

酮体代谢与阿尔茨海默病*

时 乐 龙建纲** 刘健康

(西安交通大学生命科学与技术学院, 线粒体生物医学研究所, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安 710049)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆症的一种主要类型, 也是神经退行性疾病中发病率最高的一种疾病. 随着我国老龄人口的持续上升, AD 患者人数也呈增长趋势. 研究表明, 脑内葡萄糖代谢的降低远早于 β 淀粉样沉淀发生, 而酮体是脑内替代葡萄糖的主要能量来源. 因此, 脑中能量代谢底物转换为酮体是 AD 早期代谢特征. 目前, AD 病理进程中酮体调控的机制还不清楚. 深入了解 AD 发生、发展过程中酮体代谢的分子机制, 对于寻找 AD 早期诊断标志物、探索 AD 的防治方法具有重要意义. 本文就酮体代谢及其在 AD 中的研究进展进行综述.

关键词 酮体, 线粒体, 阿尔茨海默病

学科分类号 R592, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0223

老年痴呆症是老年人中发病率最高的神经退行性疾病. 其中, 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)占有痴呆病例的 60%~80%. 数据调查显示, 目前全世界有 3 400 万 AD 患者. 随着老龄化的发展, 该病的发病率在未来 40 年还会不断上升. 预计到 2050 年, 将有超过 1 亿的 AD 患者^[1]. 目前, 临床用于治疗该病的药物, 只能部分缓解 AD 症状, 难以从根本上逆转其病理进程.

酮体, 是哺乳动物体内乙酰乙酸、 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, β OHB)和丙酮的总称. 生酮, 即酮体的合成, 是哺乳动物代谢的一个分支. 在葡萄糖代谢水平下降时, 肝脏产生酮体的水平上升. 正常情况下, 人体内酮体维持在一个低水平, 饮食和特定的病理条件能够改变体内酮体水平^[2]. 研究表明, 酮体作为葡萄糖能量供应的替代物出现于 AD 早期, 且随着疾病的进程而下降^[3]. 深刻理解酮体代谢, 对于 AD 的发生机制、早期诊断标志物的发现以及防治方案的建立可能具有积极意义^[2].

酮体作为能源底物供肝外组织使用. 酮体代谢过程中, 羟甲基戊二酸单酰 CoA 合成酶(hydroxymethyl glutaryl-CoA synthase, HMGCS2)缩合 1 分子乙酰 CoA 和 1 分子乙酰乙酰 CoA, 形成羟甲基戊二酸单酰 CoA(hydroxymethyl glutaryl-CoA, HMG-CoA). 在羟甲基戊二酸单酰 CoA 裂解酶(HMG-CoA lyase, HMGCL)的作用下, HMG-CoA 分解成乙酰乙酸和乙酰 CoA. 乙酰乙酸是 β OHB 和丙酮的前体, 在 β -羟丁酸脱氢酶(β -hydroxybutyrate dehydrogenase, BDH)的作用下, 生成的乙酰乙酸被部分还原成 β OHB. 由于肝脏缺乏代谢酮体的酶, β OHB 生成后, 首先进入血液, 然后再转运到肝外靶组织, 在线粒体内 3-酮酯酰 CoA 转移酶(succinyl-CoA: 3-ketoacid coenzyme A transferase, OXCT1/SCOT)作用下, 生成乙酰乙酰 CoA, 再经硫解酶作用, 生成乙酰 CoA, 进入三羧酸循环, 氧化生成 ATP^[4] (图 1).

1 酮体代谢及调控

1.1 酮体代谢

酮体的合成主要发生在肝脏, 此外脑内星型胶质细胞也可以产生少量酮体^[4]. 在葡萄糖不足时,

* 国家自然科学基金(31070740, 31370844), 中央高校基本科研业务费专项资金(08143008, 08143101)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 029-82664232, E-mail: jglong@126.com

收稿日期: 2014-12-24, 接受日期: 2015-01-19

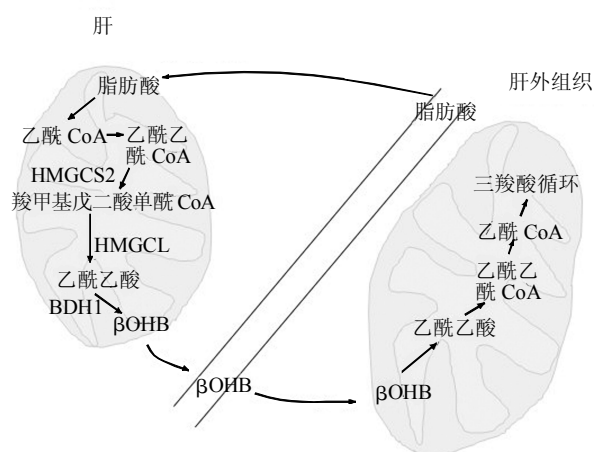


Fig. 1 Outline of ketone bodies metabolism in liver and extrahepatic tissues mitochondria(adapted from [5])

图 1 肝和肝外组织线粒体酮体代谢途径(根据文献[5]改编)

1.2 酮体代谢调控

如上所述, 酮体主要在肝脏产生, 可经血脑屏障供脑组织等使用. 因此, 本文将从肝中酮体的合成和脑中酮体的利用两方面对酮体代谢调控研究现状进行介绍.

1.2.1 肝中酮体合成的调控

a. 激素水平.

禁食和糖尿病中, 胰高血糖素和胰岛素比率的升高使得血液酮体水平显著增加. 胰高血糖素是肝脏脂肪酸氧化和生酮的主要调控激素, 通过抑制糖酵解和乙酰 CoA 羧化酶 (acetyl-coenzyme A carboxylase, ACC) 降低肝中丙二酰 CoA 浓度, 下调的丙二酰 CoA 激活肉碱酯酰转移酶 I (carnitine palmitoyl transferase I, CPT I), 促进长链脂肪酸进入线粒体进行氧化, 从而增加酮体水平. 在这一过程中, CPT I 是生酮的限速步骤^[6].

b. 细胞水平.

通过对生酮过程中一些关键酶的调控, 可以控制酮体水平, 进而影响体内能量代谢途径. 其中 HMGCS2 控制 HMG-CoA 形成这一过程是酮体生成的限速步骤^[7]. 研究表明, HMGCS2 受转录水平和翻译水平的共同调控(图 2).

在转录水平上, HMGCS2 至少受三条途径的调控. 一条途径涉及到叉头转录因子 FOXA2 (forkhead box A2), 该转录因子结合到 HMGCS2 启动子, 激活转录. FOXA2 自身受激素信号的调控, 胰岛素信号导致 FOXA2 磷酸化而失活, 胰高血糖素通过 p300 乙酰化而激活 FOXA2. 除此之

外, FOXA2 在 SIRT1(sirtuin 1)作用下脱乙酰化而失活^[8-9]. 研究表明, 转录因子 FOX 家族 FKHL1 (forkhead in rhabdomyosarcoma) 中 FKHL1 也参与 HMGCS2 转录途径的调控. HMGCS2 基因转录起始位点上游 211 bp 含有一个 FKHL1 反应序列 AAAAATA, FKHL1 与该序列结合后, 起始 HMGCS2 基因的转录. FKHL1 自身受激素信号的调控, 胰岛素信号使 FKHL1 磷酸化而失活^[10]. 另外, HMGCS2 转录水平调控与 mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)、PPAR α (peroxisome proliferator activated receptor α) 和 FGF21(fibroblast growth factor 21)有关. 禁食或饲喂生酮饮食后, PPAR α 和它的靶基因 FGF21 显著上调, 缺少上述二基因中任何一种基因的鼠, 生酮能力下降. mTORC1 复合物能够抑制 PPAR α 的活性, 若抑制 mTORC1 则可以激活 PPAR α , 进而激活下游基因 FGF21^[11].

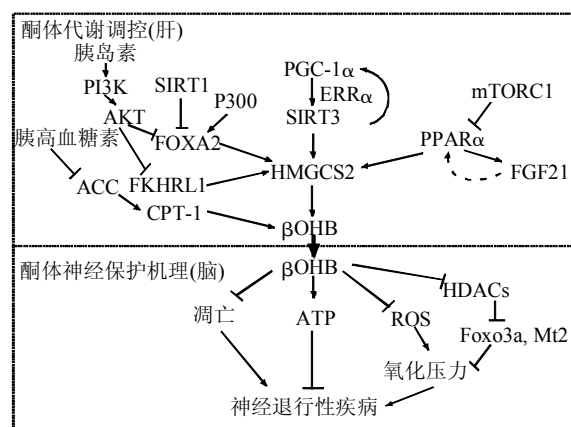


Fig. 2 Regulation of ketone bodies metabolism and protective effect of ketone bodies

图 2 酮体的代谢调控和酮体神经保护作用

在翻译水平上, HMGCS2 的活性同样受乙酰化和琥珀酰化调控. HMGCS2 在线粒体脱乙酰化酶 SIRT3(sirtuin 3)作用下脱去乙酰基而激活, 进而提升 β OHB 水平^[5]. Kong 等^[12]研究证明 SIRT3 是 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ , coactivator 1 α)的一个下游靶点. 他们发现, PGC-1 α 强烈刺激大鼠肌肉细胞和肝细胞 SIRT3 基因表达, 进而调节线粒体能量代谢. 和乙酰化相似, HMGCS2 琥珀酰化能够降低它的活性^[13]. 研究证实赖氨酸的脱琥珀酰化和 SIRT5(sirtuin 5)有关^[14], HMGCS2 是否是 SIRT5 脱琥珀酰化的一个靶点,

目前还不清楚。另外, 酮体代谢过程中, 控制乙酰乙酸和 β OHB 之间转变的 BDH(β -hydroxybutyrate dehydrogenase)也包含一些 SIRT3 调控的乙酰化位点, 但是这些位点的修饰和调节功能还不清楚^[15-16]。

1.2.2 脑中酮体代谢的调控

脑酮体代谢的速率主要决定于代谢酶活性和血中酮体浓度, 也受血脑屏障(blood brain barrier, BBB)渗透性的调控, 后者主要依赖于单羧酸转运蛋白(monocarboxylic acid transporters, MCT1)^[17]。值得注意的是, 不同物种之间脑酮体代谢调控存在差异。鼠脑酮体代谢过程中的关键酶, 在其出生时活性相对低, 乳鼠时活性上升, 断奶时达到最高水平(为出生时水平的 5 倍), 成年后活性逐渐降低。另外, 成年鼠在高脂饮食和饥饿情况下, 脑线粒体内酮体代谢酶并没有增加^[18]。因此, 血中酮体浓度和 BBB 渗透性被认为是成年鼠脑酮体代谢的主要限制因素。人脑酮体代谢酶的研究比较少。Page 等^[19]研究揭示, 胎脑中酮体代谢酶活性比较低, 从儿童早期到成年期, BDH 和 SCOT 活性没有发生太大变化。禁食状态下, 人脑酮体浓度显著提升, 可能与脑内酮体代谢相关酶活性的调节有关^[20]。

2 酮体代谢与 AD

酮体的主要代谢过程在线粒体完成, 研究表明线粒体功能障碍伴随有酮体水平的异常^[3, 21-22]。另一方面, 酮体也可能是 AD 发生中线粒体功能的重要调节因子。有研究表明, 酮体对神经退行性疾病, 如 AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington disease, HD)等的保护效应可能与线粒体功能的改善有关^[23-24]。

已有研究证实, 脑酮体代谢变化和 AD 之间存在联系^[25]。Ishii 等^[26]报道, 脑内葡萄糖利用下降在 AD 诊出前数十年已经出现; 在 AD 小鼠模型中发现, 糖酵解酶及丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)复合物活性下降, 提示葡萄糖代谢出现障碍^[5]。临床研究发现, 青年、健康老年人 and 初期 AD 病人中, 脑中葡萄糖和酮体等底物之比分别为 100:1, 29:1 和 2:1^[27-28]。Castellano 等^[29]近期研究结果显示, 与正常人相比, AD 早期病人脑葡萄糖代谢率降低, 酮体代谢能力仍维持正常。我们对轻度认知功能损伤病人脑内酮体水平检测发现, β OHB 水平显著高于对照(未发表)。在雌性 3xTgAD(triple transgenic Alzheimer's mice)小鼠模型中, PDH 表达和线粒体生物能量下降先于 AD

病理的出现, 同时脑酮体利用关键酶 SCOT 表达增加, 提示 AD 早期, 酮体代谢增强, AD 小鼠可以通过酮体利用途径, 补偿受损的葡萄糖供能途径, 进而维持 ATP 水平^[25]。Ding 等^[3]研究发现, 3xTgAD 雌性鼠脑神经元表现出葡萄糖转运和代谢下降, 线粒体功能出现障碍, 酮体作为替代能源出现于 AD 早期, 随着疾病的进程, 脑酮体代谢和血浆酮体水平下降。这些研究证实, 脑内葡萄糖代谢下降、酮体作为能量底物的比重上升是 AD 的一个早期特征。

目前, AD 脑中酮体代谢变化的调节机制还不清楚, 相关的研究相对较少。Yao 等^[30]认为, AD 脑中酮体来源分两个阶段: a. 肝脏合成的酮体, 经血脑屏障到达脑内, 作为替代能源供脑使用。b. 随着疾病的进程, 肝脏产生的酮体被耗尽, 蛋白质在磷脂酶 2 的作用下产生游离脂肪酸, 游离脂肪酸进入星型胶质细胞用于酮体的合成, 产生的酮体通过 MCT1 进入神经元。此外, AD 病人表现为中枢和外周的胰岛素抵抗^[31], 可能是早期促进生酮的重要因素^[32]。正常生理条件下, 血液中检测到酮体浓度非常低, 在禁食、长期运动和高脂饮食等条件下, 肝脏酮体的水平上升^[10, 17, 33]。Crawford 等^[34]研究发现, 在禁食时, 肝脏生酮增加, 心肌代谢转向酮体的利用。上述现象和 AD 发生早期脑内能量代谢底物由葡萄糖代谢转向酮体利用情况相似。通过对禁食等条件下肝脏酮体水平调控的了解, 有助于揭示 AD 中酮体水平变化的规律及调控(参考本文 1.2.1)。

3 酮体代谢在 AD 早期诊断和防治中的意义

3.1 酮体代谢与 AD 早期诊断

目前, 对 AD 的诊治集中在临床阶段, 而 AD 患者此时都已经处于中晚期, 难以逆转疾病的进程。一般认为, 在认知功能损伤前 10 年 AD 的代谢紊乱已经发生。对这些人群进行早期诊断和能量代谢干预, 可能能够有效遏制或延缓 AD 进程^[35-36]。在 AD 早期诊断的分子标记方面, 比较经典的标记物包括 β 淀粉样蛋白、tau 蛋白和低密度脂蛋白受体等^[37-39]。此外, 研究者近年来从 AD 早期的糖脂代谢紊乱角度提出一些新的 AD 分子标记。Costantini 等^[40]认为, 脑内葡萄糖代谢减退是 AD 的一个治疗靶标。AD 脑内葡萄糖代谢下降先于病理和临床症状的发生, 而酮体是一个有效的葡萄糖替代物。因此, Yao 等^[30]指出酮体作为脑中代谢适

应的补偿, 血浆酮体水平可能是一个合适的 AD 生物标记物. 深入研究 AD 中酮体及其调节机制, 可能是发现 AD 早期诊断标志物的有效途径.

3.2 酮体代谢与 AD 防治

生酮饮食是一种高脂、低蛋白和低碳水化合物饮食, 其中脂肪占 80%~90%, 所含蛋白质能满足生长需要, 饮食来源的葡萄糖含量非常低. 因此, 脂肪酸负责向外周组织提供细胞能量. 脂肪酸在肝脏中氧化时, 产生大量乙酰 CoA, 超过了三羧酸循环的能力, 而在肝线粒体中合成酮体. 酮体产生后, 随血液运输到肝外组织, 氧化, 释放乙酰 CoA, 进入三羧酸循环, 产生能量^[41-42]. 生酮饮食治愈癫痫已经有 80 年的历史, 其治疗作用可能与线粒体生物能量改善有关^[43]. 研究表明生酮饮食对 PD 和 AD 等神经退行性疾病也具有保护效果^[42]. Reger 等^[44]发现, 中链甘油三酯能够改善 AD 病人的记忆表现, 且记忆改善程度和中链甘油三酯氧化产生的 β OHB 血浆水平正相关. Krikorian 等^[45]对轻度认知损伤的老年人给予低碳水化合物饮食, 发现病人的记忆得到改善, 且和酮体水平正相关. 除生酮饮食外, 直接使用适当浓度的 β OHB 同样具有神经保护作用. Kashiwaya 等^[46]用 D-beta-hydroxybutyrate(bHB)作用于 $A\beta$ 诱导的 AD 细胞模型, 发现 bHB 能够保护海马神经元抵抗 $A\beta$ 毒性. 一种新型的合成酮酯(R)-3-hydroxybutyrate-(R)-1, 3-butanediol 单酯能够缓解 3xTgAD 转基因鼠病理和行为缺陷^[47].

酮体的神经保护作用与调节线粒体功能密切相关. Maalouf 等^[48]研究发现 β OHB 和乙酰乙酸能够通过增加 complex I 驱动的线粒体呼吸来降低 ROS 水平. Noh 等^[49]发现乙酰乙酸增加 HT22 细胞的存活率和 ROS 水平的降低有关. 另外, 在分离的脑线粒体和脑匀浆中发现, β OHB 也增加了 ATP 的产量^[50-51]. 此外, 研究显示酮体也具有抗凋亡活性. Imamura 等^[52]发现 bHB 可以缓解鱼藤酮引起的 caspase3 和 caspase9 的活化. Maalouf 和 Rho 等^[23]研究发现, 酮体可以阻断 ROS 激活的蛋白磷脂酶 2A, 缓解抗凋亡因子 Bcl2 的灭活, 抑制凋亡. 这些研究揭示, 酮体可能通过改善线粒体的功能, 氧化应激和抑制凋亡等方式, 实现神经元保护作用.

另外, β OHB 一直被认为是葡萄糖缺失情况下的替代能源, 近期的研究发现其具有信号转导作用. β OHB 能够抑制组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs), 从而解除 HDACs 对 Foxo3a

(forkhead box O3a)和 Mt2(metallothionein 2)基因的关闭作用, 启动细胞抗氧化应激反应^[5](图 2).

4 总 结

脑内区域性葡萄糖代谢减退是 AD 发生前期的显著代谢特征, 与酮体的代偿性升高密切相关; 而酮体可能通过调节线粒体功能和氧化应激, 以及信号转导作用, 参与调节 AD 病理进程. 因此, AD 中酮体代谢研究可能是发现 AD 早期诊断标志物及建立有效预防方案的新思路.

参 考 文 献

- [1] Manzi P R, Barham E J, Vale F A C, *et al.* Platelet α disintegrin and metalloproteinase 10 expression correlates with clock drawing test scores in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2013, **29**(4): 414-420
- [2] McPherson P A C, McEneny J. The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2012, **68**(1): 141-151
- [3] Ding F, Yao J, Rettberg J R, *et al.* Early decline in glucose transport and metabolism precedes shift to ketogenic system in female aging and Alzheimer's mouse brain: implication for bioenergetic intervention. *PloS one*, 2013, **8**(11): e79977
- [4] Guzmán M, Blázquez C. Is there an astrocyte-neuron ketone body shuttle?. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*, 2001, **12**(4): 169-173
- [5] Newman J C, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2013, **25**(1): 42-52
- [6] Akram M. A focused review of the role of ketone bodies in health and disease. *Journal of Medicinal Food*, 2013, **16**(11): 965-967
- [7] Hegardt F. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase: a control enzyme in ketogenesis. *Biochem J*, 1999, **338** (Pt3): 569-582
- [8] Wolfrum C, Besser D, Luca E, *et al.* Insulin regulates the activity of forkhead transcription factor Hnf-3 β /Foxa-2 by Akt-mediated phosphorylation and nuclear/cytosolic localization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(20): 11624-11629
- [9] von Meyenn F, Porstmann T, Gasser E, *et al.* Glucagon-Induced acetylation of Foxa2 regulates hepatic lipid metabolism. *Cell Metabolism*, 2013, **17**(3): 436-437
- [10] Nadal A, Marrero P, Haro D. Down-regulation of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by insulin: the role of the forkhead transcription factor FKHL1. *Biochem J*, 2002, **366**(Pt1): 289-297
- [11] Sengupta S, Peterson T R, Laplante M, *et al.* mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. *Nature*, 2010, **468**(7327): 1100-1104
- [12] Kong X, Wang R, Xue Y, *et al.* Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and

- mitochondrial biogenesis. PLoS one, 2010, **5**(7): e11707
- [13] Quant P A, Tubbs P K, Brand M D. Glucagon activates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase *in vivo* by decreasing the extent of succinylation of the enzyme. European Journal of Biochemistry, 1990, **187**(1): 169–174
- [14] He W, Newman J C, Wang M Z, *et al.* Mitochondrial sirtuins: regulators of protein acylation and metabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2012, **23**(9): 467–476
- [15] Hebert A S, Dittenhafer-Reed K E, Yu W, *et al.* Calorie restriction and SIRT3 trigger global reprogramming of the mitochondrial protein acetylome. Molecular Cell, 2012, **49**(1): 186–199
- [16] Rardin M J, Newman J C, Held J M, *et al.* Label-free quantitative proteomics of the lysine acetylome in mitochondria identifies substrates of SIRT3 in metabolic pathways. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, **110**(16): 6601–6606
- [17] Morris A A. Cerebral ketone body metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2005, **28**(2): 109–121
- [18] Middleton B. The acetoacetyl-coenzyme A thiolases of rat brain and their relative activities during postnatal development. Biochem J, 1973, **132**(4): 731–737
- [19] Page M, Williamson D. Enzymes of ketone-body utilisation in human brain. The Lancet, 1971, **2**(7751): 66–68
- [20] Lamers K J, Doesburg W H, Gabreels F J, *et al.* CSF concentration and CSF/blood ratio of fuel related components in children after prolonged fasting. Clinica Chimica Acta, 1987, **167**(2): 135–145
- [21] Mercer J R, Cheng K K, Figg N, *et al.* DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome. Circ Res, 2010, **107**(8): 1021–1031
- [22] Henderson S T, Poirier J. Pharmacogenetic analysis of the effects of polymorphisms in APOE, IDE and IL1B on a ketone body based therapeutic on cognition in mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Med Genet, 2011, **12**(1): 1–14
- [23] Maalouf M, Rho J M, Mattson M P. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. Brain Research Reviews, 2009, **59**(2): 293–315
- [24] Lim S, Chesser A S, Grima J C, *et al.* D-beta-hydroxybutyrate is protective in mouse models of Huntington's disease. PLoS One, 2011, **6**(9): e24620
- [25] Yao J, Irwin R W, Zhao L, *et al.* Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106** (34): 14670–14675
- [26] Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, *et al.* Reduction of cerebellar glucose metabolism in advanced Alzheimer's disease. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, **38**(6): 925–928
- [27] Miller J A, Oldham M C, Geschwind D H. A systems level analysis of transcriptional changes in Alzheimer's disease and normal aging. The Journal of Neuroscience, 2008, **28**(6): 1410–1420
- [28] Hoyer S. Abnormalities of glucose metabolism in Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences, 1991, **640**: 53–58
- [29] Castellano C A, Nugent S, Paquet N, *et al.* Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. J Alzheimers Dis, 2015, **43**(4): 1343–1353
- [30] Yao J, Rettberg J R, Klosinski L P, *et al.* Shift in brain metabolism in late onset Alzheimer's disease: implications for biomarkers and therapeutic interventions. Molecular Aspects of Medicine, 2011, **32**(4–6): 247–257
- [31] Janson J, Laedtke T, Parisi J E, *et al.* Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. Diabetes, 2004, **53**(2): 474–481
- [32] Robinson A M, Williamson D H. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. Physiol Rev, 1980, **60**(1): 143–187
- [33] Shimazu T, Hirschey M D, Hua L, *et al.* SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production. Cell Metabolism, 2010, **12** (6): 654–661
- [34] Crawford P A, Crowley J R, Sambandam N, *et al.* Regulation of myocardial ketone body metabolism by the gut microbiota during nutrient deprivation. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, **106** (27): 11276–11281
- [35] Jack Jr C R, Albert M S, Knopman D S, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia, 2011, **7**(3): 257–262
- [36] Schneider P, Buerger K, Teipel S, *et al.* Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic Peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. Biological Psychiatry, 2011, **70** (2): 145–151
- [37] Welge V, Fiege O, Lewczuk P, *et al.* Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid- β 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. Journal of Neural Transmission, 2009, **116**(2): 203–212
- [38] Wang J Z, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Kinases and phosphatases and tau sites involved in Alzheimer neurofibrillary degeneration. European Journal of Neuroscience, 2007, **25**(1): 59–68
- [39] Donahue J E, Flaherty S L, Johanson C E, *et al.* RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica, 2006, **112**(4): 405–415
- [40] Costantini L C, Barr L J, Vogel J L, *et al.* Hypometabolism as a therapeutic target in Alzheimer's disease. BMC Neurosci, 2008, **9**(Suppl 2): S16
- [41] Kossoff E H. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. The Lancet Neurology, 2004, **3**(7): 415–420
- [42] Gasior M, Rogawski M A, Hartman A L. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. Behavioural Pharmacology, 2006, **17**(5–6): 431–439
- [43] Masino S A, Li T, Theofilas P, *et al.* A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A (1) receptors. J Clin Invest, 2011, **121**(7): 2679–2683
- [44] Reger M A, Henderson S T, Hale C, *et al.* Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults.

- Neurobiology of Aging, 2004, **25**(3): 311–314
- [45] Krikorian R, Shidler M D, Dangelo K, *et al.* Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2012, **33**(2): 425.e19–425.e27
- [46] Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, *et al.* D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(10): 5440–5444
- [47] Kashiwaya Y, Bergman C, Lee J H, *et al.* A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2013, **34**(6): 1530–1539
- [48] 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. *Neuroscience*, 2007, **145**(1): 256–264
- [49] Noh H S, Hah Y S, Nilufar R, *et al.* Acetoacetate protects neuronal cells from oxidative glutamate toxicity. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, **83**(4): 702–709
- [50] Suzuki M, Suzuki M, Sato K, *et al.* Effect of beta-hydroxybutyrate, a cerebral function improving agent, on cerebral hypoxia, anoxia and ischemia in mice and rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 2001, **87**(2): 143–150
- [51] Tieu K, Perier C, Caspersen C, *et al.* D-β-Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, **112**(6): 892–901
- [52] Imamura K, Takeshima T, Kashiwaya Y, *et al.* D-β-hydroxybutyrate protects dopaminergic SH-SY5Y cells in a rotenone model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 2006, **84**(6): 1376–1384

Ketone Bodies Metabolism and Alzheimer's Disease*

SHI Le, LONG Jian-Gang**, LIU Jian-Kang

(Center of Mitochondrial Biology and Medicine, The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, and has the highest incidence rate in neurodegenerative disorders. As the aged population robustly arises in China, the number of patients with AD is increasing accordingly. Studies show that decline in glucose metabolism occurs prior to amyloid deposits, and ketone bodies are the main alternative substrates for glucose in brain. Thus, the bioenergetic shift to ketone bodies is a characteristic of AD at early stage. At present, the mechanism of regulation of ketone bodies metabolism in AD pathogenesis is still unknown. In-depth understanding of ketone bodies metabolism involved in the occurrence and process of AD will lay a foundation in looking for new markers in early diagnosis and exploring prevention strategy of AD. Here we review AD-related ketone bodies metabolism and its research progress.

Key words ketone bodies, mitochondria, Alzheimer's disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0223

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31070740, 31370844), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (08143008, 08143101).

**Corresponding author.

Tel: 86-29-82664232, E-mail: jglong@126.com

Received: December 24, 2014 Accepted: January 19, 2015