☆ XXXX ☆

电针调控HIF-1α/PFKFB3信号通路改善阿尔茨海默病小鼠糖酵解的机制研究

於赵勰[1,2]，汪　瑶[2,3]，李亚楠[1,2]，吕春凤[1,2]，李军令[1,2]，张　洵[1,2]，冯智鹏[1,2]，沈　峰[1,2,4,5]，王彦春[2,6]

（[1]湖北中医药大学针灸骨伤学院，武汉 430065；[2]湖北时珍实验室，武汉 430061；[3]湖北中医药大学体育健康学院，武汉 430065；[4]针灸治未病湖北省协同创新中心，武汉 430061；[5]湖北中医药大学附属医院湖北省中医院针灸科，武汉 430061；[6]湖北中医药大学中医学院，武汉 430065）

【摘　要】 **目的：**探讨电针干预对阿尔茨海默病（AD）模型小鼠海马组织低氧诱导因子1α（HIF-1α）/磷酸果糖激酶双功能酶3（PFKFB3）信号通路及糖酵解功能的调控作用，阐明其改善认知障碍的可能机制。**方法：**采用APP/PS1转基因小鼠建立AD模型，随机分为模型组、电针组和电针＋二甲基草酰亚胺（DMOG）组，每组6只；另取同龄C57BL/6J小鼠6只作为对照组。电针组取“百会”“肾俞”“足三里”行电针干预（隔日1次，每次20 min，共4周）；电针＋DMOG组在电针基础上给予药理激动。通过Morris水迷宫与新物体识别实验评估认知功能，HE染色与免疫组化观察海马神经元及β-淀粉样蛋白（Aβ）沉积情况；ELISA、生化法检测海马己糖激酶（HK）、丙酮酸激酶M2型（PKM2）、乳酸脱氢酶A（LDHA）及乳酸含量；Western blot检测HIF-1α、PFKFB3蛋白水平；q-PCR检测缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）、磷酸果糖激酶双功能酶3（PFKFB3）、HK、PKM2、LDHA mRNA表达水平；免疫荧光评估LDHA表达强度。**结果：**与对照组比较，模型组小鼠表现为逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少及识别指数下降（$P<0.01$），海马神经元形态异常、Aβ沉积增加，HK、PKM2、LDHA及乳酸含量升高（$P<0.01$），HIF-1α与PFKFB3蛋白表达水平增加（$P<0.01$）；HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达水平升高（$P<0.01$）。与模型组比较，电针组逃避潜伏期降低、穿越平台次数增加及识别指数升高（$P<0.01$），海马神经元结构更完整，Aβ沉积减少（$P<0.01$），HK、PKM2、LDHA及乳酸含量降低（$P<0.01$）；HIF-1α及PFKFB3蛋白表达水平降低（$P<0.01$）；HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达水平降低（$P<0.01$）。与电针组比较，电针＋DMOG组上述指标显著逆转（$P<0.05$，$P<0.01$）。**结论：**电针“百会”“肾俞”“足三里”可显著改善AD模型小鼠认知功能，其作用机制可能与抑制海马HIF-1α/PFKFB3通路，降低糖酵解关键酶活性及乳酸异常积累有关。

【关键词】 阿尔茨海默病；电针；糖酵解；小鼠；低氧诱导因子1α；磷酸果糖激酶双功能酶3

Electroacupuncture Improves Glycolysis in Alzheimer's Disease Model Mice via Regulation of the HIF-1α/PFKFB3 Signaling Pathway

YU Zhao-xie[1,2], WANG Yao[2,3], LI Ya-nan[1,2], LV Chun-feng[1,2], LI Jun-ling[1,2], ZHANG Xun[1,2], FENG Zhi-peng[1,2], SHEN Feng[1,2,4,5], WANG Yan-chun[2,6] ([1]College of Acupuncture-moxibustion and Orthopaedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; [2]Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061; [3]College of Physical Education and Health, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065; [4]Hubei Provincial Collaborative Innovation Center of Preventive Treatment by Acupuncture and Moxibustion, Wuhan 430061; [5]Acupuncture and Moxibustion Department, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan

项目来源：国家自然科学基金项目（No.82405575）；湖北省自然科学基金项目（No.2023AFD113）；湖北省中医药管理局科研项目（No.ZY2023F13）；湖北省中医药重点学科（针灸学）创新项目（No.XK202405）；湖北中医药大学2025年度博士研究生创新能力项目（No.2025BSCX05）；湖北省时珍人才工程项目（鄂卫函［2024］256号）

共同通信作者：王彦春，E-mail：379747181@qq.com
沈　峰，E-mail：40052958@qq.com

430061; [6]College of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the regulatory effect of electroacupuncture (EA) on the hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α)/6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3 (PFKFB3) signaling pathway and glycolytic function in the hippocampus of Alzheimer's disease (AD) model mice, and to elucidate the potential mechanism underlying its cognitive improvement. **Methods** APP/PS1 transgenic mice were used to establish the AD model and randomly divided into a model group, an EA group, and an EA plus dimethyloxalylglycine (DMOG) group (n=6 each). Age-matched C57BL/6J mice served as controls (n=6). The EA group received stimulation at "Baihui" (GV20), "Shenshu" (BL23), and "Zusanli" (ST36) every other day for 20 minutes per session over 4 weeks. The EA+DMOG group received pharmacological activation on the basis of EA. Cognitive function was evaluated by the Morris water maze and novel object recognition tests. Hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry were used to observe hippocampal neuronal morphology and β-amyloid (Aβ) deposition. The levels of hexokinase (HK), pyruvate kinase M2 (PKM2), lactate dehydrogenase A (LDHA), and lactate were measured by ELISA and biochemical assays. Western blotting was employed to assess HIF-1α and PFKFB3 protein levels, quantitative PCR to detect mRNA levels of HIF-1α, PFKFB3, HK, PKM2, and LDHA, and immunofluorescence to evaluate LDHA expression intensity. **Results** Compared with the control group, model mice showed longer escape latency, fewer platform crossings, and lower recognition index (P<0.01), accompanied by abnormal hippocampal neuron morphology, increased Aβ deposition, and elevated levels of HK, PKM2, LDHA, and lactate (P<0.01). HIF-1α and PFKFB3 protein and mRNA expression were upregulated (P<0.01). Compared with the model group, EA treatment significantly reduced escape latency, increased platform crossings and recognition index (P<0.01), preserved neuronal structure, reduced Aβ deposition (P<0.01), and decreased HK, PKM2, LDHA, and lactate levels (P<0.01), along with downregulated HIF-1α and PFKFB3 expression at both protein and mRNA levels (P<0.01). These effects were reversed in the EA+DMOG group (P<0.05, P<0.01). **Conclusion** Electroacupuncture at "Baihui" (GV20), "Shenshu" (BL23), and "Zusanli" (ST36) significantly improves cognitive function in AD model mice. The underlying mechanism may involve inhibition of the hippocampal HIF-1α/PFKFB3 pathway, thereby reducing glycolytic enzyme activity and abnormal lactate accumulation.

【KEYWORDS】 A lzheimer's disease; Electroacupuncture; Glycolysis; Mice; Hypoxia-inducible factor-1α; 6-Phosphofructo-2-kinase / Fructose-2,6-bisphosphatase 3

阿尔茨海默病(AD)是一种常见神经退行性疾病,以进行性认知障碍、记忆衰退、行为异常和日常生活能力丧失为主要特征[1,2],导致患者生活质量严重下降,并给家庭和社会造成沉重负担[3]。其病理标志包括脑内β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积、tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结及神经元丢失[4,5],海马区作为记忆与学习的核心区域,常最早且最严重受累[6,7]。流行病学数据显示,全球AD患者已超5000万,预计2050年将达1.5亿[8];我国发病率约5%-7%,以65岁以上老人为主,且呈上升趋势[9]。

AD的病因病机复杂,多因素作用导致的脑内稳态失衡被认为是其病理学基础[10]。越来越多的证据表明,糖代谢异常对神经元能量供应的干扰在AD的发生与进展中具有重要作用[11]。研究证实,AD脑组织中糖酵解关键酶如已糖激酶(HK)、磷酸果糖激酶双功能酶3(PFKFB3)、丙酮酸激酶M2型(PKM2)和乳酸脱氢酶A(LDHA)活性升高,导致L-乳酸积累和能量失衡,增强炎性信号,进一步加剧Aβ沉积及神经元损伤[12]。此外,低氧诱导因子-1α(HIF-1α)作为糖酵解核心调控因子,在AD中上调表达[13],促进PFKFB3等靶基因转录,增强有氧糖酵解[14],虽维持细胞存活但加重代谢紊乱[15]。因此,抑制异常糖酵解、恢复能量与免疫稳态,已成为AD干预的重要研究方向之一[14]。针灸疗法在治疗神经退行性疾病方面具有独特优势[16],相关机制研究已从调节神经炎症[17]、改善突触可塑性与线粒体功能[18]等多层面展开。本团队前期研究表明,电针可有效改善AD模型动物的突触功能损伤与认知障碍[19,20],提示其多靶点调节潜力。然而,电针是否通过HIF-1α/ PFKFB3通路发挥作用,尚缺乏直接而系统的证据。已有资料显示,在AD相关炎症状态下,多种细胞因子可影响HIF-1α的稳定与活性[21,22];HIF-1α进一步上调HK、PFKFB3、PKM2、LDHA等基因,推动乳酸生成与糖酵解偏移[14,23]。基于此,本研究以APP/PS1小鼠为研究对象,采用电针干预并以DMOG实施药理反转,探究电针对

AD小鼠海马HIF-1α/PFKFB3信号通路及糖酵解的影响,为电针的临床应用提供科学依据。

1 材料及方法

1.1 实验动物及分组

雄性SPF级5月龄APP/PS1双转基因小鼠18只,同窝野生雄性5月龄C57BL/6J小鼠6只,实验动物购自江苏华创信诺医药科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2020-0009。小鼠饲养温度(20±2)℃、湿度(50±5)%、明暗周期 12 h/12 h。适应性饲养7 d后,采用随机数字法将APP/PS1小鼠分为模型组、电针组、电针+DMOG组,每组6只;剩余6只C57BL/6J小鼠为对照组。实验过程中对动物的处置遵照中华人民共和国科学技术部2006年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》及相关实验动物伦理要求[24],并经湖北中医药大学动物实验伦理委员会批准(批准号为 HUCMS-02161236)。

1.2 试剂与仪器

戊巴比妥钠(美国 Sigma),苏木素(美国 Sigma),伊红染液(国药集团),DAB显色试剂盒(武汉赛维尔),Aβ1-42抗体(英国Abcam),免疫组化二抗(通灵生物),Trizol试剂、ChamQ SYBR qPCR Master Mix试剂盒、HiScript II Q RT SuperMix试剂盒(南京Vazyme);GAPDH、兔多抗HIF-1α、兔多抗PFKFB3(武汉三鹰),HRP标记羊抗兔、鼠二抗(武汉博士德),ECL底物液(美国Affinity),正常山羊血清(武汉博士德),LDHA抗体(武汉三鹰),Cy3羊抗兔IgG(美国赛默飞),DAPI(上海碧云天),鼠丙酮酸激酶M2型(PKM2)、乳酸脱氢酶A亚型(LDHA)的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(江苏酶免),己糖激酶(HK)比色法测试盒(武汉伊莱瑞特),乳酸测试盒(南京建成)。

华佗牌一次性无菌针灸针(规格:0.25 mm×13 mm)、HANS-100A型电针仪(南京济生医疗科技),Multiskan FC型酶标仪(赛默飞)、Morris水迷宫(成都泰盟)、新物体识别实验装置(上海欣软)、台式高速冷冻离心机(湖南可成)、病理切片机(上海徕卡)、LF-600S型电泳仪电源(北京龙方科技)、DYCZ-24DN型垂直电泳槽(北京六一)、L00686C型eBlot™ L1快速湿转仪(金斯瑞生物科技)、化学发光成像系统(杭州申花)、QuantStudio 6型实时荧光定量PCR仪(美国ABI),低温高速组织研磨仪(武汉赛维尔),生物显微镜(日本尼康),Image J软件(美国NIH)。

1.3 干预措施

电针组、电针+DMOG组小鼠予以针刺“百会”“肾俞”“足三里”,参照《实验针灸学》[25]进行取穴定位,穴位局部皮肤碘伏消毒。采用0.25 mm×13 mm不锈钢针刺入“百会”穴,并直刺双侧“足三里”“肾俞”,针刺深度为3~5 mm,同侧“肾俞”“足三里”的针柄分别接正、负级(电针仪参数为电流1 mA、频率2 Hz、连续波),确保电流不经过心脏,双侧穴位隔日轮流针刺,可观察到肌肉轻微抖动,留针20 min,隔日1次,总疗程为4周。电针+DMOG组小鼠在第4周每次电针干预结束后30min,予以DMOG(50mg/kg)腹腔注射。对照组和模型组小鼠接受适当抓握固定,但不进行电针干预。

1.4 观察指标及检测方法

采用Morris水迷宫评估小鼠的学习记忆功能:采用圆形四象限水池,于第二象限水下1 cm处安置隐藏平台,并使用二氧化钛混悬液消除视觉线索。每次测试时,将小鼠背对平台放入水池,记录其60 s内的逃避潜伏期时长;若60 s内未找到平台,则手动引导至平台停留10 s,每日训练1次,连续进行5天。训练结束后,开展空间探索测试,撤除水下平台,将小鼠从原平台对侧象限入水,记录其穿越平台次数,以此判断空间记忆保持能力。

采用新物体识别实验评估小鼠的识别能力:新物体识别实验连续3天进行。第1天为适应阶段,实验动物在敞箱(40 x 40 x 40 cm)内自由活动5min。第2天为习得阶段,箱内对称放置两个完全相同的圆柱形物体(直径5 cm,高10 cm),小鼠从相对位置放入后,给予5min自由探索时间。第3天为测试阶段,将其中一个旧的圆柱形物体替换为新的立方体(5 x 5 x 5 cm),使用视频追踪系统记录5 min内实验小鼠鼻尖与各物体距离≤2 cm的探索时间。每次测试间隔均采用75%乙醇溶液清洁装置及测试物体,以消除残留气味干扰。新物体识别指数(RI)=新物体探索时长/(新物体探索时长+旧物体探索时长)*100%。

取材方法:各组小鼠行为学检测结束后,采用2%戊巴比妥钠(50mg/kg)腹腔注射麻醉,每组随机取3只小鼠全脑行多聚甲醛固定,其余小鼠取新鲜海马组织于−80 ℃冰箱冻存备用。

HE染色观察海马CA1区组织学形态:取4%多聚甲醛固定的脑组织样本,依次进行75%~100%乙醇的梯度脱水、二甲苯透明,于65 ℃石蜡中

完成浸蜡。随后将组织包埋并切成约4μm厚的石蜡切片,在60　℃恒温烘箱中烘烤3 h。切片脱蜡复水后,苏木素染色5 min、伊红染色2 min,随后再经梯度乙醇脱水及二甲苯透明处理,最终以树胶封片,在光学显微镜下观察海马组织形态。

免疫组织化学法检测海马CA1区Aβ平均吸光度值:海马石蜡切片依次经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水处理后,进行抗原热修复。以3 % H2O2阻断内源性过氧化物酶活性,用正常山羊血清封闭非特异性结合位点;将1:100稀释的一抗于4 ℃孵育过夜,HRP标记的二抗在37 ℃孵育30 min;经DAB显色后,苏木素复染2 min,依次行梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理,最后以中性树胶封片。经显微镜拍摄脑组织海马CA1区,获取显微图像后,对各组小鼠CA1区Aβ的平均吸光度进行统计分析。

生化法检测小鼠海马组织HK、乳酸含量:每组取3只小鼠,每只小鼠取冰冻海马组织15 mg,充分冰浴研磨后离心10 min取上清检测。根据试剂盒说明书步骤完成实验流程,并通过酶标仪分别测定568 nm波长下的每孔吸光度,计算HK、乳酸含量。

ELISA法检测小鼠海马组织PKM2、LDHA酶含量:每组选取3只小鼠,取每只小鼠取冰冻海马组织15 mg,按照试剂盒提供的操作步骤进行实验,并利用酶标仪在450　nm波长下读取各孔吸光值,进一步计算样本含量。

实时荧光定量PCR法检测海马HIF－1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达水平:每组选取3只小鼠,取每只小鼠取冰冻海马组织15 mg,Trizol法提取总RNA,使用超微量紫外分光光度计检测其纯度与浓度。取1 μg RNA,先经gDNA去除处理,随后采用HiScript II Q RT SuperMix试剂逆转录合成cDNA。以cDNA为模板,配制荧光定量PCR反应体系(含2 μL cDNA、0.2 μL上/下游引物、5 μL SYBR Green Master Mix、0.2 μL ROX参比染料及ddH_2O补足至10 μL),置于ABI QuantStudio 6实时荧光定量PCR仪进行扩增。反应程序为:95 ℃预变性10 min;95 ℃变性15 s,60 ℃退火/延伸60 s,共40个循环;随后进行熔解曲线分析。所有样本均设三复孔。以内参GAPDH为校正,采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算HIF－1α、PFKFB3、HK、PKM2及LDHA基因的相对表达量。所用引物由擎科公司合成,具体序列见表1。

Western blot法检测海马HIF－1α、PFKFB3蛋白表达:每组选取3只小鼠,取每只小鼠取冰冻海马组织15 mg,经RIPA裂解液匀浆处理后,进行离心并收集上清液。采用BCA法进行蛋白浓度定量,取40 μg样品在沸水浴中变性处理。通过10% SDS－PAGE凝胶电泳分离蛋白,随后转印至PVDF膜。使用5%脱脂奶粉的TBST溶液在室温下封闭2 h。依次进行抗体孵育:HIF－1α(1∶1 000)、PFKFB3 (1∶4 000)、GAPDH(1∶30 000)抗体于4 ℃孵育过夜;HRP标记二抗(1∶10 000)于37 ℃孵育2 h。经ECL化学发光显影后,利用ImageJ软件分析目标蛋白与GAPDH的灰度比值。

免疫荧光染色法检测海马LDHA表达水平:取石蜡包埋脑组织切片,经二甲苯脱蜡及梯度酒精复水后,采用0.01 mol/L EDTA缓冲液(pH9.0)实施抗原热修复。山羊血清封闭30 min,滴加LDHA一抗(1∶100),于4 ℃湿盒中孵育过夜。次日PBS清洗后,滴加Cy3标记的羊抗兔二抗(1∶400),37 ℃避光孵育1 h,DAPI染核封片,PBS冲洗,滴加含DAPI的抗荧光封片剂封片,在荧光显微镜下观察LDHA阳性表达。使用Image J图像分析软件计算LDHA的平均荧光强度。

表1　引物序列

Table 1　Primer sequences

基因	引物序列(5′－3′)	产物长度/bp
HIF-1α	上游:GCTCATCAGTTGCCACTTCC 下游:CCATCTGTGCCTTCATCTCATC	145
PFKFB3	上游:CTGCCTACTAGCCTACTTCCTC 下游:TGCTCACCGATTCTACATTCAAG	143
HK	上游:TCAGAGCGCCTCAAGACAAG 下游:GTTGTCCAGTCCACGGTTCT	243
PKM2	上游:GTGGGGCCATTATCGTGCT 下游:TCAGCACGGCATCCTTACAC	165
LDHA	上游:GCACTGACGCAGACAAGGA 下游:CTTCACAACATCCGAGATTCCAT	260
GAPDH	上游:ATGGCCTTCCGTGTTCCTAC 下游:AAGTCGCAGGAGACAACCTG	167

注:HIF-1α低氧诱导因子1α,PFKFB3为磷酸果糖激酶双功能酶3,HK为己糖激酶,PKM2为丙酮酸激酶M2型,LDHA为乳酸脱氢酶A。

1.5　统计学分析

使用软件SPSS25.0进行统计学处理。若数据满足正态性分布,则以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据则用单因素方差分析,进一步两两比较采

用 LSD 法，组内前后比较采用配对 t 检验；若不满足正态性分布，统一用非参数检验处理。以 $P \leqslant 0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

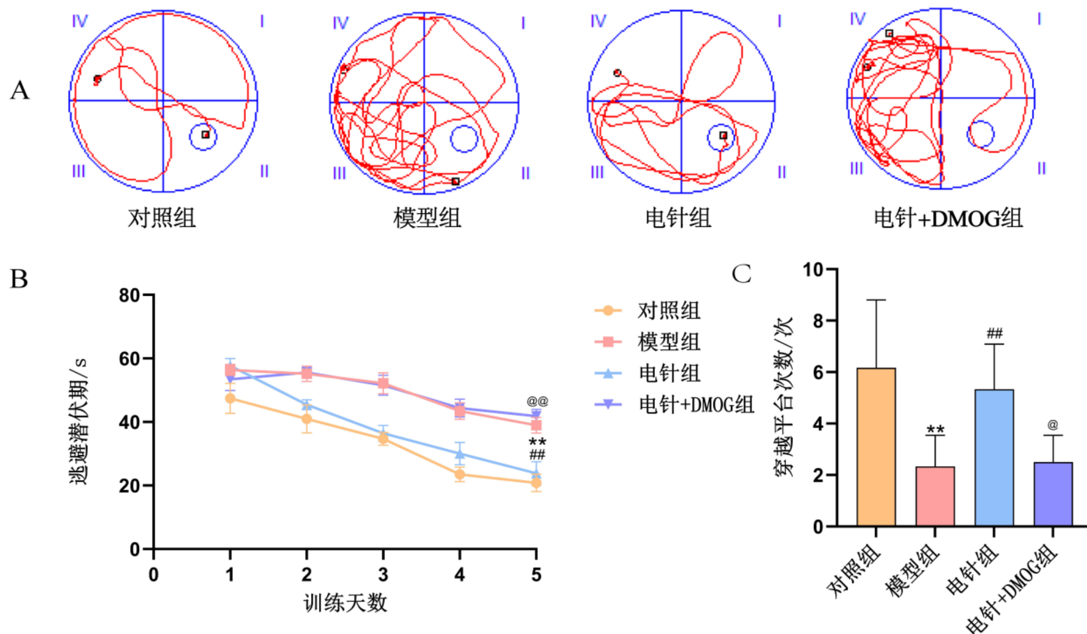
2 结果

2.1 各组小鼠Morris水迷宫结果比较

Morris水迷宫结果显示，与对照组比较，模型组逃避潜伏期延长（$P<0.01$），平台穿越次数减少（$P<0.01$）；与模型组比较，电针组逃避潜伏期缩短（$P<0.01$），平台穿越次数增加（$P<0.01$）；与电针组比较，电针＋DMOG组逃避潜伏期延长（$P<0.01$），平台穿越次数减少（$P<0.05$）。见图1。

2.2 各组小鼠新物体识别结果比较

新物体识别结果显示，与对照组比较，模型组识别指数降低（$P<0.01$）；与模型组比较，电针组识别指数升高（$P<0.01$）；与电针组比较，电针＋DMOG组识别指数降低（$P<0.01$）。见图2。



注：A为各组小鼠水迷宫运动轨迹图；B为各组小鼠逃避潜伏期；C为各组小鼠穿越平台次数。与对照组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与电针组比较，$^{@}P<0.05$，$^{@@}P<0.01$。

图1 各组小鼠Morris水迷宫实验逃避潜伏期时间及穿越原平台次数比较（$\bar{x}\pm s$，6只鼠/组）

Fig. 1 Comparison of escape latency and number of platform crossings in the Morris water maze test among groups of mice ($\bar{x}\pm s$, 6 mice/group)

2.3 各组小鼠海马CA1区HE染色结果比较

与对照组比较，模型组小鼠海马CA1区域神经元细胞体肿胀或解体，细胞核染色加深，细胞间隙扩展；与模型组比较，电针组小鼠CA1区神经元细胞核较为完整，细胞体肿胀现象减轻，细胞周围炎症细胞浸润现象减少，细胞结构较完整，细胞分布更均匀；与电针组比较，电针＋DMOG组小鼠CA1区域病理改善不明显，神经元细胞体肿胀，细胞核染色加深，细胞间隙扩展现象依然明显。见图3。

2.4 各组小鼠Aβ表达水平比较

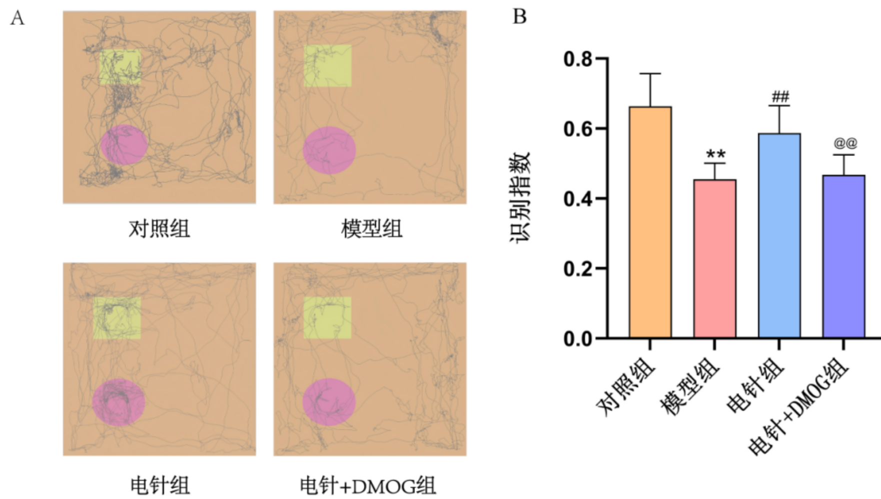
与对照组比较，模型组海马CA1区Aβ平均吸光度增加（$P<0.01$）；与模型组比较，电针组Aβ平均吸光度减少（$P<0.01$）；与电针组比较，电针＋DMOG组Aβ平均吸光度增加（$P<0.01$）。见图4。

2.5 各组小鼠海马PKM2、LDHA、HK、乳酸含量比较

与对照组比较，模型组小鼠海马组织中PKM2、LDHA、HK及乳酸含量升高（$P<0.01$）。与模型组比较，电针组PKM2、LDHA、HK、乳酸含量降低（$P<0.01$）。与电针组比较，电针＋DMOG组PKM2、LDHA、HK及乳酸含量升高（$P<0.01$）。见图5。

2.6 各组小鼠海马HIF-1α、PFKFB3蛋白表达比较

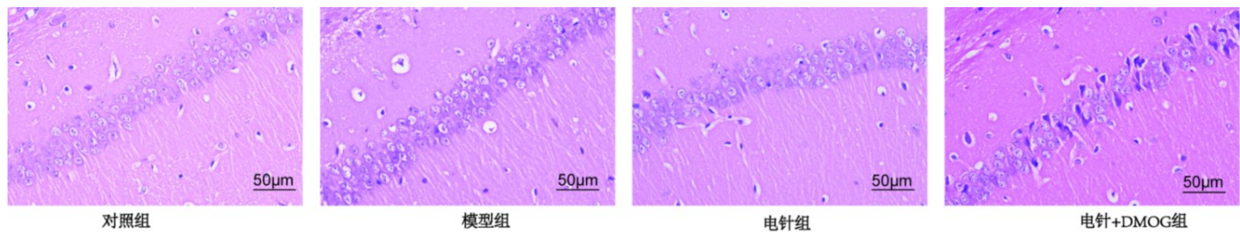
与对照组比较，模型组小鼠的HIF-1α及



注：A 为各组小鼠新物体识别运动轨迹图；B 为各组小鼠识别指数统计图。与对照组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，#$P<0.05$；与电针组比较，@$P<0.05$。

图 2　各组小鼠物体识别能力的变化比较($\bar{x}\pm s$，6 只鼠/组)

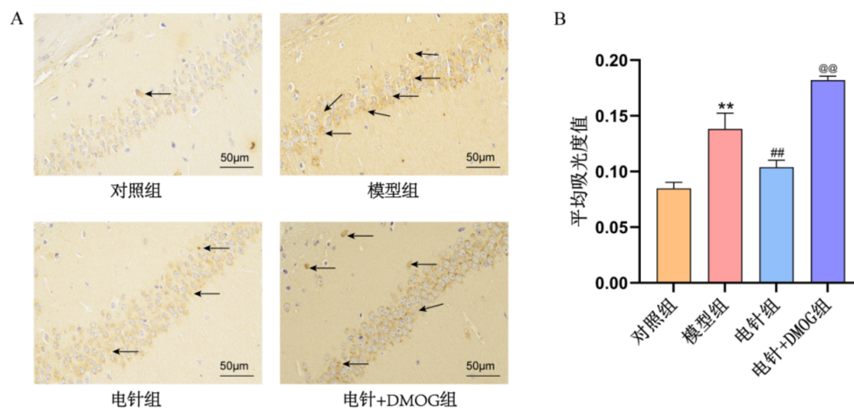
Fig. 2　Comparison of changes in object recognition ability among groups of mice ($\bar{x}\pm s$, 6 mice/group)



注：标尺＝50 μm。

图 3　小鼠海马 CA1 区神经元组织形态比较(HE 染色)

Fig. 3　Comparison of neuronal morphology in the hippocampal CA1 region among groups of mice (HE staining)



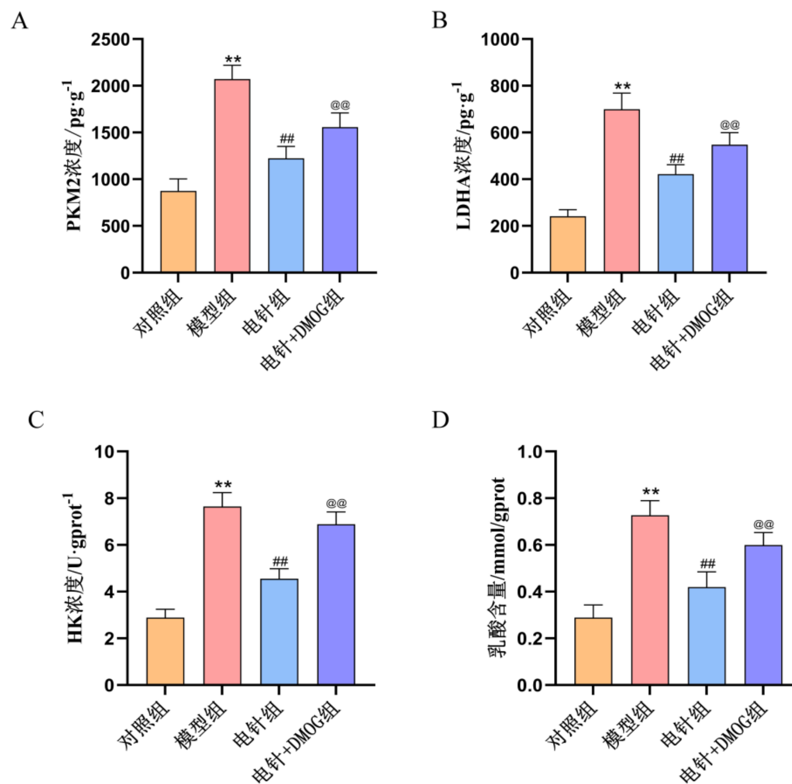
注：Aβ 为 β-淀粉样蛋白。黑色箭头示 Aβ 阳性染色。标尺＝50 μm。与对照组比较，**$P<0.01$；与模型组比较，##$P<0.01$；与电针组比较，@@$P<0.01$。

图 4　各组小鼠海马 CA1 区 Aβ 沉积比较(免疫组织化学，$\bar{x}\pm s$，3 只鼠/组)

Fig. 4　Comparison of hippocampal CA1 Aβ deposition among groups (Immunohistochemistry, $\bar{x}\pm s$, 3 mice/group)

PFKFB3蛋白表达升高($P<0.01$)。与模型组比较，电针组小鼠的HIF-1α及PFKFB3蛋白表达下降($P<0.01$)。与电针组比较，电针＋DMOG组小鼠HIF-1α及PFKFB3蛋白表达升高($P<0.05$)。见图6。

2.7　各组小鼠海马 HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、



注：HK为己糖激酶，PKM2为丙酮酸激酶M2型、LDHA为乳酸脱氢酶A。与对照组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与电针组比较，$^{@@}P<0.01$。

图5　各组小鼠海马PKM2、LDHA、HK、乳酸含量比较（$\bar{x}\pm s$，3只鼠/组）

Fig. 5　Comparison of hippocampal PKM2, LDHA, HK, and lactate levels among groups（$\bar{x}\pm s$, 3 mice/group）

LDHA mRNA表达比较

与对照组比较，模型组小鼠海马HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达上升（$P<0.01$）；与模型组比较，电针组小鼠海马HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达下降（$P<0.01$）；与电针组比较，电针+DMOG组小鼠海马HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达上升（$P<0.01$）。见图7。

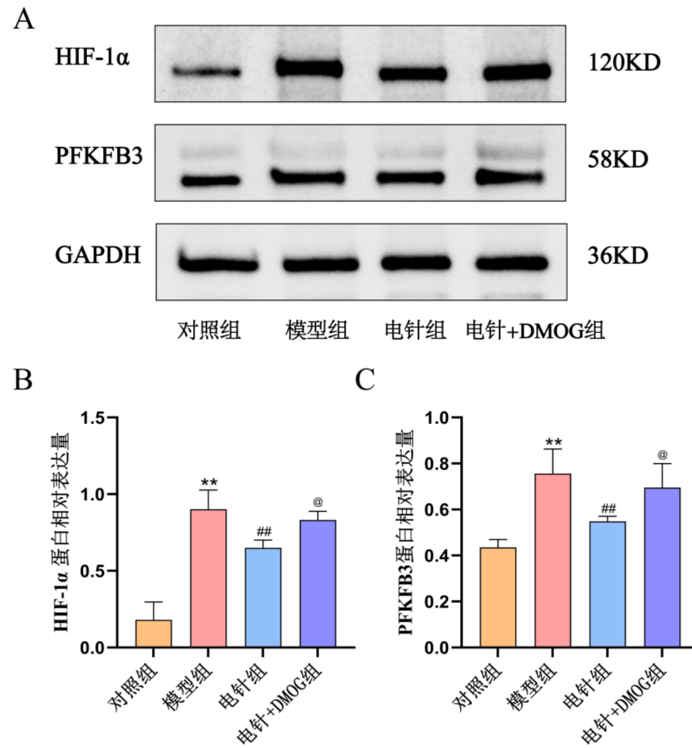
2.8　各组小鼠海马LDHA荧光强度比较

与对照组比较，模型组小鼠海马LDHA荧光强度增加（$P<0.01$）；与模型组比较，电针组小鼠海马LDHA荧光强度降低（$P<0.01$）；与电针组比较，电针+DMOG组小鼠海马LDHA荧光强度增加（$P<0.01$）。见图8.

3　讨论

AD属中医学“痴呆”“神呆”范畴，其病机以肾精亏虚、髓海不足为本，常兼中焦失运，气血生化乏源，以致清阳不升、脑窍失养[26]。目前现代医学尚无根治之法，临床多以胆碱酯酶抑制剂及NMDA受体拮抗剂为主，虽有一定疗效，但存在个体差异及胃肠道不适等不良反应，制约其长期应用[27, 28]。相比之下，针灸疗法以其“简便效验”之特点，在AD防治中展现出独特优势，日益受到重视[29-31]。在选穴方面，百会、肾俞与足三里为临床常用组合[32, 33]。《素问·五脏生成篇》云：“诸髓者，皆属于脑。”脑乃精髓和神明聚藏和发出之处，百会属督脉，位于巅顶，其下为脑之所在，故刺之能通调督脉、升运精气、濡养清窍，使脑神得充、灵机复健[34]；肾俞为肾气所注之背俞穴，针刺可益肾填精、补髓充脑，以固先天之本[35]。据《脾胃论》“脾胃虚则九窍不利”之论，中焦虚弱、气血不荣亦为AD关键病机。足三里作为足阳明胃经合穴，功擅健运脾胃、促进气血精微的化生以补益后天[36]。本研究据此取百会以升举清阳，选肾俞以培补先天之精，择足三里以健运中州，三穴相配，共奏补肾益髓、健脾升清、通络醒脑之效。

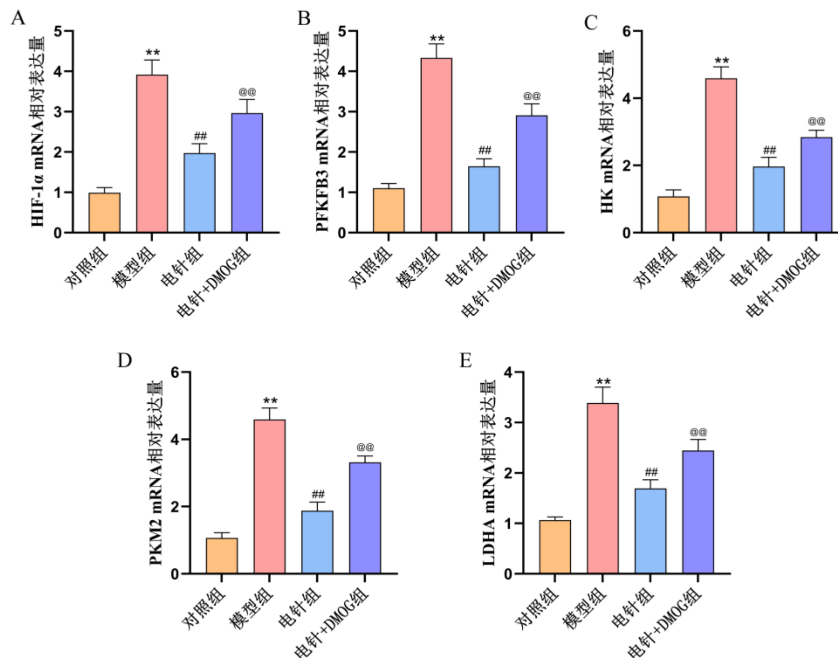
认知功能障碍是AD的核心临床表型，其病理基础与可溶性寡聚体及斑块形式的Aβ，尤其是更具神经毒性的Aβ1-42密切相关[37]。Aβ1-42可通过干扰海马环路内的谷氨酸受体信号与钙稳态，抑制长时程增强（LTP）、诱导突触后致密物蛋白降解并触发树突棘退缩，从而直接导致学习记忆受损[38]。其



注：HIF-1α为低氧诱导因子1α；PFKFB3为磷酸果糖激酶双功能酶3。与对照组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与电针组比较，$^{@}P<0.05$。

图6　各组小鼠海马HIF-1α及PFKFB3蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$，3只鼠/组）

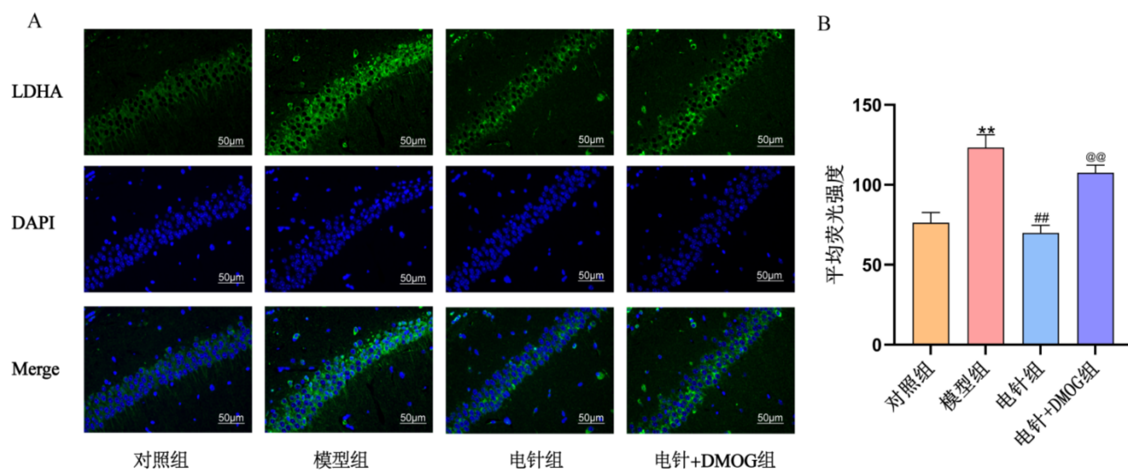
Fig. 6　Comparison of hippocampal HIF-1α and PFKFB3 protein expression among groups（$\bar{x}\pm s$，3 mice/group）



注：HIF-1α为低氧诱导因子1α，PFKFB3为磷酸果糖激酶双功能酶3，HK为己糖激酶，PKM2为丙酮酸激酶M2型，LDHA为乳酸脱氢酶A。与对照组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与电针组比较，$^{@@}P<0.01$。

图7　各组小鼠海马HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2、LDHA mRNA表达比较（$\bar{x}\pm s$，3只鼠/组）

Fig. 7　Comparison of hippocampal HIF-1α，PFKFB3，HK，PKM2，and LDHA mRNA expression among groups（$\bar{x}\pm s$，3 mice/group）



注：LDHA为乳酸脱氢酶A。标尺＝50 μm。与对照组比较，$^{**}P<0.01$；与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与电针组比较，$^{@@}P<0.01$。

图8　各组小鼠海马LDHA荧光强度比较（免疫荧光染色，$\bar{x}\pm s$，3只鼠/组）

Fig. 8　Comparison of hippocampal LDHA fluorescence intensity among groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s$, 3 mice/group)

斑块邻域还可放大炎症与氧化应激，进一步破坏突触可塑性与网络整合[39]。本研究结果显示，电针"百会、肾俞、足三里"穴干预可显著减少AD模型小鼠海马内Aβ1-42沉积，并改善神经元形态学异常，提示其具有改善认知功能的潜力。

在常规生理状态下，糖酵解作为葡萄糖分解代谢的核心途径，与线粒体氧化磷酸化协同维系细胞的能量稳态与代谢可塑性[40]。然而，在AD病理背景下，糖酵解过程出现异常增强，并伴随整体代谢通路的重新编程[41]，包括HK、PKM2及LDHA在内的关键酶表达上调[41-43]，导致乳酸的异常积累和能量失衡，增强炎性信号，进一步加剧Aβ沉积及神经元损伤[12]。进一步的研究发现，在AD相关微环境中，小胶质细胞出现H4K12乳酰化显著升高，且富集于Aβ斑块邻域；该修饰富集到Pkm/Pkm2与Ldha等糖酵解基因启动子并增强其转录，从而推动代谢朝乳酸生成倾斜[41]。在人群层面，AD早期患者脑脊液中亦可观察到乳酸水平升高，与认知损害及炎症过程密切相关[44]。这种乳酸累积及相关代谢紊乱不仅加剧线粒体功能失调与氧化应激[45]，还可通过激活下游炎症信号通路（如NF-κB/NLRP3轴）的应激反应，进一步放大神经毒性效应[46-48]，从而与Aβ沉积、突触损伤及认知功能衰退形成"代谢—炎症—病理"之间的恶性循环[42]。

已有动物与细胞水平研究提示，靶向抑制糖酵解的过度活化能够减轻Aβ负荷、改善突触形态并逆转认知行为缺陷[41]，这为以糖酵解为靶点的干预策略提供了理论依据。本研究结果与上述机制相呼应：电针干预可显著降低AD模型小鼠海马区内HK、PKM2及LDHA的蛋白表达水平，减少L-乳酸含量，免疫荧光结果进一步显示HK与LDHA信号强度减弱。这些结果一致表明，电针可能通过抑制糖酵解的异常活化、重建脑内能量代谢平衡，进而发挥对Aβ病理进展和神经元功能的保护作用。结合既往报道显示针刺在脑缺血模型中可调节糖酵解关键酶活性并减轻氧化损伤[49]，本研究将"针刺—糖代谢重整—神经保护"这一机制链条延伸至AD。值得强调的是，糖酵解调控具有细胞类型特异性与病程阶段依赖性，适度的代谢调节可能具有神经保护意义，而过度抑制则可能影响神经胶质能量耦联。

HIF-1α是一种关键的转录因子，在低氧条件下调控糖酵解代谢的多个环节[50]，而在AD中，其异常激活往往促进糖酵解通路的亢进，导致能量代谢紊乱、氧化应激增强以及Aβ沉积加剧，进一步加重神经元损伤和认知功能障碍[51,52]。PFKFB3作为HIF-1α的下游靶基因，编码磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶-3，可催化果糖-6-磷酸转化为果糖-2,6-二磷酸，从而激活磷酸果糖激酶-1(PFK-1)，增强糖酵解通量[53]，并间接上调下游酶如己糖激酶（HK）、丙酮酸激酶M2型（PKM2）和乳酸脱氢酶A（LDHA）的表达，促进L-乳酸积累和酸性微环境形成[45,54,55]。既往研究证实，HIF-1α/PFKFB3轴在AD脑组织中过度激活，可放大神经炎症和Aβ毒性，提示靶向该通路可能缓解AD病理进程[56]。本研究结果显示，与AD模型组相比，电针组小鼠海马

区 HIF-1α 和 PFKFB3 蛋白表达水平显著降低，同时 HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2 和 LDHA 的 mRNA 水平亦明显下降，表明电针可抑制 HIF-1α/PFKFB3 通路的激活，从而下调糖酵解关键酶的转录，恢复能量代谢平衡，进而发挥神经保护作用。为进一步验证机制，本研究引入 HIF-1α 激动剂 DMOG，结果显示 DMOG 组小鼠上述指标（HIF-1α 和 PFKFB3 蛋白表达，以及 HIF-1α、PFKFB3、HK、PKM2 和 LDHA 的 mRNA 水平）均较电针组显著升高，提示 DMOG 可逆转电针对糖酵解的抑制效应。这进一步证实，电针的抗 AD 效应与调控 HIF-1α/PFKFB3 轴相关，该通路可能通过转录调控糖酵解酶基因表达维持细胞稳态。

综上，电针可改善 AD 模型小鼠认知功能、减少 Aβ 沉积并保护神经元，其机制与抑制 HIF-1α/PFKFB3 介导的糖酵解亢进密切相关。目前，关于电针调控 AD 糖酵解机制的研究尚少，本研究为其提供了新视角，但也存在局限性。糖酵解过程受多信号通路影响，本研究仅聚焦 HIF-1α/PFKFB3 轴，其在 AD 中的完整调控网络仍有待进一步探讨。此外，未来研究需进一步明确电针干预的时空窗口与剂量效应，并将其与线粒体功能、乳酸穿梭及神经炎症等指标进行整合分析，从而系统阐释电针调控糖酵解在 AD 治疗中的具体机制与转化潜力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] LIU Y Q, TAN Y J, ZHANG Z Y, et al. The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing [J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 7.

[2] WANG S G, LIAO Z N, ZHANG Q Y, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: a key frontier for future targeted therapies[J]. Front Immunol, 2025, 15: 1484373.

[3] TAHAMI MONFARED A A, BYRNES M J, WHITE L A, et al. The humanistic and economic burden of Alzheimer's disease[J]. Neurol Ther, 2022, 11(2): 525-551.

[4] BANG S, SONG J K, LEE K H. Hyperphosphorylated tau targeting human serum albumin Fusion protein as therapeutics for Alzheimer's diseases[J]. IBRO Neurosci Rep, 2024, 17: 423-430.

[5] RODA A R, SERRA-MIR G, MONTOLIU-GAYA L, et al. Amyloid-beta peptide and tau protein crosstalk in Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1666-1674.

[6] TORRES A K, JARA C, PARK-KANG H S, et al. Synaptic mitochondria: an early target of amyloid-β and tau in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 84(4): 1391-1414.

[7] CALVO-FLORES GUZMÁN B, ELIZABETH CHAFFEY T, HANSIKA PALPAGAMA T, et al. The interplay between beta-amyloid 1-42 (aβ(1-42))-induced hippocampal inflammatory response, p-tau, vascular pathology, and their synergistic contributions to neuronal death and behavioral deficits[J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 522073.

[8] XU L B, WANG Z H, LI M, et al. Global incidence trends and projections of Alzheimer disease and other dementias: an age-period-cohort analysis 2021[J]. J Glob Health, 2025, 15: 04156.

[9] JI Q Q, CHEN J Q, LI Y F, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2024, 39(7): 701-714.

[10] PRINCIOTTA CARIDDI L, MAURI M, COSENTINO M, et al. Alzheimer's disease: from immune homeostasis to neuroinflammatory condition[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13008.

[11] MICHAILIDIS M, MORAITOU D, TATA D A, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2687.

[12] YANG X, CHEN Y H, LIU L, et al. Regulation of glycolysis-derived L-lactate production in astrocytes rescues the memory deficits and Aβ burden in early Alzheimer's disease models[J]. Pharmacol Res, 2024, 208: 107357.

[13] POREL P, BALA K, ARAN K R. Exploring the role of HIF-1α on pathogenesis in Alzheimer's disease and potential therapeutic approaches[J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(2): 669-678.

[14] AHMAD I, SINGH R, PAL S, et al. Exploring the role of glycolytic enzymes PFKFB3 and GAPDH in the modulation of aβ and neurodegeneration and their potential of therapeutic targets in Alzheimer's disease[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2023, 195(7): 4673-4688.

[15] TRAXLER L, HERDY J R, STEFANONI D, et al. Warburg-like metabolic transformation underlies neuronal degeneration in sporadic Alzheimer's disease[J]. Cell Metab, 2022, 34(9): 1248-1263.e6.

[16] ZHU F Y, YIN S, MA T T, et al. An overview of systematic reviews of acupuncture for neurodegenerative disease[J]. Asian J Psychiatr, 2024, 91: 103882.

[17] WU Z G, HUANG Y J, WANG T Y, et al. Effect of acupuncture on neuroinflammation in animal models of Alzheimer's disease: a preclinical systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1110087.

[18] TANG X, WANG C, TIAN S, et al. Acupuncture for neurodegenerative diseases: mechanisms, efficacy, and future research directions[J]. Am J Transl Res, 2025, 17(5): 3703-3717.

[19] 何川，王丽，潘小丽，等. 基于 β2AR/β-arrestin2/NF-κB 通路探讨预电针"内关""间使"对阿尔茨海默病样大鼠学习记

忆及蓝斑核-海马神经环路的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(11): 1612-1622.
HE C, WANG L, PAN X L, et al. Exploring the mechanism of pre-electroacupuncture at "Neiguan" (PC6) and "Jianshi" (PC5) acupoints on learning, memory, and locus coeruleus-hippocampal neural circuit in Alzheimer's disease-like rats *via* the β2AR/β -arrestin2/NF- κB pathway (in Chinese) [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 47(11): 1612-1622.

[20] 何瑞阳, 孔立红, 马冉, 等. 电针对SAMP8小鼠海马组织Tau蛋白磷酸化及MAP2的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2250-2253.
HE R Y, KONG L H, MA R, et al. Effects of electroacupuncture on phosphorylation of Tau protein and MAP2 in hippocampus of SAMP8 mice (in Chinese) [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(4): 2250-2253.

[21] DONG H T, ZHANG X S, DUAN Y F, et al. Hypoxia inducible factor-1α regulates microglial innate immune memory and the pathology of Parkinson's disease [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 80.

[22] MALKOV M I, LEE C T, TAYLOR C T. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines[J]. Cells, 2021, 10(9): 2340.

[23] WU Y, YANG L J, JIANG W R, et al. Glycolytic dysregulation in Alzheimer's disease: unveiling new avenues for understanding pathogenesis and improving therapy [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(8): 2264-2278.

[24] 《针刺研究》编辑部.《针刺研究》实验动物福利伦理审查清单[J]. 针刺研究, 2024, 49(2): 220.
Editorial Board of Acupuncture Research. List of ethical reviews of laboratory animal welfare of *Acupuncture Research* [J].Acupuncture Research,2024,49(2):220.

[25] 郭义. 实验针灸学[M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
GUO Y. Experimental acupuncturology (in Chinese)[M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.

[26] 谈倩, 杜艳军, 游敏. 基于"肾-督脉-脑"轴探讨针灸防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国针灸, 2025, 45(5): 601-608.
TAN Q, DU Y J, YOU M. Research progress of acupuncture for the prevention and treatment of Alzheimer's disease based on the "kidney-governor vessel-brain" axis (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2025, 45 (5): 601-608.

[27] TERPSTRA K, GUTIÉRREZ C, GUI K, et al. Donepezil and memantine derivatives for dual-function and prodrug applications in Alzheimer's disease[J]. ACS Chem Neurosci, 2025, 16(18): 3591-3602.

[28] WU C K, FUH J L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum[J]. J Chin Med Assoc, 2025, 88(7): 495-502.

[29] 刘珂, 缪林清, 蒋鹭莲, 等. 针刺对比西药改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍和精神行为症状的临床研究现状与分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 2105-2115.
LIU K, MIAO L Q, JIANG L L, et al. Clinical research situation and analysis of acupuncture compared with western medicine in improving cognitive impairment and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23 (6): 2105-2115.

[30] 王昊, 惠鑫, 赵百孝. 针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1945-1948.
WANG H, HUI X, ZHAO B X. Clinical research progress of acupuncture and moxibustion for treatment of Alzheimer's disease (in Chinese)[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2020, 35(4): 1945-1948.

[31] WANG Y Y, YU S F, XUE H Y, et al. Effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 98.

[32] YAN L, LI H, QIAN Y L, et al. Acupuncture modulates the gut microbiota in Alzheimer's disease: current evidence, challenges, and future opportunities [J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1334735.

[33] 于臻, 徐家淳, 覃启京, 等. 基于复杂网络的针刺治疗老年性痴呆选穴规律分析[J]. 中国针灸, 2019, 39(5): 551-555.
YU Z, XU J C, QIN Q J, et al. Analysis on acupoint selection rules of acupuncture for Alzheimer's disease based on complex network (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2019, 39(5): 551-555.

[34] 马冉, 孔立红, 齐凤军, 等. 百会穴对脑的作用之古今研究探析[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 425-428.
MA R, KONG L H, QI F J, et al. Ancient and modern research on role of Baihui to brain (in Chinese)[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 46 (2): 425-428.

[35] 汤双红, 杜艳军, 陶一鸣, 等. 针灸对Aβ1-42诱导阿尔茨海默病模型大鼠齿状回神经元及星形胶质细胞超微结构的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 281-286.
TANG S H, DU Y J, TAO Y M, et al. Effect of acupuncture on the ultrastructure of neurons and astrocytes in the hippocampal dentate gyrus in rats with Alzheimer's disease induced by Aβ1-42 (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2019, 39(3): 281-286.

[36] 吴墨政, 李敬华, 王映辉.《黄帝内经》中足三里穴的定位及主治功用[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2021, 45(2): 60-62.
WU M Z, LI J H, WANG Y H. Location and therapeutic functions of Zusanli (ST36) in Huang di Nei Jing (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Library and Information Science for Traditional Chinese Medicine, 2021, 45(2): 60-62.

[37] ZHANG H Q, JIANG X F, MA L N, et al. Role of aβ in

Alzheimer's-related synaptic dysfunction[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 964075.

[38] FANI G, MANNINI B, VECCHI G, et al. Aβ oligomers dysregulate calcium homeostasis by mechanosensitive activation of AMPA and NMDA receptors[J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(4): 766-781.

[39] XIANG X T, WANG X, JIN S Y, et al. Activation of GPR55 attenuates cognitive impairment and neurotoxicity in a mouse model of Alzheimer's disease induced by Aβ(1-42) through inhibiting RhoA/ROCK2 pathway [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 112: 110423.

[40] DIENEL G A. Brain glucose metabolism: integration of energetics with function[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 949-1045.

[41] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease[J]. Cell Metab, 2022, 34(4): 634-648.e6.

[42] LENG L G, YUAN Z Q, PAN R Y, et al. Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β-amyloid clearance [J]. Nat Metab, 2022, 4(10): 1287-1305.

[43] HAN J, HYUN J, PARK J, et al. Aberrant role of pyruvate kinase M2 in the regulation of gamma-secretase and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. Cell Rep, 2021, 37(10): 110102.

[44] 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.

[45] FANG Y D, LI Z J, YANG L L, et al. Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 276.

[46] XU B J, LIU Y, LI N, et al. Lactate and lactylation in macrophage metabolic reprogramming: current progress and outstanding issues[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1395786.

[47] WEI L, YANG X W, WANG J, et al. H3K18 lactylation of senescent microglia potentiates brain aging and Alzheimer's disease through the NFκB signaling pathway [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 208.

[48] JUNG E S, SUH K, HAN J H, et al. Amyloid-β activates NLRP3 inflammasomes by affecting microglial immunometabolism through the Syk-AMPK pathway [J]. Aging Cell, 2022, 21(5): e13623.

[49] PAN X R, ZHANG Y D, GAN Y H, et al. Electroacupuncture pretreatment reduces ischemic brain injury by inhibiting the lactate production and its derived protein lactylation formation[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(1): e70231.

[50] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology[J]. J Physiol, 2021, 599(1): 23-37.

[51] LIN T K, HUANG C R, LIN K J, et al. Potential roles of hypoxia-inducible factor-1 in Alzheimer's disease: beneficial or detrimental?[J]. Antioxidants, 2024, 13(11): 1378.

[52] TAO B R, GONG W, XU C Y, et al. The relationship between hypoxia and Alzheimer's disease: an updated review [J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1402774.

[53] TILLIE R J H A, DE BRUIJN J, PERALES-PATÓN J, et al. Partial inhibition of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) enzyme in myeloid cells does not affect atherosclerosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 695684.

[54] ZHAO J P, JIN D D, HUANG M X, et al. Glycolysis in the tumor microenvironment: a driver of cancer progression and a promising therapeutic target[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1416472.

[55] LIU C, JIN Y, FAN Z M. The mechanism of Warburg effect-induced chemoresistance in cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 698023.

[56] HUANG Q, WANG Y F, CHEN S S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: insights from neuroinflammation[J]. Aging Dis, 2024, 15(3): 1155-1175.