

• 综 述 •

小胶质细胞糖代谢重编程与阿尔茨海默病关系的研究进展*

曹子鏊^{1,2}, 李可欣¹, 薛建江²综述, 王晓亮^{1△}审校

(重庆医科大学附属大学城医院: 1. 医学科学研究中心; 2. 检验科, 重庆 401331)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种进行性神经退行性疾病,严重危害人类健康,目前尚无治疗 AD 的有效措施。最近有研究表明,小胶质细胞(MG)糖代谢重编程与 AD 的发病相关,并且以 MG 代谢为靶点治疗 AD 的方法也已取得了阶段性成功。该文概述了 MG 糖代谢重编程与 AD 发病机制的关系,期望通过靶向调节 MG 代谢为治疗 AD 提供一种新的思路。

[关键词] 阿尔茨海默病; 小胶质细胞; 代谢重编程; 线粒体; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.024 **中图法分类号:**R741.02

文章编号:1009-5519(2023)14-2457-05 **文献标识码:**A

Research progress on the relationship between microglia glucometabolism reprogramming and Alzheimer's disease*

CAO Zijun^{1,2}, LI Kexin¹, XUE Jianjiang², WANG Xiaoliang^{1△}

(1. Medical Sciences Research Center, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Department of Laboratory, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

[Abstract] Alzheimer's disease(AD) is a progressive neurodegenerative disease that is severely harmful to human health, and there is no effective treatment for AD. Recent studies have shown that microglia(MG) glucometabolism reprogramming is associated with the pathogenesis of AD, and the approach of targeting MG metabolism for the treatment of AD has also achieved phased success. This review aims to summarize the relationship between the reprogramming of MG glucometabolism metabolism and the pathogenesis of AD, and hopes to provide a new way to treat AD by targeted regulation of MG metabolism.

[Key words] Alzheimer's disease; Microglia; Metabolism reprogramming; Mitochondria; Review

阿尔茨海默病(AD)作为一种年龄相关的进行性神经退行性疾病,是痴呆症的主要原因,其临床特征是认知功能受损、记忆衰退、行为和人格改变^[1]。2018 年国际 AD 组织估计,全球痴呆症发病率约为 5 000 万人,预计该数值到 2050 年还将增加 3 倍^[2]。AD 的发病被认为与多种危险因素相关,如年龄增长、头部损伤、遗传因素、环境因素、感染和血管疾病等^[3]。有研究表明,AD 的主要病理特征涉及以下 2 个方面:(1)神经细胞间 β -淀粉样蛋白(A β)组成的老年斑及神经细胞内过度磷酸化 tau 蛋白组成的神经元纤维缠结,二者共同引起神经纤维变性,进而导致 AD 的发生与发展^[4]。随着人口老龄化进程的加快,AD

已成为继心血管疾病和癌症之后威胁人类健康的第三大杀手^[5]。尽管 AD 是一个公共卫生问题,但目前为止仍缺乏有效的治疗方法,无法治愈或预防 AD^[5]。而近年来,小胶质细胞(MG)及其糖代谢重编程越来越被认为是 AD 发病机制的重要因素,且基于靶向调节 MG 代谢以治疗 AD 的方法也已取得了一定的成功^[6-7]。

1 MG 参与了 AD 的发生与发展

1.1 MG 的先天免疫功能 MG 是中枢神经系统(CNS)的先天免疫细胞,占成人大脑神经胶质细胞总数的 10%~15%,是 CNS 的免疫系统中主要的组成部分,一直被认为是大脑健康状态的保护者,对维持

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2019jcyj-msxmX0294);重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202000444);重庆市渝中区基础研究研究与前沿探索项目(20180116)。

△ 通信作者, E-mail: wangxiaoliang@cqmu.edu.cn。

CNS 微环境的稳态具有非常重要的作用^[8]。在正常生理状态下 MG 参与了神经元损伤修复、突触清除、神经元兴奋等过程。同时,作为大脑的“哨兵”,MG 能持续监测其周围环境的变化、清除组织碎片及细胞代谢产物,具备包括分泌细胞因子、上调抗原呈递、进行增殖迁移等诸多免疫功能^[9]。任何刺激因素均可能导致 MG 被激活,使其从静息状态转变为阿米巴样激活状态,活化的 MG 又可激活出 M1 型(经典激活)和 M2 型(替代激活)2 种形态。经典激活 M1 型主要分泌白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子,促进神经损伤;替代激活 M2 型主要分泌 IL-10、IL-13、IL-4 等抗炎性细胞因子,进而抑制神经炎症和促进髓鞘修复^[10]。

1.2 MG 在 AD 发病中的作用 先天免疫反应是 AD 的主要病理特征之一,这是一个复杂的由 MG 起核心作用的生理过程。MG 作为大脑的先天免疫细胞,被认为是 AD 发生与发展的关键参与者,大规模全基因组关联研究已鉴定出超过 20 个与 AD 相关的位点,其中许多在 MG 中或仅在 MG 中表达^[11]。MG 在 AD 患者的大脑中发挥着多种作用:一方面,有研究表明,在 AD 的早期阶段 MG 可通过清除可溶性低聚物 A β 延缓疾病进展;电子显微镜数据也显示,MG 对 A β 沉积的反应迅速并能延长其沉积的时间^[12];此外,MG 还可作为一种屏障,减少与 A β 斑块接触对邻近神经元的神经毒性作用^[13]。另一方面,也有大量的证据提示,MG 可能具有神经毒性,并导致 AD 的神经退行性变,如全基因组关联研究发现,髓样细胞触发受体 2(TREM2)为大脑 MG 表达丰富的 AD 风险基因,其对 MG 的增殖、细胞内信号传导、吞噬功能均具有重要作用,而 TREM2 缺失会增加 A β 的沉积并加剧神经元的丢失;此外活化的 MG 释放活性氧(ROS)和一氧化氮,分泌促炎细胞因子——IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、 γ 干扰素(IFN- γ)等,被证实突触的缺失和 tau 蛋白的病理扩散中均具有重要作用^[14]。

2 MG 糖代谢重编程

能量代谢维持着细胞内和细胞间信号传导的激活,在免疫反应中具有至关重要的作用。在环境因素的刺激下免疫细胞从静止状态变为激活状态,并触发细胞中葡萄糖、氨基酸和脂肪酸的代谢模式发生改变,使细胞在执行不同功能时表现出不同的代谢特征,被称为代谢重编程^[15]。同理 MG 作为一种先天免疫细胞也能在各种刺激的作用下被激活,同时,通过调节代谢途径进行代谢重编程,进而转换其表型并发挥不同的功能,具有高度可塑性^[16]。MG 代谢重编程可使其在不良微环境中保持选择性功能优势变化,

具体调控结果取决于 MG 的功能需求,如糖代谢重编程是调控 MG 向 M1 型极化的关键步骤,脂质代谢重编程影响着 MG 向 M2 型极化,而氨基酸代谢重编程则对 MG 表型的极化起双向调控作用。但有研究证实,MG 的异常激活与 AD 等神经退行性疾病的发病密切相关^[17]。

葡萄糖是 MG 用于产生能量的主要底物,既可通过糖酵解被代谢,又可通过氧化磷酸化(OXPHOS)被代谢。糖酵解的效率远低于 OXPHOS,需近 20 倍以上的葡萄糖才能产生等量的腺苷三磷酸(ATP),但其产能速度却要快得多,使 MG 能够完成增殖、迁移、细胞因子分泌和吞噬等能量消耗较大的过程。MG 表达糖酵解和 OXPHOS 所需的基因,并可在炎症等各种刺激的作用下通过调节自身代谢途径在这两种代谢程序之间进行切换。有研究表明,A β 可诱导 MG 出现代谢缺陷,促进 MG 炎症因子的释放和有氧糖酵解增强,并通过抑制线粒体功能进一步导致 MG 代谢向糖酵解转化^[18]。然而 AD 患者的大脑处于代谢应激状态,由于血糖葡萄糖转移受损,在疾病早期便可出现葡萄糖代谢损害^[19];若此时 MG 中缺乏可使用的替代能源,加上各种不良刺激的作用,MG 可能会被异常激活,而其代谢功能也可能受到损害^[16],进而影响 MG 代谢重编程,导致 MG 协调先天免疫反应的功能受损,而其先天免疫功能障碍已被证实与 AD 的发生与发展相关^[16]。

3 AD 中 MG 代谢功能受损的机制

3.1 线粒体是 MG 的代谢中心 作为大脑先天免疫的效应细胞,MG 具有多种免疫功能,而发挥这些功能需很高的能量,这是由线粒体所提供并调节的。MG 发挥各种功能均依赖于其线粒体的代谢。细胞形态、趋化性和吞噬作用的改变均需要肌动蛋白细胞骨架的重组,这依赖于 ATP 的协调供应。MG 的吞噬降解功能在清除 A β 和 tau 的过程中均具有重要作用,这也依赖于线粒体协调的 ROS 的产生及其传递至吞噬酶体的能力。同样细胞因子和生长因子的产生也需要氨基酸、核苷酸和脂肪酸等资源,而这些资源是由能量生产过程中产生的代谢物所提供的。越来越多的研究表明,线粒体功能障碍与 MG 引发的神经炎症紧密相关。A β 沉积与 AD 其他病理变化损害线粒体 DNA、干扰线粒体膜通透性、改变线粒体代谢、减弱线粒体自噬等,从而导致 MG 激活和神经炎症;激活的 MG 释放 ROS、一氧化氮损害周围神经元和星形胶质细胞的细胞外环境导致神经元丢失和神经回路障碍,从而引发 AD^[20]。FAIRLEY 等^[16]发现,AD 相关的病理和遗传危险因素均会造成 MG 线

粒体功能障碍及代谢损害,进而影响其代谢重编程,导致 MG 的先天免疫功能受损,推动 AD 的发生与发展。

3.2 $A\beta$ 线粒体沉积损伤 MG 代谢功能 VO-LOBOUEVA 等^[21]研究表明,单独暴露于 $A\beta$ 可诱导 MG 的代谢程序从 OXPHOS 转向糖酵解,进而损害 ATP 的产生,增加 ROS 的生成,并诱导线粒体分裂、破碎及向细胞外释放。MG 释放的线粒体碎片不仅会损害 MG 自身,还会损害附近的神经元和星形胶质细胞。进入细胞的 $A\beta$ 可穿过线粒体膜进入线粒体内部,并沉积在线粒体内、外膜与基质内^[22]。沉积在线粒体外膜上的 $A\beta$ 可阻碍呼吸链复合体 IV 电子传递链关键分子进入线粒体,导致氢离子在线粒体内膜两侧的化学梯度被破坏,从而干扰呼吸链的传递过程,导致 ATP 产量下降; $A\beta$ 沉积还会使电子与氧原子结合形成的 ROS 发生积累,增加氧化应激损伤。同时, $A\beta$ 也可通过上调细胞内 ROS 增强线粒体内膜通透性,促进细胞凋亡^[23]。另外 $A\beta$ 还可通过与线粒体动力相关蛋白 1 相互作用及促进细胞自噬和线粒体自噬等途径造成线粒体功能障碍,从而损害 MG 的代谢功能^[24]。

3.3 Tau 蛋白及其病理形式损害 MG 代谢功能 同样 tau 蛋白的病理形式可结合线粒体,影响 OXPHOS 及 ATP 的合成。Tau 蛋白本身及磷酸化或截短的 tau 蛋白均可影响线粒体的转运和动力学,进而对线粒体造成损伤^[4]。另有研究发现,tau 蛋白的截短形式——NH2htau 和突变形式——tau-P301L 均可通过影响线粒体的形态进而影响线粒体的功能,促进其通过自噬清除,进而损害 MG 的代谢功能,造成 MG 代谢途径的异常改变,而这些病理性 tau 蛋白影响线粒体自噬的机制很有可能是通过同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)信号通路^[25-26]。此外,tau 蛋白还可通过上调与炎症反应相关的细胞因子,如 IL-1 β 、IFN- γ 间接影响 MG 的代谢^[16]。

3.4 载脂蛋白 E4(ApoE4)突变体影响 MG 代谢功能 许多与 AD 免疫相关的遗传危险因素已被证明可调节 MG 的代谢,其中最常见的是 ApoE4。ApoE4 主要由大脑中的胶质细胞表达,并已被证明在线粒体能量的产生过程中发挥重要的作用^[27]。在人类诱导性多潜能干细胞衍生的 MG 中 AD 相关的 ApoE4 突变体严重损害了细胞的代谢,抑制了糖酵解和 OXPHOS,导致 MG 的代谢功能受到损害^[28]。

4 MG 糖代谢重编程与先天免疫功能受损的关系

4.1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)-缺氧诱导

因子-1 α (HIF-1 α)通路介导 MG 糖代谢重编程 最近有文献报道了 $A\beta$ 通过将 MG 的代谢从 OXPHOS 转变为糖酵解而诱导 MG 的激活,被激活的 MG 能分泌促炎性细胞因子,发挥促炎症反应的功能。该代谢途径的异常改变依赖于 mTOR-HIF-1 α 通路^[18]。mTOR 信号通路具有促进物质代谢、参与细胞凋亡自噬等功能,与多种疾病的进展息息相关。在这条通路中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶作为细胞外信号的耦合器增加 mTOR 的磷酸化,而腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为一磷酸腺苷(AMP)、二磷酸腺苷(ADP)的传感器,负责抑制 mTOR 的磷酸化。磷酸化的 mTOR 能增加糖酵解的主要转录调控因子——HIF-1 α 的表达^[29]。为确定 mTOR 通路是否参与了 $A\beta$ 诱导的糖代谢重编程,BAIK 等首先评估了 $A\beta$ 处理后纯原代 MG 中蛋白激酶 B-mTOR-HIF-1 α 和 AMPK-mTOR-HIF-1 α 2 条通路的状态,结果显示, $A\beta$ 处理显著增加了 HIF-1 α 的表达。表明 mTOR-HIF-1 α 这条促进糖酵解的通路在暴露于 $A\beta$ 的 MG 中表达上调。然后通过雷帕霉素(mTOR 的变构抑制剂)或二甲双胍(AMPK 的激活剂和 mTOR 的抑制剂)处理抑制 mTOR 通路,观察到 $A\beta$ 诱导的促炎性细胞因子——IL-1 β 、TNF- α 表达减少,从正、反两方面均证明了 $A\beta$ 诱导的 MG 炎症依赖于 mTOR 通路,并进一步说明糖代谢重编程异常可影响 MG 的免疫功能^[18]。

4.2 MG 糖酵解与先天免疫功能 蛋白质组学分析表明,在 AD 患者大脑中 MG 和糖酵解之间具有很强的相关性。从 AD 小鼠大脑正在吞噬 $A\beta$ 的 MG 中观察到糖酵解及其分支磷酸戊糖途径的标记物上调,提示高糖酵解的 MG 在 AD 中具有保护作用^[30]。但同时,高糖酵解的 MG 也出现在衰老的大脑中,其与趋化性受损、吞噬 $A\beta$ 的功能减弱及炎症细胞因子的分泌水平升高有关,并且这一现象也在从 AD 小鼠中分离出的 MG 中观察到^[31]。这两种截然不同的现象可能是由 $A\beta$ 对 MG 功能的急、慢性影响分别所致致,急性暴露于 $A\beta$ 增加了 MG 的糖酵解并且增强了其先天免疫功能,而慢性暴露可能会因为 MG 持续依赖效率低下的糖酵解而导致其先天免疫功能受损^[18]。

5 基于 MG 代谢治疗 AD 的现状与展望

以 MG 为关键作用靶点有望成为治疗 AD 的新途径。有研究发现,TREM2 缺失使 MG 内钙离子通道对嘌呤能信号的反应产生障碍,使用嘌呤能受体 P2Y12 拮抗剂能减少胞质内钙离子水平,从而改善人类诱导性多潜能干细胞来源的 MG 趋化性功能缺陷,证实了阻断 P2Y12 这一嘌呤能受体可作为 AD 治疗

的潜在靶点^[32-33]。LENG 等^[34]发现,己糖激酶 2 在 AD 小鼠模型和患者 MG 中均升高,而对己糖激酶 2 的抑制能显著促进雄性 AD 小鼠 MG 的吞噬作用,降低 A β 负荷并减轻认知障碍。另外通过调控 MG 代谢可能会在治疗 AD 中取得良好的效果。目前,重组 IFN- γ 治疗已被证实能促进 MG 代谢并改善其糖酵解代谢重编程缺陷和炎症功能缺陷,减轻 5xFAD 小鼠的 AD 病理,使其 A β 斑块和神经元损失减少,小鼠的认知功能障碍得到明显改善^[18]。口服酮体代谢物,如 β -羟基丁酸酯也被证实可减轻 MG 炎症,降低炎症细胞因子——IL-1 β 、IL-6 的表达。而雷帕霉素和二甲双胍两种针对 mTOR 通路的化合物也已处在临床试验阶段,均被证明可减少糖酵解代谢,有利于增加免疫细胞中的 OXPHOS,并降低 MG 和巨噬细胞产生的炎症细胞因子,但由于 mTOR 通路在所有类型的细胞中均普遍存在,因此,靶向 MG 特异性 mTOR 信号通路是当下研究的重点与挑战^[16]。

AD 作为一种与年龄相关的神经退行性疾病,目前尚无能有效治愈或预防疾病的方法,而免疫代谢这一新兴领域为理解代谢如何影响细胞的免疫功能进而导致 AD 的发病提供了新的平台。靶向调节免疫细胞代谢也为开发治疗 AD 等神经退行性疾病的先进疗法提供了一个有希望的方向。免疫细胞及其代谢与 AD 的发病机制息息相关,进一步探索二者之间的关系对攻克 AD 的治疗难题具有深远的意义。

参考文献

- [1] JOHRI A. Disentangling mitochondria in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11520.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577-1590.
- [3] BONDI M W, EDMONDS E C, SALMON D P. Alzheimer's disease: Past, present, and future [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017, 23(9/10): 818-831.
- [4] 赵俊一, 钟伟聪, 邓云松, 等. 阿尔茨海默病中 Tau 蛋白与线粒体损伤 [J]. *生命科学研究*, 2020, 24(1):55-61.
- [5] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on alzheimer's disease: Causes and treatment [J]. *Molecules*, 2020, 25(24):5789.
- [6] 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.
- [7] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3):157-172.
- [8] LI J W, ZONG Y, CAO X P, et al. Microglial priming in Alzheimer's disease [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(10):176.
- [9] SUBHRAMANYAM C S, WANG C, HU Q, et al. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94:112-120.
- [10] SCHUSTER S, BOLEY D, MOLLER P, et al. Mathematical models for explaining the Warburg effect: A review focussed on ATP and biomass production [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(6):1187-1194.
- [11] SALTER M W, STEVENS B. Microglia emerge as central players in brain disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(9):1018-1027.
- [12] SHIPPY D C, ULLAND T K. Microglial Immunometabolism in Alzheimer's Disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:563446.
- [13] YUAN P, CONDELLO C, KEENE C D, et al. TREM2 haplodeficiency in mice and humans impairs the microglia barrier function leading to decreased amyloid compaction and severe axonal dystrophy [J]. *Neuron*, 2016, 90(4):724-739.
- [14] LEYNS C E G, HOLTZMAN D M. Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):50.
- [15] HU C, XUAN Y, ZHANG X, et al. Immune cell metabolism and metabolic reprogramming [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10):9783-9795.
- [16] FAIRLEY L H, WONG J H, BARRON A M. Mitochondrial regulation of microglial immunometabolism in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:624538.
- [17] 魏娟英, 唐俊鹏, 许娟, 等. 小胶质细胞代谢重编程在神经退行性疾病中的作用 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(4):748-755.
- [18] BAIK S H, KANG S, LEE W, et al. A breakdown in metabolic reprogramming causes mi-

- croglia dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3):493-507.
- [19] BACKES H, WALBERER M, LADWIG A, et al. Glucose consumption of inflammatory cells masks metabolic deficits in the brain[J]. *Neuro Image*, 2016, 128:54-62.
- [20] LI Y, XIA X, WANG Y, et al. Mitochondrial dysfunction in microglia: A novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1):248.
- [21] VOLOBOUEVA L A, EMERY J F, SUN X, et al. Inflammatory response of microglial BV-2 cells includes a glycolytic shift and is modulated by mitochondrial glucose-regulated protein 75/mortalin[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(6):756-762.
- [22] PEREZ ORTIZ J M, SWERDLOW R H. Mitochondrial dysfunction in alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18):3489-3507.
- [23] 张瑞三. 阿尔茨海默病发生发展中 β 淀粉样多肽与线粒体异常之间的关系[J/CD]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(5):113-116.
- [24] KONG C, XIE H, GAO Z, et al. Binding between prion protein and $\alpha\beta$ oligomers contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Virology*, 2019, 54(5):475-488.
- [25] CUMMINS N, TWEEDIE A, ZURYN S, et al. Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria[J]. *EMBO J*, 2019, 38(3):e99360.
- [26] HU Y, LI X C, WANG Z H, et al. Tau accumulation impairs mitophagy via increasing mitochondrial membrane potential and reducing mitochondrial Parkin [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):17356-17368.
- [27] LIAO F, YOON H, KIM J. Apolipoprotein E metabolism and functions in brain and its role in Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(1):60-67.
- [28] KONTTINEN H, CABRAL-DA-SILVA M E C, OHTONEN S, et al. PSEN1 Δ E9, APP^{swe}, and APOE4 confer disparate phenotypes in human iPSC-derived microglia[J]. *Stem Cell Reports*, 2019, 13(4):669-683.
- [29] CHENG S C, QUINTIN J, CRAMER R A, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity [J]. *Cell*, 2019, 177(6):1479-1493.
- [30] JOHNSON E C B, DAMMER E B, DUONG D M, 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.
- [31] MELA V, MOTA B C, MILNER M, et al. Exercise-induced re-programming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87:413-428.
- [32] GERASIMOV E, PCHITSKAYA E, BEZPR OZVANNY I. TREM2 and calcium signaling in microglia-is it relevant for alzheimer's disease? [J]. *Cell Calcium*, 2022, 104:102584.
- [33] JAIRAMAN A, MCQUADE A, GRANZOTTO A, et al. TREM2 regulates purinergic receptor-mediated calcium signaling and motility in human iPSC-derived microglia[J]. *Elife*, 2022, 11:e73021.
- [34] LENG L, YUAN Z, PAN R, et al. Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β -amyloid clearance [J]. *Nature Metabol*, 2022, 4(10):1287-1305.

(收稿日期:2022-12-08 修回日期:2023-02-03)