反馈回路会进一步放大炎症反应^[30]。而靶向AMPK/mTOR/HIF-1 α 通路可改善小胶质细胞糖代谢重编程,进而抑制神经炎症。例如,消退素(resolvin)D1可通过激活AMPK促进小胶质细胞糖代谢从糖酵解重新编程为OXPHOS,提高ATP生成效率,增强小胶质细胞对中性粒细胞的吞噬作用并减轻神经炎症^[64];同样,抑制mTOR或HIF-1 α 可纠正代谢失衡,发挥抗炎效应^[65-66]。

运动作为生理性激活方式,可增强AMPK活性,并协调抑制mTOR与HIF-1 α 的过度激活,从而促进小胶质细胞向OXPHOS主导的抗炎表型转化^[67]。例如,在脑缺血再灌注模型大鼠中,中等强度跑台运动预处理(30 min/次,3次/周,持续3周)可激活AMPK,诱导小胶质细胞向抗炎表型转化,使ATP水平升高并降低乳酸含量^[68]。同样,运动诱导的鸢尾素也可激活AMPK,维持小胶质细胞稳态并抑制神经炎症进程^[69]。此外,在NSE/htau23转基因AD小鼠中,中等强度的跑台运动(30~50 min/次,5次/周,持续12周)可降低大脑皮层中mTOR的磷酸化水平^[70];5 d高强度间歇跑台运动可抑制高脂饮食小鼠下丘脑小胶质细胞中HIF-1 α 依赖的糖酵解,这些变化与Tau蛋白病理减轻、炎症因子减少及认知功能改善密切相关^[71]。综上所述,运动干预可通过调控AMPK/mTOR/HIF-1 α 信号通路,纠正小胶质细胞糖代谢重编程,从而在AD神经炎症调控中发挥积极作用。

3.2 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR信号通路 PI3K/Akt/mTOR信号通路在AD中被过度激活,并通过复杂的级联反应调控小胶质细胞糖代谢重编程而加剧炎症反应。例如,体外研究显示,LPS刺激可通过激活PI3K/Akt/mTOR通路增强小胶质细胞糖酵解,损害线粒体功能并促进炎症因子释放^[72]。此外,使用线粒体裂变抑制剂可逆转PI3K/Akt介导的糖酵解优势,提示该通路可通过抑制线粒体OXPHOS影响小胶质细胞糖代谢平衡^[73]。

然而,在运动干预下,PI3K/Akt/mTOR通路可能发挥神经保护作用。例如,中等强度跑台运动(30~50 min/次,5次/周,持续12周)可激活NSE/

htau23转基因AD小鼠大脑皮层中PI3K/Akt/mTOR通路并抑制异常的自噬,减少A β 沉积和Tau磷酸化,改善认知功能^[70]。上述差异研究结果提示,该通路的功能具有显著的背景依赖性,其效应受到激活程度、时空特异性及细胞微环境等多种因素的共同调控:病理状态下的持续激活可能驱动代谢异常和炎症反应,而运动干预则可能适度、协调性地激活,恢复小胶质细胞代谢平衡并促进抗炎保护作用^[74]。未来研究需重点关注该通路在AD不同阶段和能量状态下的动态变化,以合理利用该通路实现抗炎治疗。

3.3 髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)/mTOR信号通路 TREM2是调控小胶质细胞糖代谢稳态的关键信号分子。在AD中, TREM2表达下降或基因突变会损害其通过mTOR维持OXPHOS的能力,促使小胶质细胞向糖酵解依赖的促炎表型极化^[75-76]。空间转录组与单细胞RNA测序联合分析显示,提升AD患者脑组织TREM2的表达可显著增强小胶质细胞的OXPHOS代谢活性,并促进A β 清除^[77];体外实验同样显示,琥

珀酸盐处理可显著上调AD患者来源的诱导多能干细胞分化的小胶质细胞TREM2表达,恢复线粒体OXPHOS并抑制病理性糖酵解^[78]。上述结果提示TREM2对小胶质细胞糖代谢重编程具有调控作用。

运动干预可提高TREM2表达水平。研究显示,在APP/PS1 AD模型小鼠中,为期3个月的自主轮跑干预可抑制TREM2蛋白脱落,增强小胶质细胞葡萄糖代谢能力与形态可塑性;结合氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描(FDG-PET)影像学及转录组测序分析显示,该运动干预可提升小鼠海马区糖代谢水平,提示运动可减少TREM2蛋白的丢失,优化小胶质细胞的代谢功能,并缓解AD相关的认知障碍^[79]。同时,运动还可使TREM2表达水平升高,抑制小胶质细胞过度活化及神经炎症反应^[80]。综上所述,运动干预可通过多条信号通路协同优化小胶质细胞的糖代谢重编程,发挥抗炎与神经保护作用。这种多维度作用机制可为AD的长期防控提供更具可持续性的干预策略(图2)。

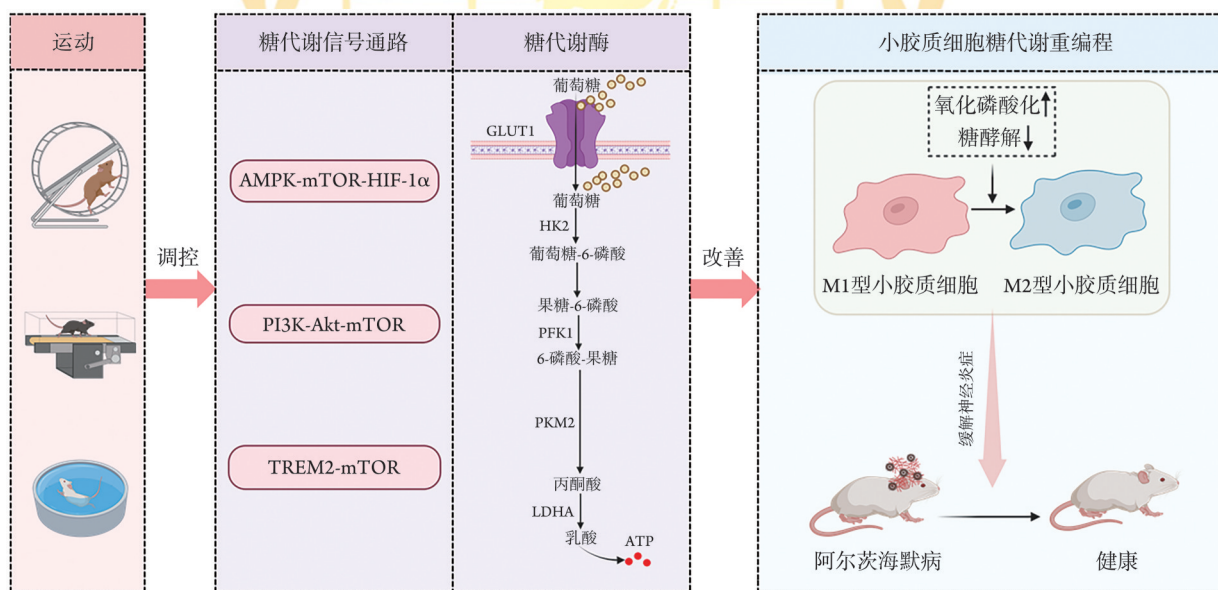


图2 运动调控小胶质细胞糖代谢重编程减轻阿尔茨海默病神经炎症的分子机制

Fig.2 Molecular mechanisms by which exercise regulates glycometabolic reprogramming of microglia to mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease

AMPK. AMP活化蛋白激酶; mTOR. 雷帕霉素靶蛋白; HIF-1 α . 缺氧诱导因子-1 α ; PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt. 蛋白激酶B; TREM2. 髓系细胞触发受体2; GLUT1. 葡萄糖易化扩散转运蛋白1; HK2. 己糖激酶2; PFK1. 磷酸果糖激酶1; PKM2. 丙酮酸激酶M2; LDHA. 乳酸脱氢酶A

4 调控小胶质细胞糖代谢重编程缓解AD神经炎症的运动策略

4.1 运动类型 运动类型、强度与频率的精准组合是调控小胶质细胞糖代谢重编程,进而缓解AD神经炎症的关键^[81]。研究显示,长期、规律的有氧运动

具有较好的抗炎效力^[82];其保护效应与系统地调控糖酵解关键酶和信号通路密切相关,进而驱动小胶质细胞糖酵解、OXPHOS重编程和抗炎极化^[9,29,41,58]。此外,抗阻运动可减少小胶质细胞活化,缓解AD神经炎症^[83]。抗阻运动主要依赖无氧糖酵解供能,运动中产生的乳酸经单羧酸转运蛋白透过血

脑屏障,可能通过乳酰化糖酵解关键酶促进小胶质细胞向抗炎表型转化^[51,60]。而对于伴有运动障碍的AD患者,被动运动(如全身振动训练)展现出独特的临床应用价值;研究显示,此类干预可抑制AD模型小鼠小胶质细胞的异常活化并延缓疾病进展^[84];但其作用于小胶质细胞糖代谢重编程的分子通路还需深入探究。综上所述,运动特别是有氧运动可通过调控小胶质细胞糖代谢重编程对AD产生积极影响,但具体运动类型须根据患者的病理进展和身体状况进行个性化选择。

4.2 运动强度 运动强度是制定运动方案的核心参数。一项纳入2242例AD患者的Meta分析发现,运动强度与认知改善并非线性关系,中等强度有氧运动[660代谢当量(MET)-min/周]呈现较显著的认知改善效益^[85]。动物实验显示,中等强度有氧运动(50%~65%最大摄氧量或15~20 m/min跑速)可促进小胶质细胞糖酵解及OXPHOS的糖代谢改变,并维持其抗炎极化状态^[41,51,58]。然而,亦有研究显示,低强度运动与高强度间歇训练同样可调控小胶质细胞的糖代谢重编程,并在一定程度上缓解神经炎症^[29,71]。因此,在制定AD运动处方时,需要综合考虑患者所处病理阶段及身体功能状态进行个体化设计,以避免高强度运动可能引发的炎症加剧风险^[86]。此外,抗阻运动强度通常以最大重复次数为标准,但目前仍缺乏针对小胶质细胞糖代谢的抗阻运动剂量效应研究,是未来优化运动处方亟待填补的空白。

4.3 运动频率和周期 运动频率、周期及干预时机是影响干预效果的重要因素。目前多数动物实验采用的运动方案为30~60 min/d、5~7 d/周、持续4~16周,可有效调控小胶质细胞糖代谢酶及相关信号通路的表达与活性^[51,58,70]。尽管短期运动(如10 d跑台运动或5 d高强度间歇运动)也对小胶质细胞糖代谢有调节作用^[9,71],但长期运动干预对于实现其代谢模式重塑及抗炎表型的稳定更为关键。例如,在快速老化(SAMP8)AD模型小鼠中,比较2、4、6个月的运动干预效果,发现仅6个月运动组小鼠海马区M1型小胶质细胞数量明显减少、M2型小胶质细胞比例明显增高,并伴随认知功能的持续改善^[87]。此外,运动干预的时机也可能决定其疗效上限。现有证据显示,慢性神经炎症在AD患者病理改变发生前就已出现^[88],提示在AD病理进程的早期实施运动干预,可能更充分利用小胶质细胞的代谢可塑性,逆转其异常糖代谢重编程,从而最大程度地缓解神经炎症并延缓疾病进展。因此,以小胶质细胞糖代谢重编程为靶点改善AD,应在疾病早期介入并进行长期干预才可发挥较大的神经保护效益。

5 总结与展望

小胶质细胞糖代谢重编程作为连接代谢紊乱与神经炎症的关键桥梁,在AD发生发展中可发挥关键作用。本文综述了运动通过调控GLUT1、HK2、PKM2等糖代谢关键酶及AMPK/mTOR/HIF-1 α 、PI3K/Akt/mTOR、TREM2/mTOR等信号通路,重塑小胶质细胞糖代谢模式,促使其由糖酵解依赖的促炎M1表型向OXPHOS主导的抗炎M2表型转换,从而抑制神经炎症、改善AD病理的潜在机制的研究进展;并总结出以有氧为主、中等强度、尽早介入及长期规律的运动是调控小胶质细胞糖代谢重编程,缓解AD神经炎症的运动方案。

尽管现有研究初步揭示了运动调控小胶质细胞糖代谢重编程、缓解AD神经炎症的积极作用,但仍存在诸多问题亟待深入探索:(1)运动调节小胶质细胞糖代谢关键酶及信号通路的具体分子机制尚未阐明,尤其是在AD的不同进程,其调控模式是否存在动态变化。例如,运动在AD早期增强糖酵解和支持小胶质细胞对病理蛋白的吞噬作用,以及在AD晚期恢复OXPHOS及抑制慢性炎症,其机制仍需系统探究。(2)小胶质细胞具有高度异质性,不同亚群对运动干预的代谢响应可能存在差异;当前研究多将其视为整体进行分析,未来需借助单细胞测序、空间转录组等多组学技术,解析运动干预下小胶质细胞亚群的代谢特征与功能演变。(3)靶向代谢酶(如HK2、PFKFB3抑制剂)与运动的联合效应尚需深入探讨。(4)当前研究多集中于有氧运动,对于抗阻运动、被动运动等其他运动形式的效应及机制研究相对不足,以及不同运动强度、频率及干预时机的优化组合亦有待进一步明确。

【参考文献】

- [1] 田娜,朱敏.阿尔茨海默病发病机制研究进展[J].中国实用内科杂志,2025,45(10):817-822.
- [2] 王亚楠,任凌,韩伟,等.阿尔茨海默病病理生理机制及其诊断研究进展[J].解放军医学杂志,2025,50(5):632-640.
- [3] 黎超洋,崔凯茵,房国梁.铁代谢在运动改善阿尔茨海默病中的作用与机制研究进展[J].中国体育科技,2023,59(6):46-55.
- [4] 刘可可,张雪凝,王珊珊.阿尔茨海默病的流行特征及危险因素[J].中国实用内科杂志,2025,45(10):811-816.
- [5] Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(5): 321-352.
- [6] Huang Q, Wang Y, Chen S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: insights from neuroinflammation[J]. Aging Dis, 2024, (3): 1155-1175.
- [7] 禹恺,帅哲玮,黄洪军,等.小胶质细胞在中枢神经系统炎症性疾病中的作用和机制研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2025,45(5):630-638.
- [8] 王快,杨宇.阿尔茨海默病中小胶质细胞相关易感基因及其

- 作用机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(1): 255-265.
- [9] Mela V, Mota BC, Milner M, *et al.* Exercise-induced reprogramming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 413-428.
- [10] Zhao Y, Chen F, Chen C, *et al.* Coordination acid-engineered Prussian Blue affects glycometabolic reprogramming in microglia for epileptic treatment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 436.
- [11] 付庭吕, 熊锐, 李宁, 等. 糖代谢重编程调控炎症反应的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(3): 709-713.
- [12] 常远, Mageta MS, 李倪博文, 等. 调控小胶质细胞干预阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2024, 55(5): 603-612.
- [13] Cheng J, Zhang R, Xu Z, *et al.* Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 129.
- [14] McIntosh A, Mela V, Harty C, *et al.* Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(5): 606-621.
- [15] Salmon E, Collette F, Bastin C. Cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Cortex*, 2024, 179: 50-61.
- [16] Xiang X, Wind K, Wiedemann T, *et al.* Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(615): eabe5640.
- [17] Rachman N, Medina S, Cherqui U, *et al.* Identification of senescent, TREM2-expressing microglia in aging and Alzheimer's disease model mouse brain[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(6): 1116-1124.
- [18] Zhang Y, Chen JC, Zheng JH, *et al.* Pteroin B improves cognitive dysfunction by promoting microglia M1/M2 polarization through inhibiting Klf5/Parp14 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156152.
- [19] Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, *et al.* Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases?[J]. *Metabolism*, 2022, 133: 155223.
- [20] Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(5): C873-C879.
- [21] Weber CM, Moiz B, Pena GS, *et al.* Impacts of APOE-ε4 and exercise training on brain microvascular endothelial cell barrier function and metabolism[J]. *EBioMedicine*, 2025, 111: 105487.
- [22] Wang Q, Duan L, Li X, *et al.* Glucose metabolism, neural cell senescence and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4351.
- [23] Wang Q, Huang X, Su Y, *et al.* Activation of Wnt/β-catenin pathway mitigates blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(12): 4474-4488.
- [24] Leclerc M, Tremblay C, Bourassa P, *et al.* Lower GLUT1 and unchanged MCT1 in Alzheimer's disease cerebrovasculature[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(8): 1417-1432.
- [25] Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1299-1343.
- [26] Wang L, Pavlou S, Du X, *et al.* Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 2.
- [27] Pang R, Wang X, Pei F, *et al.* Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(1): 83-96.
- [28] Um HS, Kang EB, Leem YH, *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, (4): 529-39.
- [29] Wang X, Wang Z, Tang D. Aerobic exercise improves LPS-induced sepsis *via* regulating the Warburg effect in mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17772.
- [30] Baik SH, 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.
- [31] De Jesus A, Keyhani-Nejad F, Pusec CM, *et al.* Hexokinase 1 cellular localization regulates the metabolic fate of glucose[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(7): 1261-1277. e9.
- [32] Hu Y, Cao K, Wang F, *et al.* Dual roles of hexokinase 2 in shaping microglial function by gating glycolytic flux and mitochondrial activity[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(12): 1756-1774.
- [33] Codocedo JF, 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.
- [34] Li J, Chen L, Qin Q, *et al.* Upregulated hexokinase 2 expression induces the apoptosis of dopaminergic neurons by promoting lactate production in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105605.
- [35] 林小茹. 强制性运动疗法通过调控小胶质细胞糖酵解促进脑梗死后功能恢复的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [36] Vizuete AFK, Fróes F, Seady M, *et al.* Early effects of LPS-induced neuroinflammation on the rat hippocampal glycolytic pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 255.
- [37] Ahmad I, Singh R, Pal S, *et al.* Exploring the role of glycolytic enzymes PFKFB3 and GAPDH in the modulation of Aβ and neurodegeneration and their potential of therapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(7): 4673-4688.
- [38] Holland R, McIntosh AL, Finucane OM, *et al.* Inflammatory microglia are glycolytic and iron retentive and typify the microglia in APP/PS1 mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 183-196.
- [39] Rubio-Araiza A, Finucane OM, Keogh S, *et al.* Anti-TLR2 antibody triggers oxidative phosphorylation in microglia and increases phagocytosis of β-amyloid[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 247.
- [40] Wang Y, Han S, Chen J, *et al.* PFKFB3 knockdown attenuates amyloid β-induced microglial activation and retinal pigment epithelium disorders in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109691.
- [41] 周大果. 运动预处理对脑缺血再灌注大鼠代谢途径及代谢重编程影响的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2024.
- [42] Wang F, Xu CS, Chen WH, *et al.* Identification of blood-based glycolysis gene associated with Alzheimer's disease by integrated bioinformatics analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(1): 163-178.
- [43] Wang F, Wang J, Chen T, *et al.* systematic identification of mitochondrial signatures in Alzheimer's disease and inflammatory bowel disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(7): 9089-9119.
- [44] Zhang X, Lei Y, Zhou H, *et al.* The role of PKM2 in multiple

- signaling pathways related to neurological diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5002-5026.
- [45] Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, *et al.* Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation[J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 769-780.
- [46] Liu Y, Kwok W, Yoon H, *et al.* Imbalance in glucose metabolism regulates the transition of microglia from homeostasis to disease-associated microglia stage 1[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(20): e1563232024.
- [47] 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[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648.e6.
- [48] Kolpen M, Dalby Sørensen C, Faurholt-Jepsen D, *et al.* Endotracheal lactate reflects lower respiratory tract infections and inflammation in intubated patients[J]. *Apmis*, 2022, 130(8): 507-514.
- [49] Wang J, Yang P, Yu T, *et al.* Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro-inflammatory macrophages[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6210-6225.
- [50] Traxler L, Herdy JR, Stefanoni D, *et al.* Warburg-like metabolic transformation underlies neuronal degeneration in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1248-1263.e6.
- [51] 王亚鑫, 夏冬冬, 赵丽. 有氧运动调节AD模型小鼠海马乳酸代谢的适应性变化[J]. *北京体育大学学报*, 2023, 46(6): 103-112.
- [52] Chen Y, Huang L, Luo Z, *et al.* Pantothenate-encapsulated liposomes combined with exercise for effective inhibition of CRM1-mediated PKM2 translocation in Alzheimer's therapy[J]. *J Control Release*, 2024, 373: 336-357.
- [53] Zaib S, Hayyat A, Ali N, *et al.* Role of Mitochondrial Membrane Potential and Lactate Dehydrogenase A in Apoptosis[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(11): 2048-2062.
- [54] Sharma D, Singh M, Rani R. Role of LDH in tumor glycolysis: Regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 87: 184-195.
- [55] Santos RX, Melis V, Goatman EA, *et al.* HMTM-mediated enhancement of brain bioenergetics in a mouse tauopathy model is blocked by chronic administration of rivastigmine[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 867.
- [56] Wang S, Wu L, Xie Y, *et al.* Erjingpill bionic cerebrospinal fluid alleviates LPS-induced inflammatory response in BV2 cells by inhibiting glycolysis via mTOR[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118412.
- [57] Si WY, Yang CL, Wei SL, *et al.* Therapeutic potential of microglial SMEK1 in regulating H3K9 lactylation in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1701.
- [58] 闫清伟. 跑台运动对APP/PS1小鼠脑内糖代谢和学习记忆的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2018.
- [59] Chen Y, Luo Z, Sun Y, *et al.* Exercise improves choroid plexus epithelial cells metabolism to prevent glial cell-associated neurodegeneration[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1010785.
- [60] Zhang B, Li F, Shi Y, *et al.* Single-cell RNA sequencing integrated with bulk RNA sequencing analysis reveals the protective effects of lactate-mediated lactylation of microglia-related proteins on spinal cord injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9): e70028.
- [61] Wang L, Li N, Shi FX, *et al.* Upregulation of AMPK ameliorates Alzheimer's disease-like tau pathology and memory impairment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(8): 3349-3361.
- [62] Yang F, Zhao D, Cheng Met *et al.* mTOR-mediated immunometabolic reprogramming nanomodulators enable sensitive switching of energy deprivation-induced microglial polarization for Alzheimer's disease management[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(16): 15724-15741.
- [63] Shang C, Su Y, Ma J, *et al.* Huanshaodan regulates microglial glucose metabolism reprogramming to alleviate neuroinflammation in AD mice through mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1434568.
- [64] Li L, Cheng SQ, Sun YQ, *et al.* Resolvin D1 reprograms energy metabolism to promote microglia to phagocytize neutrophils after ischemic stroke[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112617.
- [65] Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. *Cell Biol*, 2014, 15(3): 155-162.
- [66] Singh N, Das B, Zhou J, *et al.* Targeted BACE-1 inhibition in microglia enhances amyloid clearance and improved cognitive performance[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(29): eabo3610.
- [67] Campos JC, Marchesi Bozi LH, Krum B, *et al.* Exercise preserves physical fitness during aging through AMPK and mitochondrial dynamics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(2): e2204750120.
- [68] Liang R, Hou X, Zhou D, *et al.* Exercise preconditioning mitigates ischemia-reperfusion injury in rats by enhancing mitochondrial respiration[J]. *Neuroscience*, 2024, 562: 64-74.
- [69] Zhang Q, Xiang S, Chen X, *et al.* Irisin attenuates acute glaucoma-induced neuroinflammation by activating microglia-integrin α V β 5/AMPK and promoting autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112545.
- [70] Kang EB, Cho JY. Effect of treadmill exercise on PI3K/Akt/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, 19(3): 199-209.
- [71] Chen Y, Zhang S, Ye L, *et al.* High-intensity interval training improves hypothalamic inflammation by suppressing HIF-1 α signaling in microglia of male C57BL/6J mice[J]. *Faseb J*, 2024, 38(14): e23770.
- [72] Liu B, Zhang Y, Yang Z, *et al.* ω -3 DPA protected neurons from neuroinflammation by balancing microglia M1/M2 polarizations through inhibiting NF- κ B/MAPK p38 signaling and activating neuron-BDNF-PI3K/Akt pathways[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 587.
- [73] Nair S, Sobotka KS, Joshi P, *et al.* Lipopolysaccharide-induced alteration of mitochondrial morphology induces a metabolic shift in microglia modulating the inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1047-1061.
- [74] Kang J, Liu M, Yang Q, *et al.* Exercise training exerts beneficial effects on Alzheimer's disease through multiple signaling pathways [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1558078.
- [75] Kleinberger G, Brendel M, Mracsko E, *et al.* The FTD-like syndrome causing TREM2 T66M mutation impairs microglia function, brain perfusion, and glucose metabolism[J]. *Embo J*, 2017, 36(13): 1837-1853.
- [76] Zhang N, Ji Q, Chen Y, *et al.* TREM2 deficiency impairs the energy metabolism of Schwann cells and exacerbates peripheral

- neurological deficits[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 193.
- [77] van Olst L, Simonton B, Edwards AJ, *et al.* Microglial mechanisms drive amyloid- β clearance in immunized patients with Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2025, 31(5): 1604-1616.
- [78] Vasilopoulou F, Piers TM, Wei J, *et al.* Amelioration of signaling deficits underlying metabolic shortfall in TREM2R47H human iPSC-derived microglia[J]. *Febs J*, 2025, 292(7): 1743-1762.
- [79] Zhang SS, 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 Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 34.
- [80] Zhang L, Liu Y, Wang X, *et al.* Treadmill exercise improve recognition memory by TREM2 pathway to inhibit hippocampal microglial activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease model[J]. *Physiol Behav*, 2022, 251: 113820.
- [81] Wang M, Zhang H, Liang J, *et al.* Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 76.
- [82] Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, *et al.* Exercise benefits on Alzheimer's disease: state-of-the-science[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101108.
- [83] Liu Y, Chu JMT, Yan T, *et al.* Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 4.
- [84] Oroszi T, Geerts E, Rajadhyaksha R, *et al.* Whole-body vibration ameliorates glial pathological changes in the hippocampus of hAPP transgenic mice, but does not affect plaque load[J]. *Behav Brain Funct*, 2023, 19(1): 5.
- [85] Yuan Y, Yang Y, Hu X, *et al.* Effective dosage and mode of exercise for enhancing cognitive function in Alzheimer's disease and dementia: a systematic review and Bayesian Model-Based Network Meta-analysis of RCTs[J]. *BMC Geriatr*, 2024, 24(1): 480.
- [86] Tari AR, Walker TL, Huuha AM, *et al.* Neuroprotective mechanisms of exercise and the importance of fitness for healthy brain ageing[J]. *Lancet*, 2025, 405(10484): 1093-1118.
- [87] Nakanishi K, Norimatsu K, Tani A, *et al.* Effects of early exercise intervention and exercise cessation on neuronal loss and neuroinflammation in a senescence-accelerated mouse prone 8[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 808: 137297.
- [88] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.

(责任编辑: 蒋铭敏)



解放军医学杂志®