小胶质细胞极化中的糖代谢重编程研究进展

段丛妍，张明杰，王少峡*
天津中医药大学 医学技术学院，天津 301600

摘 要： 静息态或M2表型的小胶质细胞主要由葡萄糖通过氧化磷酸化为细胞提供能量，病理条件下的M1促炎型小胶质细胞即使在氧气充足条件下，葡萄糖也会被优先用于糖酵解生成大量乳酸，三羧酸循环受到抑制。蛋白激酶B（Akt）及AMP依赖的蛋白激酶（AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）/缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）信号通路在调节糖酵解与炎症反应过程中发挥重要作用。小胶质细胞中糖酵解与炎症存在制约关系，抑制糖代谢重编程能够干预小胶质细胞M1炎症表型极化状态，可以作为抑制神经炎症的药物作用靶点，为退行性疾病、脑血管疾病等相关药物的研发提供新思路。

关键词： 小胶质细胞；糖酵解；代谢重编程；抑制神经炎症；药物靶点
中图分类号： R966；R971 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674-6376（2023）04-0890-07
DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.026

Research progress of glucose metabolic reprogramming in microglia polarization

DUAN Congyan, ZHANG Mingjie, WANG Shaoxia
School of Medical Technology , Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

Abstract: Resting-state or M2 phenotype microglia are mainly energized by oxidative phosphorylation of glucose, and M1 proinflammatory microglia under pathological conditions are preferentially used for glycolysis to generate large amounts of lactate even under oxygen-sufficient conditions, and the tricarboxylic acid cycle is inhibited. The serine/threonine kinase (Akt) and AMP-dependent protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR)/hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) signaling pathway plays an important role in regulating glycolysis and inflammatory responses. Glycolysis in microglia is restricted to inflammation. Inhibition of glucose metabolism reprogramming can intervene the polarization state of M1 inflammatory phenotype in microglia, which can be used as a drug target to inhibit neuroinflammation and provide new ideas for the research and development of degenerative diseases, cerebral ischemia and other related drugs.

Key words: microglia; glycolysis; metabolic reprogramming; inhibit neuroinflammation; drug target

小胶质细胞作为大脑中驻留的免疫细胞，对外界环境的刺激敏感，具有高度的可塑性，能够启动先天免疫和获得免疫，构成了中枢神经系统的第一道防线[1]。近年来，发现病理条件下激活后的小胶质细胞依据分泌的因子及功能状态等不同可分为M1促炎型和M2抗炎修复型[2]。M1型的小胶质细胞能够释放白细胞介素-1β（IL-1β）等一系列的促炎介质，导致神经元凋亡；一些趋化因子表达的增加会进一步加重炎症损伤[3]。而M2型的小胶质细胞具有抗炎和促进组织修复重塑的作用，可清除细胞碎片，直接吞噬进入脑内的嗜中性粒细胞而保护神经元，还可促进神经干细胞向缺血区迁移[4]。

小胶质细胞被激活后功能状态的改变离不开其内部代谢途径的变化，这一过程称之为代谢重编程[5]。代谢重编程的研究在癌症领域颇多，有研究证实阻断代谢重编程可以抑制肿瘤细胞的发展，这一发现赋予了代谢重编程极高的医学价值[6]。代谢重编程在小胶质细胞中的发现对于小胶质细胞激活的机制有了新的认识，调节其代谢重编程可能是减轻神经炎症的有效手段，对神经退行性疾病、脑

收稿日期： 2022-10-27
基金项目： “十三五”期间天津市高等学校创新团队培养计划（TD13-5050）
第一作者： 段丛妍（1999—），女，硕士在读，研究方向为中药治疗神经炎症。E-mail：duancy19990514@163.com
***通信作者：** 王少峡，教授，硕士研究生导师，研究方向为中药治疗神经炎症。E-mail：wangshaoxia1@163.com

卒中、多发性硬化等疾病的病理进展或许具有抑制作用[7]。近年来代谢重编程研究取得了丰硕成果，但相关综述未见发表。本文就小胶质细胞代谢重编程中糖代谢的变化与小胶质细胞表型功能之间的关系，在糖代谢变化中所涉及的相关物质变化，以及涉及到的蛋白激酶B（Akt）及AMP依赖的蛋白激酶（AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）/缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）信号通路进行综述，旨在为退行性疾病、脑缺血等疾病寻找更有效的药物靶点提供新的策略及理论支持，为相关药物的研发提供依据。

1 不同状态小胶质细胞的代谢途径

1.1 正常状态下的代谢状态

正常情况下，生物体所需要的能量主要来自于糖类、脂肪及蛋白质等营养物质的分解过程，其中葡萄糖的氧化磷酸化（OXPHOS）是最主要的产能过程。葡萄糖首先经过糖酵解途径，在己糖激酶（HK）、磷酸果糖激酶-1（PFK-1）等几种关键酶的催化作用下被分解为丙酮酸。在无氧条件下，乳酸脱氢酶（LDH）作用于丙酮酸生成乳酸（LA），此时仅产生少量能量。而在有氧条件下，丙酮酸跨过线粒体膜脱羧产生乙酰辅酶A，参与三羧酸循环，再进一步OXPHOS，产生大量能量。此外葡萄糖还能够通过磷酸戊糖途径直接氧化脱氢和脱羧基而产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH），为脂肪酸及胆固醇的生物合成提供原料，这是其除了能够提供能量外的另一个重要意义。

1.2 激活状态下的代谢重编程

小胶质细胞在被激活后功能状态发生改变，该过程需要改变代谢途径提供能量和生物物质的支持。免疫代谢途径的改变涉及糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢等，其中糖代谢重编程是其核心事件[8]。

病理条件下的M1促炎型小胶质细胞、巨噬细胞等免疫细胞，即使在氧气充足条件下，葡萄糖也会被优先用于糖酵解生成大量的乳酸，三羧酸循环受到抑制，与肿瘤细胞中的“Warburg效应”相似[9]。小胶质细胞在被激活为M1型后进行的趋化、吞噬和增殖等活动，需要涉及到肌动蛋白细胞骨架的动态重组、细胞因子的分泌等，使M1型的小胶质细胞处于能量缺乏状态，对于能量的需求相较于静息态和M2型的小胶质细胞更为迫切[10]。通过对比OXPHOS和糖酵解的供能情况，发现糖酵解产生三磷酸腺苷（ATP）的效率低于OXPHOS，这种转化虽然损失了产能效率，但糖酵解可以在M1型活化的小胶质细胞中更快地产生ATP，来满足急性炎症反应期细胞在短期内对能量的大量需求，并产生细胞因子和活性氧（ROS）[9,11-12]。而静息状态及M2抗炎修复表型的小胶质细胞则需要通过线粒体提供大量稳定持久的能量以支持正常的生命活动。

小胶质细胞在极化为M1型的过程中，多种代谢物及酶的改变证明了糖代谢重编程的存在。具体表现为对糖酵解过程起促进作用的酶表达量上调，并伴随糖酵解主要代谢产物的增加。例如，在脂多糖（LPS）刺激的M1型小鼠BV-2小胶质细胞株中，糖酵解关键酶，如己糖激酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PDH）以及非限速酶LDH的表达活性增加，葡萄糖转运蛋白1（GLUT1）高表达，糖酵解的主要产物乳酸释放量增加[11]。其中高表达GLUT1是启动糖代谢重编程的关键，可使更多葡萄糖参与转运，增加糖酵解通量[13]。另外，LPS刺激的BV-2细胞株的细胞外酸化率（ECAR）及葡萄糖摄取的增加，更为直接地说明了糖酵解过程被促进[12,14]。不仅如此，戊糖磷酸代谢途径在此过程中也会上调，产生的NADPH可以通过NADPH氧化酶生成更多的ROS，NADPH还可促进脂肪酸（FAs）合成，最终促进M1型巨噬细胞分化[15-16]。相同作用条件的LPS刺激原代小胶质细胞，同样发现其ECAR升高，琥珀酸盐的产量增加，糖酵解过程被促进[17-18]。

除了上述体外实验，在LPS诱导构建的急性脊髓损伤模型（ASCI）大鼠中，与假手术组相比，模型组大鼠脑内小胶质细胞中糖酵解相关酶M2型丙酮酸激酶（PKM2）、GLUT1及己糖激酶2的表达明显升高，糖酵解受到促进导致葡萄糖-6-磷酸及果糖-6-磷酸的产量增多，且三羧酸循环受到阻碍促使中间代谢产物琥珀酸和苹果酸在体内累积[19]。与之相似的是在围手术期精神认知障碍（PND）C57BL/6小鼠模型中，2-磷酸甘油酯、乳酸等糖酵解产物释放增多，而ATP、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）和谷氨酰胺等产量下降[20]。不同体内模型间的相互佐证进一步有力地证明了炎症小胶质细胞内存在代谢重编程。

糖代谢重编程的发生不仅依赖于糖酵解途径被促进，OXPHOS途径被抑制也是重要的组成部分。线粒体动力学显示LPS炎性激活状态下的小胶质细胞其线粒体结构发生了改变，导致线粒体碎片增多，线粒体发生分裂和融合，异常的线粒体通过降低细胞色素C氧化酶和琥珀酸脱氢酶（SDH）的活性，干扰柠檬酸和琥珀酸的代谢[21-22]。阻断三羧

酸循环，过剩的琥珀酸驱动反向电子转运（RET）以产生过量的线粒体ROS[23]。原代小胶质细胞或BV-2细胞株在被LPS刺激后细胞耗氧率（OCR）下降[12]。研究还发现，用线粒体分裂抑制剂Mdivi-1处理LPS激活的原代小胶质细胞，其琥珀酸盐和ROS可明显减少，可使线粒体内膜电位恢复正常，ECAR显著降低、OCR显著升高，逆转了糖代谢重编程[18]。

与M1型小胶质细胞的物质代谢状态相反，在M2表型或静息态的小胶质细胞、巨噬细胞等免疫细胞中糖酵解过程被削弱，主要由葡萄糖通过OXPHOS为细胞提供能量[24]。当小胶质细胞分别被IL-4及LPS＋IFN-γ刺激24 h后，IL-4刺激的小胶质细胞相较于对照组及LPS＋IFN-γ刺激组的小胶质细胞，GLUT1的mRNA及其蛋白表达量下降，基础呼吸及ATP的产量显著增加，说明糖酵解过程被抑制，OXPHOS过程得到促进[13]。同样的结果在原代小胶质细胞中也得到了进一步验证，IL-4刺激24 h后的原代小胶质细胞与空白对照组比较，基础呼吸速率及ATP的产量显著升高[25]。

2 Akt及AMPK/mTOR/HIF-1α信号通路诱导糖酵解与小胶质细胞极化

糖酵解过程对炎症反应的调节作用离不开众多信号通路的支持，其中Akt及AMPK/mTOR/HIF-1α信号通路在调节糖酵解与炎症反应过程中发挥了重要作用。

2.1 HIF-1α

HIF-1α是调节M1/M2小胶质细胞代谢重编程和功能表型的关键效应分子[26]。体外实验证明，通过构建HIF-1α片段转染到小胶质细胞中促使HIF-1α过表达后，发现糖酵解相关酶PKM2、GLUT1、HK2的表达量升高，同时炎症因子IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的释放量增加[19]。而当小胶质细胞中HIF-1α的表达被沉默调节蛋白-1抑制后，糖酵解相关酶GLUT1、HK2、磷酸甘油酸激酶1（PGK1）和LDH的活性受到抑制，随后与炎症相关的一氧化氮合酶（iNOS）、环氧合酶2（COX2）、IL-6及TNF-α的表达量也显著降低，抑制了炎症过程，说明HIF-1α能够通过调节糖酵解抑制炎症因子的释放[14]。有研究显示，HIF-1α与经典的炎性转录因子核因子-κB（NF-κB）的活性相关，在BV-2小胶质细胞中，当使用小干扰RNA（siRNA）使HIF-1α的表达受到抑制后，荧光素酶报告基因检测结果显示NF-κB的荧光强度随之降低，提示NF-κB的激活过程受到阻碍[27]。此外，HIF-1α还与Nod样受体蛋白3（NLRP3）的活性有关，HIF-1α能够触发由NLRP3炎症小体介导的热变性，从而激活小胶质细胞相关的炎症反应并加重创伤性脑损伤（TBI），体内实验显示，TBI小鼠相较于假手术组小鼠的受损皮质中HIF-1α、NLRP3的蛋白表达量增加，而经HIF-1α抑制剂LW6处理后，上述蛋白的表达量均降低，且脑含水量及脑组织中脑伊文思蓝含量下降，说明脑损伤症状得到了缓解；该实验结果在体外实验中也得到了印证。此外，当小胶质细胞被LPS/ATP激活后，IL-1β、IL-18和LDH的表达水平升高，当利用siRNA干扰HIF-1α的表达后这些炎症因子的升高受到了抑制[28]。

在氧供给不足的情况下，巨噬细胞内部会积累HIF-1α，积累的HIF-1α能够激活糖酵解基因促进糖酵解过程来帮助细胞适应缺氧环境，这种现象在肿瘤细胞中也经常出现[29]。而在氧气供应充足的条件下，当中枢神经系统受到外伤、内源性刺激、病原微生物的感染及缺血、缺氧性损伤等刺激时，巨噬细胞或小胶质细胞内也能够积累HIF-1α，并参与调控GLUT1和其他糖酵解关键酶如己糖激酶和LDHAA的表达，进而促使丙酮酸生成增多[30]。增加HIF-1α的稳定性能够促进糖代谢重编程，HIF-1α的稳定性与mROS和琥珀酸有关，促炎表型的小胶质细胞中谷氨酰胺的摄取量增加不但能够促使α-酮戊二酸（α-KG）代偿进入三羧酸循环，还能够促使三羧酸循环的另一个分枝——γ-氨基丁酸（GABA）的分流增高[31]，这2个过程都使得琥珀酸产量增加，积累的琥珀酸和mROS可通过抑制脯氨酸羟化酶（PHD）活性使HIF-1α稳定，促使糖酵解过程的增加，此时细胞所处的状态称为“假性缺氧状态”，这也阐释了氧气充足的状态下巨噬细胞/小胶质细胞的代谢途径倾向于糖酵解的机理[12, 32]。

2.2 mTOR

mTOR是丝氨酸/苏氨酸激酶，含有雷帕霉素复合物1（mTORC1）和雷帕霉素复合物2（mTORC2）两种复合体，其作为HIF-1α的上游作用元件，在诱导糖代谢重编程、促进炎症的发生发展中扮演重要角色[33]。HIF-1α稳定性除了受mROS和琥珀酸的影响外，mTOR在被激活后也能够正向促进HIF-1α的mRNA转录翻译和蛋白稳定，进而调节糖酵解及炎症因子的释放过程[33]。在B细胞活化因子（BAFF）刺激的小胶质细胞体外炎症模型中证实，当mTOR的活性受其特异性抑制剂雷帕霉素抑制时，HIF-1α蛋白的积累也因此受到阻碍，随之糖

酵解产物乳酸的产量减少，炎症因子TNF-α和IL-6的释放也受到了抑制[34]。除了与HIF-1α共同发挥调节作用外，mTOR还可以直接作用于糖酵解，并参与调节炎症反应，能够直接调控糖酵解关键酶HK1的表达和炎性小体（NLRP3）的激活，并促进炎症因子IL-1β和IL-18的成熟和分泌。当用mTOR1/2的竞争性抑制剂Torin1阻断mTORC1或HK1的表达后，LPS刺激小胶质细胞导致的NLRP3的激活过程受到抑制，说明了mTORC1诱导的糖酵解是炎症小体激活所必须的[35]。

2.3 Akt、AMPK

mTOR活性也受到位于其上游的作用元件Akt和AMPK的调节，Akt磷酸化正性调节mTOR活性，而AMPK磷酸化能够负性调节mTOR活性[11]。

磷酸化的Akt可以激活mTORC1，离体小胶质细胞中的研究显示，当大脑多巴胺神经营养因子与Akt亚基结合，Akt的活性被抑制后导致FoxO1的活性增加，进而mTOR的活性被抑制，炎症因子TNF-α及前列腺素E_2（PGE_2）的表达量降低[36]。

在LPS炎性激活的原代小胶质细胞中，6-姜辣素能够以剂量相关的方式抑制Akt/mTOR的活性，随后炎症因子IL-6、IL-1β的表达量逐渐降低[37]，这与抑制Akt及mTOR能通过抑制IKKs促使IkB的活性增强，从而减弱了NF-κB转录的活性有关[38]。除了上述Akt/mTOR能对炎症的表达产生影响外，在M1表型的巨噬细胞中，Akt还能够通过增加HK2、磷酸果糖激酶1（PFK1）及GLUT1等酶的活性直接促进糖酵解[39]。

另一个蛋白激酶AMPK磷酸化负性调节mTOR活性，其能够通过磷酸化mTORC1的核心组分Raptor直接抑制mTORC1，并通过激活肿瘤抑制因子TSC2间接抑制mTORC1[40]。实验证明在CDC2样激酶1（CLK1）缺陷能够导致小胶质细胞中AMPK的活性受到抑制，增强了mTOR/HIF-1α和ROS/HIF-1α信号通路的表达，使糖酵解途径增强，并进而导致炎症因子mRNA表达增加[41]。

3 调控小胶质细胞极化、提供神经保护的药物作用靶点

小胶质细胞中糖酵解与炎症存在制约关系，抑制糖代谢重编程能够干预小胶质细胞M1炎症表型极化状态。

3.1 关键代谢酶作为药物作用靶点

在缺氧条件下构建的小胶质细胞炎症模型中进行无差别检测糖酵解酶活性发现，*HK1*、*HK2*及*PKM2*的mRNA表达显著上调，但用特异性的siRNA转染到小胶质细胞中抑制*PKM2*及*HK1*的表达并不能抑制缺氧导致的CD11b的表达增加和小胶质细胞形态学的变化，仅有抑制*HK2*显示出了独特的抗炎作用，并在原代小胶质细胞中被进一步证实。后续采用HK2抑制剂洛尼达明和3-Br-丙酮酸盐进一步验证HK2在神经炎症中的作用发现，这两种抑制剂能够显著减少乙酰辅酶的积累并阻止组蛋白乙酰化过程，进而减弱了乙酰化组蛋白H3、H4与IL-1β启动子的结合，导致IL-1β的生成减少，减少了神经毒性作用[42]。

在由Aβ1-42介导小胶质细胞体外炎症模型中，当用HK2-shRNA慢病毒感染BV-2细胞抑制有氧糖酵解的关键酶HK2的表达后，多条与神经炎症相关的通路如TNF信号通路、IL-17信号通路等受到抑制，随后炎症反应相关差异基因Cxcl2和EphA2的下调更加印证了上述结果[43]。同时其他文献中也显示在LPS诱导的原代小胶质细胞炎症模型中，当使用糖酵解限速酶己糖激酶抑制剂2-脱氧葡萄糖（2-DG）处理后，NF-κB的转录激活过程受到抑制，小胶质细胞中的NO、IL-6、TNF-α的释放量减少，后续进行的动物模型在体实验也进一步证明了2-DG能显著改善帕金森小鼠的行为缺陷[44]。当给围手术期神经认知障碍（PND）模型组动物注射2-DG后，提取小鼠脑组织通过流式细胞术测定发现M1（$CD86^+CD206^-$）型小胶质细胞的数量显著减少，并抑制了模型动物IL-6和IL-1β的表达，缓解了术后认知功能下降[20]。

除了HK2外，在小胶质细胞株的克隆细胞株B6M7和原代小胶质细胞中使用GLUT1的抑制剂STF31，能够抑制LPS＋IFN-γ刺激导致的小胶质细胞内的TNF-α、IL-1β、IL-6、ROS、iNOS和趋化因子CCL2的表达，该实验进一步在光诱导视网膜变性的小鼠模型中通过腹腔注射STF31，发现STF31治疗提高了光感受器的存活率并减少了小胶质细胞的活化[13]。

3.2 Akt及AMPK/mTOR/HIF-1α信号通路作为药物作用靶点

如前所述，Akt及AMPK/mTOR/HIF-1α信号通路在糖酵解与炎症反应间起到桥梁作用，抑制该信号通路能够抑制炎症反应。

在体外实验中，三氯生能够刺激小胶质细胞为M1表型并促进糖酵解，在该模型条件下当使用Akt的抑制剂ly294002和mTOR的抑制剂雷帕霉素后

发现炎症因子 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 的表达能力下降，炎症反应受到抑制[45]。前文提到的 Torin1 可以竞争性抑制 mTOR1/2 的活性，其可以逆转小胶质细胞因 LPS 及 ATP 刺激导致的最大糖酵解速率及基础糖酵解速率的升高，并抑制了 ROS、TNF-α、IL-1β 等炎症因子的 mRNA 表达[46]。

不仅如此，在给早期脑损伤模型大鼠 ip HIF-1α 抑制剂 2-甲氧基雌二醇后，HK2 和 PKM2 的酶活性及乳酸的释放量降低，并伴随有 iNOS 的蛋白表达量下降，由此可知 HIF-1α 活性降低导致糖酵解及炎症反应过程均被抑制，后续通过对脑水肿、血脑屏障的破坏和神经功能损伤的严重程度进行评估发现，2-甲氧基雌二醇能使这些指标均显著降低，脑损伤得到好转，这些结果提示对于信号通路的选择性抑制可能会成为未来疾病治疗的重要靶点[47]。

4 结语

病理性因素引起小胶质细胞极化状态改变导致的神经炎症是多种疾病的重要病理基础，不同极化表型的小胶质细胞内的物质代谢状态不同，尤其以糖代谢变化最为显著，表现为炎症状态下糖代谢途径关键酶活性增加，乳酸等厌氧产物增多。随着研究的深入，糖代谢重编程在炎症调节中的作用逐渐受到重视，诸多研究表明通过抑制糖酵解关键代谢酶及相关的 Akt 及 AMPK/mTOR/HIF-1α 信号通路可调节糖代谢重编程，促进小胶质细胞由 M1 表型向 M2 表型转化来抑制神经炎症反应，进而抑制疾病的发生发展成为可能。目前实验中多数通过质粒转染或敲除特定基因片段的方法来抑制酶活性或信号通路，直接应用于临床仍不现实，因此，应用现代分子生物学、计算机辅助药物设计、结构生物学、组合化学等先进技术，构建针对糖酵解关键酶及相关信号通路的筛选平台，开发更有组织特异性的靶向小分子药物是亟需解决的问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Lawson L J, Perry V H, Dri P, et al. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain [J]. Neuroscience, 1990, 39(1): 151-170.

[2] Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage [J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(7): 420-433.

[3] Xue Y, Nie D, Wang L J, et al. Microglial polarization: Novel therapeutic strategy against ischemic stroke [J]. Aging Dis, 2021, 12(2): 466-479.

[4] Lyu J, Xie D, Bhatia T N, et al. Microglial/macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(5): 515-527.

[5] Sun L, Suo C, Li S T, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg effect [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2018, 1870(1): 51-66.

[6] Mehla K, Singh P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer [J]. Trends Cancer, 2019, 5(12): 822-834.

[7] Yang S, Qin C, Hu Z W, et al. Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system [J]. Neurobiol Dis, 2021, 152: 105290.

[8] Takeda H, Yamaguchi T, Yano H, et al. Microglial metabolic disturbances and neuroinflammation in cerebral infarction [J]. J Pharmacol Sci, 2021, 145(1): 130-139.

[9] Herst P M, Grasso C, Berridge M V. Metabolic reprogramming of mitochondrial respiration in metastatic cancer [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(4): 643-653.

[10] Brusco J, Haas K. Interactions between mitochondria and the transcription factor myocyte enhancer factor 2 (MEF2) regulate neuronal structural and functional plasticity and metaplasticity [J]. J Physiol, 2015, 593(16): 3471-3481.

[11] Gimeno-Bayón J, López-López A, Rodríguez M J, et al. Glucose pathways adaptation supports acquisition of activated microglia phenotype [J]. J Neurosci Res, 2014, 92(6): 723-731.

[12] Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α [J]. Nature, 2013, 496(7444): 238-242.

[13] Wang L, Pavlou S, Du X, et al. Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis [J]. Mol Neurodegener, 2019, 14 (1): 1-15.

[14] Meng F, Yu W, Duan W, et al. Dexmedetomidine attenuates LPS-mediated BV2 microglia cells inflammation via inhibition of glycolysis [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020, 34(3): 313-320.

[15] Gaber T, Strehl C, Buttgereit F. Metabolic regulation of inflammation [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(5): 267-279.

[16] Benito A, Hajji N, O'neill K, et al. β-Hydroxybutyrate oxidation promotes the accumulation of immunometabolites in activated microglia cells [J]. Metabolites, 2020, 10(9): 346.

[17] Rubio-Araiz A, Finucane O M, Keogh S, et al. Anti-TLR2 antibody triggers oxidative phosphorylation in microglia and increases phagocytosis of β-amyloid [J]. J Neuroinflam, 2018, 15(1): 1-13.

[18] Nair S, Sobotka K S, 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.

[19] Ni S, Yang B, Xia L, et al. EZH2 mediates miR-146a-5p/HIF-1α to alleviate inflammation and glycolysis after acute spinal cord injury [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 1-14.

[20] Luo G, Wang X, Cui Y, et al. Metabolic reprogramming mediates hippocampal microglial M1 polarization in response to surgical trauma causing perioperative neurocognitive disorders [J]. J Neuroinflam, 2021, 18(1): 1-16.

[21] Katoh M, Wu B, Nguyen H B, et al. Polymorphic regulation of mitochondrial fission and fusion modifies phenotypes of microglia in neuroinflammation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1-14.

[22] Jha A K, Huang S C, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. Immunity, 2015, 42(3): 419-430.

[23] Chouchani E T, Pell V R, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. Nature, 2014, 515(7527): 431-435.

[24] Orihuela R, Mcpherson C A, Harry G J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4): 649-665.

[25] Holland R, Mcintosh A L, Finucane O M, 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.

[26] Wei Y, Chen J, Cai G E, 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.

[27] Gu R, Zhang F, Chen G, et al. Clk1 deficiency promotes neuroinflammation and subsequent dopaminergic cell death through regulation of microglial metabolic reprogramming [J]. Brain Behav Immun, 2017, 60: 206-219.

[28] Yuan D, Guan S, Wang Z, et al. HIF-1α aggravated traumatic brain injury by NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis and activation of microglia [J]. J Chem Neuroanat, 2021, 116: 101994.

[29] Semenza G L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level [J]. Physiology (Bethesda), 2004, 19(4): 176-182.

[30] Lu Z J, Yu Q, Zhou S H, et al. Construction of a GLUT-1 and HIF-1α gene knockout cell model in HEp-2 cells using the CRISPR/Cas9 technique [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 2087-2096.

[31] Geeraerts X, Bolli E, Fendt S M, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity [J]. Front Immunol, 2017, 8 (289): 1.

[32] Lee G, Won H S, Lee Y M, et al. Oxidative dimerization of PHD2 is responsible for its inactivation and contributes to metabolic reprogramming via HIF-1α activation [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 1-12.

[33] Shimobayashi M, Hall M N. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 155-162.

[34] Wang J, Yang C, Hou X, et al. Rapamycin modulates the proinflammatory memory-like response of microglia induced by BAFF [J]. Front Immunol, 2021, 12: 639049.

[35] Moon J S, Hisata S, Park M A, et al. mTORC1-induced HK1-dependent glycolysis regulates NLRP3 inflammasome activation [J]. Cell Rep, 2015, 12(1): 102-115.

[36] Zhang Y, Xiang Y, Wang X, et al. Cerebral dopamine neurotrophic factor protects microglia by combining with Akt and by regulating FoxO1/mTOR signaling during neuroinflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2278-2284.

[37] Liu Y, Deng S, Zhang Z, et al. 6-Gingerol attenuates microglia-mediated neuroinflammation and ischemic brain injuries through Akt-mTOR-STAT3 signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 883: 173294.

[38] Senegas A, Gautheron J, Maurin A G, et al. IKK-related genetic diseases: probing NF-κB functions in humans and other matters [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(7): 1275-1287.

[39] Mor I, Cheung E C, Vousden K H. Control of glycolysis through regulation of PFK1: Old friends and recent additions [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2011, 76: 211-216.

[40] Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint [J]. Mol Cell, 2008, 30(2): 214-226.

[41] Zhang L, Yang H, Zhang W, et al. Clk1-regulated aerobic glycolysis is involved in glioma chemoresistance [J]. J Neurochem, 2017, 142(4): 574-588.

[42] Li Y, Lu B, Sheng L, et al. Hexokinase 2-dependent hyperglycolysis driving microglial activation contributes to ischemic brain injury [J]. J Neurochem, 2018, 144(2): 186-200.

[43] 马晓伟 . Aβ_(1-42) 诱导有氧糖酵解通过 EphA2/p38 MAPK 通路促进小胶质细胞炎症反应 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
Ma X W. Promote microglial inflammatory reaction by Aβ_ (1-42) induced aerobic glycolysis via EphA2/p38 MAPK signaling pathway [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2022.

[44] Cheng J, Zhang R, Xu Z, et al. Early glycolytic reprogramming controls microglial inflammatory activation [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 129.

[45] Liu J, Feng R, Wang D, et al. Triclosan-induced glycolysis drives inflammatory activation in microglia via the Akt/mTOR/HIF 1α signaling pathway [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 224: 112664.

[46] Hu Y, Mai W, Chen L, et al. mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP [J]. Glia, 2020, 68(5): 1031-1045.

[47] Sun X G, Chu X H, Godje Godje I S, et al. Aerobic glycolysis induced by mTOR/HIF-1α promotes early brain injury after subarachnoid hemorrhage via activating M1 microglia [J]. Transl Stroke Res, 2022: 1-15.

[责任编辑 李红珠]