



脂质代谢重编程在帕金森病认知和情绪障碍中的作用机制*

刘小倩 吕梦林 寇现娟**

(武汉体育学院运动医学院, 武汉 430079)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 以黑质多巴胺能神经元丢失及胞内 α 突触核蛋白异常聚集为主要病理特征。神经精神症状作为PD最常见的非运动症状, 如抑郁、焦虑及认知障碍等, 常早于运动症状出现, 甚至先于临床诊断。近年来研究表明, 脂质代谢重编程在PD认知和情绪障碍的发生发展中扮演着关键角色。本文基于生物信息学分析, 从PD患者外周血中筛选出差异表达基因, 发现其显著富集于长期抑郁、胆固醇代谢、脂肪酸代谢、AMPK信号通路及胰岛素抵抗等过程。在此基础上, 本文系统梳理了PD认知和情绪障碍中脂质代谢紊乱与代谢重编程之间的相互作用, 并依据分析结果提出针对神经炎症、线粒体功能障碍、乳酸稳态失衡和蛋白质稳态破坏等多个病理核心环节的干预策略, 为PD认知和情绪障碍的机制研究与治疗提供新思路。

关键词 帕金森病, 认知障碍, 情绪障碍, 脂质代谢重编程

中图分类号 R749.16, R742.5

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0451

CSTR: 32369.14.pibb.20250451

帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 通常被称为“震颤麻痹”, 是继阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 之后的第二大常见神经退行性疾病, 已成为全球性的重大公共卫生挑战。据报道, PD的临床表现远超越运动障碍的范畴, 其神经精神并发症是构成疾病整体负担的核心要素, 例如抑郁、焦虑、冷漠、冲动强迫行为和认知障碍等, 且这些情感障碍往往在运动症状出现前就已存在, 提示其作为前驱期标志物的重要价值^[1]。据统计, PD患者中抑郁障碍的发生率高达38%, 其中高达一半的PD患者存在明显的重度抑郁障碍^[2]。自20世纪80年代起, 全球范围内PD的发病率持续攀升, 尤其是在近20年间, 增长趋势更为明显。据世界卫生组织专家预测, 到2030年, 我国PD患者数量将攀升至500万, 几乎占全球半数。随着疾病的进展, 患者多逐渐丧失生活自理能力, 生存质量显著下降, 给个人、家庭与社会带来沉重负担, 这一趋势也凸显了加强PD疾病防控与高质量研究的迫切性。

传统看法将PD视为一种经典的“蛋白质性疾病”——一种由蛋白质错误折叠和原纤维聚集体形成引起的疾病, 这通常被认为是蛋白质加工和降解失衡导致神经元功能障碍和死亡的结果。然而, 最新的脂质组学分析和PD建模研究为此提供了新的视角, 表明突触核蛋白病或许应被视为“蛋白质诱导的脂质病”, 在此观点中, 细胞脂质稳态的失调是神经毒性的核心过程, 而 α 突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 稳态的破坏仅仅是启动这一过程的因素^[3]。且中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 富含脂质, 约占脑总干重的50%^[4]。它们主要定位于生物膜上, 维持中枢神经系统的结构和功能。额叶皮层, 尤其是其中的前额

* 国家自然科学基金 (81601228), 湖北省优秀中青年科技创新团队 (T2024019) 和湖北省自然科学基金创新发展联合基金 (2024AFD242) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

收稿日期: 2025-10-20, 接受日期: 2025-11-21

叶皮层 (prefrontal cortex, PFC), 作为大脑的“首席执行官”, 主导着高阶认知与情绪调节功能。研究发现, PD 患者 PFC 的 n-3 和 n-6 系列长链多不饱和脂肪酸含量显著降低, 而饱和脂肪酸则显著高于对照大脑, 进一步研究证实, 额叶皮层脂筏结构的此种脂质组成异常发生于 PD 病理的早期阶段^[5]。通过对 221 例人群血清样本和 88 例脑脊液样本进行非靶向高效液相色谱-串联质谱分析研究, 发现脂质通路功能障碍在 PD 发生发展中扮演关键角色。具体而言, 内体-溶酶体系统功能异常和突触信号传导障碍这两个与 PD 病理密切相关的核心过程均被发现高度依赖于脂质动力学的精确调控。上述结果表明, 脂质代谢紊乱可能是 PD 的重要病理基础之一^[6]。另外采用高通量脂质组学分析技术, 对普通城市人群血浆脂质水平与抑郁症状的关联进行了研究。结果显示, 脂肪酸 (fatty acid, FA)、甘油三酯 (triacylglycerols, TAGs) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 等血脂水平与抑郁症状的严重程度存在显著相关性, 并且这种相关性在高评分志愿者和临床抑郁症患者之间表现出一致性^[7]。在 PD 的研究中, 脂质平衡的失调逐渐成为研究的热点, 随着相关研究的不断深入, 脂质代谢途径的重要性日益凸显, 同时, 以脂质调节为靶点的药物治疗策略, 正展现出对抗 PD 认知和情绪障碍的显著疗效。鉴于此, 本文聚焦于“脂质代谢重编程”这一核心机制, 系统阐述其如何参与 PD 认知与情绪障碍的病理进程, 并探讨以此为基础的新型治疗视角与策略。

1 脂质代谢紊乱与脂质代谢重编程

脂质是细胞膜生物合成、能量储存和细胞信号传导所必需的重要生物分子, 随着测序技术与代谢组学技术的不断发展, 越来越多的脂质被发现可以作为关键的调控因子参与 PD 的病理过程。研究表明, 当细胞处于葡萄糖限制条件下时, 通常会通过上调 FA 氧化来为细胞提供能量^[7]。而在 PD 中, FA 从头合成、FA 氧化与外源摄入、TAGs 和 TC 代谢等脂质代谢重编程过程, 已被证实对 PD 的发生

和发展有着深远的影响。当摄入的脂肪超出机体所需能量时, 过剩的脂肪会分解为游离 FA (free fatty acid, FFA), 在细胞内, 这些 FFA 可能会生成有害的代谢产物, 如氧化脂质, 这些氧化脂质破坏细胞膜的完整性, 进而干扰细胞功能, 甚至导致细胞死亡。

为应对脂质代谢紊乱造成的损害, 细胞可启动一种保护性机制, 即脂质代谢重编程。代谢重编程是指细胞在应激条件下, 通过调控糖酵解、氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 和脂质代谢等代谢途径, 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、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 gamma coactivator 1- α , PGC-1 α)、去乙酰化酶 1 (Sirtuin1, SIRT1) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 等信号通路, 以获取足够能量及生物分子, 从而适应环境压力、维持生存与增殖的代谢调节机制^[8]。该机制最初在肿瘤研究中被广泛关注, 肿瘤细胞通过代谢重编程适应微环境、促进快速增殖并逃避免疫监视, 成为其关键生存策略^[9]。近年来, 研究发现, 代谢重编程在 PD 等神经退行性疾病的发病机制中也扮演重要角色。举例而言, 当体内 FFA 水平过高时, 细胞可将其转化为 TAGs, 并以脂滴 (lipid droplets, LDs) 的形式储存, 从而减轻 FFA 的细胞毒性。然而与健康人相比, PD 患者中 TAGs 水平通常较低^[10]。值得注意的是, 血液中较高水平的 TAGs 却被认为对 PD 进程具有一定保护作用^[11]。研究进一步表明, 脂质代谢重编程有助于维持 α -syn 天然构象的稳定性, 并抑制 PD 相关病理聚集^[12]。此外, 通过干预脂质代谢重编程或调控关键代谢产物, 能够显著减轻小胶质细胞的异常激活及神经炎症反应^[13-14]。这些发现不仅为 PD 的发病机制提供了新视角, 也为针对代谢重编程开发治疗策略奠定了重要理论基础 (图 1)。

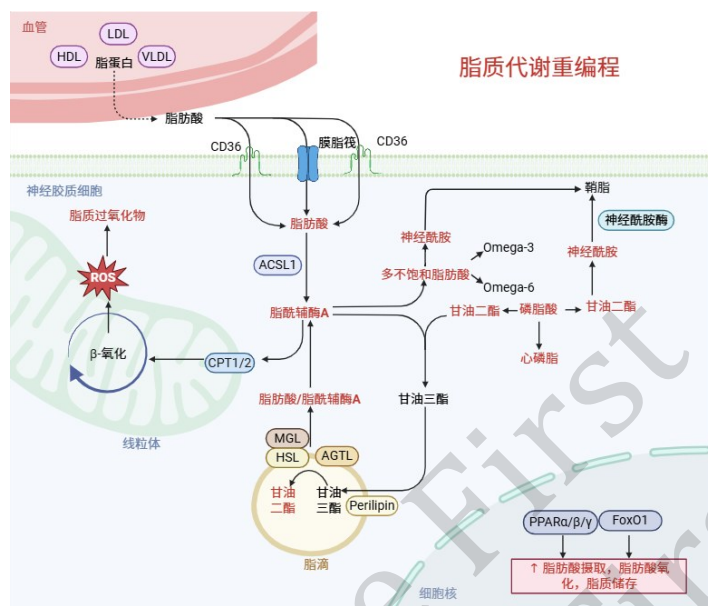


Fig. 1 Lipid metabolic reprogramming

图1 脂质代谢重编程

脂质代谢重编程是细胞响应内外环境变化或特定病理刺激,主动调整其脂质合成、分解、储存及利用的网络格局与动态平衡,以实现功能适应的一种主动性生物学过程。HDL: 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein); LDL: 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein); VLDL: 极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein); CD36: 清道夫受体B类成员2 (cluster of differentiation 36); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); CPT1/2: 肉碱棕榈酰转移酶1/2 (carnitine palmitoyltransferase 1/2); ACSL1: 长链脂酰CoA合成酶1 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 1); MGL: 单酰甘油脂肪酶 (monoglyceride lipase); HSL: 激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase); AGTL: 脂肪甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase); Perilipin: 脂滴包被蛋白; Omega-3: ω -3多不饱和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acids); Omega-6: ω -6多不饱和脂肪酸 (omega-6 polyunsaturated fatty acids); PPAR $\alpha/\beta/\gamma$: 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha/\beta/\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\beta/\gamma$); FoxO1: 叉头框蛋白O1 (forkhead box protein O1)。↑: 促进。

2 神经胶质细胞中的脂质代谢紊乱

在中枢神经系统中,神经胶质细胞,包括星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等,通过提供营养支持、维持内环境稳定及参与免疫调节等多种机制,对神经元功能起到关键支撑作用。LDs作为神经胶质细胞中的动态脂质储存结构,不仅参与脑内脂质代谢平衡,还在神经炎症反应、线粒体功能障碍、乳酸水平及蛋白质稳态失衡等PD病理过程中发挥调节作用。脂质代谢平衡,尤其是胆固醇与FA的动态平衡,与胶质细胞功能密切相关^[15]。深入研究神经胶质细胞中脂质代谢途径及其与大脑整体代谢的交互作用,有望揭示PD相关认知和情绪障碍的内在机制。

近年来,一类新型“脂质堆积型反应性星形胶质细胞”在神经系统疾病中的作用受到关注。在癫痫患者海马组织中,星形胶质细胞出现显著脂质堆

积,并伴有脂质代谢通路异常激活及载脂蛋白E表达上调,提示其在神经疾病脂代谢紊乱中的关键作用^[16]。研究发现,星形胶质细胞能够从高活性神经元摄取FA,并将其储存于LDs中,在饥饿或应激状态下通过FA β 氧化为脑组织供能^[17]。研究还发现,小胶质细胞在葡萄糖利用受限时,可通过上调脂蛋白脂肪酶激活脂质代谢,迅速提升ATP水平,从而增强其吞噬功能,改善AD的认知障碍^[18]。此外,胶质细胞特异性表达的糖基转移酶Ugt35b被证实参与TAGs水平调控;敲低Ugt35b可降低衰老大脑内TAGs含量及LDs相关蛋白表达,导致LDs显著减少,进一步证实胶质细胞脂代谢对脑功能的重要性^[19]。在行为层面,高脂饮食可通过星形胶质细胞谷氨酸转运体过度激活海马谷氨酸能突触,诱发小鼠抑郁样行为^[20]。另一项研究发现,星形胶质细胞中的糖皮质激素受体对应激更为敏感,其表达下调可显著改善抑郁样表型,为PD

相关抑郁行为的治疗提供了新靶点^[21]。然而，目前关于神经胶质细胞中脂质的生成与代谢仍存在若干关键问题，例如LDs的积累是否依赖于神经-胶质细胞间的脂质转移，不同神经胶质细胞内脂质代谢是否存在差异，不同脂质的细胞定位等，对这些问题的深入探索，将有助于系统阐释脂质代谢在PD认知和情绪障碍发生与发展中的作用，并为开发针对脂质代谢的神经保护策略提供理论依据。

3 PD中脂质代谢紊乱——基于数据库分析

为了深入探究PD与脂质代谢之间的关系，本文从GEO数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中检索并下载数据集GSE6613和GSE7621。数据集基于GPL96和GPL570平台，分别选取了PD患者和健康对照患者的外周血和黑质转录组样本。采用R语言，sav包的combat函数进行去批次效应，并结合limma包对每个基因芯片进行校正、标准化、log₂转化处理，并根据相应的平台注释文件转换标准基因名，以便进行后续分析。随后，以|log₂FC|>0.5且P<0.05为筛选标准筛选出差异表达

基因 (differentially expressed genes, DEGs)。GSE6613数据集共筛选出446个DEGs，其中PD患者较健康人群中219个基因上调，227个基因下调。而GSE7621共筛选出1 659个DEGs，PD患者相对于健康对照中有773个基因上调，886个基因下调(图2)。之后基于基因本体 (gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 数据库，使用“clusterProfiler”包对筛选出的共同DEGs进行功能和通路富集分析，并对富集结果进行了可视化处理。KEGG富集分析结果显示，这些差异基因参与了长期抑郁、TC代谢、PPAR信号通路、谷氨酸能突触、胰高血糖素信号、多巴胺能突触以及AMPK信号通路等关键过程(图3、4)。此外，GO富集分析结果表明，在生物学过程方面，这些基因主要涉及胰岛素受体信号通路、神经元发育和FA代谢过程等(图3、4)；在细胞成分方面，富集于胞浆；在分子功能方面，主要富集于蛋白质结合。针对这些结果，我们将对PD认知和情绪障碍的多种病理因素与脂质代谢紊乱的关系展开进一步探讨。

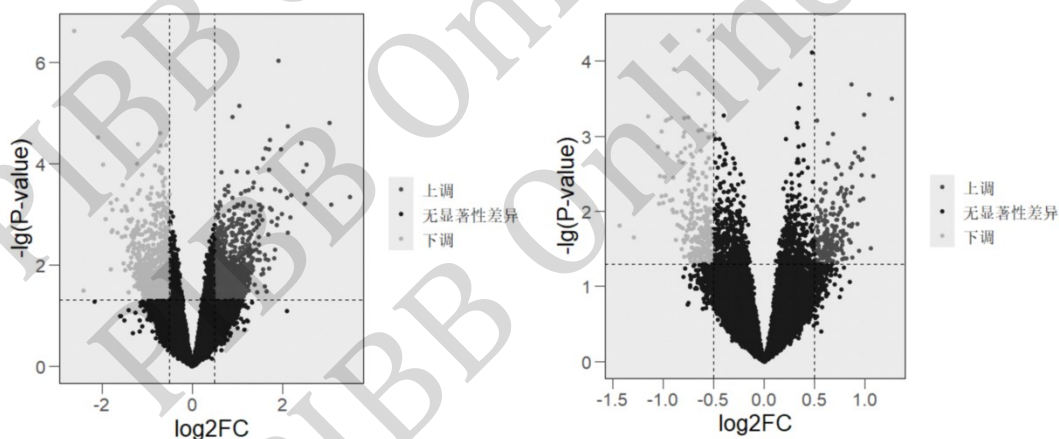


Fig. 2 Volcano plots of GSE6613 and GSE7621

图2 GSE6613和GSE7621火山图

Down: 下调的差异表达基因; Not: 无显著变化的基因; Up: 上调的差异表达基因。

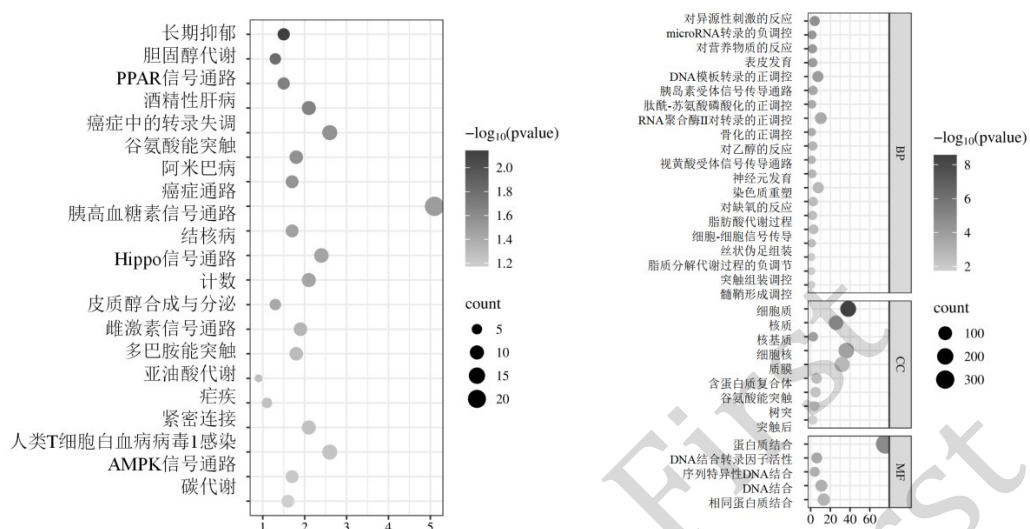


Fig. 3 Analysis of KEGG pathway and GO enrichment from GSE6613

图3 GSE6613 KEGG通路富集分析和GO富集分析

富集基因数目的数量由气泡图中每个气泡的水平坐标表示, 气泡越大, 影响因素越强。富集分析的 P 值由气泡放置的垂直坐标和气泡颜色表示, P 值越小, 富集越重要, 气泡颜色越深。KEGG图横坐标为富集倍数; GO富集图横轴为富集到每个GO条目上面的基因数目。

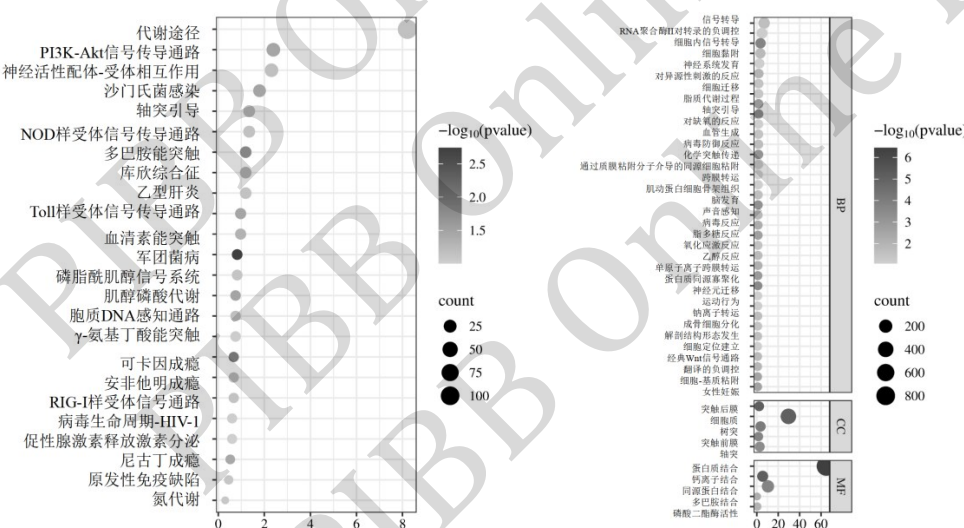


Fig. 4 Analysis of KEGG pathway and GO enrichment from GSE7621

图4 GSE7621 KEGG通路富集分析和GO富集分析

富集基因数目的数量由气泡图中每个气泡的水平坐标表示, 气泡越大, 影响因素越强。富集分析的 P 值由气泡放置的垂直坐标和气泡颜色表示, P 值越小, 富集越重要, 气泡颜色越深。KEGG图横坐标为富集倍数; GO富集图横轴为富集到每个GO条目上面的基因数目。

4 脂质代谢紊乱对PD认知和情绪障碍的影响

PD患者普遍伴有认知障碍以及抑郁、焦虑等情绪障碍, 这些非运动症状不仅加重了患者的疾病负担, 显著降低其生活质量, 还与该人群死亡风险

的升高密切相关。基于此, 进一步探究脂质代谢紊乱在PD相关认知和情绪障碍发生发展中的作用及其潜在机制, 不仅有助于深入理解这些神经精神症状的病理基础, 还可能为开发以脂质代谢为靶点的PD干预策略提供理论依据, 进而推动心理健康治

疗领域向代谢调控方向的重新定位。

一方面,脂质代谢紊乱在PD患者认知障碍的发生中发挥重要作用。研究表明,TC、鞘脂和甘油磷脂等血脂水平与PD的认知功能之间存在显著相关性^[22]。例如,采用蒙特利尔认知评估量表评估发现,TC、TAGs及低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高往往与整体认知功能下降相关,其中,TAGs和LDL-C被视为是加剧患者认知障碍的潜在危险因素^[23]。这一发现得到另一项纳入116例PD患者研究的进一步支持,该研究明确了认知与PD患者的TC、TAGs、LDL-C呈现显著负相关,提示血脂水平可能具有作为PD中认知障碍风险评估和管理的生物标志物候选者,值得进一步研究^[24]。从机制上看,脂质代谢异常可能通过促进神经炎症、干扰线粒体功能、诱发乳酸堆积以及扰乱蛋白质稳态等途径,影响PD的认知功能。例如,在AD中,网络药理学分析结果表明,活性成分脑栓清能够靶向炎症与代谢相关信号通路,血清代谢组学研究进一步证明其可有效调节机体的糖脂代谢,调控与炎症和脂质代谢密切相关的信号通路,从而减轻了转基因AD小鼠模型中的认知障碍^[25]。类似的,奥美加酮可以通过抑制mTOR的磷酸化,有效抑制神经炎症反应并诱导神经元细胞自噬,从而改善神经微环境,延缓AD进行性认知障碍与记忆力减退的发生^[26]。

另一方面,脂质代谢紊乱在PD患者情绪障碍的发生中也发挥着重要作用。研究表明,抑郁和焦虑等情绪障碍与多种血脂指标的异常波动密切相关,包括TC、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇、TAGs以及 ω -3多不饱和FA等^[27]。此外,研究发现,TC、TAGs和鞘脂等13种血浆代谢物的水平与汉密尔顿焦虑量表评分呈显著负相关,提示特定脂质及代谢物可能参与PD相关情绪障碍的病理过程^[28]。进一步研究发现,抑郁症患者的初始FFA浓度显著高于正常对照组^[29]。Omega-3 FA因其显著的抗炎特性,可通过改善突触可塑性、促进神经发生等机制,发挥神经保护作用,从而有效缓解抑郁症状^[30]。在细胞层面,靶向星形胶质细胞中的FA氧化或信号转导与转录激活因子3的乙酰化,可能有效减轻抑郁症状中由脂质代谢异常驱动的神经营变性过程,进而改善情绪障碍^[31]。多项临床研究也从不同层面证实了脂质代谢紊乱与PD情绪障碍

之间的关联。首先,一项基于血清非靶向代谢组学的研究显示,PD患者体内包括鞘脂、甘油磷脂和类固醇衍生物等在内的30种代谢物发生显著改变,揭示了其系统性代谢失调^[32]。进一步研究发现,在抑郁患者中,LDL-C水平显著高于健康对照,且汉密尔顿抑郁量表评分与TAGs、TC及LDL-C均呈正相关,明确了血脂指标与抑郁发生及严重程度的特异性关联^[33]。此外,一项针对67名情绪障碍受试者的分析揭示了血浆鞘脂水平与抑郁、焦虑严重程度的显著相关性,不仅将鞘脂代谢紊乱与精神病理具体联系起来,更提示氧化应激可能是其潜在生物学机制。这些系统的证据为发展针对脂质代谢的个体化抗抑郁策略奠定了坚实基础^[34]。从机制角度看,高脂饮食诱导的肥胖可能通过抑制AMPK磷酸化、增强mTOR磷酸化,进而抑制自噬,导致小鼠出现抑郁和焦虑样行为。这一结果提示,脂质代谢紊乱不仅影响能量稳态与炎症反应,还可能通过调控自噬、神经可塑性和神经炎症等过程,参与情绪障碍的发生。因此,靶向AMPK/mTOR信号通路以改善脂质代谢或增强自噬功能,可能是治疗PD情绪障碍的潜在策略^[35]。

综上所述,脂质代谢紊乱与PD患者的认知及情绪障碍密切相关,其不仅通过影响神经炎症、线粒体功能、自噬及神经递质稳态等途径参与病理过程,还与多种血脂指标、代谢物及Akt/糖原合酶激酶3 β 信号通路、PPAR γ /PGC-1 α 和AMPK/mTOR等关键信号通路存在显著关联。这些发现不仅深化了对PD相关神经精神症状病理机制的理解,也为靶向脂质代谢、改善能量稳态与炎症调控、进而开发个体化干预策略提供了重要理论依据,推动了心理健康治疗向代谢-神经交叉领域的重新定位。

5 PD认知和情绪障碍的致病因素对脂质代谢重编程的影响

基于质谱的脂质组学分析显示,PD患者体内存在95种脂质分子表达水平的显著差异,其中以TAGs和溶血磷脂酰胆碱的变化尤为突出^[36]。这一发现不仅揭示了脂质代谢重编程与PD认知及情绪障碍之间的潜在联系,也为探索针对神经精神症状的干预策略提供了新的分子靶点与理论依据。尽管当前脂质代谢重编程在PD中的完整作用机制尚未完全阐明,但结合前期生物信息学分析及现有文献报道,目前普遍认为,PD中脂质代谢重编程的主

要影响机制涉及神经炎症反应、线粒体功能障碍、乳酸水平异常以及蛋白质稳态破坏等。这些途径相

互作用共同导致细胞代谢的紊乱, 进而可能加剧 PD 认知和情绪障碍的病理进程 (图5)。

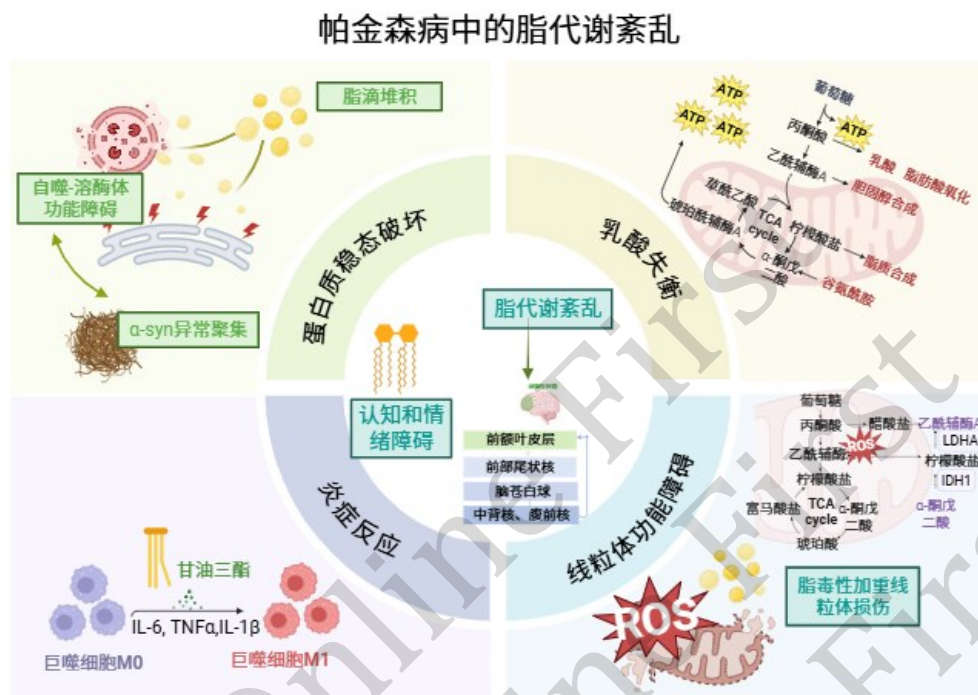


Fig. 5 Pathogenic factors linking cognitive and emotional impairments in PD to lipid metabolic reprogramming

图5 PD认知和情绪障碍的致病因素与脂质代谢重编程

脂质代谢重编程不仅与蛋白质稳态失衡、乳酸代谢紊乱、神经炎症及线粒体功能障碍等病理过程相关联, 更作为一个核心环节整合并放大了这些效应, 共同导致了帕金森病患者的认知与情绪障碍。IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); TAC: 三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle); ATP: 腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate); α -syn: α 突触核蛋白 (α -Synuclein); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。↑: 促进。

5.1 神经炎症与脂质代谢异常

神经炎症是 CNS 针对病原体入侵或组织损伤所触发的一种免疫防御反应, 在生理状态下具有清除有害物质、维持内环境稳定和促进修复的保护性作用。然而, PD 中, 这一反应却呈现慢性、持续性的异常激活状态, 主要表现为小胶质细胞和星形胶质细胞等中枢固有免疫细胞的功能失调, 广泛参与并加剧 PD 患者多种神经精神症状的发生与发展^[37-38]。系统评价结果表明, PD 所伴随的抑郁样行为与机体持续的炎症反应存在显著关联。研究综合多项证据指出, 外周及中枢神经系统中炎症因子水平的升高, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 与 PD 患者抑郁症状的严重程度呈正相关^[39]。这种关联可能源于炎症介质对多巴胺、5-羟色胺等单胺类神经递质系统的调节异常, 以及神经可塑性和神经营

养因子表达的抑制, 从而共同促成抑郁样行为的表现。近年来, 越来越多的研究也揭示了炎症反应在 PD 前驱期病理机制中的关键作用。特别是诸如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症标志物, 不仅积极参与神经退行性进程, 还可能通过干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴功能及扰乱血清素等神经递质的代谢平衡, 从而显著促进抑郁样症状与睡眠障碍的发生与发展。

神经炎症在 PD 中不仅直接驱动神经退行性变和神经精神症状, 而且与脂质代谢紊乱之间存在深刻的双向交互作用, 共同构成 PD 进展的恶性循环。一方面, 当机体发生炎症时, 细胞释放的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子可通过多种方式影响脂质代谢。在 PD 相关神经炎症中, 小胶质细胞和星形胶质细胞的异常激活可引发脂质代谢重编程, 其中 TAGs 的积累在调节神经免疫反应中扮演了关键角色。类似地, 在巨噬细胞中观察到, 脂多糖可通过上调缺氧诱导的 LDs 相关蛋白的表达, 并

抑制脂肪甘油三酯脂肪酶介导的 TAGs 水解, 从而促进 TAGs 在细胞内积聚, 同时调控炎症反应的强度^[40]。在中枢神经系统中, 小胶质细胞的炎症激活可能同样伴随着显著的 LDs 形成和 TAGs 蓄积。临床研究显示, 肥胖个体中常可观察到 IL-6 水平轻度升高, 而当内源性 IL-6 信号通路被特异性抑制时, FFA 的动员能力会显著减弱, 这一现象表明 IL-6 在调节脂解过程及促进脂肪动员中具有重要生理作用。另一方面, 脂质不仅是能量来源, 也是重要的炎症调节分子。研究表明, TAGs 合成增强可促进巨噬细胞的炎症功能, 同时 TAGs 和 LDs 的积累也被视为巨噬细胞炎症激活的重要标志。与静息巨噬细胞相比, 炎症刺激下细胞中 FFA 及二酰基甘油的整体水平显著降低^[41]。另有研究发现, 小胶质细胞激活后会呈现 LDs 大量积聚及脂滴包被蛋白 Perilipin2 (PLIN2) 表达显著上调的特征, 形成 LDs 富集型细胞状态。该类细胞同时高表达促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β 等, 表现出明显的促炎表型, 并伴有脂质代谢相关基因群的差异性表达^[42]。进一步脂质组学分析表明, 炎症激活引发了脂质代谢的广泛动态重组, 体现出脂质组成和炎症代谢通路的显著适应性变化。

综上所述, 神经炎症与脂质代谢紊乱在 PD 中形成了一个紧密关联的自我强化病理网络。神经炎症反应, 尤其以小胶质细胞激活介导的慢性炎症反应为核心, 在 PFC 与海马等认知情绪相关脑区中可导致突触可塑性与神经信息整合功能损伤, 进而引发情绪与认知障碍^[43]。该“神经炎症-脂质代谢”异常交互贯穿疾病前驱期至临床期, 深度参与神经精神症状的发展。因此, 靶向 LDs 动态、炎症信号通路或脂质代谢稳态, 有望为 PD 疾病修饰治疗提供新思路。

5.2 线粒体功能障碍与脂质代谢失调

线粒体功能障碍是 PD 发病机制中公认的参与者。前期研究表明 PD 患者死后脑切片中线粒体呼吸链复合体功能受限^[44]。1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 能够穿过血脑屏障进入脑组织, 在大脑中被加工成 1-甲基-4-苯基吡啶离子进而被多巴胺细胞选择性吸收, 形成抑制呼吸链的多种复合物, 进而导致能量产生异常、钙离子稳态失调、神经炎症和活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 积累等病理现象, 这些都是导致 PD 认知和情绪障碍的关键因素^[45-46]。与此同时,

研究表明线粒体功能障碍与突触损伤密切相关, 从而加剧神经精神症状的发展^[47]。在高度焦虑的大鼠模型中, 可观察到其伏隔核区域内神经元表现出明显的线粒体结构改变, 包括线粒体面积增大、线粒体在胞质内覆盖率升高, 以及线粒体-线粒体接触点增多, 共同形成高度连接的网状结构。这种异常的结构重组伴随 ROS 生成显著增加, 进而加剧细胞的氧化应激水平^[48]。

值得注意的是, 线粒体被誉为细胞能量代谢的“动力工厂”, 在细胞内的脂质代谢过程中扮演着核心的角色。脂质从头合成的关键步骤之一就是柠檬酸盐从线粒体释放到细胞质中^[16]。线粒体功能障碍与脂质代谢紊乱之间存在着密切的相互影响: 线粒体 OXPHOS 能力下降会直接扰乱 FA 的 β 氧化过程, 导致脂质中间产物堆积并引发脂毒性, 后者又可进一步加重线粒体损伤, 进而加剧 PD 的情绪障碍。一方面, 线粒体作为 FA β 氧化的核心场所, 功能受损时会诱发脂质合成与分解失衡, 从而加剧 PD 的认知和情绪障碍。线粒体与 LDs 通过“线粒体-LDs 接口”发生密切相互作用, 在生理状态下, LDs 分解为线粒体的 β 氧化提供了 FA 原料, 但在氧化应激条件下, TAGs 水解酶表达上调, 引起 FFA 释放增加^[19]。若此时伴发线粒体功能障碍, FFA 无法被有效氧化, 导致脂质在胞内异常蓄积, 进而引发广泛的代谢重编程紊乱。AMPK 激活可以促使 LDs 沿微管向线粒体移动, 并通过抑制乙酰辅酶 A (acetyl-CoA, CoA) 羧化增强 FA 向线粒体的转运及 β 氧化^[20]。Perilipin 家族成员 (如 PLIN3) 可作为 AMPK 的底物, 经磷酸化构象改变, 促进 LDs 分散及 FA 转运^[21]。在 PD 中 PLIN4 表达下调可减少 LDs 的存储, 提高 SH-SY5Y 细胞的存活率, 提示 PLIN4-线粒体自噬轴可能在 PD 中发生功能异常^[49]。这些结果提示 Perilipin 家族有望成为 PD 的潜在生物标志物, 但其具体作用机制仍需进一步探究。另外, 心磷脂 (cardiolipin, CL) 与 α -syn 发生特异性结合能够破坏线粒体膜完整性并加剧线粒体功能紊乱。CL 还可促进毒性 α -syn 在线粒体外膜处发生错误重折叠^[50]。错误折叠的 α -syn 与 CL 结合会导致线粒体呼吸过度活跃, 进一步加剧氧化应激和能量代谢失衡, 这些机制共同促进了 PD 的发病与发展^[51]。另一方面, 脂质代谢异常会导致 FFA 及其酰基肉碱衍生物在细胞内大量积累。这些脂质中间产物不仅本身具有脂毒性, 还会特异性抑制线粒体呼吸链复合体的活性, 增加 ROS 的产生。

高水平的ROS会攻击线粒体膜磷脂, 诱导线粒体通透性转换孔异常开放, 最终导致线粒体基质肿胀、膜电位崩溃及外膜破裂, 进而启动细胞凋亡途径。例如, 钙非依赖性磷脂酶A2 γ 能够催化甘油磷脂水解, 释放FFA。在鱼藤酮诱导的PD大鼠模型中, 钙非依赖性磷脂酶A2 γ 功能下降导致线粒体功能严重受损, 具体表现为ROS生成增加、ATP合成减少、谷胱甘肽水平降低以及线粒体形态异常, 这些异常共同加剧了PD的病理表现。

细胞内脂质蓄积可经由诱导线粒体氧化应激、扰乱动力学及抑制自噬等多重途径, 导致线粒体功能损伤; 功能异常的线粒体进一步抑制脂质清除, 加剧脂质堆积。PFC脂质组学分析进一步揭示, 该脑区存在甘油磷脂分解增强与游离FA累积^[52]。该“脂质-线粒体轴”恶性循环在PFC内不断放大, 持续加剧多巴胺能神经元退变, 推动PD认知与情绪障碍进展。该双向调控机制的阐明为PD治疗提供了新视角, 提示同时靶向线粒体功能改善与脂质代谢调节或将成为一种潜在的治疗策略。

5.3 乳酸水平异常与脂质代谢紊乱

乳酸作为糖酵解的终产物, 在Warburg效应被揭示之前长期被视为代谢废物。然而, 近年研究表明, 乳酸具有多重生物学功能, 它不仅可作为能量底物参与氧化代谢、作为糖异生前体物质, 还扮演信号分子角色, 并通过介导蛋白质乳酸化修饰参与表观遗传调控^[53]。在PD研究中, 多项证据提示乳酸代谢异常与疾病进程密切相关。临床研究发现, PD患者脑脊液中乳酸水平显著升高^[54]。动物实验进一步发现, 向小鼠第三脑室定向注射乳酸可导致黑质区TH阳性神经元减少, 提示脑内乳酸积聚可能促进多巴胺能神经元变性。另有研究表明, 小鼠PFC蛋白的乳酸化修饰水平变化可影响突触相关蛋白功能, 改善突触结构与传递效率, 从而缓解抑郁样行为^[55]。相反, 大脑特异性敲除乳酸脱氢酶A会导致PFC乳酸水平下降、神经元兴奋性降低, 并显著增加抑郁样行为^[56], 表明乳酸稳态对维持正常情绪表现至关重要。

大量研究表明乳酸代谢异常与脂质代谢紊乱之间也存在显著交互作用。乳酸与脂质代谢并非独立通路, 而是通过能量底物竞争、信号交叉对话和细胞器功能耦联, 形成紧密互作的调控网络。高乳酸水平可通过抑制线粒体 β -氧化导致FFA积累, 而脂质代谢异常引发的胰岛素抵抗又可增强糖酵解活性, 进一步促进乳酸生成, 形成“乳酸-脂质代谢

紊乱恶性循环”^[57]。一方面, 乳酸的积累可直接调节脂质的合成与分解。研究发现, 小鼠体内乳酸水平的升高可显著增强脂肪代谢驱动的能量消耗, 并降低血清和肝脏中的TAGs水平^[58]。这一现象表明乳酸可能通过促进脂质动员和氧化, 调节全身能量代谢平衡, 从而改善脂质堆积状态。在免疫调节中, 乳酸还能诱导CD4⁺T细胞上调乳酸转运蛋白SLC5A12的表达, 介导CD4⁺T对乳酸的摄取, 形成一个正反馈回路, 从而增加FA的合成^[59]。同样, 在神经系统中, 神经胶质细胞产生的乳酸可以转运至神经元中, 通过增加ROS生成以增强FA合成过程^[60]。研究还发现, 乳酸能够抑制FA的 β 氧化, 释放大能量。运动代谢研究显示, 运动期间乳酸的积累与FA氧化水平呈现负相关性^[61]。动物实验进一步揭示了小鼠体内维持乳酸稳态的复杂调控机制, 他们发现乳酸可以通过竞争性降低细胞内FA水平来促进自身的代谢消耗, 此外, 乳酸还能通过激活羧基酸受体1直接抑制FA分解, 从而调节乳酸水平^[62]。另一方面, 脂质代谢状态的改变也会反过来影响乳酸的生成、转运与清除。过量的FFA进入细胞后, 在线粒体中进行 β 氧化, 产生大量的CoA和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form, NADH)。首先, 高浓度的CoA和NADH会抑制丙酮酸脱氢酶复合体的活性, 从而阻碍丙酮酸转化为CoA进入三羧酸循环。其次, NADH的积累显著提高了线粒体内NADH/NAD⁺的比值, 这一变化抑制了三羧酸循环循环中的关键酶(例如异柠檬酸脱氢酶)的活性, 导致三羧酸循环循环速率下降。由于上述代谢阻滞, 来自糖酵解的终产物丙酮酸无法被有效氧化, 因而在胞质中大量积累。最终, 在乳酸脱氢酶的催化下, 过量丙酮酸被还原为乳酸, 造成乳酸生成显著增加^[63]。

综上, 乳酸在脑的代谢过程中不仅是一种简单的代谢产物, 而是在细胞中扮演着脂代谢“双向调节器”的角色。它既能在特定条件下促进脂质合成与储存, 又可在能量需求增加时抑制脂解、引导氧化代谢, 其净效应取决于全身能量状态和局部微环境信号。因而, 在PFC中, 乳酸与脂质代谢异常并非孤立存在, 而是通过抑制氧化代谢、促进合成途径和损害器官功能等机制相互促进。在PD中, 这一循环加速了多巴胺能神经元退变和疾病进展, 因此, 理解乳酸在这种代谢网络中的情境依赖性功能, 对于阐明PD认知和情绪障碍的具体机制具有

重要意义。

5.4 蛋白质稳态破坏与脂质代谢紊乱

PD的核心病理机制之一是蛋白质稳态的破坏,其主要表现为错误折叠蛋白尤其是 α -syn的异常聚集及细胞清除功能障碍,最终导致多巴胺能神经元的进行性死亡。在生理状态下,异常聚集的 α -syn主要通过自噬-溶酶体途径被有效降解;然而,在PD中,该途径功能受损导致 α -syn不断累积,进而加速疾病进程。自噬是细胞内清除受损蛋白质、细胞器和病原体的关键机制。自噬功能障碍不仅导致有毒蛋白聚集,还常伴随过度炎症反应与炎症小体的异常激活,形成神经炎症与蛋白降解缺陷间的恶性循环^[64]。此外,研究显示,PD中的自噬功能障碍与焦虑等情绪障碍密切相关^[65]。值得注意的是,通过降低 α -syn第129位丝氨酸磷酸化的表达水平、提高微管相关蛋白1轻链3II/I的比值以促进自噬流,能够有效改善MPTP诱导的PD小鼠模型的焦虑与抑郁样行为。这表明恢复自噬功能不仅有助于缓解蛋白质聚集病理,也可能为改善PD相关的神经精神症状提供治疗策略^[66]。

PD中蛋白质稳态的破坏与自噬-溶酶体系统功能障碍密切相关,而这一过程与脂质代谢紊乱存在着深刻的双向联系。一方面,错误折叠的蛋白质不仅直接损害溶酶体功能,还会扰乱细胞脂质平衡。自噬功能受损会导致LDs和有毒蛋白聚集体共同积累。错误折叠的蛋白质可直接与LDs表面蛋白相互作用,阻碍脂解过程。内质网作为细胞内脂质生物合成的主要场所,负责合成大量TAGs、TC、磷脂及CL等脂质前体,并将其供给至线粒体等细胞器。而错误折叠蛋白质在内质网中积累可引发内质网应激,激活未折叠蛋白反应,进而上调固醇调节元件结合蛋白等转录因子,促进FA与TC的合成,最终导致脂质异常积聚^[67]。另外,神经酰胺作为一种重要的鞘脂,不仅已知可促进膜融合过程,近年研究还提示其参与大自噬的调控。尽管具体机制尚未完全明确,但已在自噬前体结构中检测到鞘脂类成分的存在,表明神经酰胺在自噬过程中可能具有功能意义。另一方面,脂质代谢异常也会进一步抑制自噬流,并促进蛋白质聚集。在PD发病过程中扮演重要角色。膜脂筏(membrane lipid raft, MLR)作为细胞膜上富含TC和鞘脂的微结构域,为蛋白质-脂质相互作用提供了高度有序的物化微环境^[68]。在PD中,MLR组成发生显著改变,而 α -syn已被证实与MLR发生特异性结合,该结合对

其正常突触定位至关重要^[69]。另有研究表明,脂质代谢紊乱还可诱发毒性脂质状态,干扰蛋白质的液-液相分离等生物分子凝聚过程,进而破坏蛋白质稳态,促使病理性蛋白聚集^[70]。尤其过量的FFA,特别是饱和脂肪酸和TC可引发内质网应激与线粒体功能障碍,显著增加蛋白质错误折叠的风险^[71]。此外,脂质组成的异常变化会广泛影响细胞膜及细胞器膜的物理性质,改变膜流动性及微环境,进而损害膜相关蛋白的正确折叠、稳定性及生物活性^[72]。

总之,在PFC中,蛋白质错误折叠与自噬功能下降可导致LDs异常堆积及脂毒性增强;与此同时,脂质代谢紊乱又通过改变MLR结构、诱发脂毒性、损害内质网和线粒体功能以及扰动膜物理化学性质等多种机制,协同加剧自噬功能障碍与蛋白质稳态失衡,最终共同推动PD神经退行性病理的进展。这一区域性“蛋白质-自噬-脂质”恶性循环提示,针对脂质代谢与自噬交叉通路的调控,例如通过恢复PFC的脂质稳态或增强自噬流抑制毒性脂质物种积累可能为PD认知和情绪障碍的治疗提供具有疾病修饰潜力的新型干预策略。

6 靶向脂质代谢异常治疗PD认知和情绪障碍

基于前述数据库挖掘与文献分析结果,可以明确脂质代谢重编程在PD认知和情绪障碍病理进程中具有关键作用。脂质代谢失衡通过影响神经炎症、线粒体功能、乳酸代谢与蛋白质稳态等多条通路,参与并加剧PD的发生与发展。因此,针对细胞脂质代谢关键节点开发靶向治疗策略,不仅具有明确的理论依据,也对改善PD相关认知与情绪障碍具有重要的转化价值,有望为临床干预提供新的方向。

6.1 靶向神经炎症和脂质代谢重编程改善PD认知和情绪障碍

在PD中,神经炎症与脂质代谢紊乱相互交织,形成了一种自我放大的恶性循环:一方面,慢性神经炎症可扰乱脂质代谢稳态,触发脂质异常堆积与代谢通路失调;另一方面,脂质代谢紊乱又能进一步加剧神经炎症反应,从而加速神经元损伤与疾病进展。针对这一恶性循环,靶向神经炎症已成为改善PD相关脂质代谢异常的关键策略,通过有效的抗炎干预,可打破两者间的病理正反馈,进而恢复脂质代谢的动态平衡,为PD认知和情绪障碍的治疗提供新思路。

在药理干预层面, 多种天然产物显示出显著潜力。例如非诺贝特作为 PPAR α 激动剂, 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠中能够减轻多巴胺能神经元损伤、抑制 ROS 过量产生, 改善神经炎症反应, 并缓解 PD 小鼠抑郁样行为, 展现出综合神经保护作用^[73]。骆驼蓬是一种具有神经保护潜力的药用植物, 研究显示其对 AD、PD 及抑郁症均表现出积极效果。在慢性不可预测温和应激大鼠模型中, 该植物提取物可通过抑制神经炎症、恢复神经营养因子及其受体原肌球蛋白受体激酶 B 功能, 并调节单胺类神经递质水平, 显著缓解焦虑与抑郁样行为^[74]。依达拉奉与姜黄素的新型口服制剂在脂多糖诱导的 PD 大鼠模型中也显示出显著疗效, 能够缓解 PD 的焦虑和抑郁障碍, 并减轻神经炎症和氧化应激相关病理^[75]。这些研究共同提示, 通过多靶点调节神经炎症、改善 PD 脂质代谢紊乱有望成为延缓 PD 进展、改善神经精神症状的潜在治疗手段。在行为与生理干预层面, 身心锻炼如冥想、瑜伽和太极拳也被证明具有显著的抗炎和神经调节作用。一项随机临床试验表明, 坚持进行冥想和瑜伽能够显著降低 PD 患者血清中 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的水平, 并同时改善其焦虑与抑郁症状^[76]。另一项研究也发现, 长期进行太极拳训练不仅可增强大脑功能网络的连接性与协调性, 还能下调系统性炎症反应、促进中枢能量代谢, 并有效缓解 PD 患者的焦虑、抑郁及睡眠障碍等神经精神症状^[77]。此外, 多项研究还揭示了靶向神经炎症治疗 PD 认知和情绪障碍的机制。

近年来, 多项研究一致表明, 靶向神经炎症反应与纠正脂质代谢紊乱已成为 PD 防治领域的关键策略。无论是药物干预 (如 PPAR α 激动剂、植物提取物及复合制剂) 还是非药物手段 (如瑜伽、太极、冥想等身心实践), 均可通过多途径调控神经炎症与脂质稳态, 从而减轻多巴胺能神经元损伤、改善氧化应激并缓解相关神经精神症状。综上所述, 以神经炎症和脂质代谢为交叉靶点, 结合药理与行为干预协同调控, 不仅有助于延缓 PD 病理进展, 也为开发兼具症状改善与神经保护作用的综合治疗策略提供了新方向。

6.2 靶向线粒体功能障碍和脂质代谢重编程改善 PD 认知和情绪障碍

改善线粒体功能障碍与脂质代谢失调已成为治疗 PD 的重要策略。线粒体功能障碍导致能量代谢异常和氧化应激, 而脂质代谢紊乱则会引发神经毒

性脂质积聚与神经炎症, 两者相互加剧, 共同推动疾病进展。目前研究表明, 通过药物或生活方式干预可协同调控这两个过程, 进而增强线粒体生物合成、促进 FA 氧化、减少脂质过氧化并抑制炎症反应, 从而有效保护多巴胺能神经元, 改善 PD 的神经精神症状。这一联合调控策略为 PD 的多靶点治疗提供了新方向。

在药理干预层面, CoA 羧化酶 1 是控制 FA 合成速率的关键酶, 能够显著改善细胞脂质代谢和线粒体功能。研究发现, 通过抑制 CoA 羧化酶 1 可减少脂质合成、降低细胞内 TAGs 和 TC 积累, 并通过激活 AMPK-PPAR α -CPT1A 通路促进 FA 氧化, 从而改善线粒体功能, 缓解氧化应激^[78]。酰基辅酶 A: 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (acyl-CoA: lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, ALCAT1) 是一种催化 CL 发生病理性重塑的酰基转移酶, 与多种神经退行性疾病密切相关。研究发现, 在 PD 小鼠模型中, ALCAT1 缺失可显著改善线粒体功能异常, 有效缓解 MPTP 引起的神经毒性和多巴胺能神经元的死亡^[79]。药物干预如盐酸甲氯芬酯与苯基丁酸钠能够有效减轻线粒体结构损伤、抑制脂质过氧化反应, 并保护多巴胺的正常合成。此外, 实验进一步验证了盐酸甲氯芬酯在 PD 小鼠模型中具有多方面的神经保护作用: 它不仅可预防多巴胺能神经元死亡和突触损伤, 还能显著缓解 PD 的快感缺失及抑郁样行为^[80]。在行为与生理干预层面, 运动训练和针灸治疗显示出显著的神经保护潜力。10 周跑步机运动干预能够显著减轻 MPTP 诱导的 PD 小鼠中异常的线粒体分裂, 并改善与线粒体功能相关的关键标志物表达, 提示运动可能通过激活 irisin/AMPK/SIRT1 通路发挥神经保护作用^[81]。为期 4 周的跑步机预训练可以显著上调线粒体融合蛋白以及生物发生相关蛋白的蛋白表达水平, 而下调动力蛋白相关蛋白 1 和线粒体裂变蛋白 1 的蛋白表达水平。通过改善线粒体功能来缓解 MPTP 诱导的 PD 小鼠功能障碍^[82]。另外针灸也已被证明能够改善线粒体功能, 恢复线粒体稳态, 并保护线粒体的正常形态结构。它还可以调节过 PGC-1 α -AMPK-SIRT1 的表达, 参与线粒体生物发生; 降低动力蛋白相关蛋白 1、线粒体裂变因子和线粒体裂变蛋白 1 蛋白的水平, 以保持线粒体动态稳定性, 预防 PD 的发生和进展^[83]。

综上所述, 这些研究一致表明, 以线粒体-脂质轴为核心的多靶点干预策略, 不仅从机制上契合

PD 多重病理环节,也在临床前研究中表现出综合改善生理功能与行为表型的潜力,为开发 PD 新型联合治疗方法提供了重要理论依据和转化方向。

6.3 靶向乳酸水平异常和脂质代谢重编程改善 PD 认知和情绪障碍

乳酸作为一种关键的代谢中间体和信号分子,在多种生理和病理过程中扮演着重要角色。近年研究表明,乳酸不仅参与能量供应,还在脂质代谢、神经保护及细胞间通讯中发挥核心调控作用,其作用机制涉及多种受体和信号通路,并在不同疾病模型中显示出潜在的治疗价值。

在药理干预层面,研究发现乳酸可通过旁分泌机制促进脂质转运。在脂肪细胞-内皮细胞共培养模型中,乳酸能够增强内皮细胞对 FFA 的摄取和跨膜转运能力,这一过程由胰岛素刺激脂肪细胞分泌乳酸并激活 GPR132-AMPK 信号通路所介导,这表明乳酸在局部微环境中调节脂质分配中具有重要作用^[84]。在神经系统疾病中,乳酸表现出多层次的神经保护功能。在 PD 模型中, SIRT1 通过去乙酰化丙酮酸激酶 M2 抑制其活性,减少乳酸生成,进而减轻神经胶质细胞活化^[85]。相反,在 AD 和术后认知障碍模型中,外源性乳酸或通过运动诱导的内源性乳酸升高可通过激活 SIRT1 信号,改善突触可塑性、减轻氧化应激和神经炎症,最终缓解认知功能障碍^[86-87]。这些结果提示乳酸在不同病理背景下具有双向调节作用。补充外源性 L-乳酸可有效恢复海马组织及脑脊液中的生理乳酸浓度,进而提高突触密度,改善海马区突触的形态结构。该处理还可以上调 AD 小鼠模型中突触标志物突触素的表达,有效恢复突触可塑性,并改善其认知功能^[88]。在行为与生理干预层面,8 周的跑步机运动可通过升高血清乳酸水平模拟外源性乳酸钠的神经保护效果,显著改善 A β 1-42 寡聚物诱导的 AD 模型动物的认知功能,并增强海马突触相关蛋白表达,这也表明乳酸可能是运动发挥益智效应的重要介质^[87]。

综上所述,乳酸作为能量代谢中介物和信号分子,通过多通路参与神经代谢调控。研究表明,它既可经 GPR132-AMPK 通路促进脂质代谢与胰岛素敏感性的改善,又能通过 SIRT1-PKM2 轴调节乳酸生成及其神经免疫反应,进而影响突触可塑性与神经炎症进程。进一步研究乳酸在不同生理病理环境下的双向调节机制,将为 PD 认知和情绪障碍的治疗提供新的靶点和策略。未来研究应着重阐明乳酸在 PD 不同阶段的具体作用机制,以及其双向调节

效应的细胞类型特异性和时空动态特征,为开发精准干预方案提供理论基础。

6.4 靶向恢复蛋白质稳态和脂质代谢重编程改善 PD 认知和情绪障碍

PD 认知和情绪障碍的治疗策略正逐渐聚焦于通过恢复蛋白质稳态以改善脂质代谢紊乱这一新兴方向。在该病理过程中,蛋白质稳态失衡与脂质代谢异常相互促进,形成自我延续的恶性循环。错误折叠的 α -syn 的异常聚集不仅损害泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体途径的降解能力,还会引起脂代谢失调,包括 LDs 蓄积和神经酰胺等促炎脂质水平升高。这些变化进一步触发神经炎症反应与氧化应激,最终导致或加重 PD 的认知障碍和抑郁、焦虑等情绪障碍。

在药理干预层面,多种天然化合物通过特异分子机制发挥治疗作用。例如,在 PD 中,鞣花酸除调节凋亡与自噬外,还能减轻脂质过氧化、维持抗氧化防御系统并抑制神经炎症,从而保护多巴胺能神经元^[89]。月桂烯处理在 PD 模型中也展现出多层次的神经保护作用。它不仅能够恢复内源性抗氧化防御能力、降低脂质过氧化产物水平,还可促进了 mTOR 蛋白的磷酸化,有助于重建神经元稳态,恢复自噬-溶酶体系统的蛋白降解功能,从而有效抑制 α -syn 的异常积聚,最终实现对多巴胺能神经元的保护^[90]。辣椒素作为 TRPV1 激动剂,通过激活 PPAR α 促进脂质代谢,并经由 PPAR α -ATP6V0E1-V-ATPase 信号轴逆转自噬-溶酶体功能障碍,改善 AD 的认知表现^[91]。渗透蛋白作为脂联素的结构与功能同源物,通过激活脂联素受体 1 调控 AMPK 磷酸化,在 PD 中发挥多重保护作用。研究表明,渗透蛋白能够增强 AMPK/mTOR 通路介导的自噬活性,促进黑质区 α -syn 的清除,同时修复突触功能缺陷,最终显著改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型的认知功能障碍^[92]。在行为与生理干预层面,规律的运动训练显示出独特的代谢与自噬调节作用。已有研究发现,适当的运动可以激活内质网应激反应,调节 PLIN 和 FA 转运蛋白的表达,从而促进 LDs 代谢。同时,运动可以激活自噬,有效清除 β 淀粉样蛋白和 α -syn 等神经毒性聚集体,维持神经元稳态。研究表明,在创伤后应激障碍小鼠模型中,鸢尾素在海马体和 PFC 等大脑区域高表达,并显著减轻小鼠的焦虑与抑郁样行为表型。然而,AMPK 抑制剂的施用可完全消除鸢尾素的上述神经保护效应,这表明鸢尾素可能通过激活 AMPK 信

号通路发挥其神经保护功能^[93]。10周的跑步机有氧运动增加MPTP诱导的PD小鼠模型黑质中的鸢尾素水平,表明运动可以通过鸢尾素信号传导调节小胶质细胞激活和AMPK/SIRT1通路,促进PD的神经保护^[94]。另外,有研究采用酶联免疫吸附试验检测PD患者血浆中鸢尾素与 α -syn的水平。结果显示,血浆鸢尾素水平与PD患者认知障碍的严重程度呈显著负相关。进一步机制研究表明,鸢尾素可通过溶酶体途径降解 α -syn的蛋白水平,从而抑制 α -syn的病理性聚集与传播,发挥神经保护作用^[95]。

综上所述,越来越多的证据表明,脂质代谢紊乱与自噬-溶酶体系统功能障碍在PD认知和情绪障碍的发生与发展中扮演关键角色。针对这两大病理环节的协同干预,无论是运用特异性化合物精准调控关键信号通路,还是通过运动、饮食等行为方式实现全身性调节,均显示出多靶点、多层次的神经保护潜力。这类整合策略不仅有助于恢复细胞自噬功能、促进脂质稳态,还能减轻神经炎症和氧化应激,从而改善抑郁、焦虑、认知障碍等非运动症状。因此,以脂代谢-自噬轴为核心的多模式干预策略,为PD认知和情绪障碍的综合性防治提供了具有转化前景的新方向。

7 总结与展望

本文系统探讨了TAGs、TC和鞘脂等脂质代谢紊乱在PD认知和情绪障碍发生与发展中的核心作用及其潜在治疗策略。现有证据表明,脂质代谢紊乱并非PD的伴随现象,而是通过驱动神经炎症、线粒体功能障碍、乳酸代谢失衡及蛋白质稳态破坏等多个关键病理环节,与疾病进程形成复杂的双向恶性循环,共同加剧多巴胺能神经元退变及抑郁、焦虑、认知障碍等神经精神症状。基于上述机制,靶向脂质代谢调控已成为干预PD认知和情绪障碍的新兴策略。

然而,该领域研究仍处于起步阶段,脂质代谢参与PD认知和情绪障碍的具体分子机制尚未完全阐明,潜在药物靶点亦有待明确。一方面,未来研究应着力于结合RNA测序和蛋白质组学等多组学技术,旨在从分子网络层面筛选并验证调控PD脂质代谢的关键枢纽分子,并探寻脂质代谢相关靶点与PD认知和情绪障碍之间的关联,为开发精准治疗策略提供靶点基础。另一方面,利用正电子发射断层扫描等高分辨率分子影像技术对不同脑区的脂

代谢动态进行无创、动态监测,从而纵向评估靶向干预策略的有效性,并直观揭示其调控的时空动态特征。尤其是PFC作为高级认知和情绪管理的调控中心,检测PFC的脂质代谢动态变化可为PD认知和情绪障碍的诊断与治疗提供重要的生理依据。进一步开发针对脂质通路中多个关键节点的协同调控策略,有望在疾病不同阶段实现更精准的代谢干预。深化对PD脂质代谢基础的理解,将为推动这类高发年龄相关神经退行性疾病的成功防治提供重要突破口。

参考文献

- [1] Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri K R, *et al.* The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*, 2022, **21**(1): 89-102
- [2] Cong S, Xiang C, Zhang S, *et al.* Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **141**: 104749
- [3] Chénais B, Morjani H, Drapier J C. Impact of endogenous nitric oxide on microglial cell energy metabolism and labile iron pool. *J Neurochem*, 2002, **81**(3): 615-623
- [4] Vanherle S, Loix M, Miron V E, *et al.* Lipid metabolism, remodelling and intercellular transfer in the CNS. *Nat Rev Neurosci*, 2025, **26**(4): 214-231
- [5] Fabelo N, Martín V, Santpere G, *et al.* Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease. *Mol Med*, 2011, **17**(9/10): 1107-1118
- [6] Galper J, Dean N J, Pickford R, *et al.* Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 2022, **145** (10): 3472-3487
- [7] Hardie D G. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology*, 2003, **144**(12): 5179-5183
- [8] Li M, Yang Y, Xiong L, *et al.* Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer. *J Hematol Oncol*, 2023, **16**(1): 80
- [9] Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis. *Cell Metab*, 2024, **36**(7): 1439-1455
- [10] Guo X, Song W, Chen K, *et al.* The serum lipid profile of Parkinson's disease patients: a study from China. *Int J Neurosci*, 2015, **125**(11): 838-844
- [11] Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, *et al.* Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, **21**(10): 1148-1155
- [12] Zhao C, Tu J, Wang C, *et al.* Lysophosphatidylcholine binds α -synuclein and prevents its pathological aggregation. *Natl Sci Rev*, 2024, **11**(6): nwae182
- [13] Yu H, Chang Q, Sun T, *et al.* Metabolic reprogramming and

- polarization of microglia in Parkinson's disease: role of inflammasome and iron. *Ageing Res Rev*, 2023, **90**: 102032
- [14] Huang Z P, Liu S F, Zhuang J L, *et al.* Role of microglial metabolic reprogramming in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol*, 2023, **213**: 115619
- [15] Yang D, Wang X, Zhang L, *et al.* Lipid metabolism and storage in neuroglia: role in brain development and neurodegenerative diseases. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 106
- [16] Chen Z P, Wang S, Zhao X, *et al.* Lipid-accumulated reactive astrocytes promote disease progression in epilepsy. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(4): 542-554
- [17] Smolič T, Zorec R, Vardjan N. Pathophysiology of lipid droplets in neuroglia. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **11**(1): 22
- [18] Leng L, Yuan Z, Pan R, *et al.* Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β -amyloid clearance. *Nat Metab*, 2022, **4**(10): 1287-1305
- [19] Sheng L, Gao J, Wei Q, *et al.* The glial UDP-glycosyltransferase Ugt35b regulates longevity by maintaining lipid homeostasis in *Drosophila*. *Cell Rep*, 2025, **44**(1): 115099
- [20] Tsai S F, Hsu P L, Chen Y W, *et al.* High-fat diet induces depression-like phenotype via astrocyte-mediated hyperactivation of ventral hippocampal glutamatergic afferents to the nucleus accumbens. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(11): 4372-4384
- [21] Lu C L, Ren J, Mo J W, *et al.* Glucocorticoid receptor-dependent astrocytes mediate stress vulnerability. *Biol Psychiatry*, 2022, **92**(3): 204-215
- [22] Tong B, Ba Y, Li Z, *et al.* Targeting dysregulated lipid metabolism for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: current advancements and future prospects. *Neurobiol Dis*, 2024, **196**: 106505
- [23] Zheng Y, Cai X, Wang D, *et al.* Exploring the relationship between lipid metabolism and cognition in individuals living with stable-phase Schizophrenia: a small cross-sectional study using Olink proteomics analysis. *BMC Psychiatry*, 2024, **24**(1): 593
- [24] Gu J, Li C, Kong L. Association between non-motor symptoms of Parkinson disease and serum lipid levels: Analysis and clinical significance. *Medicine*, 2025, **104**(32): e43494
- [25] Li Q, Jia C, Wu H, *et al.* Nao Tan Qing ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating glycolipid metabolism and neuroinflammation: a network pharmacology analysis and biological validation. *Pharmacol Res*, 2022, **185**: 106489
- [26] Liu Z, Jia J. Omaveloxolone ameliorates cognitive deficits by inhibiting apoptosis and neuroinflammation in APP/PS1 mice. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(2): 2191-2202
- [27] Luan X, Wang X, Shi Y, *et al.* Abnormalities of lipid metabolism in the progression and treatment of depression. *Front Psychiatry*, 2025, **16**: 1589663
- [28] Dong M X, Hu L, Wei Y D, *et al.* Metabolomics profiling reveals altered lipid metabolism and identifies a panel of lipid metabolites as biomarkers for Parkinson's disease related anxiety disorder. *Neurosci Lett*, 2021, **745**: 135626
- [29] Mueller P S. Plasma free fatty acids concentration in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 1970, **22**(3): 216
- [30] Appleton K M, Voyias P D, Sallis H M, *et al.* Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, **11**(11): CD004692
- [31] Song X, Du Z, Yao Z, *et al.* Rhein improves renal fibrosis by restoring Cpt1a-mediated fatty acid oxidation through SirT1/STAT3/twist1 pathway. *Molecules*, 2022, **27**(7): 2344
- [32] Lan T T, Chang L, Hou L W, *et al.* Serum metabolomics analysis revealed metabolic disorders in Parkinson's disease. *Medicine*, 2023, **102**(23): e33715
- [33] Wagner C J, Musenbichler C, Böhm L, *et al.* LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, **92**: 405-411
- [34] Werner F, Schumacher F, Mühle C, *et al.* Psychosomatic-psychotherapeutic treatment of stress-related disorders impacts the sphingolipid metabolism towards increased sphingosine and sphingosine-1-phosphate levels. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2025, **275**(7): 2049-2058
- [35] Li Y, Cheng Y, Zhou Y, *et al.* High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Exp Neurol*, 2022, **348**: 113949
- [36] Yilmaz A, Ashrafi N, Ashrafi R, *et al.* Lipid profiling of Parkinson's disease brain highlights disruption in Lysophosphatidylcholines, and triacylglycerol metabolism. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, **11**(1): 159
- [37] Araújo B, Caridade-Silva R, Soares-Guedes C, *et al.* Neuroinflammation and Parkinson's disease-from neurodegeneration to therapeutic opportunities. *Cells*, 2022, **11**(18): 2908
- [38] Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, *et al.* Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(22): 8421
- [39] Ramanzini L G, Camargo L F M, Silveira J O F, *et al.* Inflammatory markers and depression in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurol Sci*, 2022, **43**(12): 6707-6717
- [40] van Dierendonck X A M H, Vrieling F, Smeehuijzen L, *et al.* Triglyceride breakdown from lipid droplets regulates the inflammatory response in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(12): e2114739119
- [41] Castoldi A, Monteiro L B, van Teijlingen Bakker N, *et al.* Triacylglycerol synthesis enhances macrophage inflammatory function. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4107
- [42] Wei W, Lattau S S J, Xin W, *et al.* Dynamic brain lipid profiles modulate microglial lipid droplet accumulation and inflammation under ischemic conditions in mice. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(41): e2306863
- [43] Joyce M K P, Uchendu S, Arnsten A F T. Stress and inflammation target dorsolateral prefrontal cortex function: neural mechanisms underlying weakened cognitive control. *Biol Psychiatry*, 2025, **97**(4): 359-371
- [44] Schapira A H V, Cooper J M, Dexter D, *et al.* Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*, 1989, **333**

- (8649): 1269
- [45] Storch A, Ludolph A C, Schwarz J. Dopamine transporter: involvement in selective dopaminergic neurotoxicity and degeneration. *J Neural Transm (Vienna)*, 2004, **111**(10/11): 1267-1286
- [46] Langston J W, Irwin I, Langston E B, *et al.* 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neurosci Lett*, 1984, **48**(1): 87-92
- [47] Song Y, Cao H, Zuo C, *et al.* Mitochondrial dysfunction: a fatal blow in depression. *Biomed Pharmacother*, 2023, **167**: 115652
- [48] Gebara E, Zanoletti O, Ghosal S, *et al.* Mitofusin-2 in the nucleus accumbens regulates anxiety and depression-like behaviors through mitochondrial and neuronal actions. *Biol Psychiatry*, 2021, **89**(11): 1033-1044
- [49] Heni M. The insulin resistant brain: impact on whole-body metabolism and body fat distribution. *Diabetologia*, 2024, **67**(7): 1181-1191
- [50] Gilmozzi V, Gentile G, Castelo Rueda M P, *et al.* Interaction of alpha-synuclein with lipids: mitochondrial cardiolipin as a critical player in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 578993
- [51] Ugalde C L, Annesley S J, Gordon S E, *et al.* Misfolded α -synuclein causes hyperactive respiration without functional deficit in live neuroblastoma cells. *Dis Model Mech*, 2020, **13**(1): dmm040899
- [52] Wu H, Qiu Z, Mu J, *et al.* Salt-sensitive hypertension promotes neuronal mitochondrial stress and neurodegenerative alterations via neuro-vascular metabolic reprogramming and local RAS signaling. *J Neuroinflammation*, 2025, **22**(1): 220
- [53] Yang C, Pan R Y, Guan F, *et al.* Lactate metabolism in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2024, **19**(1): 69-74
- [54] Schirinzi T, Di Lazzaro G, Sancesario G M, *et al.* Young-onset and late-onset Parkinson's disease exhibit a different profile of fluid biomarkers and clinical features. *Neurobiol Aging*, 2020, **90**: 119-124
- [55] Yan L, Wang Y, Hu H, *et al.* Physical exercise mediates cortical synaptic protein lactylation to improve stress resilience. *Cell Metab*, 2024, **36**(9): 2104-2117.e4
- [56] Yao S, Xu M D, Wang Y, *et al.* Astrocytic lactate dehydrogenase A regulates neuronal excitability and depressive-like behaviors through lactate homeostasis in mice. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 729
- [57] Lee W D, Weilandt D R, Liang L, *et al.* Lactate homeostasis is maintained through regulation of glycolysis and lipolysis. *Cell Metab*, 2025, **37**(3): 758-771.e8
- [58] Park S Y, Jung S R, Kim J Y, *et al.* Lactate promotes fatty acid oxidation by the tricarboxylic acid cycle and mitochondrial respiration in muscles of obese mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, **327**(3): C619-C633
- [59] Pellerin L, Bouzier-Sore A K, Aubert A, *et al.* Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. *Glia*, 2007, **55**(12): 1251-1262
- [60] Li X, Yang Y, Zhang B, *et al.* Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 305
- [61] Pucino V, Certo M, Bulusu V, *et al.* Lactate buildup at the site of chronic inflammation promotes disease by inducing CD4⁺ T cell metabolic rewiring. *Cell Metab*, 2019, **30**(6): 1055-1074.e8
- [62] Wang R, Hu X, Liu S, *et al.* Kaempferol-3-O-sophoroside (PCS-1) contributes to modulation of depressive-like behaviour in C57BL/6J mice by activating AMPK. *Br J Pharmacol*, 2024, **181**(8): 1182-1202
- [63] Randle P J, Garland P B, Hales C N, *et al.* The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963, **281**(7285): 785-789
- [64] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy. *Front Immunol*, 2020, **11**: 591803
- [65] Shirdgwar S M, Kumar R, Preeti K, *et al.* Neuroprotective effect of phloretin in rotenone-induced mice model of Parkinson's disease: modulating mTOR-NRF2-p62 mediated autophagy-oxidative stress crosstalk. *J Alzheimers Dis*, 2023, **94**(s1): S109-S124
- [66] Yan J, Huang J, Liu A, *et al.* Atorvastatin improves motor function, anxiety and depression by NOX2-mediated autophagy and oxidative stress in MPTP-lesioned mice. *Aging*, 2020, **13**(1): 831-845
- [67] Scharwey M, Tatsuta T, Langer T. Mitochondrial lipid transport at a glance. *J Cell Sci*, 2013, **126**(Pt 23): 5317-5323
- [68] Moll T, Marshall J N G, Soni N, *et al.* Membrane lipid raft homeostasis is directly linked to neurodegeneration. *Essays Biochem*, 2021, **65**(7): 999-1011
- [69] Fortin D L, Troyer M D, Nakamura K, *et al.* Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein. *J Neurosci*, 2004, **24**(30): 6715-6723
- [70] Vendruscolo M. Lipid homeostasis and its links with protein misfolding diseases. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 829291
- [71] Chiurchiù V, Tiberi M, Matteocci A, *et al.* Lipidomics of bioactive lipids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: where are we?. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(11): 6235
- [72] Iuchi K, Takai T, Hisatomi H. Cell death via lipid peroxidation and protein aggregation diseases. *Biology*, 2021, **10**(5): 399
- [73] Barbiero J K, Santiago R, Tonin F S, *et al.* PPAR- α agonist fenofibrate protects against the damaging effects of MPTP in a rat model of Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, **53**: 35-44
- [74] Tekşen Y, Gündüz M K, Berikten D, *et al.* *Peganum harmala* L. seed extract attenuates anxiety and depression in rats by reducing neuroinflammation and restoring the BDNF/TrkB signaling pathway and monoamines after exposure to chronic unpredictable mild stress. *Metab Brain Dis*, 2024, **39**(8): 1523-1541
- [75] Deng I, Garg S, Zhou X F, *et al.* The effects of novel formulations of edaravone and curcumin in the mouse intrastriatal lipopolysaccharide model of Parkinson's disease. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2022, **14**(2): 13

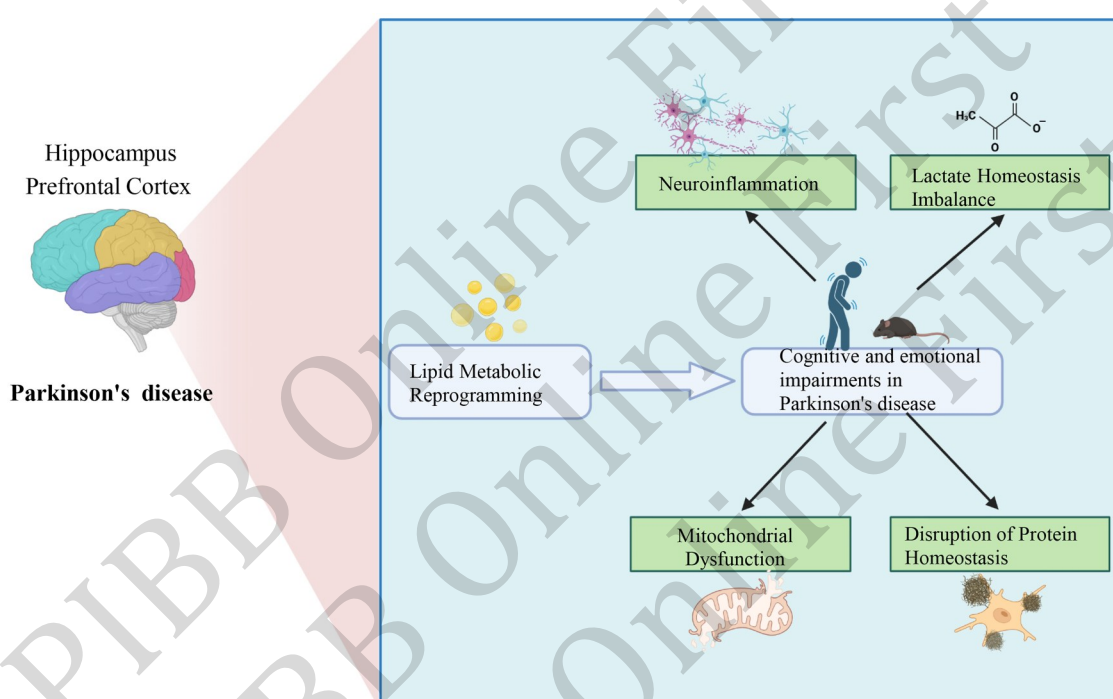
- [76] Kwok J Y Y, Chan L M L, Lai C A, *et al.* Effects of meditation and yoga on anxiety, depression and chronic inflammation in patients with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*, 2025, **94**(2): 101-118
- [77] Li G, Huang P, Cui S, *et al.* Tai Chi improves non-motor symptoms of Parkinson's disease: one-year randomized controlled study with the investigation of mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, **120**: 105978
- [78] Dong J, Li M, Peng R, *et al.* ACACA reduces lipid accumulation through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function *via* AMPK-PPAR α -CPT1A axis. *J Transl Med*, 2024, **22** (1): 196
- [79] Song C, Zhang J, Qi S, *et al.* Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links mitochondrial dysfunction to Parkinson's diseases. *Aging Cell*, 2019, **18**(3): e12941
- [80] Zhang H, Fan C, Li L, *et al.* Repurposing the memory-promoting meclofenoxate hydrochloride as a treatment for Parkinson's disease through integrative multi-omics analysis. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, **11**(1): 167
- [81] Li N, Wang B, Wang Y, *et al.* Exercise ameliorates dysregulated mitochondrial fission, mitochondrial respiration, and neuronal apoptosis in Parkinson's disease mice *via* the irisin/AMPK/SIRT1 pathway. *Mol Neurobiol*, 2025, **62**(7): 8843-8856
- [82] Xu M M, Hu D T, Zhang Q, *et al.* Exercise preconditioning alleviates motor deficits in MPTP-induced Parkinsonian mice by improving mitochondrial function. *Sheng Li Xue Bao*, 2025, **77** (3): 419-431
- [83] Zhang R Q, Zhu B X, Dong X J, *et al.* Advances of researches on acupuncture treatment of Parkinson's disease by regulating mitochondrial function. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2025, **50**(6): 721-727
- [84] Ibrahim A, Neinast M D, Li K, *et al.* Insulin-stimulated adipocytes secrete lactate to promote endothelial fatty acid uptake and transport. *J Cell Sci*, 2022, **135**(5): jcs258964
- [85] Lian B, Zhang J, Yin X, *et al.* SIRT1 improves lactate homeostasis in the brain to alleviate Parkinsonism *via* deacetylation and inhibition of PKM2. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(8): 101684
- [86] Qiu L L, Tan X X, Yang J J, *et al.* Lactate improves postoperative cognitive function through attenuating oxidative stress and neuroinflammation in aged mice *via* activating the SIRT1 pathway. *Exp Neurol*, 2025, **385**: 115136
- [87] Han H, Wu Y, Mi R, *et al.* Lactate links exercise to synaptic protection and cognitive enhancement in Alzheimer's disease models. *BMC Med*, 2025, **23**(1): 331
- [88] Wang Y, Zhao J, Zhao L. L-lactate administration improved synaptic plasticity and cognition in early 3xTg-AD mice. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(4): 1486
- [89] Azimullah S, Meeran M F N, Ayoob K, *et al.* Tannic acid mitigates rotenone-induced dopaminergic neurodegeneration by inhibiting inflammation, oxidative stress, apoptosis, and glutamate toxicity in rats. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(12): 9876
- [90] Azimullah S, Jayaraj R L, Meeran M F N, *et al.* Myrcene salvages rotenone-induced loss of dopaminergic neurons by inhibiting oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy. *Molecules*, 2023, **28**(2): 685
- [91] Yu H, Chen J, Wang F, *et al.* Capsaicin alleviates autophagy-lysosomal dysfunction *via* PPARA-mediated V-ATPase subunit ATP6V0E1 signaling in 3xTg-AD mice. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(39): e02707
- [92] Park J S, Choe K, Lee H J, *et al.* Neuroprotective effects of osmotin in Parkinson's disease-associated pathology *via* the AdipoR1/MAPK/AMPK/mTOR signaling pathways. *J Biomed Sci*, 2023, **30**(1): 66
- [93] Xie X, Ding Y, Yan Q, *et al.* Irisin alleviates anxiety and deficits in fear extinction in PTSD within SPS mouse model. *Neuropeptides*, 2025, **113**: 102537
- [94] Wang B, Li N, Wang Y, *et al.* Exercise ameliorates dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease mice by suppressing microglia-regulated neuroinflammation through irisin/AMPK/Sirt1 pathway. *Biology*, 2025, **14**(8): 955
- [95] Shi X, Gu Q, Fu C, *et al.* Relationship of irisin with disease severity and dopamine uptake in Parkinson's disease patients. *Neuroimage Clin*, 2024, **41**: 103555

The Mechanism of Lipid Metabolic Reprogramming in Cognitive and Emotional Impairments of Parkinson's Disease*

LIU Xiao-Qian, LÜ Meng-Lin, KOU Xian-Juan**

(College of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

Graphical abstract



Abstract Parkinson's disease (PD), the second most prevalent neurodegenerative disorder worldwide after Alzheimer's disease, is pathologically characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the abnormal intracellular aggregation of α -synuclein into Lewy bodies. Traditionally, the clinical symptoms of PD have focused on motor dysfunction, which includes characteristic signs such as resting tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability. However, increasing evidence from both clinical and basic research suggests that the clinical presentation of PD is highly diverse, with neuropsychiatric complications representing a significant and unavoidable aspect of the disease's overall burden. From the perspective of clinical phenotypes, the range of neuropsychiatric symptoms associated with PD is extensive, primarily including depressive disorders, generalized anxiety, apathy, impulse control disorders, and cognitive impairments related to executive function and memory. Notably, emotional and cognitive dysfunctions often manifest years prior to the onset of motor symptoms. This clinical observation indicates that the pathological processes of PD may originate within the non-motor circuits of the central nervous system (CNS), particularly in neural networks closely linked to emotional regulation and cognitive function. As one of the human body's most lipid-rich organs, the CNS comprises lipids that account for approximately 50% – 60% of the dry weight of brain tissue. These lipid molecules serve not only as structural components but also actively participate in the formation

of cell membrane phospholipid bilayers, myelin sheath insulation layers, and various signal transduction complexes. From a functional perspective, lipids not only provide the structural foundation necessary for maintaining neuronal membrane fluidity, synaptic plasticity, and ion channel activity, but also act as essential molecules in energy metabolism, signal transduction, and epigenetic regulation. Notably, the frontal cortex—particularly its evolutionarily specialized prefrontal cortex (PFC)—functions as the brain's "executive center for cognition and emotion". This region is pivotal for higher cognitive functions, including working memory, decision-making, and behavioral inhibition, as well as for the complex regulation of emotions, such as reward and risk assessment. This region displays an exceptionally high synaptic density and is abundant in structural lipids, including unsaturated fatty acids and cholesterol, which makes it particularly vulnerable to disturbances in lipid metabolism. In PD research, lipid imbalance has become a central focus. As investigations progress, the importance of lipid metabolic pathways becomes increasingly apparent. Simultaneously, pharmacological therapies aimed at lipid regulation show considerable efficacy in addressing cognitive and emotional deficits associated with PD. In light of this, the present study utilizes bioinformatics analysis to identify differentially expressed genes in the peripheral blood of PD patients, demonstrating significant enrichment in processes such as chronic depression, cholesterol metabolism, fatty acid metabolism, AMPK signaling pathways, and insulin resistance. Expanding on this groundwork, the present review systematically explores the connections between dysregulated lipid metabolism and metabolic reprogramming in cognitive and emotional impairments associated with PD. Through the analysis findings, intervention approaches focusing on various fundamental pathological pathways such as neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, imbalance in lactate homeostasis, and disrupted protein homeostasis are suggested. These proposals provide innovative perspectives for advancing mechanistic investigations and therapeutic advancements targeting cognitive and emotional disorders in PD.

Key words Parkinson's disease, cognitive impairment, emotional impairment, lipid metabolic reprogramming

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0451

CSTR: 32369.14.pibb.20250451

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81601228), Hubei Provincial Outstanding Young and Middle-aged Scientific and Technological Innovation Team (T2024019), and Hubei Provincial Natural Science Foundation Innovation and Development Joint Fund (2024AFD242).

** Corresponding author.

Tel: 86-13627292193, E-mail: kouxianjuan@126.com

Received: October 20, 2025 Accepted: November 21, 2025