

运动改善阿尔茨海默病的酮体相关机制研究进展

沈晨菲 娄淑杰*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种多发于老年人群的神经退行性疾病,目前尚无有效治疗AD的药物,而酮体和运动能够为大脑提供保护作用,有效延缓AD的病理进程。 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB)作为哺乳动物体内含量最高的酮体,不仅可以作为一种替代能源物质,也能作为信号分子发挥作用。运动后大脑中BHB的增加还可以促进脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,在改善AD患者认知和记忆力方面有着重要的意义。运动改善AD的酮体相关机制还不清楚,该文总结了BHB和运动对AD影响的最新研究进展,旨在从运动-酮体的角度为预防、缓解和治疗AD提供一种新的思考。

关键词 运动; 酮体; β -羟基丁酸; 阿尔茨海默病

Research Progress of Ketone Body Related Mechanism of Exercise Improving Alzheimer's Disease

SHEN Chenfei, LOU Shujie*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract AD (Alzheimer's disease) is a kind of neurodegenerative disease that mostly occurs in elderly people. Currently, there is no effective drug for AD, but ketone body and exercise can protect the brain and effectively delay the pathological process of AD. As the most abundant ketone body in mammals, BHB (β -hydroxybutyrate) can be used not only as an alternative energy substance but also as a signaling molecule. The increase of BHB in brain after exercise can also promote the expression of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), which is of great significance in improving the cognition and memory of AD patients. The ketone body-related mechanism of exercise improving AD is unclear. This review summarizes the latest research progress on the effects of exercise-mediated BHB on AD, and aims to provide a new idea for the prevention, alleviation and treatment of AD from the perspective of exercise-ketone bodies.

Keywords exercise; ketone body; β -hydroxybutyrate; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又被称为老年痴呆,是最常见的神经退行性疾病,其特征是记忆、语言、判断和决策能力的进行性损害^[1]。AD症状的出现是因为大脑中与思维、学习和记忆相关

的部分神经元受到了损害^[2]。全球现有约5 000万的痴呆患者,其中AD占了60%~70%。根据流行病学预测,到2050年,全球AD患者可能会超过1.52亿^[3]。目前急需寻找最有效的非药物防治AD的方法,在无副

收稿日期: 2020-07-26

接受日期: 2020-11-09

国家自然科学基金(批准号: 31971098)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-65507388, E-mail: shujielou319@163.com

Received: July 26, 2020

Accepted: November 9, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31971098) and Shanghai Key Lab of Human Performance (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-65507388, E-mail: shujielou319@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5441>

作用且便于实现的前提下改善AD患者的认知功能和生活质量。

酮体是脂肪酸在肝脏中氧化分解的中间产物,包括 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB)、乙酰乙酸(acetoacetic, AcAc)和丙酮。BHB是哺乳动物体内含量最高的酮体,在低血糖时被用作大脑、肌肉和心脏等器官的能量来源^[4],也可以作为信号分子发挥神经保护作用。运动,尤其是中小强度的有氧运动对改善AD病理进程有积极的影响,但其影响机制是否与酮体有关,机制又如何,目前还不清楚。

1 AD的流行病学介绍及其发病机制

AD是最常见的神经退行性疾病,其特征是记忆、语言、判断和决策能力的进行性损害^[1]。AD的两种神经病理学标志是 β 淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)的积聚和Tau蛋白缠结^[5]。A β 在认知相关大脑区域异常沉积会激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放炎性细胞因子,并干扰突触信息转导^[6]。错误折叠的Tau可以在神经退行性疾病的神经元中传播。最近一项研究发现,低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)既可以作为正常Tau的受体,也可以作为错误折叠Tau的受体,LRP1与Tau的结合能够使Tau在神经元之间移动,错误折叠的Tau与神经元内正常的Tau相互作用,可以作为正常蛋白折叠的错误模板,在神经网络中传播。Tau蛋白的错误折叠和沉积阻碍了营养物质和其他重要分子在神经元内的运输^[7]。虽然整个病变顺序尚不清楚,但A β 可能在Tau蛋白异常之前就开始积累,并且A β 积累的增加与Tau蛋白随后的增加有关^[2]。

研究表明,AD患者的大脑经历了结构性萎缩,脑葡萄糖代谢率下降但脑BHB代谢率正常,因此,BHB可以通过补偿AD患者大脑葡萄糖缺陷来延缓认知能力下降^[8]。运动后大脑BHB增加能够对AD大脑提供保护。

2 BHB的来源

2.1 生理状态下BHB的来源和去路

BHB的生成场所主要是肝细胞的线粒体基质,生成的主要底物是从脂肪组织中释放出来的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)^[9]。在饥饿状态下,低胰岛素、高皮质醇和胰高血糖素的结合会刺激脂肪细胞

将FFA释放到血液中,FFA被转运到肝细胞,通过线粒体 β 氧化生成乙酰辅酶A(acetyl-CoA)^[10]。肝脏中的乙酰辅酶A乙酰转移酶(acetyl-CoA acetyltransferase, ACAT)催化两个乙酰辅酶A分子形成乙酰-乙酰辅酶A(AcAc-CoA)。AcAc-CoA通过HMG-CoA合成酶(HMG-CoA synthase)转化为3-羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA),然后被HMG-CoA裂解酶(HMG-CoA lyase)裂解为乙酰辅酶A和乙酰乙酸(AcAc)。AcAc可能有三种去向:(1)通过单羧酸转运体1(monocarboxylic acid transporter 1, MCT1)~MCT4进入血液循环;(2)自发脱羧生成CO₂和丙酮(这两种脂溶性分子都会扩散出肝细胞并通过呼吸排出体外);(3)被BHB脱氢酶(β -hydroxybutyrate dehydrogenase, BDH)还原成BHB,后者通过MCT进入血液循环,最后进入肝外靶组织^[11](图1)。

在肝外组织中,BHB通过MCT1介导的转运再次进入线粒体基质^[9],BHB在BDH的催化下被氧化成AcAc。在BHB分解的限速步骤中,琥珀酰辅酶A-3-草酰辅酶A转移酶(succinyl CoA: 3-oxoacid CoA transferase 1, SCOT)将AcAc和琥珀酰辅酶A转化为AcAc-CoA和琥珀酸。然后,AcAc-CoA被ACAT裂解,产生两个乙酰辅酶A分子,它们可以进入三羧酸循环,最终氧化产生ATP^[11](图1)。

2.2 高酮血症的发生

BHB来源于血浆中的脂肪酸,是由乙酰乙酸经过酶促反应生成的水溶性物质,占肝细胞合成酮体的70%。正常情况下人体血浆BHB含量为0.04~0.08 mmol/L;在禁食或饥饿下为5~6 mmol/L;生酮饮食干预后可达到25 mmol/L左右^[12]。长时间的有氧运动后,人体血浆酮体可达0.3~2.0 mmol/L^[9]。运动后血液和尿液中酮体水平升高的现象被称为“运动性酮症”;而运动停止后几小时尿液中排出的酮体含量才达到高峰的现象被称为“运动后酮症”。相对于运动性酮症,饥饿性酮症形成的主要原因是胰岛素分泌不足导致脂肪分解速率加快、肝脏生酮酶活性提高,从而导致血浆酮体水平的升高^[13]。有氧运动能够提高酮体利用率,减少糖原分解,酮体是代替糖原维持大脑正常功能的重要物质^[14]。

生酮饮食是一种通过摄入高脂肪、低碳水化合物食物使肝脏产生大量酮体以提高血浆酮体水平的方法^[15-16]。中链甘油三酯是椰子油和棕榈油的主要成分,能被机体迅速吸收并代谢成中链脂肪酸,口服

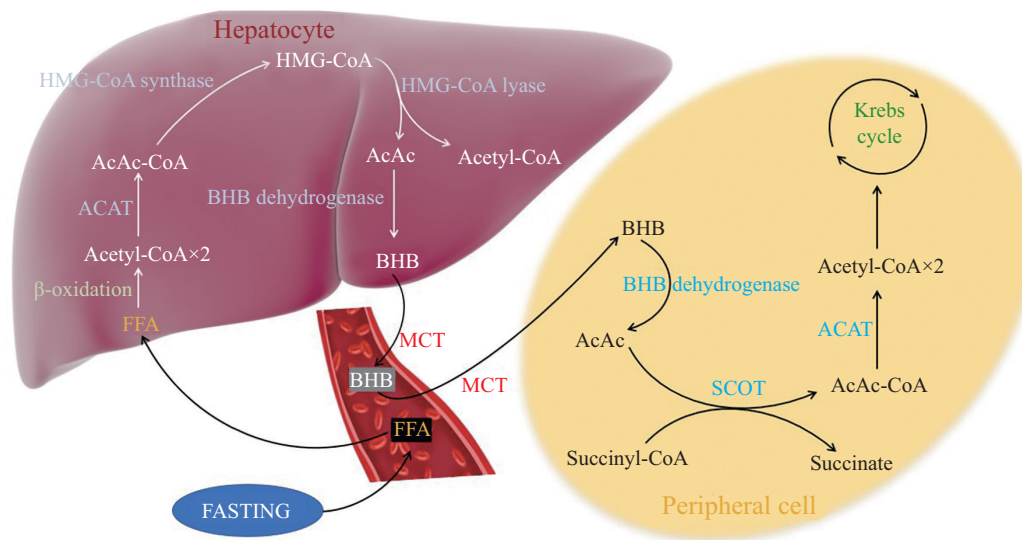


图1 生理状态下BHB的来源和去路(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 The source and destination of BHB under physiological conditions (modified from reference [11])

中链甘油三酯能够诱导机体产生轻度酮症, 是一种安全、高效的生酮底物^[17-18]。有研究表明, 口服中链甘油三酯的量与血浆BHB水平之间存在正相关, 因此其剂量能够影响生酮效果^[18]。(R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate是一种常用的酮酯, 食用酮酯是一种提高血液BHB水平的方法。人类受试者以573 mg/kg体重的剂量口服(R)-3-hydroxybutyl (R)-3-hydroxybutyrate酮酯后, 血浆BHB浓度在10 min后增加至3 mmol/L, 30 min后上升至6 mmol/L, 引起了短期(0.5~6.0 h)营养性酮症^[9]。

所以, 通过运动、生酮饮食、口服酮酯等方式都能诱导血浆BHB水平的升高, 从而发挥相应的保护作用。

3 BHB的生物学作用

3.1 BHB作为能源物质在大脑中发挥作用

通常情况下, 大脑依赖葡萄糖作为能量底物, 然而, 在热量限制和长时间运动期间, 大脑葡萄糖供应不足, 脑细胞能量底物从葡萄糖转移到BHB、乳酸、丙酮酸等其他能源物质^[12]。随着脂肪酸水解的增加, BHB在血浆中的浓度显著升高, 通过血管内皮细胞膜和神经细胞膜上的MCT穿过血脑屏障进入大脑, 最后被神经元摄取^[19]。BHB也可以通过脂肪酸氧化或氨基酸分解代谢在大脑的星形胶质细胞产生, 星形胶质细胞是大脑中唯一能够氧化脂肪酸的细胞, 它产生的BHB也可以作为燃料供应给其他脑

细胞^[12]。在BHB的存在下, 神经元耗氧量和ATP生成均增加, NAD⁺/NADH比值升高^[20]。研究发现, 在大鼠葡萄糖剥夺期间全身注射BHB可以减少大脑皮层和海马活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 并有效防止大脑皮层神经元的死亡^[21]。对幼年大鼠进行缺血缺氧处理120 min后静脉注射5.0 mmol/kg的BHB能够诱导大鼠产生酮症(2~3 mmol/L), 并减轻脑损伤程度, 发挥神经保护作用^[22]。总之, BHB能在机体的大脑能量平衡和神经保护中发挥重要作用。

3.2 BHB作为信号物质发挥作用

BHB不仅是一种能量载体, 而且在细胞表面和细胞内有多种信号功能, 可以影响基因表达、脂质代谢, 进而影响神经元功能^[23]。

BHB进入大脑需要依赖于转运体, H⁺偶联MCT(SLC16A)家族的成员(MCT1/MCT2/MCT4)能够转运BHB。位于神经元的MCT2对BHB具有最高亲和力, 在星形胶质细胞中水平较低, 主要位于血脑屏障的MCT1对BHB亲和力较低, 而位于星形胶质细胞的MCT4对BHB的亲和力最低。BHB也可以通过神经元内的钠偶联单羧酸转运体1(sodium-coupled monocarboxylic acid transporter 1, SMCT1)转运。所以神经元具备很高的摄取BHB的能力, 而神经胶质细胞也有一定的吸收和释放BHB的能力。正常饮食和低血浆BHB浓度下, MCT1的表达能力有限, 生酮饮食或禁食能显著增加MCT1的表达, 从而增加了大脑对BHB的摄取^[12]。

BHB能够与羟基羧酸受体2(hydroxycarboxylic acid receptor 2, HCAR2)和游离脂肪酸受体3(free fatty acid receptor 3, FFAR3)两种G蛋白偶联受体结合。HCAR2也被称为GPR109A/PUMA-G/HM74A, 最开始被鉴定为烟酸受体。在小鼠中, 烟酸通过HCAR2抑制脂解作用, 并能够刺激脂联素分泌^[24]。HCAR2是一种在脂肪细胞和激活的巨噬细胞中表达的受体, 研究发现, 小鼠在禁食期间的血清BHB浓度能够特异性激活HCAR2, 而BHB和烟酸一样都能以HCAR2依赖的方式抑制小鼠脂肪细胞分解, 因此BHB是HCAR2的一个重要的内源性受体^[25]。BHB/HCAR2信号轴能够调节炎症介质, 通过NF- κ B信号通路, 抑制促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的释放, 预防神经性炎症^[26]。BHB也是FFAR3的配体, FFAR3又被称为GPR41, 在人类和小鼠的交感神经节中表达最丰富, 也是短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)的Gi/o蛋白偶联受体。SCFAs和BHB分别促进或抑制GPR41介导的交感神经系统激活, 药理学和小干扰RNA实验表明, GPR41介导的交感神经元激活涉及G β γ -PLC β -MAPK信号通路, 证实了BHB和SCFAs能够直接调节GPR41介导的交感神经系统活性, 增加或减少摄食行为, 从而控制机体能量消耗以维持代谢稳态, 具有改善肥胖相关疾病的潜能^[27]。

BHB是一种内源性和特异性组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂, 能够促进组蛋白乙酰化。BHB对HDAC的抑制与编码氧化应激抵抗因子FOXO3a和MT2的基因转录整体变化情况相关。用BHB处理细胞可增加FOXO3a和MT2活性, 保护小鼠免受氧化应激^[28]。BHB可以调节小鼠肾脏Nrf2信号通路, 抑制氧化应激介导的细胞凋亡, 发挥抗氧化作用^[29]。BHB还能通过AMPK通路调节食物摄取。细胞实验发现, BHB能够在低糖情况下通过AMPK信号通路增加细胞内Ca²⁺浓度、MCT1以及mTOR的表达从而增加食欲。但是在生理条件下, BHB显著降低了AMPK的磷酸化和厌食症相关基因AGRP的mRNA表达, 降低了中枢促食欲信号。所以BHB能够通过调节AMPK影响大脑促食欲信号, 调节摄食行为^[30]。生酮饮食引起的脑BHB含量升高可以通过HO-1通路减少细胞色素C释放, 减轻细胞凋亡, 发挥抗氧化和神经保护作用^[31]。

大脑中BHB水平升高能够激活BDNF基因启动

子IV, 诱导大脑皮层神经元BDNF基因的表达, 并增加BDNF蛋白的水平^[20]。BDNF是TrkB家族神经生长因子受体的配体, 它作为一种神经保护剂, 既能通过TrkB减少淀粉样 β 斑块聚集, 又能诱导TrkB二聚化, 触发“MAPK/ERK-PI3K-PLC γ ”通路, 还能通过CREB激活APE-1(碱基切除修复酶)减轻氧化损伤^[32]。PLC γ 主要在大脑皮质和海马中表达, 促进海马长时程增强, 这是一个促进突触信息获取和存储的过程; CREB在调节昼夜节律和学习记忆方面有重要作用^[33]。因此, BHB在保护神经元免受AD影响, 促进神经发生、轴突生长、突触形成和应激抵抗方面发挥了重要作用。

综上所述, 在中枢神经系统, BHB可以通过MCT进入大脑, 与HCAR2和FFAR3两种G蛋白偶联受体相结合, 并作为HDACs的抑制剂, 调节一系列信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、调节能量平衡等作用; 也可以促进BDNF的表达, 保护神经元免受氧化应激的伤害。

4 运动对AD的防治与酮体的关系

4.1 酮体在AD中的作用机制

酮体在改善AD患者和模型动物认知功能, 延缓AD进展方面发挥了重要的作用。通过生酮饮食、间歇性禁食、皮下注射等方式都能诱导大脑酮体水平升高, 从而发挥神经保护作用。

用含BHB的酮体膳食补充剂喂养3xTgAD小鼠8个月后, 小鼠海马BHB浓度升高, 三羧酸循环和糖酵解中间产物以及与能量相关的生物标志物N-乙酰天冬氨酸的浓度也升高, 线粒体氧化还原电位、氧化脂质和蛋白质含量均降低^[34]。说明通过饮食摄入BHB可以弥补AD小鼠海马葡萄糖代谢不足的状况, 改善海马细胞能量代谢, 减轻氧化损伤, 为缓解AD导致的认知下降提供潜在的治疗优势。间歇性禁食作为另一种有效的生酮方式, 能够通过增加大脑BHB水平, 抑制AD模型小鼠脑源性脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)的表达, 减轻AD症状^[35]。LPL作为脂蛋白代谢的关键酶, 与AD的发病密切相关, 它可以在AD大脑的衰老斑块中积累, 并作为一种分子伴侣与A β 相结合, 因此, 间歇性禁食对AD的保护作用可能也是由BHB介导的。最新研究表明, 皮下注射BHB可以减轻高脂饲料诱导的小鼠脉络丛区域的脂质沉积和淀粉样斑块的形成, 减轻载脂蛋

白(apolipoprotein E, ApoE)缺陷小鼠海马区Tau的积聚、IgG的外渗, 抑制小鼠脑部炎症反应^[36], ApoE与AD的发展密切相关, 因此BHB在阻碍ApoE缺陷小鼠AD进展方面也具有相当大的治疗潜力。

综上所述, 酮体在改善AD大脑能量代谢, 改善认知功能、减轻大脑炎症等方面存在着不可忽视的作用, 但其中更详细的机制还有待进一步研究。

4.2 不同运动方式对AD的影响

各种不同类型的运动方式都能够发挥一定的认知保护功能, 改善AD, 但其中的作用机制并不相同。

有研究将有氧训练和抗阻训练小鼠与对照组进行比较后发现, 两个运动组小鼠在Morris水迷宫实验中都表现出了记忆改善的现象。虽然海马胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在两个运动组都有所改善, 但海马BDNF/TrkB和 β -CaMKII(对突触可塑性和记忆巩固很重要)仅在有氧组有所改善, 而抗阻训练似乎是通过IGF-1/IGF-1受体(IGF-1R)和AKT途径(对血管生成和神经元存活很重要)起作用的^[36]。这表明, 不同类型的运动可能通过大脑的不同途径起作用, 结合起来可能会产生最大的效果。一项专门针对一位同时患有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和代谢综合征的57岁女性患者进行为期12周的高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)、生酮饮食和大脑记忆训练后发现, 该患者代谢综合征生物标志物改善, 蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评分升高至正常值^[37]。表明HIIT、生酮饮食和记忆训练联合干预可以改善MCI患者的代谢水平, 提高认知功能, 但其认知功能的改善是否与HIIT后大脑BHB水平升高有关尚不清楚。然而, 也有研究发现中高强度的有氧和力量训练并不能缓解痴呆患者的认知障碍。LAMB等^[38]将494名平均年龄77岁的痴呆患者随机分配至有氧训练组、力量训练组和常规护理组, 4个月后, 观察AD评定量表-认知量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-cog)和日常生活能力、神经精神症状、生活质量等评分结果发现, 轻度至中度痴呆症患者可以从事中到高强度有氧训练和力量训练, 改善身体状况, 但这些改善并没有缓解他们的认知功能下降。造成这种结果的原因可能是由于未能坚持运动的患者较多、研究人员没有对患者进行注意力控制或者制订的运动计划不合适造成的。

总之, 虽然已有研究表明运动能够帮助AD患者改善认知功能, 但是研究对象、运动强度、运动时间以及运动频率等因素的差异都可能影响干预的效果, 因此制定科学、合理、有效的运动方案对AD和MCI患者至关重要。

4.3 运动改善AD的酮体相关机制

研究发现, 为期3个月的中等强度有氧训练能够使轻度AD患者在保证大脑葡萄糖摄取的同时增加2倍的脑酮体摄取量, 表明有氧运动可以增加大脑酮体水平, 改善大脑能量代谢^[36]。虽然AD患者存在显著的脑葡萄糖代谢率低下现象, 但其脑酮体代谢率并没有降低, 酮体既可以作为一种能源替代物质为AD患者大脑供能, 也可以加速大脑中A β 的清除, 减轻AD患者和转基因动物的认知功能下降, 提高学习记忆能力^[39]。LRP1是脑内A β 进入外周的主要载体, 其功能异常能够降低A β 的外流速率。研究发现, 3个月的中等强度有氧运动能够提高AD模型小鼠海马区LRP1蛋白表达水平, 加速A β 跨血脑屏障转运清除速率^[40]。最近一项关于酮体影响A β 转运的细胞实验发现, 酮体可以显著提高参与A β 外流的LRP1蛋白表达水平, 证明酮体可以促进A β 从神经元到血液的外流^[41]。由此可见, 有氧运动和酮体都能促进大脑中A β 的外流, 运动延缓AD病理进程的机制之一可能是长时间有氧运动后大脑酮体水平升高, 促进海马LRP1蛋白的表达, 加速了A β 跨血脑屏障转运的速率, 从而改善AD。

运动改善AD的另一酮体相关机制可能是运动后大脑中增加的BHB抑制了HDACs的活性, 诱导了海马BDNF的表达。长时间运动会造成机体糖原储存减少, 诱导肝脏产生酮体, 肝脏释放入血液的酮体能够穿过血脑屏障进入大脑。SLEIMAN等^[42]发现, 30天自由跑步运动后, 小鼠海马BDNF表达的增加伴随着BHB水平的升高, 并在体外(用BHB处理的皮质神经元)和体内(脑室内注射BHB)证实了是BHB诱导小鼠海马BDNF的表达。自主性车轮运动增加了小鼠海马中的BHB水平, 促进了BDNF的表达, 已有研究表明, BDNF可以抑制HDACs的表达, 这种酶通过抑制BDNF启动子I的转录而导致BDNF的表观遗传下调^[43]。HDACs的过度表达增加了AD小鼠的淀粉样蛋白负荷, 抑制HDACs可以改善小鼠空间记忆障碍, 这表明抑制HDACs可能是治疗AD的一种有效方法^[44]。因此, 运动引起的大脑BHB增加可能是

通过抑制HDACs活性诱导BDNF表达上调,从而起到改善认知、缓解AD的作用。虽然现有文献已经确定,运动会导致AD患者短期内BDNF表达增加和认知水平增强,但是未来有必要确定引起运动后酮症和长期性认知功能增强所需的最佳运动类型、强度、持续时间和频率。

5 总结与展望

综上所述, BHB既能够作为能源物质又能作为信号分子对AD患者大脑发挥神经保护作用。中等强度有氧运动也能够对AD患者的认知功能和生活质量产生积极影响。运动通过BHB改善认知的机制对预防和改善AD患者的记忆丧失和认知障碍具有重要的治疗意义。虽然目前关于运动改善认知功能的研究很多,但大多集中在中等强度有氧运动,且各项研究对运动计划的制定方案差异较大,关于HIIT、抗阻训练、力量训练对AD患者或动物模型大脑BHB水平影响的研究还很少见,因此目前还无法确认这些运动造成的认知功能改善是否与BHB有关。今后的研究可致力于探究短期和长期HIIT、抗阻训练和力量训练对AD患者或动物模型大脑BHB水平变化的差异及其机制,以便为AD患者提供更多的非药物治疗方案。

参考文献 (References)

- [1] WU Y, GONG Y, LUAN Y, et al. BHBA treatment improves cognitive function by targeting pleiotropic mechanisms in transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1412-29.
- [2] LONGHE Z. 2020 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's Dement*, 2020, 16(3): 391-460.
- [3] 谢文然, 丁旭科, 李遇春, 等. 阿尔茨海默病早期诊断的生物标志物研究进展[J]. 台州学院学报(XIE W R, DING X K, LI Y C, et al. Research progress of biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Journal of Taizhou University*), 2020, 42(3): 62-70.
- [4] BAE H R, KIM D H, PARK M H, et al. β -Hydroxybutyrate suppresses inflammasome formation by ameliorating endoplasmic reticulum stress via AMPK activation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66444-54.
- [5] MATTSON M P, ARUMUGAM T V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1176-99.
- [6] VANITALLIE T B. Alzheimer's disease: innate immunity gone awry [J]. *Metab Clin Exp*, 2017, 69S: S41-9.
- [7] RAUCH J N, LUNA G, GUZMAN E, et al. LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread [J]. *Nature*, 2020, 580(7803): 381-5.
- [8] CROTEAU E, CASTELLANO C A, FORTIER M, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 18-26.
- [9] EVANS M, COGAN K E, EGAN B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation [J]. *J Physiol (Lond)*, 2017, 595(9): 2857-71.
- [10] NEWMAN J C, VERDIN E. Ketone bodies as signaling metabolites [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(1): 42-52.
- [11] SOTO-MOTA A, NORWITZ N G, CLARKE K. Why a d- β -hydroxybutyrate monoester [J]? *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(1): 51-9.
- [12] ACHANTA L B, RAE C D. β -Hydroxybutyrate in the brain: one molecule, multiple mechanisms [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(1): 35-49.
- [13] 徐倩. 运动性酮体的研究现状[J]. 体育科研(XU Q. Research status of sporting ketone body [J]. *Sport Science Research*), 2012, 33(5): 54-7.
- [14] 周傲劼. L-肉碱联合有氧运动对肥胖小鼠脑酮体代谢的影响[J]. 南京体育学院学报(自然科学版)(ZHOU J J. L-carnitine combined aerobic exercise influence on obesity mouse ketone body metabolism [J]. *Journal of Nanjing Sport Institute, Natural Science*), 2017, 16(3): 58-60.
- [15] STUBBS B J, COX P J, EVANS R D, et al. On the metabolism of exogenous ketones in humans [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(848): 1-13.
- [16] VAN DER AUWERA I, WERA S, VAN LEUVEN F, et al. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 2(28): 1-8.
- [17] AVGERINOS K I, EGAN J M, MATTSON M P, et al. Medium chain triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. a systematic review and meta-analysis of human studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 58: 101001.
- [18] CUNNANE S C, COURCHESNE-LOYER A, VANDENBERGHE C, et al. Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 53.
- [19] ACHANTA L B, ROWLANDS B D, THOMAS D S, et al. β -Hydroxybutyrate boosts mitochondrial and neuronal metabolism but is not preferred over glucose under activated conditions [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1710-23.
- [20] MAROSI K, KIM S W, MOEHL K, et al. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(5): 769-81.
- [21] JULIO-AMILPAS A, MONTIEL T, SOTO-TINOCO E, et al. Protection of hypoglycemia-induced neuronal death by β -hydroxybutyrate involves the preservation of energy levels and decreased production of reactive oxygen species [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 851-60.
- [22] LEE B S, WOOD C, WOO C W, et al. Exogenous β -Hydroxybutyrate treatment and neuroprotection in a suckling rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Dev Neurosci*, 2018, 40(1): 73-83.
- [23] NEWMAN J C, VERDIN E. β -hydroxybutyrate: a signaling metabolite [J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 51-76.
- [24] PLAISANCE E P, LUKASOVA M, OFFERMANN S, et al.

- Niacin stimulates adiponectin secretion through the GPR109A receptor [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(3): E549-58.
- [25] TAGGART A K P, KERO J, GAN X, et al. (D)-beta-hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26649-52.
- [26] FU S P, WANG J F, XUE W J, et al. Anti-inflammatory effects of BHBA in both *in vivo* and *in vitro* Parkinson's disease models are mediated by GPR109A-dependent mechanisms [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(9): 1-14.
- [27] KIMURA I, INOUE D, MAEDA T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(19): 8030-5.
- [28] SHIMAZU T, HIRSCHHEY M D, NEWMAN J, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 211-4.
- [29] WEI T, TIAN W, LIU F, et al. Protective effects of exogenous β -hydroxybutyrate on paraquat toxicity in rat kidney [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(4): 666-71.
- [30] LAEGER T, PÖHLAND R, METGES C C, et al. The ketone body β -hydroxybutyric acid influences agouti-related peptide expression via AMP-activated protein kinase in hypothalamic GT1-7 cells [J]. *J Endocrinol*, 2012, 213(2): 193-203.
- [31] GANG H Z, DONG W H, WEI J, et al. Ketogenic diet reduces cytochrome c release and cellular apoptosis following traumatic brain injury in juvenile rats [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(1): 76-83.
- [32] JACHIM S K, SAKAMOTO A E, ZHANG X, et al. Harnessing the effects of endurance exercise to optimize cognitive health: fundamental insights from Dr. Mark P. Mattson [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101147.
- [33] KOPPEL S J, SWERDLOW R H. Neuroketotherapeutics: a modern review of a century-old therapy [J]. *Neurochem Int*, 2018, 117: 114-25.
- [34] RAEFSKY S M, MATTSON M P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: roles in neuroplasticity and disease resistance [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 203-16.
- [35] CALLISAYA M, NOSAKA K. Effects of exercise on type 2 diabetes mellitus-related cognitive impairment and dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(2): 503-13.
- [36] CASTELLANO C A, PAQUET N, DIONNE I J, et al. A 3-month aerobic training program improves brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: preliminary results from a neuroimaging study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(4): 1459-68.
- [37] DAHLGREN K, GIBAS K J. Ketogenic diet, high intensity interval training (HIIT) and memory training in the treatment of mild cognitive impairment: a case study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(5): 819-22.
- [38] LAMB S E, SHEEHAN B, ATHERTON N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2018, 361: k1675.
- [39] YIN J, NIELSEN M, LI S, et al. Ketones improves apolipoprotein E4-related memory deficiency via sirtuin 3 [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2019, 11(13): 4579-86.
- [40] 梁艳, 吕康, 何标. 跑台运动对APP/PS1转基因小鼠海马区A β 含量的影响[J]. *中国老年学杂志(LIANG Y, LÜ K, HE B. Effect of treadmill exercise on A β content in hippocampus of APP/PS1 transgenic mice [J]. Chinese Journal of Gerontology)*, 2019, 39(21): 5331-4.
- [41] VERSELE R, CORSI M, FUSO A, et al. Ketone bodies promote amyloid- β 1-40 clearance in a human *in vitro* blood-brain barrier model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 934.
- [42] SLEIMAN S F, HENRY J, AL-HADDAD R, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate [J]. *Elife*, 2016, 5: e15092.
- [43] WANG R, HOLSINGER R M D. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 48: 109-21.
- [44] ZHU X, WANG S, YU L, et al. HDAC3 negatively regulates spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Cell*, 2017, 16(5): 1073-82.