



李朝军, 南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室教授, 副主任。现任中国细胞生物学学会副理事长、中国细胞生物学学会细胞结构与细胞行为分会委员、中华医学会医学细胞生物学学会理事、中国生物化学与分子生物学会代谢专业委员会委员、江苏省发育生物学会监事长、江苏省动物学会理事。《J Biol Chem》编委。主持完成多项课题, 包括重点研发计划生殖健康重点专项、科技部国家科技支撑计划, 国家自然科学基金重点项目、面上项目、重大研究计划培育项目等。相关工作发表在《Cell Metab》、《Nat Comms》、《PNAS》、《J Exp Med》、《EMBO J》、《J Hep》、《J Path》、《J Cell Sci》、《J Biol Chem》、《Am J Path》等杂志上。参与获得国家科技进步奖二等奖(2016, 排名第4), 教育部科技进步奖特等奖(2015, 排名第4)各1项。实验室从合成胆固醇的甲羟戊酸代谢通路入手, 关注其中的一些代谢中间产物除作为合成底物之外的生物学功能, 如法尼基二磷酸(FPP)、香叶基香叶基二磷酸(GGPP)等。实验室同时也关注新生儿期代谢环境影响出生后器官发育过程的作用及机制, 主要包括新生儿期酮体合成对心脏、脂肪、肝脏及卵巢等器官发育的关键调节作用。

<https://sklrm.njmu.edu.cn/lcj/list.htm>

酮体调控出生后器官发育的研究进展

种丹阳^{1,2} 张心格¹ 赵梦飞³ 李朝军^{1*}

(¹南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室, 南京 211166; ²南京医科大学基础医学院, 南京 211166;

³南京大学医学院, 模式动物研究所, 南京 210093)

摘要 酮体是在诸如低糖饮食、长时间禁食或剧烈运动等特定条件下, 由肝脏通过脂肪酸氧化代谢过程产生的一系列衍生代谢物, 包括 β -羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮。酮体不仅在能量供应不足时能为机体提供能量, 还能作为信号分子, 发挥多样的生物学功能, 如通过与特定受体结合激活信号转导通路, 或参与调节表观遗传修饰, 影响细胞增殖、分化和凋亡等过程。在该课题组前期研究基础上, 通过查询相关研究资料, 文章就酮体对出生后器官发育的调控作用, 尤其是酮体如何调控心脏、生殖器官和神经系统等关键器官的发育方面的研究进展进行了综述并分析了酮体在维护这些器官结构和功能完整性方面的作用, 旨在为治疗相关的代谢紊乱和发育缺陷提出新策略, 为未来临床干预提供科学依据。

关键词 酮体; 代谢; 出生后; 器官发育

Research Progress on Ketone Bodies Regulating Postnatal Organ Development

CHONG Danyang^{1,2}, ZHANG Xinge¹, ZHAO Mengfei³, LI Chaojun^{1*}

(¹State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

²School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;

³Model Animal Research Centre (MARC), Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, China)

收稿日期: 2024-01-06

接受日期: 2024-03-21

国家自然科学基金(批准号: 81830100、91857109、31530046、31771492)和国家重点研发计划(批准号: 2018YFC1004703)资助的课题

*通信作者。Tel: 025-86869502, E-mail: lichaojun@njmu.edu.cn

Received: January 6, 2024

Accepted: March 21, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81830100, 91857109, 31530046, 31771492), and the National Key Research and Development Project of China (Grant No.2018YFC1004703)

*Corresponding author. Tel: +86-25-86869502, E-mail: lichaojun@njmu.edu.cn

Abstract Ketone bodies, comprising β -hydroxybutyrate, acetoacetate, and acetone, are metabolites synthesized by the liver via fatty acid oxidation under conditions like low-sugar diet, extended fasting, or intense physical activity. Ketone bodies not only furnish energy during shortages but also act as signaling molecules, facilitating a range of biological functions. These include activating signal transduction pathways through receptor binding and influencing cellular processes like proliferation, differentiation, and apoptosis via epigenetic regulation. Based on the previous research findings of this research group and relevant research materials, this article discusses the research progress of ketone bodies in regulating postnatal organ development, especially how ketone bodies regulate the development of key organs such as the heart, reproductive organs, and nervous system. This article reviews and analyzes the role of ketone bodies in maintaining the structural and functional integrity of these organs. Its objective is to suggest novel approaches for treating associated metabolic disorders and developmental anomalies, thereby laying a scientific foundation for subsequent clinical interventions.

Keywords ketone bodies; metabolism; postnatal; organ development

酮体作为重要的代谢产物,不仅是机体能量供给的关键来源,也是维持生理平衡和健康的重要因素。近年来,随着代谢研究的深入,研究者对酮体作用的认识已经由单一的“饥饿时的能量补充”拓展至广泛的生理及病理过程中。本课题组前期发现新生小鼠体内短暂生成并积累了大量酮体,而这段时期是机体器官发育的重要时期,酮体生成在这个阶段有助于维持心脏、肝脏及卵子等器官包括心肌病、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及卵巢早衰等的发育过程,发育的异常则可能导致各类疾病的发生。另外近年来大量研究发现了酮体在不同器官发育或疾病发展过程中发挥的重要调节作用,因此酮体代谢正日益成为预防及治疗这些疾病的潜在靶点。而深入探究酮体与不同器官发育之间的相互作用,对于推动代谢疾病的诊疗新策略的开发和深化我们对健康维持机制的理解具有重要意义。本综述旨在分析当前本领域的最新研究成果,探讨酮体的生物学作用及其在发育和疾病状态中的综合影响,为未来的基础和临床研究提供新的视角。

1 酮体代谢

1.1 酮体代谢概述

酮体是脂肪酸氧化的次生产物,当机体处于特定情况如饥饿、生酮饮食或糖尿病等下,脂肪酸过度氧化生成大量乙酰辅酶A(acetyl CoA, Ac-CoA),当脂肪酸氧化程度超过线粒体的代谢能力时,多余的Ac-CoA进入生酮反应,最后生成三种代谢分子,分别是 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB)、乙酰

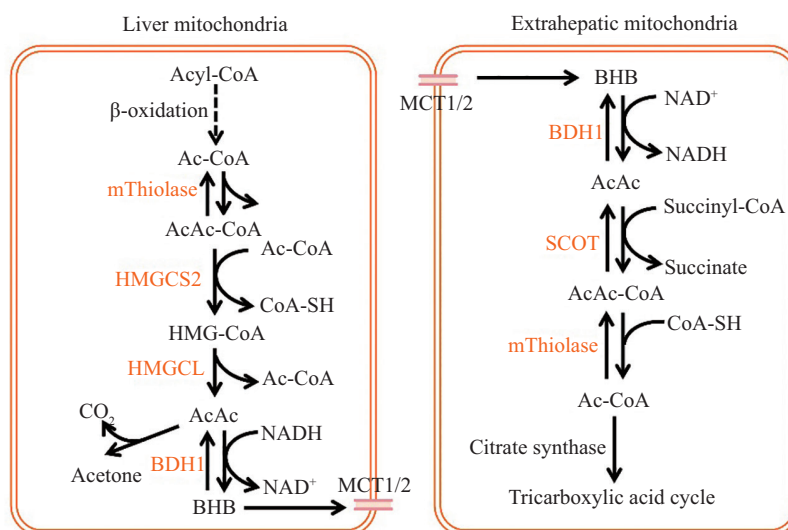
乙酸(acetoacetate, AcAc)和丙酮,这三种代谢分子被称为酮体。其中BHB和AcAc能够分解产生Ac-CoA从而为细胞供应能量,后者是几乎所有生物(包括真核生物和原核生物)的重要替代能量来源(图1)。在正常成年人的体内,血液中的总酮体浓度通常在100至250 $\mu\text{mol/L}$ 之间波动。然而,在某些特定的生理状态如禁食、生酮饮食或长时间运动下,酮体的浓度会升高至约1 mmol/L;而在一些病理状态如糖尿病酮酸症下,血液中总酮体浓度甚至可累积至20~25 mmol/L^[1-2]。

酮体的合成过程主要在肝脏中进行,且生酮作用的速率通常与脂肪酸的氧化速度成正比。值得注意的是,肝脏自身几乎不利用这些酮体,而是将它们转运到循环系统中,并通过血液输送至肝外组织,供其进行氧化供能。在多种生理状态如新生儿期、饥饿、运动后和低碳水化合物饮食情况下,酮体对于肝外组织,特别是大脑、心脏、骨骼肌等组织,都是重要的能量来源^[3]。

1.2 酮体的非氧化功能

除了作为肝外组织的能量来源外,酮体还具备非氧化的功能。它们可以通过影响信号转导、蛋白质翻译后的修饰以及基因的表达,参与到多种生物学过程的调节中^[4-5]。

BHB可作为G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)的配体。HCAR2(也被称为PUMA-G或GPR109A)是一种Gi/o偶联受体,最初被鉴定为烟酸受体^[6],而后被证明可以与BHB结合并被激活,从而减少脂肪细胞中的脂肪分解^[7-8]。BHB还结合拮抗游离脂肪酸受体3(free fatty acid receptor



肝脏线粒体中酮体反应(左), 肝外组织线粒体中酮体氧化(右)。

Ketogenic reaction in liver mitochondria (left), ketone body oxidation in extrahepatic tissue mitochondria (right).

图1 酮体代谢过程

Fig.1 Ketone body metabolism process

3, FFAR3, 也被称为GPR41), 从而抑制交感神经活动, 进而降低总能量消耗和心率^[9]。因此, 通过对HCAR2和GPR41的作用, BHB可能会减少脂肪分解、抑制交感神经活动并降低代谢率。

此外, BHB还可以通过结合I型组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)并抑制其活性, 从而维持组蛋白的乙酰化水平。HDAC是负责去除组蛋白上乙酰基团的酶, 而组蛋白乙酰化通常引起染色质变得松散, 从而有利于基因表达。因此, BHB能够通过抑制HDAC促进组蛋白乙酰化, 进而调节基因表达^[10]。虽然组蛋白是最先已知受HDAC调节的蛋白, 许多非组蛋白也能够受到HDAC介导产生脱乙酰反应, 例如线粒体内许多蛋白能够受乙酰化调节, 包括脂肪酸 β 氧化、三羧酸循环、电子传递链以及酮体代谢相关酶, 且乙酰化修饰能够抑制大部分线粒体蛋白的酶活性^[11]。另外BHB还可以作为一种翻译后修饰的供体参与蛋白质赖氨酸残基的 β -羟基丁酰化, 从而影响蛋白质的功能和细胞信号转导途径。如组蛋白受到 β -羟基丁酰化修饰后能够影响染色质结构并调节特定基因如氨基酸代谢、氧化还原反应及昼夜节律相关基因等表达^[11-12], 而非组蛋白受到 β -羟基丁酰化修饰后则导致其活性发生变化, 如 β -羟基丁酰化修饰抑制S-腺苷-L-同型半胱氨酸水解酶(S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase, AHCY, 甲硫氨酸循环的限速酶)的活性^[13]。

2 酮体对不同器官发育及功能的调节作用

2.1 酮体对肝脏发育和代谢的影响

肝脏是机体代谢和解毒的关键器官, 然而在胚胎期的肝脏并没有代谢功能, 造血干细胞的存在使胚胎期的肝脏成为主要的造血器官。到了胚胎发生后期, 随着造血干细胞迁移到骨髓, 肝脏转变为主要代谢器官^[14-15]。出生后由于胎儿的生活环境从母体内部转移到外界, 剧烈的环境变化引发了肝脏代谢模式的重大变化。例如, 胎儿从母体子宫内的低氧环境转移到外界的有氧环境, 激素水平也发生变化, 如胰岛素水平降低, 胰高血糖素水平升高^[16], 主要能量来源也从脐带血中的碳水化合物转变为母乳中的脂质^[17]。这些环境变化致使肝脏中许多代谢途径, 包括脂肪酸 β 氧化、糖异生、脂肪从头生成及生酮途径等^[18-19]被激活。肝脏的代谢功能例如类固醇代谢及胆汁酸生物合成也趋于成熟^[20-22]。

酮体生成在幼年小鼠肝脏代谢功能成熟过程中起着至关重要的作用, 有研究者将小鼠Hmgcs2基因敲除后, 敲除小鼠在出生后几天内就表现出肝脏脂质过度积累的表型, 线粒体代谢能力也显著下降, 其原因是由于生酮缺陷引起Ac-CoA积累, 从而导致线粒体蛋白过度乙酰化, 而线粒体蛋白乙酰化一般抑制代谢酶活性, 因而引起线粒体功能异常^[23](图2)。然而Hmgcs2缺乏却并不引起成年期小鼠脂质积累, 说明酮体生成代谢仅在出生后早期肝脏发育过

程中发挥调节作用^[24]。由于母乳中脂肪含量较高,通过提前断奶可以缓解 *Hmgcs2* 敲除引起的肝脏脂质积累。另外过表达 *Hmgcs2* 能够缓解 NAFLD 小鼠体内的脂质堆积及糖稳态失衡^[25]。而在生酮不足和高脂肪负荷的情况下,脂肪酸过度 β 氧化衍生的大量 Ac-CoA 会结合辅酶A进而导致三羧酸循环异常,并且大量脂肪酸从头合成,最终引发肝损伤和炎症^[24]。而人群中疑似 NAFLD 受试者的循环酮体水平较高^[26],推测酮体在 NAFLD 发展过程中可能起保护性作用。

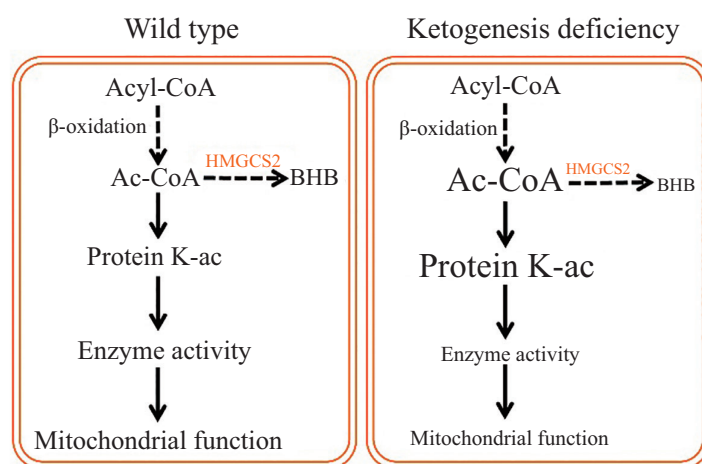
另外,饥饿引起的组蛋白 β -羟基丁酰化水平增加与氨基酸分解代谢(丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢)、氧化还原平衡(硒氨基酸代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)信号转导途径及氧化磷酸化相关基因表达水平增加相关,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢为饥饿时糖异生提供底物,PPAR信号通路及氧化磷酸化则负责饥饿时脂肪酸的分解代谢与供能,硒氨基酸代谢和半胱氨酸/蛋氨酸代谢参与维持氧化还原平衡^[11],这说明在不同生理及病理情况下,酮体可能发挥多种调节作用。

生酮饮食还能够有效抑制肝癌细胞生长,通过敲低 *Hmgcs2* 引起的生酮反应匮乏导致脂肪从头合成受阻,进而加速了肝癌的发生^[27],另一项研究也支持了这一结论,通过敲低 *Hmgcs2* 减少酮体生成导致

c-Myc/cyclin D1 表达量增加并促进上皮-间充质转换,同时抑制 Caspase 依赖性细胞凋亡,以此促进肝癌细胞增殖、迁移和异种移植肿瘤发生^[28]。然而另一项研究提出了不同观点,即酮体分解代谢在肝癌细胞中被重新激活,这抑制了 AMPK 信号通路从而保护肝癌细胞免遭过度自噬,最终促进肝癌生长^[29]。这些研究发现,酮体代谢在肝癌的发生和发展过程中可能发挥了多种功能,虽然这些功能并不完全冲突。生酮反应具有抵抗肝癌的效果,但酮体分解代谢对肝癌的发生和发展至关重要。这体现了酮体代谢与肝癌之间的复杂联系,对于未来肝癌发生发展机制的进一步探究和疗法的开发具有重要意义。

2.2 酮体对心脏发育和代谢的影响

心脏作为机体的泵血器官,对能量具有极高的需求。出生后心脏的泵血功能逐渐发育成熟,心肌细胞和整体心脏主要进行肥厚型生长,这个过程受到全身各器官生长发育的循环血液需求,以及生长激素和胰岛素样生长因子的诱导。在此过程中心肌细胞的细胞周期逐渐停止,随着 DNA 合成和胞质分裂的解偶联,超过 90% 的细胞在出生后 4 天到 14 天之间变成双核^[15-30]。因此出生后心脏的生长主要依赖单个心肌细胞大小的增加,在此过程中心肌细胞肌节变得丰富并得到有序组装,细胞外基质得到重塑,横小管与肌浆网之间的钙离子循环系统逐渐完善并被精细调节,从而实现心肌兴奋-收缩耦联。



红色字为代谢酶,实线箭头代表正向调控作用,虚线箭头代表多步化学反应,字体大小代表物质丰度高低或反应进行程度。K-ac: 赖氨酸乙酰化。

The red words represent metabolic enzymes, the solid arrows represent positive regulation, the dotted arrows represent multi-step chemical reactions, and the font size represents the abundance of the substance or the extent of the reaction. K-ac: lysine acetylation.

图2 生酮作用调节新生小鼠肝脏线粒体功能的分子机制

Fig.2 The molecular mechanism by which ketogenesis regulates the function of hepatic mitochondria in neonatal mice

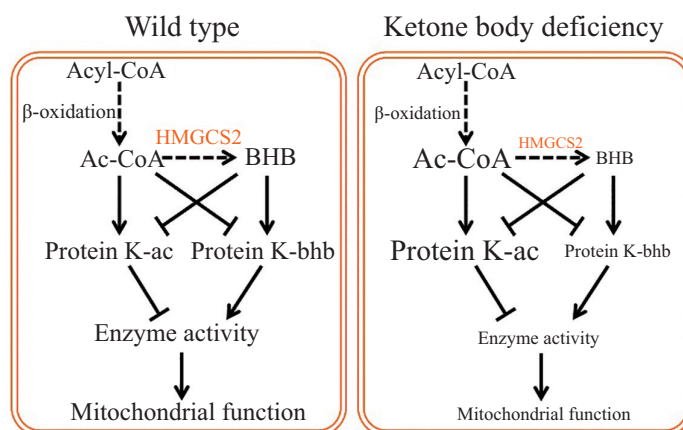
除此之外出生后心肌细胞的代谢模式进行了重编程,从而提供心脏收缩泵血所需的大量能量。胚胎发育早期心脏主要依赖糖酵解提供能量。至发育中后期,糖酵解依旧可为心脏提供约50%的能量,除此之外糖酵解产物丙酮酸以及胎儿体内高浓度乳酸转化成的丙酮酸均可进入线粒体进行氧化磷酸化,从而为心脏提供其余能量。出生后由于婴儿的自主呼吸使得循环系统中氧分压大幅升高,为心脏供给能量的主要营养物质也由母体提供的葡萄糖及乳酸转变为母乳中的脂肪酸。出生后心肌细胞的代谢相关基因表达模式迅速由糖酵解转变为脂肪酸氧化及后续氧化磷酸化。脂肪酸进入心肌细胞线粒体后经 β 氧化分解为Ac-CoA,而后进入三羧酸循环参与氧化磷酸化。脂肪酸为心肌细胞提供了70%以上的能量,余下的30%则依旧由碳水化合物提供^[31-32]。

有研究发现,酮体在出生后心脏发育过程中发挥了关键作用。出生前后心脏的转录组、蛋白质组和代谢组的多组学分析发现生酮作用的关键酶HMGCS2的表达水平急剧升高,成为表达变化最剧烈的蛋白之一,并且大量酮体在新生儿期的心脏中积累。然而HMGCS2及酮体仅在出生后短短数天瞬时存在,在出生后5天左右二者丰度达到顶峰,而这段时期是小鼠心脏代谢转换的关键时期,随后其表达量逐渐减少,在成年期几乎完全消失。另外包

括心脏、脾脏及肾脏在内的多个组织在出生后均表达HMGCS2, *Hmgcs2*敲除引起小鼠心脏线粒体形态及功能受到严重破坏,小鼠心脏功能也显著下降,且部分小鼠在断乳期之前死亡。其中BHB主要通过维持线粒体蛋白赖氨酸 β -羟基丁酰化并抑制乙酰化从而维持其代谢酶活性,进一步保证了线粒体功能的正常发挥(图3)^[33]。

在正常生理条件下,心脏是单位质量酮体消耗量最高的组织^[5-34]。尽管酮体对健康心脏的产能效率没有影响^[35],酮体代谢在心肌病的发展中起到关键的调节作用。心肌病的代谢特性通常表现脂肪酸氧化受损及线粒体功能障碍^[36],在慢性心衰病人及心衰模型小鼠中的研究表明,衰竭的心脏对酮体的利用显著增加^[37-38]。

BHB有助于保护心衰患者的心脏功能^[39],在缺血或再灌注损伤的情况下,酮体能够缓解心脏受到的损伤,其中可能的原因是酮体促使心脏线粒体丰度增加及线粒体氧化磷酸化能力增强^[40-43]。BHB还能够通过 β -羟基丁酰化激活柠檬酸合成酶并抑制脂肪摄取,从而减少心肌细胞内Ac-CoA水平及下调线粒体蛋白乙酰化水平,进而缓解促炎细胞因子引发的线粒体功能障碍,最终缓解射血分数保留的心力衰竭^[44]。心肌特异性敲除酮体利用关键基因*Oxct1*则导致小鼠对主动脉缩窄术易感性增强,且小



红色字为代谢酶,实线箭头代表正向调控作用,T箭头代表负向调控,虚线箭头代表多步化学反应,字体大小代表物质丰度高低或反应进行程度。K-bhb: 赖氨酸 β -羟基丁酰化; K-ac: 赖氨酸乙酰化。

The red words represent metabolic enzymes, the solid arrows represent positive regulation, the T arrows represent negative regulation, the dotted arrows represent multi-step chemical reactions, and the font size represents the abundance of the substance or the extent of the reaction. K-bhb: lysine β -hydroxybutyrylation; K-ac: lysine acetylation.

图3 酮体调节新生小鼠心脏线粒体功能成熟的分子机制

Fig.3 The molecular mechanism by which ketone bodies regulate the functional maturation of cardiac mitochondria in neonatal mice

鼠心室发生病理性重塑^[45]。在射血分数保留的心力衰竭模型中,心肌细胞特异性过表达酮体利用基因 *Bdh1* 能够减轻心脏纤维化、氧化应激并改善收缩功能^[46]。

除了用作心脏线粒体氧化的能量底物外,酮体的有益作用还可能包括调节免疫反应、减少纤维化以及促进血管生成和血管舒张等作用^[47]。如血管内皮细胞氧化BHB和AcAc并产生ATP,从而维持内稳态及内皮细胞增殖和血管生成。此外,心脏肥大的压力超负荷模型(主动脉缩窄)中,生酮饮食能够短暂促进心脏血管内皮细胞增殖以防止毛细血管稀疏^[48]。酮酯灌胃可增加BHB并减轻炎症以及降低线粒体蛋白过度乙酰化和纤维化程度^[44],另外腹腔注射BHB通过增加T调节细胞减轻舒张功能障碍、纤维化、病理重塑和炎症^[49]。BHB还能够激活心肌细胞内氧化应激相关基因如 *Nrf2*、*Nox4* 及 *Sod2* 表达等,这些基因在维护细胞内的氧化还原平衡和保护细胞免受氧化损伤方面起着重要作用^[50]。因此酮体可能通过全身减少炎症、氧化应激、纤维化以及改善血流来发挥额外的心脏保护作用。

2.3 酮体对脂肪代谢与功能的影响

哺乳动物体内的脂肪组织主要可划分为以储能为主的白色脂肪组织,以及以产热耗能为主的经典棕色脂肪组织和米色脂肪组织。

在人类体内,白色脂肪在妊娠后期开始出现,新生儿体内的脂肪占比大约为10%,并在其后的6周内翻倍至约20%^[51]。在短寿命的生物如小鼠中,腹股沟皮下的白色脂肪组织(inguinal white adipose tissue, iWAT)在胚胎期就已经开始分化并持续到出生后^[52]。而附睾白色脂肪组织(epididymal white adipose tissue, eWAT)的分化在出生后开始,在出生后1到4天,eWAT由一群具有多向分化潜能的干细胞构成,随后这群细胞开始进行成脂分化并逐渐发育成熟,从而发挥脂肪储存以及能量匮乏时分解供能的作用,整个过程需要持续较长时间^[53-54]。

棕色脂肪(brown adipose tissue, BAT)含有丰富的线粒体,能高度表达解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1),从而将食物中的能量转化为热能释放,以应对外界的寒冷环境。小鼠胚胎期BAT中UCP1蛋白表达量很少或没有表达,因此胚胎期BAT可能是没有功能的。小鼠出生后,环境温度降低(相对于母体子宫内),BAT中UCP1表达量迅速增加,

BAT重量显著增加。米色脂肪主要存在于皮下等白色脂肪库,其形态介于白色脂肪细胞与棕色脂肪细胞,兼有单房室及多房室结构和大量脂滴^[55]。

近年来许多研究逐步揭示了酮体代谢与脂肪功能之间的关联。CASTEILLA等^[56]的研究发现,使用BHB处理从白色脂肪组织中分离出来的脂肪前体细胞,可以显著促进产热基因 *Ucp1* 和 *Cidea* 的表达,从而促进白色脂肪的棕色化。此外,另有研究表明,iWAT中成熟白色脂肪细胞自身分泌的BHB能够作为一种代谢信号分子,促进位于iWAT中脂肪前体细胞分化为米色脂肪细胞,抑制其分化为肌成纤维细胞。而当在脂肪前体细胞中敲除 *Bdh1* 后,酮体的分解代谢不能正常进行,就抑制了BHB的这种作用,这证明了酮体代谢在脂肪组织重塑中的重要作用。此外,饮食中补充BHB能够有效缓解老年小鼠脂肪组织的纤维化程度,促进米色脂肪细胞的形成,改善脂肪功能^[57]。这提示我们,尽管肝脏是产生酮体的主要器官,一些肝外组织如脂肪也能产生酮体,并作为一种信号分子调节自身的分化和功能。除了促进白色脂肪的棕色化外,研究还发现,生酮饮食或酮酯治疗导致的血液循环中BHB水平的升高,会进一步促进BAT中UCP1的表达,并促进线粒体生物合成的过程^[58-60]。由此可知,酮体代谢对脂肪组织的重塑以及功能调节具有重要作用。

另外有研究指出,酮体能够作为肝脏向脂肪交流的信号并调节脂肪代谢与功能,肝脏来源的酮体能够调节生酮饮食时eWAT中过量脂质的沉积,肝脏特异性 *Hmgcs2* 敲除导致eWAT脂质沉积(而非iWAT)被优先阻断,而肝脏中的脂质积累并未减少,其内在原因是酮体BHB显著降低eWAT中PPAR γ (关键的成脂转录因子)的赖氨酸乙酰化水平,从而导致PPAR γ 的活性增强。因此当过多脂肪刺激机体时,肝脏首先感知代谢应激,并发出相应的信号(BHB)从而特异性促进eWAT扩张以适应代谢刺激^[61]。

2.4 酮体对卵子发育的影响

卵巢作为雌性哺乳动物生殖系统的关键器官,以卵泡为基本结构和功能单位,对雌性产生健康后代和保持正常生育能力起着重要作用。小鼠卵泡的发育始于胚胎期的卵原细胞,这些细胞通过有丝分裂发展为初级卵母细胞。从胚胎期17.5天至小鼠出生后的第5天,大多数卵原细胞进入第一次减数分裂的前期,并在双线期停滞。当生殖囊破裂后,初级卵

母细胞彼此分离,并被单层扁平的原始颗粒细胞包裹,形成了原始卵泡库^[62-63]。原始卵泡的形成是卵母细胞和原始颗粒细胞之间相互作用的结果。出生后大部分原始卵泡处于休眠状态,仅部分原始卵泡进入生长阶段发育成为初级卵泡,并在颗粒细胞等的调节作用下继续发育成熟。另外,原始卵泡库建立完成后并不能进行自我更新,因此数量不会再增加,而是被不断消耗,这一阶段决定了雌性动物一生的繁殖潜力。

能量代谢的平衡和稳定是卵母细胞正常发育的关键,导致女性生殖能力下降的重要原因之一就是卵母细胞代谢紊乱^[64],酮体在其中可能发挥关键的调节作用。卵母细胞在发育过程中可以产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),适当浓度的ROS(60~80 ng/卵)是维持卵泡正常发育的必需条件,但ROS过量(>80 ng/卵)则可能导致卵母细胞或颗粒细胞的DNA受损,甚至发生凋亡^[65-66]。已有研究证明氧化应激导致的细胞凋亡与卵巢早衰和卵巢功能不全有密切关系^[67]。酮体作为代谢的小分子,可以参与信号转导、抑制HDAC的活性,并有助于减少ROS的积累^[9]。在新生小鼠卵巢中,酮体合成的关键限速酶主要在颗粒细胞中表达且在出生后表达骤升^[68]。

有研究发现,在新生小鼠卵巢的发育过程中,酮体在建立和维持原始卵泡库方面起着关键作用。小鼠出生后5天内,机体酮体调节卵巢内氧化应激信号通路活性,抑制新生小鼠由自主呼吸和摄取富含脂肪酸的母乳所导致的过量ROS累积。相反,酮体的缺失会导致新生小鼠卵巢内ROS的过度累积,进而导致原始卵泡过度凋亡和原始卵泡库耗竭,使小鼠在成年期表现为卵巢早衰。因此,在生命的早期阶段,酮体的合成对于雌性生殖系统的发育和生殖储备极为重要^[69]。

2.5 酮体对神经系统代谢与疾病的影响

胚胎期的神经干细胞在增殖并分化为神经元后,神经元迁移至大脑中的最终位置并开始生长轴突和树突,与其他神经元建立连接^[70-71]。然而随着机体及神经系统发育成熟,大脑和脊髓中的神经元逐渐丧失其再生自我修复的能力。因此,神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)、神经损伤(如脊髓损伤)和中风等神经疾病的发病机制的研究与治疗策略的开发具有重要意义。

血液中酮体的浓度影响大脑中酮体利用的程度^[72]。在正常生理条件下,大脑主要依赖葡萄糖来产生ATP。当葡萄糖浓度下降时,酮体则的大脑提供替代性能量来源。如饱腹期间,成人大脑中酮体的利用较少,而在长时间禁食时会利用酮体。另外在发育阶段,酮体被视为大脑的基本能量来源之一,可满足所需能量的70%^[73-74]。此外,在神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞中,酮体代谢提供能量的速度比葡萄糖代谢更快。相较于星形胶质细胞,神经元和少突胶质细胞中的酮体氧化代谢可能更为高效^[75]。

早在20世纪20年代,禁食和生酮饮食就被发现具有抗癫痫效果,此后一直被作为治疗癫痫的手段。神经退行性疾病的一个共同特征是大脑能量代谢的破坏。例如,在阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病中,受病变影响的大脑区域代谢紊乱,主要表现为葡萄糖代谢的显著下降,且这种现象与疾病的严重程度有关。而酮体也是大脑的重要能量来源,因此,补充酮体可能缓解神经退行性疾病的发生发展^[76-77]。

线粒体功能障碍和氧化应激是神经退行性疾病的主要特征,其中氧化应激的特征是ROS的积累。已有研究表明酮体或生酮饮食能够提升线粒体通透性的阈值^[77],BHB通过抑制HDAC来维持组蛋白的乙酰化,进而保持抗氧化相关基因的表达并抑制ROS的水平^[9]。且BHB的L-异构体和D-异构体以及AcAc都对ROS具有直接的清除作用^[78]。酮体还能增加NAD⁺/NADH的比例并促进新皮质神经元的线粒体呼吸,从而减少由谷氨酸引发的自由基生成并减少神经元的死亡^[79]。在动物帕金森病模型中,酮体能够改善线粒体呼吸和ATP产生,并缓解多巴胺能神经变性和运动缺陷^[80]。

蛋白质的聚集和神经炎症也是神经退行性疾病的常见特征,这可能会加剧神经系统的能量危机。阿尔茨海默病患者的红细胞和脑实质中BHB水平降低,而BHB通过降低IL-1 β 和caspase-1的水平来抑制骨髓源性巨噬细胞中的NLRP3炎症小体,同时减少淀粉样蛋白- β 斑块的积累,从而缓解阿尔茨海默病的病理发展^[81]。另外也有研究证明了酮体可在帕金森病及阿尔茨海默病动物模型中减少小胶质细胞活化^[76]。

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder,

ASD)是一种非常普遍的神经发育障碍,其特征是异常的社交互动、沟通缺陷以及刻板或重复的行为,线粒体功能障碍可能在其中发挥重要作用,在动物ASD模型中,生酮饮食能够显著改善线粒体呼吸以及动物的社交互动行为^[82]。目前佩利扎乌斯-梅茨巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher disease, PMD)是一种无法治疗的致命性脑白质营养不良,小鼠PMD模型中,生酮饮食能够恢复少突胶质细胞的完整性并增加中枢神经系统髓鞘形成^[83]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对神经发育和神经可塑性至关重要,BHB通过cAMP/PKA触发的CREB(S133)磷酸化及随后上调*Bdnf*启动子处组蛋白H3赖氨酸27乙酰化(H3K27ac)从而促进海马神经元中*Bdnf*的表达^[84]。

2.6 酮体对免疫系统发育及功能的影响

免疫系统是人体的重要防御机制,负责识别和清除外来侵入者如细菌、病毒、真菌和寄生虫,以及监视并消除异常或变异的体内细胞如癌细胞,然而免疫系统的过度活跃可能导致炎症和组织损伤。免疫系统来源于造血干细胞,最初在胚胎的卵黄囊内形成,随后迁移到主要的造血器官,包括肝脏、脾脏,最终定居于骨髓。这些造血干细胞具有自我更新的能力,能够分化成各种免疫细胞,包括淋巴细胞(B细胞和T细胞)和骨髓来源的细胞(如巨噬细胞和树突状细胞)。胸腺和骨髓作为中央免疫器官,分别负责T细胞和B细胞的发育成熟^[85]。酮体可通过多种途径参与到免疫系统发育及功能发挥过程中。

一方面,酮体有助于维持免疫系统的发育与功能,酮体BHB可通过组蛋白H3K9的 β -羟基丁酰化上调叉头框转录因子O1(forkhead box protein O1, FOXO1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α , PGC-1 α)的表达,从而调节记忆T细胞的形成和维持^[86]。BHB及AcAc均是CD8⁺效应T(T effector, T_{eff})细胞代谢及功能发挥的重要燃料。BHB能够直接增强T_{eff}细胞产生细胞因子和细胞溶解的活性,并且T_{eff}细胞对细菌感染和肿瘤攻击的反应依赖酮体氧化分解。另外CD8⁺T_{eff}细胞优先利用酮体而不是葡萄糖,且酮体能够直接增强线粒体呼吸能力从而促进CD8⁺T细胞的功能发挥,而其中原因可能与BHB通过产生Ac-CoA参与组蛋白乙酰化进而调节相关基因表达有关^[87]。

另一方面,多项研究都证实酮体在抗炎方面的显著效果,如BHB通过增强FOXO1和PGC-1 α 之间的相互作用,从而减轻与氧化应激和衰老相关的炎症反应^[88]。BHB可抑制人单核细胞中NLRP3炎症小体的激活^[89]。生酮饮食也能够通过抑制NLRP3炎症小体激活及炎症细胞因子表达减轻关节炎相关炎症反应^[90]。BHB部分通过激活GPR109A直接抑制肥大细胞产生白介素2,从而抑制II型先天淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)的增殖以及气道炎症^[91]。在炎症性肠病发展过程中,BHB能够通过激活STAT6信号通路促进M2巨噬细胞极化,从而促进肠上皮细胞增殖及黏膜修复,最终缓解了炎症的发展^[92]。而生酮饮食也能够通过改善肠道菌群缓解肠道炎症^[93]。

以上分析揭示了酮体对于免疫系统至关重要的调节作用,而免疫系统自身的生酮途径是否发挥作用也吸引了一些研究者的兴趣。衰老伴随着慢性低度炎症,而BHB可抑制年龄相关的骨髓细胞NLRP3炎症小体。尽管骨髓细胞(中性粒细胞和巨噬细胞)中能够表达生酮代谢相关蛋白,然而骨髓细胞中生酮代谢的缺乏对体重、葡萄糖耐量以及炎症几乎没有影响^[94],这也从侧面暗示了肝脏来源的循环酮体对于年龄相关的炎症的调节至关重要。

3 展望

在未来的研究中,酮体调节器官发育及疾病的多层次作用将成为科研的热点。特别是BHB不仅仅是机体的应急性能源,更重要的是作为信号分子在多种生物学过程中发挥关键调节作用,如调节组蛋白的翻译后修饰从而影响基因表达、调节非组蛋白的翻译后修饰进而影响酶活性以及结合GPCR调节下游信号通路等。另外经典理论认为肝脏是主要的生酮器官,本课题组前期发现包括心脏、脂肪及卵巢在内的多个器官均具有生酮能力,生酮代谢在这些器官的发育及疾病发展过程中发挥的具体功能及潜在机制也是未来的研究重点。

另外,多组学方法和先进的生物信息学工具的应用与普及有助于揭示酮体在不同器官发育及疾病发展过程中的精确调控网络,并帮助识别新的生物标记物和治疗靶点。这将为防治代谢疾病、调节器官发育以及提高生理适应性开辟新的治疗途径,特别是在心肌病、不育症、肝病和神经系统疾病等领域。

参考文献 (References)

- [1] CAHILL G F. Fuel metabolism in starvation [J]. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26: 1-22.
- [2] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262-84.
- [3] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Metabolic and signaling roles of ketone bodies in health and disease [J]. *Annu Rev Nutr*, 2021, 41: 49-77.
- [4] NEWMAN J C, VERDIN E. Ketone bodies as signaling metabolites [J]. *Trends Endocrin Met*, 2014, 25(1): 42-52.
- [5] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262-84.
- [6] TAGGART A K P, KERO J, GAN X D, et al. D-beta-hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29): 26649-52.
- [7] TUNARU S, KERO J, SCHAUB A, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect [J]. *Nat Med*, 2003, 9(3): 352-5.
- [8] AHMED K, TUNARU S, OFFERMANN S. GPR109A, GPR109B and GPR81, a family of hydroxy-carboxylic acid receptors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(11): 557-62.
- [9] SHIMAZU T, HIRSCHHEY M D, NEWMAN J, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 211-4.
- [10] BAEZA J, SMALLEGAN M J, DENU J M. Mechanisms and dynamics of protein acetylation in mitochondria [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 231-44.
- [11] XIE Z, ZHANG D, CHUNG D, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine beta-hydroxybutyrylation [J]. *Mol Cell*, 2016, 62(2): 194-206.
- [12] HUANG H, ZHANG D, WENG Y, et al. The regulatory enzymes and protein substrates for the lysine beta-hydroxybutyrylation pathway [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabe2771.
- [13] KORONOWSKI K B, GRECO C M, HUANG H, et al. Ketogenesis impact on liver metabolism revealed by proteomics of lysine beta-hydroxybutyrylation [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(5): 109487.
- [14] GORDILLO M, EVANS T, GOUON-EVANS V. Orchestrating liver development [J]. *Development*, 2015, 142(12): 2094-108.
- [15] ZARET K S. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(7): 499-512.
- [16] GIRARD J, FERRE P, PEGORIER J P, et al. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition [J]. *Physiol Rev*, 1992, 72(2): 507-62.
- [17] EHARA T, KAMEI Y, YUAN X, et al. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid beta-oxidation genes in the postnatal liver [J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 775-84.
- [18] SEKINE K, CHEN Y R, KOJIMA N, et al. Foxo1 links insulin signaling to C/EBP α and regulates gluconeogenesis during liver development [J]. *EMBO J*, 2007, 26(15): 3607-15.
- [19] PERICHON R, BOURRE J M. Peroxisomal beta-oxidation activity and catalase activity during development and aging in mouse liver [J]. *Biochimie*, 1995, 77(4): 288-93.
- [20] CUI J Y, RENAUD H J, KLAASSEN C D. Ontogeny of novel cytochrome P450 gene isoforms during postnatal liver maturation in mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(6): 1226-37.
- [21] LI T, HUANG J, JIANG Y, et al. Multi-stage analysis of gene expression and transcription regulation in C57/B6 mouse liver development [J]. *Genomics*, 2009, 93(3): 235-42.
- [22] XU J, HAO S, SHI Q, et al. Transcriptomic profile of the mouse postnatal liver development by single-nucleus RNA sequencing [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 833392.
- [23] ARIMA Y, NAKAGAWA Y, TAKEO T, et al. Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2): 196-210.
- [24] COTTER D G, ERCAL B, HUANG X, et al. Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5175-90.
- [25] ASIF S, KIM R Y, FATICA T, et al. Hmgcs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis [J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101494.
- [26] POST A, GARCIA E, VAN DEN BERG E H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, circulating ketone bodies and all-cause mortality in a general population-based cohort [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(12): e13627.
- [27] WANG Y H, SUK F M, LIAO Y J. Loss of HMGCS2 enhances lipogenesis and attenuates the protective effect of the ketogenic diet in liver cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1797.
- [28] WANG Y H, LIU C L, CHIU W C, et al. HMGCS2 mediates ketone production and regulates the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 1876.
- [29] HUANG D, LI T, WANG L, et al. Hepatocellular carcinoma redirects to ketolysis for progression under nutrition deprivation stress [J]. *Cell Res*, 2016, 26(10): 1112-30.
- [30] MOLLOVA M, BERSELL K, WALSH S, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(4): 1446-51.
- [31] PIQUEREAU J, VENTURA-CLAPIER R. Maturation of cardiac energy metabolism during perinatal development [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 959.
- [32] HUSS J M, KELLY D P. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 547-55.
- [33] CHONG D, GU Y, ZHANG T, et al. Neonatal ketone body elevation regulates postnatal heart development by promoting cardiomyocyte mitochondrial maturation and metabolic reprogramming [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 106.
- [34] ROBINSON A M, WILLIAMSON D H. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues [J]. *Physiol Rev*, 1980, 60(1): 143-87.
- [35] HO K L, KARWI Q G, WAGG C, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1178-87.
- [36] LOPASCHUK G D, KARWI Q G, TIAN R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1487-513.
- [37] AUBERT G, MARTIN O J, HORTON J L, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel [J]. *Circulation*, 2016, 133(8): 698-705.
- [38] BEDI K C, Jr, SNYDER N W, BRANDIMARTO J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and

- increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure [J]. *Circulation*, 2016, 133(8): 706-16.
- [39] NIELSEN R, MOLLER N, GORMSEN L C, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2129-41.
- [40] WANG P P, TATE J M, LLOYD S G. Low carbohydrate diet decreases myocardial insulin signaling and increases susceptibility to myocardial ischemia [J]. *Life Sci*, 2008, 83(25/26): 836-44.
- [41] AL-ZAID N S, DASHTI H M, MATHEW T C, et al. Low carbohydrate ketogenic diet enhances cardiac tolerance to global ischaemia [J]. *Acta Cardiol*, 2007, 62(4): 381-9.
- [42] ZOU Z T, SASAGURI S, RAJESH K G, et al. dl-3-Hydroxybutyrate administration prevents myocardial damage after coronary occlusion in rat hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(5): H1968-H74.
- [43] SNOREK M, HODYC D, SEDIVY V, et al. Short-term fasting reduces the extent of myocardial infarction and incidence of reperfusion arrhythmias in rats [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(6): 567-74.
- [44] DENG Y, XIE M, LI Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by beta-hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2): 232-45.
- [45] SCHUGAR R C, MOLL A R, ANDRE D'AVIGNON D, et al. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(7): 754-69.
- [46] UCHIHASHI M, HOSHINO A, OKAWA Y, et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12): e004417.
- [47] MATSUURA T R, PUCHALSKA P, CRAWFORD P A, et al. Ketones and the heart: metabolic principles and therapeutic implications [J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 882-98.
- [48] WEIS E M, PUCHALSKA P, NELSON A B, et al. Ketone body oxidation increases cardiac endothelial cell proliferation [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(4): e14753.
- [49] LIAO S, TANG Y, YUE X, et al. Beta-hydroxybutyrate mitigated heart failure with preserved ejection fraction by increasing treg cells via Nox2/GSK-3beta [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4697-706.
- [50] KAWAKAMI R, SUNAGA H, ISO T, et al. Ketone body and FGF21 coordinately regulate fasting-induced oxidative stress response in the heart [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7338.
- [51] CARBERRY A E, COLDITZ P B, LINGWOOD B E. Body composition from birth to 4.5 months in infants born to non-obese women [J]. *Pediatr Res*, 2010, 68(1): 84-8.
- [52] WANG Q A, TAO C, GUPTA R K, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1338-44.
- [53] HAN J, LEE J E, JIN J, et al. The spatiotemporal development of adipose tissue [J]. *Development*, 2011, 138(22): 5027-37.
- [54] MAROUSEZ L, LESAGE J, EBERLE D. Epigenetics: linking early postnatal nutrition to obesity programming [J]? *Nutrients*, 2019, 11(12): 2966.
- [55] KLINGENSPOR M, HERZIG S, PFEIFER A. Brown fat develops a brite future [J]. *Obes Facts*, 2012, 5(6): 890-6.
- [56] CARRIERE A, JEANSON Y, BERGER-MULLER S, et al. Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure [J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3253-65.
- [57] WANG W, ISHIBASHI J, TREFELY S, et al. A PRDM16-driven metabolic signal from adipocytes regulates precursor cell fate [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 174-89.e5.
- [58] SRIVASTAVA S, KASHIWAYA Y, KING M T, et al. Mitochondrial biogenesis and increased uncoupling protein 1 in brown adipose tissue of mice fed a ketone ester diet [J]. *FASEB J*, 2012, 26(6): 2351-62.
- [59] KENNEDY A R, PISSIOS P, OTU H, et al. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(6): E1724-39.
- [60] DOURIS N, DESAI B N, FISHER F M, et al. Beta-adrenergic receptors are critical for weight loss but not for other metabolic adaptations to the consumption of a ketogenic diet in male mice [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(8): 854-62.
- [61] ZHAO M F, ZHANG X G, TANG Y P, et al. Ketone bodies promote epididymal white adipose expansion to alleviate liver steatosis in response to a ketogenic diet [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(2): 105617.
- [62] MENKE D B, KOUBOVA J, PAGE D C. Sexual differentiation of germ cells in XX mouse gonads occurs in an anterior-to-posterior wave [J]. *Dev Biol*, 2003, 262(2): 303-12.
- [63] PEPLING M E, SPRADLING A C. Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles [J]. *Dev Biol*, 2001, 234(2): 339-51.
- [64] RIEGER D, LOSKUTOFF N M. Changes in the metabolism of glucose, pyruvate, glutamine and glycine during maturation of cattle oocytes *in vitro* [J]. *J Reprod Fertil*, 1994, 100(1): 257-62.
- [65] AGARWAL A, GUPTA S, SHARMA R K. Role of oxidative stress in female reproduction [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005, 3: 28.
- [66] SUH E K, YANG A, KETTENBACH A, et al. p63 protects the female germ line during meiotic arrest [J]. *Nature*, 2006, 444(7119): 624-8.
- [67] KURIMOTO K, YABUTA Y, OHINATA Y, et al. Complex genome-wide transcription dynamics orchestrated by Blimp1 for the specification of the germ cell lineage in mice [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(12): 1617-35.
- [68] NIU W, SPRADLING A C. Two distinct pathways of pregranulosa cell differentiation support follicle formation in the mouse ovary [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(33): 20015-26.
- [69] WANG X Y, ZHANG X G, SANG Y J, et al. The neonatal ketone body is important for primordial follicle pool formation and regulates ovarian ageing in mice [J]. *Life Metab*, 2022, 1(2): 149-60.
- [70] TAU G Z, PETERSON B S. Normal development of brain circuits [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 147-68.
- [71] ZEISS C J. Comparative milestones in rodent and human postnatal central nervous system development [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(8): 1368-73.
- [72] BROCCHI A, REBELOS E, DARDANO A, et al. Effects of intermittent fasting on Bbrain metabolism [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1275.
- [73] KOLB H, KEMPF K, ROHLING M, et al. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel [J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 313.

- [74] GARCIA-RODRIGUEZ D, GIMENEZ-CASSINA A. Ketone bodies in the brain beyond fuel metabolism: from excitability to gene expression and cell signaling [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 732120.
- [75] EDMOND J, ROBBINS R A, BERGSTROM J D, et al. Capacity for substrate utilization in oxidative metabolism by neurons, astrocytes, and oligodendrocytes from developing brain in primary culture [J]. *J Neurosci Res*, 1987, 18(4): 551-61.
- [76] JENSEN N J, WODSCHOW H Z, NILSSON M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8767.
- [77] KIM D Y, SIMEONE K A, SIMEONE T A, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(1): 77-87.
- [78] HACES M L, HERNANDEZ-FONSECA K, MEDINA-CAMPOS O N, et al. Antioxidant capacity contributes to protection of ketone bodies against oxidative damage induced during hypoglycemic conditions [J]. *Exp Neurol*, 2008, 211(1): 85-96.
- [79] MAALOUF M, SULLIVAN P G, DAVIS L, et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation [J]. *Neuroscience*, 2007, 145(1): 256-64.
- [80] TIEU K, PERIER C, CASPERSEN C, et al. D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 892-901.
- [81] SHIPPY D C, WILHELM C, VIHARKUMAR P A, et al. beta-Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 280.
- [82] AHN Y, NAROUS M, TOBIAS R, et al. The ketogenic diet modifies social and metabolic alterations identified in the prenatal valproic acid model of autism spectrum disorder [J]. *Dev Neurosci*, 2014, 36(5): 371-80.
- [83] STUMPF S K, BERGHOFF S A, TREVISIOL A, et al. Ketogenic diet ameliorates axonal defects and promotes myelination in Pelizaeus-Merzbacher disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(1): 147-61.
- [84] HU E, DU H, ZHU X, et al. Beta-hydroxybutyrate promotes the expression of BDNF in hippocampal neurons under adequate glucose supply [J]. *Neuroscience*, 2018, 386: 315-25.
- [85] RODEWALD H R. Thymus organogenesis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 355-88.
- [86] ZHANG H, TANG K, MA J, et al. Ketogenesis-generated beta-hydroxybutyrate is an epigenetic regulator of CD8⁺ T-cell memory development [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(1): 18-25.
- [87] LUDA K M, LONGO J, KITCHEN-GOUSEN S M, et al. Ketolysis drives CD8⁺ T cell effector function through effects on histone acetylation [J]. *Immunity*, 2023, 56(9): 2021-35, e8.
- [88] KIM D H, PARK M H, HA S, et al. Anti-inflammatory action of beta-hydroxybutyrate via modulation of PGC-1 alpha and FoxO1, mimicking calorie restriction [J]. *Aging*, 2019, 11(4): 1283-304.
- [89] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-9.
- [90] KONG G, WANG J, LI R, et al. Ketogenic diet ameliorates inflammation by inhibiting the NLRP3 inflammasome in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 113.
- [91] THIO C L, LAI A C, TING Y T, et al. The ketone body beta-hydroxybutyrate mitigates ILC2-driven airway inflammation by regulating mast cell function [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(13): 111437.
- [92] HUANG C, WANG J, LIU H, et al. Ketone body beta-hydroxybutyrate ameliorates colitis by promoting M2 macrophage polarization through the STAT6-dependent signaling pathway [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 148.
- [93] KONG C, YAN X, LIU Y, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 154.
- [94] GOLDBERG E L, LETIAN A, DLUGOS T, et al. Innate immune cell-intrinsic ketogenesis is dispensable for organismal metabolism and age-related inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(3): 103005.