

文章编号:1003-2754(2025)01-0065-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0014



小胶质细胞糖代谢重编程在中枢神经系统疾病中的研究进展

白凌云¹, 抗晶晶²综述, 曹翔^{1,2}审校

摘要: 小胶质细胞作为脑内的巨噬细胞,受到中枢神经系统微环境的严格调控。在应对各种类型的环境和细胞应激的反应中,小胶质细胞迅速激活并表现出促炎或抗炎表型以维持脑组织的稳态,在此过程中,可以明显地观察到小胶质细胞的糖代谢变化。有氧糖酵解是促炎型小胶质细胞的主要细胞供能方式,而抗炎型小胶质细胞则利用氧化磷酸化为其提供能量。本文系统地阐述了小胶质细胞的糖代谢和糖代谢重编程途径,以及其糖代谢重编程在中枢神经系统疾病中发挥的作用。此外,我们还探讨了靶向小胶质细胞糖代谢重编程治疗相关疾病的潜力。

关键词: 小胶质细胞; 糖代谢; 糖代谢重编程; 中枢神经系统疾病

中图分类号:R741.02 文献标识码:A

Research advances in microglial glucose metabolic reprogramming in central nervous system diseases BAI Lingyun, KANG Jingjing, CAO Xiang. (Institute of Life and Health, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing Normal University, Nanjing 210008, China)

Abstract: Serving as cerebral macrophages, microglial cells are meticulously regulated by the microenvironment of the central nervous system. In response to various environmental and cellular stresses, microglial cells are rapidly activated and exhibit either pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotypes to maintain brain tissue homeostasis, and during this process, significant changes are observed in glucose metabolism of microglial cells. Aerobic glycolysis is the primary energy source for pro-inflammatory microglial cells, while oxidative phosphorylation is the energy source for anti-inflammatory microglial cells. This article systematically elaborates on glucose metabolism and glucose metabolic reprogramming pathways in microglial cells, as well as their role in central nervous system diseases. In addition, this article also discusses the potential of targeting glucose metabolic reprogramming in microglial cells for the treatment of related diseases.

Key words: Microglial cells; Glucose metabolism; Glucose metabolic reprogramming; Central nervous system diseases

小胶质细胞起源于中胚层的单核吞噬细胞,在胚胎发育的早期阶段迁移到中枢神经系统^[1]。在中枢神经系统定植后,它们增殖并在整个生命中保持自我更新的能力,其数量保持在中枢神经系统实质细胞的5%~12%^[2,3]。小胶质细胞具有维持中枢神经系统稳定、参与损伤修复的能力,如清除受损的细胞碎片、微生物、蛋白质聚集体等^[4]。在中枢神经系统疾病发展进程中,被激活的小胶质细胞存在显著的代谢变化,如从氧化磷酸化转化为有氧糖酵解的糖代谢重编程等^[5]。小胶质细胞的糖代谢重编程在中枢神经系统疾病的炎症和病理过程中发挥了重要的作用,但其具体的作用机制尚不清楚。本文介绍了小胶质细胞糖代谢重编程在中枢神经系统疾病中的作用以及潜在的机制,为探索新的治疗中枢神经系统疾病的方法提供了一定的依据。

1 小胶质细胞的糖代谢

1.1 小胶质细胞在正常生理条件下的糖代谢过程 葡萄糖是中枢神经系统主要的能源物质。在

正常的生理条件下,细胞通过糖酵解、三羧酸循环(tricarboxylic acid, TCA)和氧化磷酸化等葡萄糖代谢过程产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[6]。在稳态的小胶质细胞中,糖代谢途径通常由以下几个步骤组成:首先,葡萄糖通过糖酵解转化为丙酮酸,其中己糖激酶(葡萄糖激酶)、磷酸果糖激酶-1、丙酮酸激酶是糖酵解的关键酶,这3种限速酶的活性,会直接影响整个代谢途径的方向和速度^[7]。然后,丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶转化为乙酰辅酶A,从而进入TCA循环。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)或黄素腺嘌呤二核苷酸为氧化代谢提供电子^[8]。最后,通过

收稿日期:2024-03-20;修订日期:2024-07-12

基金项目:国家自然科学基金(82371326, 82171310);江苏省优秀青年基金项目(BK20240118)

作者单位:(1. 南京师范大学鼓楼医院生命健康研究院,江苏南京210008;2. 黄河科技学院医学院生化教研室,河南郑州450063)

通信作者:曹翔,E-mail:xiangcao1988@163.com

线粒体氧化磷酸化产生大量的ATP。

1.2 小胶质细胞在病理条件下的糖代谢重编程 在病理条件下,小胶质细胞受到与感染或损伤相关的刺激时^[9],如脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)、脑缺血、脑出血等,其稳态环境被破坏,启动了糖代谢重编程,即糖酵解增加,线粒体呼吸链的活动减少。同时,活性氧(reactive oxygen species, ROS)表达增加,其堆积使凋亡基因及炎症介质由低表达转为高表达状态^[10],从而加剧神经细胞的死亡和促炎反应^[11],并进一步减弱氧化磷酸化的发生。在糖代谢重编程的过程中,丙酮酸不能直接进入TCA循环,会造成一氧化氮(nitric oxide, NO)和白细胞介素-1β(interleukin, IL-1β)的积累。IL-1β是一种促炎因子^[12],在局部和全身炎症反应中能够起到核心作用^[13]。IL-1β诱导多种酶的产生,并介导炎症介质,如前列腺素E2和NO的释放,加重局部和系统炎症反应^[14]。同时,NO的积累显著影响小胶质细胞的功能。在中枢神经系统中,低浓度的NO具有神经保护作用并介导生理信号传导(如神经传递或血管舒张),而高浓度的NO具有神经毒性效应^[15]。首先,NO与O₂⁻反应产生了过氧亚硝酸盐,电子传递链因此被不可逆地抑制。同时,丙酮酸脱氢酶也会受到NO的抑制,使得丙酮酸在进入TCA循环之前无法转化为乙酰辅酶A,而在乳酸脱氢酶的作用下被代谢成为乳酸^[16]。在缺氧或者无氧的条件下,由3-磷酸甘油醛脱氢酶反应生成的NADH+H⁺,不能经电子传递链氧化。只有当丙酮酸转化成为乳酸后,丙酮酸才能够作为NADH的氢受体,细胞重新生成NAD⁺^[17]。因此,小胶质细胞在病理条件下,葡萄糖优先用于糖酵解生成大量乳酸等厌氧化产物,这一过程即为小胶质细胞在病理条件下的糖代谢重编程。

1.3 小胶质细胞糖代谢重编程的调控机制 中枢神经系统中的小胶质细胞糖代谢重编程与其极化的关系非常密切,同时影响小胶质细胞的功能,加快中枢神经系统疾病的发病进程。当体内环境稳态被破坏,小胶质细胞通过复杂的转录、表观基因组和功能变化来应对炎症挑战,小胶质细胞从而被激活,极化为两种不同表型:M1或M2^[18]。M1表型的小胶质细胞具有促炎作用,主要是由LPS、β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)、干扰素-γ诱导而来,并可以分泌产生大量促炎细胞因子^[19],包括肿

瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β、IL-6等。M2表型的小胶质细胞具有抗炎作用,主要由IL-4/IL-3诱导,可以产生高水平的抗炎因子,如IL-10、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)、糖皮质激素(glucocorticosteroid, GC)等,其糖代谢方式基本不发生变化^[20]。糖代谢重编程是调控小胶质细胞由抗炎型向促炎型转变的关键,当小胶质细胞发生糖代谢重编程时,其细胞表型转变为M1促炎型,而小胶质细胞的极化又引起了糖代谢途径的显著变化,增加了其对有氧糖酵解的依赖^[6]。通过增加糖酵解、减少氧化磷酸化来响应促炎刺激,其过程类似于半个多世纪前在癌细胞中发现的Warburg效应^[21]。

2 小胶质细胞糖代谢重编程对不同中枢神经系统疾病的作用

病理性因素引起小胶质细胞极化状态改变是多种中枢神经系统疾病的病理基础。虽然不同的中枢神经系统疾病的发病机制是不同的,但是对于小胶质细胞,它的代谢重编程的过程却有着异曲同工之处。例如小胶质细胞的糖代谢重编程,表现为炎症状态下糖代谢途径关键酶活性的增加,乳酸等厌氧化产物增多^[19]。细胞能量获取的主要来源由线粒体氧化磷酸化转换为有氧糖酵解^[22]。其过程也会受到多种信号通路的调节,这些信号通路高度交织在一起,共同作用于中枢神经系统疾病的进程。

2.1 缺血性脑卒中的小胶质细胞糖代谢重编程 缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种由于大脑的血液供应受阻,局部脑组织缺氧和营养不足而引起的常见的脑血管疾病。近年来的研究认为,小胶质细胞介导的炎症反应和糖代谢重编程是不容忽视的重要病理环节^[23]。M1型小胶质细胞释放促炎因子,加剧神经元死亡和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏。M2型小胶质细胞则负责产生抗炎细胞因子,维持BBB的完整性,促进神经细胞的增殖、分化和组织修复^[24]。同时,研究表明,表达于小胶质细胞表面的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)基因,能够激活中枢调节因子核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB),最终导致小胶质细胞的糖代谢重编程与极化一同发生^[25]。

糖代谢重编程还被认为是脑缺血发病机制中导致线粒体功能障碍和氧化应激损伤的主要因素之一^[26]。通过刺激TLR4基因,与糖酵解有关的酶如乳

酸脱氢酶和丙酮酸激酶的活性增强并且抑制了琥珀酸脱氢酶活性,继而小胶质细胞发生糖代谢重编程,虽然其产能效率低于氧化磷酸化,但有氧糖酵解能够在活化的 M1 促炎性小胶质细胞中高效地产生 ATP,以满足 IS 急性炎症反应期间细胞对能量的需求^[27]。

2.2 阿尔茨海默病中的小胶质细胞糖代谢重编程 小胶质细胞及其糖代谢重编程是影响阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)发病机制的重要因素之一^[28]。AD 是老年痴呆最常见的形式,其特征是 A β 的沉积和 Tau 神经原纤维缠结^[29]。TREM2、CD33、补体受体 1 (CR1)等在小胶质细胞中表达的先天性免疫受体不仅参与小胶质细胞的活化、增殖和吞噬,而且会导致 A β 斑块周围小胶质细胞聚集明显减少,随后在疾病进展过程中积累 A β ^[30]。A β 的进一步沉积促使小胶质细胞表达多种促炎分子,同时干扰了呼吸链正常的传递过程,这些使得线粒体氧化磷酸化产生的 ATP 减少,ROS 生成增加^[31]。因此,小胶质细胞的代谢从氧化磷酸化转向有氧糖酵解,这表明小胶质细胞的糖代谢重编程与其释放细胞因子有关。研究发现,在具有 AD 样病理的 TREM2 缺陷小鼠中,小胶质细胞内出现大量的自噬囊泡,表明能量代谢缺陷^[32]。相应地,TREM2 缺失的小胶质细胞也出现糖酵解、ATP 水平、合成代谢和 mTOR 激活缺陷,这些影响可能与 PI3K/AKT-mTOR 信号通路有关^[33]。Tau 蛋白通过上调炎症反应的相关因子,如 IFN- γ 、IL-1 β 等,影响小胶质细胞正常的糖代谢过程,包括琥珀酸的异常积累和 TCA 循环的破坏^[34],最终导致小胶质细胞发生糖代谢重编程,推动 AD 的发生和发展。

2.3 帕金森病中小胶质细胞的糖代谢重编程 帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病。PD 患者中脑黑质中的多巴胺能神经元发生进行性死亡,致使患者表现出肌肉僵硬、肢体震颤等运动障碍症状。研究表明,PD 中的小胶质细胞的糖代谢重编程机制涉及 mTOR/HIF-1 和 ROS/HIF-1 信号通路。HIF-1 作为主要参与细胞对氧气水平变化的感知和应答的蛋白质,受到 mTOR 和 ROS 的严格调控。两条信号通路的激活会导致小胶质细胞糖代谢的重编程,进而影响神经元和其他细胞的功能。这种糖代谢的调整可能涉及 ATP 生成、细胞的抗氧化能力以及免疫调节等方面。

在 PD 患者的中脑黑质部位,M1 型小胶质细胞的数量明显多于其他脑区,其 ROS 的高表达水平提示糖酵解增强的代谢改变。由此可见,小胶质细胞的极化与小胶质细胞的糖代谢重编程相互作用,最终导致多巴胺神经元退行性病变,引发 PD。

2.4 多发性硬化中的小胶质细胞糖代谢重编程

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是常见的中枢神经系统炎症和脱髓鞘疾病^[35]。小胶质细胞被证实能够调节髓鞘的生长和完整性^[36]。研究发现,多发性硬化患者的灰质中,小胶质细胞的糖酵解表达水平明显上升,同时还能观察到,丙酮酸脱氢酶激酶的活性增加^[5]。丙酮酸脱氢酶激酶被激活,作为 TCA 循环的关键酶之一的丙酮酸脱氢酶相应地被抑制,阻止了小胶质细胞正常的糖代谢,并且产生了大量的 ROS。ROS 不仅在吞噬异常物质时发挥作用,还可能通过调节细胞信号通路,如 AMPK 和 NF- κ B,促进或调节小胶质细胞的糖代谢重编程。此外,ROS 水平的增加提高了细胞内的氧化压力,可能会导致细胞损伤,进而加剧 MS 的病程。

3 针向调控小胶质细胞糖代谢重编程来防治神经中枢神经系统疾病的策略

目前,各种中枢神经系统疾病的发病机制仍不清楚,尚缺少特异性的药物或治疗手段。通过一系列的研究发现,小胶质细胞的糖代谢重编程与中枢神经系统疾病的发展之间存在着密切的关联^[37]。通过针向调控小胶质细胞的糖代谢重编程或许可以用来防治中枢神经系统疾病,并成为一种新的策略^[38]。

近年相关研究主要通过恢复小胶质细胞的吞噬和抗炎症效应来增强其细胞功能,从而促使小胶质细胞进行正常的糖代谢。通过给予特定的药物,诱导小胶质细胞从 M1 表型向 M2 表型转变^[39],同时,将小胶质细胞糖代谢中厌氧糖酵解转变为线粒体氧化磷酸化^[40]。抗炎药物溴米索伐(bromovalerylurea, BU)被证实可以减少体外小胶质细胞的糖酵解和线粒体耗氧量,下调与细胞毒性、再生和免疫调节相关的多种基因的表达,逆转小胶质细胞的糖代谢重编程,针向治疗中枢神经系统疾病。二甲双胍作为一种 AMPK 激活剂^[41],已有研究观察到,通过降低 A β 负荷和促炎细胞因子的产生,可以促进 AD 小鼠模型的小胶质细胞从 M1 向 M2 极化,减轻认知缺陷^[42]。针对 mTOR 信号通路的化合物西罗莫司,被证明可

以有效抑制小胶质细胞的糖代谢重编程,增加细胞中的氧化磷酸化,减少炎症因子的产生,为PD的治疗提供新的策略^[43]。此外,一些酶和分子也有望通过靶向小胶质细胞糖代谢重编程作为新的治疗方法。PPAR- γ 是一种核受体,它参与调节细胞的代谢和免疫反应。通过激活PPAR- γ ,可以调节小胶质细胞的活性,减轻炎症反应,从而对抗神经系统疾病^[44]。己糖激酶作为糖酵解反应的一种关键酶,敲低其表达量来抑制小胶质细胞中LPS诱导的NF- κ B激活和炎症因子的产生,实现糖酵解向氧化磷酸化的转变,最终改善中枢神经系统疾病的炎症损伤^[45]。

4 结 论

小胶质细胞介导的炎症反应在中枢神经系统疾病中扮演着重要角色。在应对各种类型的环境和细胞应激的反应中,小胶质细胞迅速激活并表现出促炎或抗炎的表型来维持组织稳态^[46]。此外,小胶质细胞的激活还会引起细胞能量需求的变化^[5]。但研究者对小胶质细胞糖代谢重编程的研究还不充分。由于小胶质细胞代谢调节的复杂性,需要进一步了解小胶质细胞在中枢神经系统炎症和再生过程中的多样性作用,进而研究发现潜在的治疗药物和治疗方法来调控小胶质细胞的糖代谢过程,为中枢神经系统疾病建立新的治疗策略。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 白凌云负责论文设计、撰写论文;抗晶晶负责文献收集;曹翔负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 367-402.
- [2] Stoessel MB, Majewska AK. Little cells of the little brain: microglia in cerebellar development and function[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(7): 564-578.
- [3] Vidal-Itriago A, Radford RAW, Aramideh JA, et al. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS [J]. Front Immunol, 2022, 13: 997786.
- [4] Iyer H, Shen K, Meireles AM, et al. A lysosomal regulatory circuit essential for the development and function of microglia[J]. Sci Adv, 2022, 8(35): eabp8321.
- [5] Yang S, Qin C, Hu ZW, et al. Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system[J]. Neurobiol Dis, 2021, 152: 105290.
- [6] Kong E, Li Y, Deng M, et al. Glycometabolism reprogramming of glial cells in central nervous system: novel target for neuropathic pain[J]. Front Immunol, 2022, 13: 861290.
- [7] Tang BL. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 7653-7662.
- [8] Titov DV, Cracan V, Goodman RP, et al. Complementation of mitochondrial electron transport chain by manipulation of the NAD+/NADH ratio[J]. Science, 2016, 352(6282): 231-235.
- [9] Billingham LK, Stoolman JS, Vasan K, et al. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2022, 23(5): 692-704.
- [10] Raimondi V, Ciccarese F, Ciminale V. Oncogenic pathways and the electron transport chain: a dangeROS liaison[J]. Br J Cancer, 2020, 122(2): 168-181.
- [11] Yin M, O'Neill LAJ. The role of the electron transport chain in immunity[J]. FASEB J, 2021, 35(12): e21974.
- [12] Herman AP, Misztal T, Herman A, et al. Expression of interleukin (IL)-1 β and IL-1 receptors genes in the hypothalamus of anoestrous ewes after lipopolysaccharide treatment[J]. Zuchthygiene, 2010, 45(6): e426-e433.
- [13] Hong S, Yu JW. Prolonged exposure to lipopolysaccharide induces NLRP3-independent maturation and secretion of interleukin (IL)-1 β in macrophages[J]. J Microbiol Biotechnol, 2018, 28 (1) : 115-121.
- [14] Li YS, Ren HC, Cao JH. Roles of Interleukin-6-mediated immunometabolic reprogramming in COVID-19 and other viral infection-associated diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109005.
- [15] Barui AK, Nethi SK, Patra CR. Investigation of the role of nitric oxide driven angiogenesis by zinc oxide nanoflowers[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(18): 3391-3403.
- [16] Jin S, Chen X, Yang J, et al. Lactate dehydrogenase D is a general dehydrogenase for D-2-hydroxyacids and is associated with D-lactic acidosis[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6638.
- [17] Li A, Liu Q, Li Q, et al. Berberine reduces pyruvate-driven hepatic glucose production by limiting mitochondrial import of pyruvate through mitochondrial pyruvate carrier 1[J]. EBioMedicine, 2018, 34: 243-255.
- [18] Gingele S, Merkel L, Prajeeth CK, et al. Polarized microglia do not influence oligodendrocyte lineage cells via astrocytes[J]. Int J Dev Neurosci, 2019, 77: 39-47.
- [19] Shields DC, Haque A, Banik NL. Neuroinflammatory responses of microglia in central nervous system trauma[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(1_suppl):S25-S33.
- [20] Goshi N, Morgan RK, Lein PJ, et al. A primary neural cell culture model to study neuron, astrocyte, and microglia interactions in neuroinflammation[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 155.
- [21] Sanderson SM, Locasale JW. Revisiting the Warburg effect: some tumors hold their breath[J]. Cell Metab, 2018, 28(5): 669-670.
- [22] Miao J, Chen L, Pan X, et al. Microglial metabolic reprogram-

- ming; emerging insights and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3191-3210.
- [23] Peng L, Hu G, Yao Q, et al. Microglia autophagy in ischemic stroke: a double-edged sword[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1013311.
- [24] Jiang CT, Wu WF, Deng YH, et al. Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(5): 2006-2018.
- [25] Takahashi S. Neuroprotective function of high glycolytic activity in astrocytes: common roles in stroke and neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6568.
- [26] Zhao X, Li S, Mo Y, et al. DCA protects against oxidation injury attributed to cerebral ischemia-reperfusion by regulating glycolysis through PDK2-PDH-Nrf2 axis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5173035.
- [27] Ma WY, Wu QL, Wang SS, et al. A breakdown of metabolic reprogramming in microglia induced by CKLF1 exacerbates immune tolerance in ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 97.
- [28] Chen H, Guo Z, Sun Y, et al. The immunometabolic reprogramming of microglia in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2023, 171: 105614.
- [29] Streit WJ, Khoshbouei H, Bechmann I. The role of microglia in sporadic Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(3): 961-968.
- [30] Jay TR, von Saucken VE, Landreth GE. TREM2 in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 56.
- [31] Huang JM, Huang FI, Yang CR. Moscatilin ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits in Alzheimer's disease models[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(7): 1979-1988.
- [32] Jadhav VS, Lin PBC, Pennington T, et al. Trem2 Y38C mutation and loss of Trem2 impairs neuronal synapses in adult mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 62.
- [33] Thei L, Imm J, Kassis E, et al. Microglia in Alzheimer's disease: a role for ion channels[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 676.
- [34] Zhang X, Tang L, Yang J, et al. Soluble TREM2 ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits through activating transgelin-2 in Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6670.
- [35] Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 43.
- [36] Zhang X, Chen F, Sun M, et al. Microglia in the context of multiple sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1157287.
- [37] Var SR, Strell P, Johnson ST, et al. Transplanting microglia for treating CNS injuries and neurological diseases and disorders, and prospects for generating exogenous microglia [J]. *Cell Transplant*, 2023, 32: 9636897231171001.
- [38] Fatoba O, Itokazu T, Yamashita T. Microglia as therapeutic target in central nervous system disorders [J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(3): 102-118.
- [39] Wang H, Li J, Zhang H, et al. Regulation of microglia polarization after cerebral ischemia[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1182621.
- [40] Han R, Liang J, Zhou B. Glucose metabolic dysfunction in neurodegenerative diseases-new mechanistic insights and the potential of hypoxia as a prospective therapy targeting metabolic reprogramming[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5887.
- [41] Agius L, Ford BE, Chachra SS. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: the metabolite perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3240.
- [42] Wang Y, Zhao J, Guo FL, et al. Metformin ameliorates synaptic defects in a mouse model of AD by inhibiting Cdk5 activity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 170.
- [43] Unteroberdörster M, Herring A, Bendix I, et al. Neurobehavioral effects in rats with experimentally induced glioblastoma after treatment with the mTOR-inhibitor rapamycin[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 184: 108424.
- [44] Zhang J, Yi S, Xiao C, et al. Asperosaponin VI inhibits LPS-induced inflammatory response by activating PPAR- γ pathway in primary microglia[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(11): 3138-3144.
- [45] Wei Y, Chen J, Cai GE, et al. Rosmarinic acid regulates microglial M1/M2 polarization via the PDPK1/Akt/HIF pathway under conditions of neuroinflammation[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 129-147.
- [46] 李立琳,胡敬龙,徐运,等. 小胶质细胞中的脂滴在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2024,41(7): 655-660.

引证本文:白凌云,抗晶晶,曹翔. 小胶质细胞糖代谢重编程在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2025,42(1):65-69.