

• 专题研究:神经系统疾病 •

氨基酸代谢紊乱在卒中后认知障碍中的作用机制及研究进展

任琼迪^{1,2}, 苏凯奇¹, 张 铭^{1*}

¹河南中医药大学第一附属医院康复诊疗中心, 河南 郑州 450000; ²河南中医药大学康复医学院, 河南 郑州 450000

[摘要] 卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)作为卒中后常见且致残性极高的并发症, 不仅会严重降低患者的生活质量, 还会显著增加卒中复发风险和死亡概率。在探索其发病机制的过程中, 氨基酸代谢紊乱逐渐被认为是关键的病理生理因素之一。基于这一背景, 文章系统梳理了近年来PSCI核心发病机制中主要氨基酸代谢紊乱的研究进展, 包括其潜在机制、生物标志物价值及干预策略相关研究, 揭示了其在神经炎症、氧化应激、神经递质失衡等方面的关键作用。这些研究有助于深化对PSCI病理机制的理解, 也为疾病的早期诊断、精准治疗及预后评估提供了新的思路 and 工具, 具有重要的临床意义和潜在应用价值。

[关键词] 卒中后认知障碍; 氨基酸代谢; 代谢紊乱; 神经炎症; 氧化应激; 生物标志物

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)04-499-14

doi: 10.7655/NYDXBNSN251352

Mechanism and research progress of amino acid metabolic disorders in post - stroke cognitive impairment

REN Qiongdi^{1,2}, SU Kaiqi¹, ZHANG Ming^{1*}

¹Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000;

²School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

[Abstract] Post-stroke cognitive impairment (PSCI), as a common and highly disabling complication following stroke, not only severely impairs patients' quality of life but also significantly increases the risk of stroke recurrence and mortality. In the exploration of its pathogenesis, amino acid metabolic disorder has gradually been recognized as one of the key pathophysiological factors. Against this backdrop, this paper systematically reviews the research progress on major amino acid metabolic disorders in the core pathogenesis of PSCI in recent years, covering their underlying mechanisms, potential as biomarkers, and relevant interventional strategies, while highlighting their critical roles in neuroinflammation, oxidative stress, neurotransmitter imbalance, and other related aspects. These studies help deepen the understanding of the pathological mechanisms of PSCI, and also provide new insights and tools for early diagnosis, precise treatment, and prognostic evaluation of the disease, thus holding important clinical significance and potential application value.

[Key words] post-stroke cognitive impairment; amino acid metabolism; metabolic disorder; neuroinflammation; oxidative stress; biomarker

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 499-511, 519]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(82305364); 中国博士后科学基金面上项目(2025M773962); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-3-11); 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)-拔尖人才(CZ0325-14); 河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划(2024KYCX020)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhm7919@163.com(ORCID: 0009-0003-2325-1435)

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指在脑卒中事件发生后出现并持续存在的一种以认知功能损害为特征的临床综合征,确立诊断通常要求认知损害持续至卒中后3~6个月^[1]。对脑卒中后3个月患者开展全面神经心理评估发现,83%的患者至少存在1个认知领域(包括注意力、执行功能、记忆、语言、视空间能力及信息处理速度等)的障碍,50%的患者存在多领域(≥ 3 个)认知障碍^[2]。PSCI作为血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的重要亚型,凸显了卒中患者群体中认知功能障碍的高发性,也证实了对其进行早期识别与干预管理的必要性。全球目前约有5 000万人罹患痴呆症,预计到2050年患者数量将增长至当前的3倍,其中约20%的痴呆病例由血管病变直接引起^[3]。PSCI在VCI中占有较高的比例,研究表明约25%的卒中幸存者会逐渐发展为痴呆,而发展为不同程度认知障碍的比例则更高^[4]。PSCI不仅明显降低患者的生活质量,还大幅加重社会经济负担,具体表现为医疗费用增加、照料成本提升以及大量社会资源的消耗。

氨基酸作为蛋白质合成的基本原料,参与神经元结构蛋白、酶类及受体等关键分子的合成,直接影响神经细胞的生长、修复和功能维持^[5]。部分氨基酸或其衍生物在神经系统中作为神经递质发挥作用,参与神经信号的传递,例如兴奋性递质谷氨酸(glutamate, Glu)、抑制性递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)以及多巴胺、5-羟色胺等,均可调控突触传递和神经环路活动^[6]。还有部分氨基酸可通过三羧酸循环参与能量代谢,为高耗能的神经活动提供三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[7]。谷氨酰胺(glutamine, Gln)、牛磺酸等氨基酸代谢产物,还可参与氧化应激调节、渗透压平衡及细胞信号转导,影响神经元的存活和可塑性^[8]。从蛋白质合成的基础模块到神经递质前体,从能量代谢底物到细胞信号分子,氨基酸代谢通过多条精密调控的生化通路,维持神经系统的正常结构与功能。这种功能的多样性提示,氨基酸代谢异常可能与PSCI的病理过程密切相关,这正是本文探讨的核心科学问题。

1 PSCI的发病机制概述

PSCI的发病机制复杂多样,主要涉及脑损伤、炎症反应、血管因素及神经递质水平改变等方面^[9]。脑卒中引发的局部脑组织缺血、缺氧会直接导致神

经元死亡和脑组织结构损伤,尤其是海马、额叶、颞叶、丘脑等与认知功能密切相关的区域受损时,更易诱发认知功能障碍^[10]。炎症反应是PSCI发生发展的重要机制之一,脑卒中引起的缺血损伤会激活小胶质细胞和巨噬细胞,释放大量炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)- 1β 、IL-6等,这些炎症因子通过破坏血脑屏障、加剧神经元凋亡、促进氧化应激等途径,造成神经元损伤和认知功能下降^[11-12]。此外,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、Janus激酶-信号转导及转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等炎症信号通路在PSCI的病理进程中也发挥关键调控作用^[13]。血管性病变是PSCI发生的重要病理基础,脑卒中引发的血管损伤、脑血流灌注不足、血脑屏障破坏等,均可导致脑组织长期慢性缺血缺氧,进而影响神经元正常功能并损害认知能力^[14]。研究发现,卒中后胆碱能系统受损、兴奋性氨基酸毒性作用增强以及多巴胺、5-羟色胺等神经递质水平异常,均可能诱发认知功能障碍^[15-16]。除炎症、血管病变、神经递质紊乱外,反应性胶质瘢痕导致的突触重塑障碍与白质完整性破坏也参与PSCI的慢性进展^[17]。脑卒中后,缺血灶周围星形胶质细胞迅速活化、肥大并分泌大量硫酸软骨素蛋白多糖与胶原,共同形成致密的胶质瘢痕。该瘢痕一方面会阻断轴突再生与突触重建;另一方面,持续活化的反应性星形胶质细胞会释放炎症因子和兴奋性递质,维持局部兴奋毒性微环境,阻碍神经环路重塑,进而加重患者的学习记忆障碍^[18]。因此,调控胶质瘢痕形成与降解的平衡,已成为改善PSCI远期预后的潜在干预靶点^[19]。

此外,氧化应激、细胞凋亡、肠道菌群失调、遗传因素、代谢综合征、营养状况异常等,也被证实与PSCI的发生密切相关^[20]。上述机制相互作用、协同调控,共同推动PSCI的发生发展,深入解析其相互作用规律,对开发PSCI有效治疗策略至关重要。

2 氨基酸代谢紊乱与PSCI的关联机制

2.1 氨基酸代谢紊乱概述

氨基酸代谢紊乱是指先天性或后天性因素导致氨基酸在合成、分解、转运及再利用等环节出现异常的一类代谢性疾病,主要表现为合成障碍、分解受阻、转运异常、再利用障碍4种类型。综合近年来代谢组学与系统生物学的研究结果,PSCI的病理

轨迹并非若干孤立代谢事件的叠加,而是随病程推进动态演化的“阶段特异性调控网络”。该网络以氨基酸代谢为核心,通过多通路串扰整合并逐级放大不同病程阶段的代谢、免疫、神经信号扰动,最终协同驱动认知功能的持续衰退^[21-23]。脑卒中后多种病理生理因素如脑损伤、炎症、缺血缺氧、药物影响以及卒中后患者(特别是长期昏迷患者)无法正常进食等,均可能导致氨基酸代谢紊乱(图1)。在超急性期(<24 h),该调控网络由脑损伤与缺血缺氧主导:脑损伤导致神经元死亡和血脑屏障破坏,从而改变氨基酸在体内的分布和机体需求。有研究表明,严重创伤性脑损伤可通过转甲基化和转硫循环降低血浆中甲硫氨酸及其代谢产物水平^[24]。缺血缺氧即刻触发Glu大量释放,导致N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA)受体过度激活,产生兴奋毒性,同时ATP水平骤降,离子泵功能衰竭,Glu-Gln循环瞬间失衡,为后续代谢紊乱奠定病理基础^[25]。急性期(1~7 d)时,卒中后的炎症反应通过炎症细胞浸润和代谢产物

毒性干扰氨基酸代谢途径,与上述病理过程相互作用^[26]。这种代谢产物的毒性作用不仅干扰了氨基酸代谢途径,还通过氧化应激损伤血管内皮细胞,进一步加剧炎症反应。进入亚急性-慢性期(>7 d~6个月),卒中后使用的药物可能干扰代谢或产生毒性,进一步扰乱氨基酸代谢平衡,成为代谢紊乱调控的另一重要分支。在卒中后治疗中,头孢曲松等抗生素虽能通过上调Glu转运蛋白减少Glu积累,发挥神经保护作用,但也可能干扰氨基酸代谢平衡^[27]。长期使用抗生素还可能引发肠道菌群失调,进而影响部分氨基酸的代谢物水平,干扰神经递质合成,影响神经修复和卒中后康复。此外,从发病到慢性期(>6个月)卒中后患者因无法正常进食导致的营养摄入不足,也是加剧氨基酸代谢紊乱的关键因素^[28]。机体为维持基础生命活动会启动异常代偿机制,进一步扰乱氨基酸的转运效率与再利用过程,该因素与前述脑损伤、炎症、缺血缺氧等病理过程形成叠加效应,共同加重代谢紊乱程度。综上,氨基酸代谢紊乱随卒中病程呈阶段性递进,各病程主导影响因素不同,但各因素互相交织共同构成驱动认知功能持续恶化的动态调控网络。

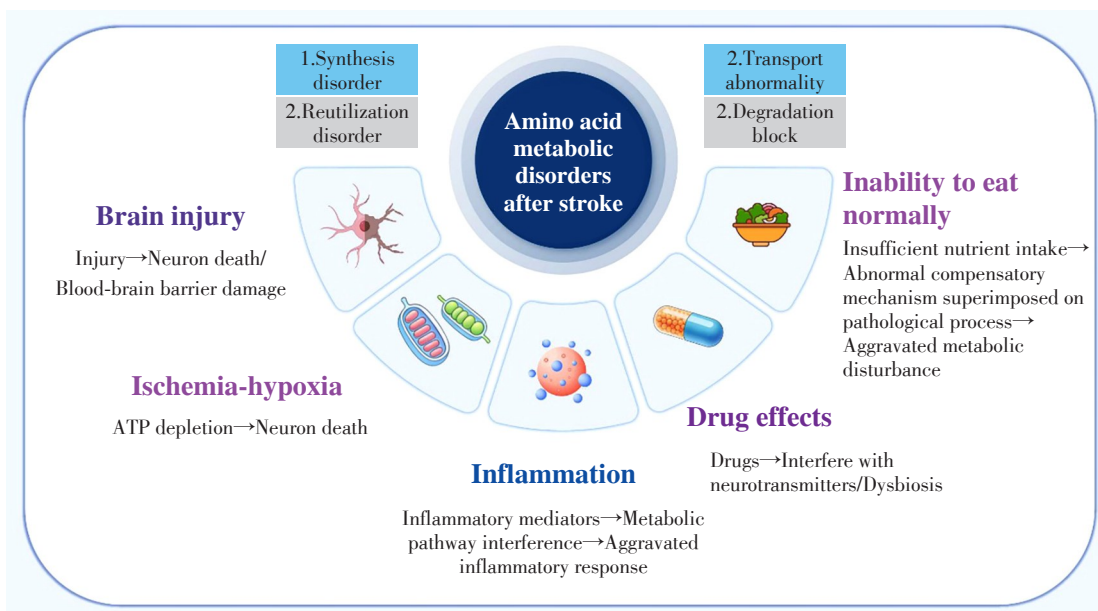


图1 脑卒中后氨基酸代谢紊乱相关机制

Figure 1 The mechanism of amino acid metabolism disorders after stroke

2.2 特定氨基酸及其代谢途径在PSCI中的作用

2.2.1 支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)的双向机制

BCAA是一类具有独特支链结构的必需氨基酸,主要包括亮氨酸(leucine, Leu)、异亮氨酸

(isoleucine, Ile)和缬氨酸(valine, Val),广泛参与肌肉合成与修复、能量供应、血糖调节和神经系统调节等生理过程。在PSCI的病理进程中,BCAA不仅是代谢产物,更是关键的信号分子,其水平异常可通过多条分子通路导致认知障碍:①竞争性转运干

扰神经递质合成,破坏突触化学传递。BCAA与芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAA)如色氨酸(tryptophan, Trp)、酪氨酸(tyrosine, Tyr)通过血脑屏障的L型氨基酸转运蛋白1(L-type amino acid transporter 1, LAT1)进行竞争性转运,BCAA水平升高会抑制Trp入脑,降低5-羟色胺合成,影响患者情绪和认知灵活性^[29];同时抑制Tyr转运,减少多巴胺、去甲肾上腺素生成,损害患者注意力与执行功能^[30],脑卒中后这种失衡会进一步加剧认知衰退。

②过度激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,导致突触蛋白稳态失调。持续高BCAA水平(尤其是Leu)会激活mTOR复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号,不仅引发核糖体蛋白S6激酶1(ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)、真核翻译起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1)介导的胰岛素抵抗与线粒体功能障碍,更扰乱了突触局部蛋白合成的精细平衡,导致突触后密度蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD-95)与突触蛋白I(synapsin I, Syn I)等关键突触蛋白表达异常,进而损害突触可塑性及认知功能^[31]。高BCAA水平常与糖尿病、肥胖等PSCI危险因素并存,通过成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)信号抑制和氧化应激,加重脑血管损伤与神经炎症^[32]。这种分子层面的紊乱直接抑制了长时程增强的诱导与维持,造成突触结构损伤和功能连接中断。

③引起线粒体功能障碍与氧化应激,导致突触能量衰竭。BCAA代谢障碍会减少乙酰辅酶A与琥珀酰辅酶A的生成,抑制三羧酸循环,加剧卒中后缺血半暗带区的能量危机^[33]。突触传递对ATP高度依赖,能量短缺直接损害突触囊泡循环和Glu回收功能,导致兴奋性毒性积累。同时,蓄积的BCAA诱发线粒体活性氧爆发,引起脂质过氧化和DNA损伤^[34],激活细胞凋亡级联反应,加速神经元丢失。在胰岛素抵抗模型中,BCAA代谢酶抑制剂进一步降低了线粒体峰值功能,提示BCAA可直接损害脑细胞能量代谢^[35]。

④激活“肠-肝-脑”轴介导的神经炎症,通过分子信号损伤突触结构^[36]。肠道菌群可通过孔蛋白A(porin A, PorA)基因产物等独立代谢通路,将BCAA转化为异丁酸、异戊酸等支链短链脂肪酸(branched short-chain fatty acid, BSCFA),维持结肠上皮能量稳态^[37]。PSCI状态下,菌群失调导致BSCFA生成减少,影响上皮细胞能量供应,加剧肠屏障损

伤。同时,宿主肝脏支链氨基转移酶/支链 α -酮酸脱氢酶通路因炎症应激失调,BCAA分解受阻,致其血液浓度升高^[38]。蓄积的BCAA通过LAT1转运体与AAA竞争入脑,其代谢中间产物如 α -酮异己酸会激活小胶质细胞释放IL-6、TNF- α ,诱发神经炎症^[39]。这些炎症因子不仅直接产生神经毒性,还通过抑制脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)信号通路,削弱神经元存活和突触形成能力;同时,炎症微环境可激活补体C1q、C3等补体成分,介导病理性的突触修剪,导致树突棘密度降低和神经环路连接中断。这种从外周代谢紊乱到中枢突触清除的共同作用,是PSCI患者认知损伤的重要机制。

综上,BCAA在PSCI中表现出典型的双向效应:生理状态下可维持神经稳态,病理蓄积时则通过上述代谢紊乱、分子靶点异常、细胞功能受损到认知损伤的完整链条加剧病情。当BCAA分解代谢受阻时,其蓄积通过mTOR过度激活和线粒体损伤促进神经元死亡,该机制与肌少症中的肌肉萎缩机制类似^[40]。这一双向机制提示,临床需精准调控BCAA水平,以实现最佳的治疗效果。目前,针对PSCI的BCAA专项临床试验尚未广泛开展,但其在能量代谢、抗炎和肠道菌群调节方面的作用已在基础研究中得到验证。临床应用BCAA时,需要警惕其代谢背景依赖性风险,因为不同的代谢状态可能影响其疗效与安全性。现有临床证据表明,糖尿病、肝硬化等代谢背景可能通过影响BCAA分解酶活性或血小板功能,显著改变BCAA疗效和安全性。未来需设计多中心、代谢状态分层的随机对照试验,并结合代谢组学和肠道菌群分析,以精准评估BCAA在PSCI治疗中的潜在价值。

2.2.2 芳香族氨基酸的代谢失衡

苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)、Tyr和Trp作为关键AAA,其代谢失衡通过两条关键通路损害认知功能:一是Phe-Tyr代谢紊乱与多巴胺能系统损伤,二是Trp-犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)通路失衡诱发神经炎症和神经退行性变。Phe经苯丙氨酸羟化酶转化为Tyr,后者经酪氨酸羟化酶生成左旋多巴,最终合成多巴胺和去甲肾上腺素。Phe在体内蓄积会竞争性抑制酪氨酸羟化酶,减少多巴胺和去甲肾上腺素的合成,削弱前额叶皮层的功能,导致患者执行功能下降和工作记忆受损^[41]。此外,Phe代谢过程中产生的氧化应激会加速黑质-纹状体通路的退

化, 引发类似帕金森病的认知症状, 如信息处理速度减慢^[42]。对于 Trp-Kyn 通路失衡, 炎症反应会激活吲哚胺 2, 3-双加氧酶 1 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO1) 和色氨酸 2, 3-双加氧酶 2 (tryptophan 2, 3-dioxygenase 2, TDO2), 使 Trp 代谢偏向神经毒性方向, 导致喹啉酸显著增加, 诱发 NMDA 受体介导的兴奋性毒性、线粒体损伤及神经炎症, 加速海马区神经退行性变^[43]。Phe/Tyr 比值和 Kyn/Trp 比值作为动态标志物组合, 在 PSCI 风险分层和干预靶点追踪中具有潜在应用价值^[44-45]。目前, 针对该通路的个性化治疗研究主要集中在识别潜在生物标志物, 如高 IDO1 表达、低 TDO2 表达和浸润淋巴细胞的存在等, 以最大化增强 IDO1 抑制剂调节抗肿瘤免疫应答的能力。尽管现有临床研究主要聚焦于肿瘤治疗, 但其研究理念可为 PSCI 的个性化治疗提供参考。未来针对 PSCI 的临床研究应重点关注以下方向: IDO1 和 TDO2 的双重抑制、个性化治疗方案的制定、与免疫检查点抑制剂的联合应用、新型抑制剂的开发、代谢生物标志物的动态监测以及多靶点药物的研发。

2.2.3 Glu-Gln 循环

Glu 和 Gln 在大脑中通过 Glu-Gln 循环形成紧密的关联, 该循环是神经元与星形胶质细胞之间的关键代谢调控机制, 不仅能维持突触间隙中 Glu 的低水平以防止兴奋性毒性, 还与神经递质合成、细胞能量代谢及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等抗氧化物质的合成密切相关^[46]。在卒中急性期, 脑组织能量衰竭会导致电压依赖型钙离子 (Ca^{2+}) 通道持续开放, 大量 Glu 不受控释放; 同时兴奋性氨基酸转运体失活, 导致突触间隙 Glu 清除障碍, 触发以 NMDA 和 AMPA 受体过度激活为核心的兴奋性毒性, 迅速造成海马、皮层等认知关键区神经元急性损伤与死亡^[47]。与此同时, 星形胶质细胞 Gln 合成酶活性因能量匮乏和后续炎症反应受到显著抑制, 破坏了其将摄取的 Glu 转化为安全前体 Gln 的能力, 可能加剧胞外 Glu 累积和自身的代谢压力^[48]。在卒中慢性期, Glu-Gln 循环的功能障碍呈持续性表现, 主要为星形胶质细胞 Gln 合成酶表达与活性下降、反应性胶质增生及 Glu 转运体表达下调, 其直接后果是: ①突触间隙 Glu 清除受限, 导致局部 Glu 稳态持续失衡, 兴奋性毒性风险增加; ②神经元 Glu 递质池因 Gln 前体供应不足而枯竭, 削弱突触可塑性 with 认知恢复能力; ③氨解毒能力下降, 高氨血症进一步诱发星形胶质细胞炎症因子释放, 形成慢性神经炎

症; ④神经元-胶质细胞代谢偶联破坏, 脑内微环境不利于神经修复和网络重组。上述级联反应共同驱动了 PSCI 的慢性进展。因此, 理解并干预 Glu-Gln 循环、拮抗兴奋性毒性是预防和治疗 PSCI 的重要潜在策略。

目前, 干预 Glu-Gln 循环与拮抗兴奋性毒性已从机制研究走向临床应用: 美金刚等 NMDA 受体拮抗剂已被临床指南常规用于 PSCI 治疗; 经颅磁刺激、高压氧、针灸等非药物手段已在卒中康复中心推广应用; Glu 转运蛋白 1 增强剂、AMPA 受体拮抗剂等药物仍处于转化医学研究早期, 但为 PSCI 的精准预防与治疗提供了明确方向。

2.2.4 精氨酸 (L-arginine, Arg) 两大核心代谢通路

Arg 代谢通路在 PSCI 中发挥多面且关键的调控作用, 其两大核心分支: 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成途径和精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 通路的失衡影响着卒中后的血管功能、神经元存活、炎症反应和神经修复过程。Arg 通常可由尿素循环等途径在体内合成, 但在应激、创伤、卒中、衰老等生理病理状态下, 机体对 Arg 的需求会急剧增加, 需外源补充以维持代谢平衡^[49]。Arg 代谢通路的动态失衡构成一条贯穿急性至慢性期的“血管-神经-炎症”轴: 神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 过度激活, 会产生大量 NO 与过氧亚硝基阴离子 (peroxynitrite anion, ONOO⁻), 触发神经毒性、血脑屏障破坏和线粒体损伤, 而内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 功能障碍则会削弱血管保护与抗炎作用; 与此同时, 炎症诱导的 Arg1 高表达会竞争性耗竭体内 Arg, 既加剧一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 解偶联, 又通过多胺代谢产物双向调控免疫表型和组织重塑^[50]。由底物竞争引发的持续性氧化-硝化应激、血管功能障碍与神经修复受阻, 使 Arg 代谢通路成为 PSCI 干预的关键节点。目前直接针对 PSCI 的 Arg 代谢通路专项临床研究较少, 但相关领域的研究成果为未来 PSCI 的治疗提供了重要的参考和方向。时空特异性地调节 NOS 亚型活性、抑制 Arg1 或合理补充 Arg、干预多胺代谢通路等策略, 有望重塑神经血管单元的代谢稳态, 促进患者认知功能恢复。

2.2.5 含硫氨基酸的多阶段代谢

含硫氨基酸代谢紊乱构成 PSCI 的核心病理基础之一, 其作用机制涉及氧化应激失衡与表观遗传

调控的双重打击。甲硫氨酸(methionine, Met)通过代谢转化为同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy), Hcy可进一步转化为半胱氨酸(cysteine, Cys),并最终生成具有抗氧化和神经保护作用的GSH和硫化氢,而Hcy在体内的蓄积则会加剧炎症反应和氧化应激,损害血管正常功能^[51]。上述代谢过程相互关联,通过破坏突触蛋白稳态、阻碍神经环路重构及干扰表观遗传修饰等机制,共同影响卒中后的认知功能。

含硫氨基酸代谢通路在PSCI中呈现“Met循环-Hcy-GSH”三位一体的整合调控作用。首先,表观遗传调控异常影响关键突触基因表达。Met在甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)作用下生成甲基供体S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM), SAM是体内最重要的甲基供体,参与DNA、RNA和蛋白质的甲基化修饰;而甲基化抑制剂S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)是SAM释放甲基后的产物,会抑制甲基转移酶的活性。SAM与SAH的比值决定全脑甲基化能力及表观遗传稳态^[52]。该比值失衡会导致BDNF、瑞林蛋白等突触可塑性相关基因发生表观遗传沉默,抑制神经元修复和突触形成所需蛋白的转录,从基因层面阻碍认知功能的恢复。SAH在SAH水解酶作用下可逆地水解为Hcy和腺苷,此反应平衡倾向于SAH合成,因此需要及时清除Hcy以维持机体正常的甲基化能力。其次,GSH耗竭直接破坏突触结构与功能。Hcy作为该通路的枢纽代谢物,其蓄积既直接损伤血管内皮、诱发氧化应激,又通过抑制转硫通路削弱GSH合成^[53]。GSH作为终末抗氧化屏障,其耗竭会放大神经元的氧化损伤,阻碍突触重塑^[54]。此外,锌、硒等微量元素可通过调控含硫氨基酸代谢通路中的关键靶点,发挥神经保护作用^[55-56]。锌离子作为MAT的关键变构激活剂,通过直接结合酶蛋白活性中心增强其催化活性,促进Met生成SAM,加速SAH水解以维持甲基化稳态;同时,锌还通过调节胱硫醚 β 合成酶(cystathionine β -synthase, CBS)、胱硫醚 γ 裂解酶(cystathionine γ -lyase, CSE)基因表达或酶蛋白构象,协助调控酶活性,促进Hcy向Cys转化,并增强谷胱甘肽还原酶活性提升GSH水平,从而保护突触蛋白免受氧化损伤^[57]。硒通过介导Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)半胱氨酸残基的氧化修饰,或激活p62-Keap1自噬通路,促进核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)与Keap1解偶联并发生核转

位。入核后的Nrf2与抗氧化反应元件特异性结合,启动CBS、CSE及谷胱甘肽过氧化物酶等下游靶基因的转录程序,增强转硫通路活性,促进Hcy代谢与GSH从头合成,最终减轻氧化损伤,为突触重塑和神经环路重构提供了有利的脑内微环境^[58]。

在病理进程上,卒中前高Hcy血症和低GSH储备降低了神经环路的可塑性阈值,构成认知易感性;卒中急性期氧化爆发迅速消耗GSH,SAH累积抑制甲基化,进一步加剧早期脑损伤;卒中慢性期持续高Hcy血症与GSH再合成障碍会相互强化,驱动血管病变、慢性炎症和神经元修复失败,最终形成认知功能进行性下降的恶性循环^[59-60]。基于上述机制,针对含硫氨基酸代谢通路的干预策略应聚焦降Hcy、升GSH双靶点,并整合锌、硒调控作用:通过补充B族维生素、调整生活方式降低Hcy水平;以N-乙酰半胱氨酸、富Cys蛋白及Nrf2激活剂提升GSH水平;补充锌、硒激活MAT、SAH水解酶、谷胱甘肽过氧化物酶等靶点强化代谢稳态。同时辅以甲基供体补充及血管危险因素综合管理,实现PSCI的一级预防、急性期神经保护及慢性期功能修复,达成从分子靶点修复到神经网络功能恢复的多阶段精准干预。

2.3 不同氨基酸代谢通路的联动效应

不同氨基酸代谢通路之间并非孤立运行,而是相互影响、紧密联动,构成复杂的代谢调控网络。其中以BCAA与Arg代谢通路的交互最为显著。研究表明,卒中后BCAA在体内蓄积,不仅直接参与神经毒性反应,还可能通过抑制eNOS的活性,进一步降低NO的生物利用度^[61]。尽管BCAA抑制eNOS活性的具体分子机制尚未阐明,但有研究提示其可能通过加剧代谢应激,间接影响二甲基精氨酸二甲胺水解酶(dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH)的功能,进而引起eNOS活性的下调。已知eNOS活性受其内源性抑制剂非对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)的负向调控^[62],而卒中后体内ADMA水平会显著升高^[63],这一变化与BCAA的作用共同导致NO生物利用度下降,直接影响以Arg为底物的NO生成通路,引起脑血管舒张功能障碍、脑血流灌注不足及微循环损伤,进而与BCAA的神经毒性协同作用,加剧缺血半暗带区的神经损伤与认知功能恶化。另一方面,兴奋性/抑制性神经递质系统与甲基化代谢循环之间也存在深刻的交互作用。卒中后,Glu-Gln循环的紊乱导致细胞外Glu过度积聚,产生兴奋性毒性,同时Gln的合

成与转运受阻^[64]。值得注意的是, Gln 是合成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)的关键前体。 α -KG 不仅是三羧酸循环的重要中间产物, 还是依赖 α -KG 的双加氧酶如表观遗传修饰酶的必需辅因子^[65]。因此, Glu-Gln 循环的紊乱理论上可能通过限制 α -KG 的生成, 潜在影响三羧酸循环的通量和一碳单位代谢的效率, 进而可能干扰 Met 循环中 SAM 的生成与 SAH 的清除, 最终降低大脑整体的甲基化供体水平, 影响磷脂、神经递质和髓鞘的合成与修复^[66]。这种跨通路的级联效应, 将神经兴奋毒性、能量代谢障碍与表观遗传修饰异常紧密串联, 共同构成了驱动 PSCI 发生发展的核心病理网络, 但其确切的分子机制和代谢变化仍需进一步研究证实。

2.4 中医药通过调节氨基酸代谢干预 PSCI 的潜在机制

在中医药领域, 已有多种经典复方及活性单体被证实可通过调节氨基酸代谢紊乱, 针对 PSCI 的关键病理环节发挥改善认知功能的作用。经典益气活血方剂补阳还五汤不仅被广泛用于缺血性卒中恢复期的治疗, 在改善 PSCI 患者简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分及延迟记忆能力方面, 也显示出良好的临床疗效^[67]。在分子机制上, 补阳还五汤能下调脑脊液中兴奋性氨基酸水平, 同时上调抑制性氨基酸水平, 缓解兴奋性毒性对突触结构的破坏, 为突触可塑性的维持提供代谢基础^[68]。除复方外, 多种中药活性单体也显示出对 PSCI 特异性认知域的保护作用: 人参皂苷 Rg3 可特异性拮抗 Hcy 诱导的海马兴奋性毒性, 通过抑制 Hcy 对 NMDA 受体的过度激活及下游半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase-3, caspase-3)介导的神经元凋亡, 保护海马神经元完整性, 从而改善卒中后的海马依赖性记忆功能障碍^[69]; 黄芪甲苷则通过激活 MAPK/ERK 信号通路, 拮抗 Glu 诱导的肾上腺嗜铬细胞瘤细胞神经毒性, 保护突触后致密结构并防止突触丢失, 这对于缓解卒中后学习与执行功能衰退至关重要^[70]。此外, 川芎嗪等单体能够改善高 Hcy 导致的血管内皮功能障碍与微炎症, 优化脑灌注与脑内微环境, 从而延缓血管性痴呆及 PSCI 的病理演变^[71]。上述研究证据表明, 中医药在以 Hcy、Glu 为核心的氨基酸代谢网络调控中, 不仅能保护神经元, 还可通过改善突触可塑性与脑网络连接发挥作用, 为 PSCI 的代谢干预提供了重要候选方药与

分子先导物。

3 氨基酸作为 PSCI 生物标志物的相关研究

3.1 血液氨基酸水平变化

反映氨基酸代谢紊乱的相关指标作为 PSCI 的生物标志物, 其血清或血浆水平变化具有显著的时间动态性和病理机制关联性。现有研究显示, Hcy 在卒中急慢性期持续升高, 是 PSCI 独立危险因素。一项荟萃分析发现, 缺血性卒中患者的 Hcy 水平显著升高, 且与大动脉粥样硬化、小动脉闭塞等卒中亚型的发病风险相关^[72]。另一项针对中国人群的临床研究, 进一步证实了卒中急、慢性期持续性高 Hcy 水平与 PSCI 风险增加的关联性^[73]。Glu 在急性期显著升高, 其机制为兴奋性毒性导致的神经元 Ca^{2+} 超载, 以及星形胶质细胞中 Glu 转运体兴奋性氨基酸转运体 2 功能障碍^[47]。临床数据表明, 强化康复干预可改善 PSCI 患者的认知功能, 其作用机制可能与降低血清 Glu 水平相关^[74]。一项针对急性缺血性卒中患者的研究显示, 患者血浆 Glu 水平在卒中后 4~6 h 内开始显著升高, 达到峰值后在 48~72 h 内逐渐回落^[75]。Gln 作为重要的代谢中间体, 其在卒中急性期显著降低与机体高代谢消耗、营养摄入不足及炎症反应相关, 可导致营养不良、感染风险增加及神经修复延迟^[76-77]。而在恢复期, 通过外源性补充可快速提升其体内水平, 改善患者营养状态, 缩短感染病程, 并促进神经功能恢复。一项基于大鼠中动脉阻塞造模大鼠的脑脊液代谢组学研究发现, 大鼠脑脊液中 Gln 水平在卒中急性期显著降低。这一结果与血液中 Gln 的变化趋势一致, 进一步证实了 Gln 在卒中急性期的代谢特征^[78]。目前关于 BCAA 与卒中的研究仍相对有限, 现有证据尚未明确两者间的具体关联, 仍有诸多问题亟待探索。研究表明, 缺血性中风患者和缺血再灌注大鼠模型中均存在显著的 BCAA 蓄积, 且该现象与肠道菌群失调密切相关^[79]。一项临床研究发现, BCAA 补充剂对卒中相关肌少症具有积极作用。在中风后康复期补充 BCAA 可以显著改善肌肉质量指数和功能状态(包括日常活动能力、平衡和步行能力)^[80]。如何实现 BCAA 对肌肉代谢与认知功能的协同改善, 仍需更多临床试验和机制研究予以证实。卒中急性期因 Arg1 释放及内源性 NOS 抑制剂水平升高, 导致体内 Arg 严重耗竭, 但临床需避免过度补充 Arg, 以防止 NO 过度生成引发神经毒性。此阶段的干预重点为维持 Arg 的最低生理需求, 避免进一步的氧

化应激和炎症反应。在恢复期,可以考虑外源性补充 Arg,以促进神经功能的修复,改善患者的长期预后。大量证据表明补充 Arg 的剂量和时间窗需要根据患者的具体情况个体化调整,以避免潜在的不良反应^[81]。未来的研究需进一步探索上述靶点的作用机制,并开发更高效的个体化治疗方案。

3.2 脑脊液、尿液及其他体液检测

在生物标志物研究中,体液氨基酸代谢分析对揭示中枢神经系统病理机制和实现早期干预具有重要意义。脑脊液氨基酸分析可作为探索 PSCI 中枢代谢机制的高灵敏度工具,通过直接检测脑脊液中 Glu、喹啉酸及 Hcy 水平,能够精准揭示 PSCI 的核心病理机制(包括兴奋性毒性、神经炎症和表观遗传紊乱),但该检测的诊断价值仍需大样本、多中心临床研究验证。尽管衍生化液相色谱-串联质谱技术和多组学整合模型可提升检测精度,但腰椎穿刺的侵入性操作存在诸多禁忌证风险,且难以实现动态监测,限制了临床推广应用^[5,82]。因此,非侵入性体液检测凭借技术创新展现出良好的应用潜力。尿液代谢组学能通过液相色谱-质谱技术捕捉疾病早期的代谢特征,为认知下降的早期筛查和长期监测提供非侵入性手段^[83]。该技术可通过分析尿液中的氨基酸及其比值等,识别与神经退行性疾病相关的代谢紊乱,在临床症状出现前提供预警信号。利用唾液 D-氨基酸纳米酶传感器,可在 5 min 内快速检测唾液中的 D-氨基酸,特异性高达 96.3%,可用于神经炎症的动态监测^[84]。基于创新材料的可穿戴非侵入式电化学汗液传感器,已实现对汗液中乳酸和葡萄糖水平的连续监测,该传感器结合人工智能算法提升了监测的准确性和效率,为汗液中氨基酸的检测提供了强大的技术开发基础^[85]。但目前非侵入性体液检测仍存在明显不足:尿液中神经源性物质的浓度仅为脑脊液的 1/1 000,导致检测灵敏度显著降低;唾液中的标志物水平易受到口腔菌群的干扰,增加了检测的复杂性和结果的不稳定性。

3.3 多组学整合分析

为克服单一组学的局限性,多组学整合分析已成为未来 PSCI 生物标志物研究的核心方向,其关键在于构建从基因到表型、从静态到动态的多维关联网络,具体可采取以下 3 项整合策略。一是代谢组学与基因组学整合,该策略通过液质鉴定 PSCI 患者尿液差异氨基酸,分析其代谢通路关键酶的基因多态性。例如通过回归模型关联基因型、尿液 Hcy 水平与认知评分,揭示遗传代谢对 PSCI 发生发展的协

同作用^[86]。二是蛋白组与转录组整合,重点聚焦于 CBS、CSE 等关键酶的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)表达与其对应蛋白丰度之间的非线性关系。虽然“转录上调而蛋白下调”并非在所有生物学过程中普遍存在,但在 PSCI 复杂的病理微环境特别是高 Hcy 血症引发的氧化应激下,这种“基因型-表型”解偶联现象具有极高的病理特征性和研究价值。在神经退行性病变研究中,机体虽可能通过代偿机制上调转硫通路关键酶的 mRNA 水平以对抗损伤,但毒性环境下的异常翻译后修饰或蛋白酶体降解常导致功能性酶蛋白的显著耗竭^[87]。因此,将这一特异性矛盾作为整合分析的关键切入点,比单纯的一致性分析更能揭示疾病的本质。该策略能有效捕捉 CBS、CSE 在翻译后水平的修饰异常或降解加速,解释为何单纯基于转录组的数据无法预测代谢物的实际变化,从而精准锁定导致 PSCI 氧化还原稳态崩溃的蛋白稳态失衡这一真实驱动因素。三是前沿的多组学与影像基因组学的整合,构建代谢物、脑结构到认知行为的多维映射网络。将筛选出的关键氨基酸代谢特征如血浆 Hcy、GSH 水平及关键靶点表达与多模态脑影像(基于扩散张量成像的白质纤维束完整性、基于功能磁共振成像的脑网络连接度等)及特定认知域评分进行深度融合分析。例如有研究通过多模态影像与代谢表型关联分析验证,PSCI 患者的高 Hcy 水平不仅在分子层面对应转硫通路的受阻,更在宏观影像上与额叶-皮层下环路白质高信号负荷增加、海马体积缩小显著相关^[88]。这一策略能将微观的“代谢紊乱”与宏观的“脑网络损伤”建立统计学因果链,实现从分子机制到临床表型的精准映射^[89],为基于纠正氨基酸代谢异常的 PSCI 精准干预提供客观依据。

最终,可通过构建多模态预测模型,整合基因组、代谢组、影像学及临床数据,利用随机森林、支持向量机或梯度提升决策树等机器学习算法,构建 PSCI 风险预测或病理分型模型^[90],推动 PSCI 早期预警、精准分型和个体化治疗的临床实现。

4 总结与展望

近些年的研究证实,氨基酸代谢紊乱作为 PSCI 发生发展的重要病理机制,可通过神经毒性、氧化应激、神经递质失衡、线粒体功能障碍等多种途径参与神经元损伤与神经网络破坏。文章系统梳理了 PSCI 相关重要的氨基酸代谢通路、作用机制及干预研究现状(表 1),但目前该领域仍存在诸多科学

表1 特定氨基酸代谢通路在PSCI中的作用机制与干预策略

Table 1 Mechanisms and intervention strategies of specific amino acid metabolic pathways in PSCI

Amino acid category	Core metabolic pathways/mechanisms	PSCI-related effects(injury/protection)	Intervention strategies
BCAA (Leu, Ile, Val)	① Competes LAT1 transporter (with AAA); ② Activates the mTOR signaling pathway; ③ Impairs mitochondrial function; ④ Disrupts the gut microbiota-liver-brain axis	Dual effects: ① Maintains neuronal and glial cell function and cognitive function at physiological levels; ② Pathological accumulation inhibits neurotransmitter synthesis, causes mitochondrial damage, neuroinflammation, and cognitive decline	Regulate BCAA levels (avoid accumulation); Combine with metabolic status-based interventions
AAA (Phe, Tyr, Trp)	① Phe - Tyr metabolic disorder and damage to the dopamine energy system; ② Trp-Kyn pathway imbalance, neuroinflammation, and neurodegeneration	Metabolic imbalance: ① Damage the dopamine energy system leads to impaired executive function and working memory; ② Neuroinflammation + NMDA excitotoxicity leads to hippocampal degeneration	Dual inhibition of IDO1/TDO2; Personalized therapy; Combined application of immune checkpoint inhibitors; Monitoring of metabolic biomarkers
Glu, Gln	Neuron-astrocyte glutamine-glutamate cycle (Glu uptake→Gln synthesis→Glu regeneration)	Cycle disruption: ① Acute phase: Glu excitotoxicity→neuronal acute death; ② Chronic phase: Decreased synaptic plasticity, chronic neuroinflammation→cognitive progressive damage	NMDA antagonists (e.g., memantine); Transcranial magnetic stimulation/high - pressure oxygen/acupuncture; Glu transporter 1 enhancers, AMPA antagonists, etc.
Arg	① NO synthesis pathway (nNOS/iNOS/eNOS); ② Arg1 pathway	Pathway imbalance: Oxidative-nitrosative stress, blood-brain barrier disruption, vascular dysfunction, and impaired neural repair → cognitive damage	Spatiotemporally regulate NOS subtype activity; Inhibit Arg1; Supplement Arg; Intervene in polyamine pathways, etc.
Met, Hcy, Cys	Met cycle→SAH hydrolysis→Hcy metabolism→GSH synthesis pathway	Metabolic disorder: Multi-stage damage (pre-stroke vulnerability→acute phase damage→chronic phase vicious cycle)→cognitive decline	Reduce Hcy (B vitamins + lifestyle interventions); Increase GSH (N-acetylcysteine, Nrf2 activators); Zinc and selenium supplementation; Supplement methyl donors, etc.

问题亟待解决。文章在总结当前研究局限性的基础上,从机制探索、技术创新和临床转化3个维度提出未来发展方向,为PSCI的精准干预提供新的思路。当前研究的局限性主要体现在3方面:首先,机制研究碎片化,现有研究多聚焦于单一氨基酸或单一代谢通路,忽略了氨基酸与微量元素、肠道菌群之间的交互作用,缺乏对整体代谢调控网络的系统性解析;同时,对卒中从急性期到慢性期的氨基酸代谢演变规律尚未明确,且对不同细胞类型在代谢紊乱中的特异性作用机制缺乏清晰认识。其次,研究方法层面存在明显局限。研究人群的异质性控制不足,不同研究中患者的卒中类型、病程阶段、基

础疾病等关键变量缺乏统一标准,影响研究结果的可比性;技术平台相对单一,多数研究依赖传统的血液或脑脊液代谢组学检测,对脑区特异性代谢分析等精准技术的应用较少;尚未广泛开展单细胞水平的代谢解析,难以揭示细胞亚群层面的代谢差异及其与认知障碍的关联;多组学数据的整合程度不足,未能将代谢组学与基因组学、转录组学等其他组学信息深度融合,限制了对PSCI代谢调控网络的系统认知。最后,临床转化效果有限。已探索的诊断标志物在敏感性和特异性上仍有欠缺,受样本量、检测方法等因素影响,其临床应用的稳定性和可靠性有待进一步验证;针对代谢紊乱的干预策略

较为单一,现有研究多聚焦于单一氨基酸补充或单一代谢通路调节,缺乏基于个体代谢特征的综合干预方案,导致临床转化效果不佳。

展望未来,该领域研究的核心目标是通过深入解析氨基酸代谢紊乱的动态网络和细胞间互作机制,推动PSCI的早期分型诊断与个体化代谢干预,为临床治疗提供更精准的依据和策略。在机制研究层面,需开展多层次、系统性探索,既要整合跨通路的代谢调控网络,解析氨基酸与微量元素、肠道菌群的交互作用,又要开展单细胞水平的时空动态监测,明确不同细胞类型在代谢紊乱中的特异性作用。在技术创新层面,需着力突破现有技术瓶颈,重点发展多组学整合分析平台、人源化菌群模型及无创代谢成像技术,为机制研究和临床转化提供强有力的技术支撑。在临床转化层面,需构建多模态预警体系,将代谢标志物、影像学标志物与遗传标志物有机结合,实现PSCI的早期精准筛查;同时开发时序性干预策略,例如在急性期靶向调控代谢酶活性,在慢性期重点调节菌群代谢轴功能,并建立基于代谢亚型的精准营养与药物协同干预方案。通过上述研究与探索,有望实现从碎片化研究向系统化个体治疗的跨越,为PSCI的临床诊疗提供新的方向。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

任琼迪负责文献检索与综述撰写。张铭负责文章框架设计和审阅。苏凯奇负责综述的校对。

Author's Contributions:

REN Qiongdì was responsible for literature retrieval and writing the review. ZHANG Ming was responsible for the framework and review of the article. SU Kaiqi was responsible for the proofreading of the review.

[参考文献]

- [1] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1252-1271
- [2] JOKINEN H, MELKAS S, YLIKOSKI R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery [J]. *Euro J Neurol*, 2015, 22(9): 1288-1294
- [3] MOK V C T, CAI Y, MARKUS H S. Vascular cognitive impairment and dementia: mechanisms, treatment, and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8): 838-856
- [4] KALARIA R N, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2016, 1862(5): 915-925
- [5] CHANDEL N S. Amino acid metabolism [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(4): a040584
- [6] DALANGIN R, KIM A, CAMPBELL R E. The role of amino acids in neurotransmission and fluorescent tools for their detection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6197
- [7] PASSLICK S, ULLAH G, HENNEBERGER C. Bidirectional dysregulation of synaptic glutamate signaling after transient metabolic failure [J]. *Elife*, 2024, 13: e98834
- [8] PRENTICE H, MODI J P, WU J Y. Mechanisms of neuronal protection against excitotoxicity, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction in stroke and neurodegenerative diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 964518
- [9] LU Q Y, YU A Q, PU J C, et al. Post-stroke cognitive impairment: exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1375973
- [10] ZHANG J, TANG H, ZUO L J, et al. Altered effective connectivity within brain lesioned regions and cognitive impairment after stroke [J]. *Cogn Neurodyn*, 2025, 19(1): 36
- [11] RAJAN W D, WOJTAS B, GIELNIEWSKI B, et al. Dissecting functional phenotypes of microglia and macrophages in the rat brain after transient cerebral ischemia [J]. *Glia*, 2019, 67(2): 232-245
- [12] JI C L, SHENG L, HAN K J, et al. Microglial intervention in ischemic stroke: roles and intervention strategies [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(2): 443-454
- [13] ZENG T X, LIU J, ZHANG W J, et al. Update on the mechanism of microglia involvement in post-stroke cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1366710
- [14] KALARIA R N, AKINYEMI R O, PADDICK S M, et al. Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health [J]. *Expert Rev Neurother*, 2024, 24(1): 25-44
- [15] BERLOT R, KORITNIK B, PIRTOŠEK Z, et al. Preserved cholinergic forebrain integrity reduces structural connectome vulnerability in mild cognitive impairment [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 425: 117443
- [16] KOCH P J, FREY B M, BACKHAUS W, et al. Neurotransmitter-informed connectivity maps and their application for outcome inference after stroke [J]. *Brain*, 2025, 148

- (11): 3935-3945
- [17] 尚容正, 景永帅, 张丹参. 缺血性脑卒中星形胶质细胞形成胶质瘢痕的作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 498
SHANG R Z, JING Y S, ZHANG D S. Mechanisms underlying astrocyte-mediated glial scar formation in ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2023, 37(7): 498
- [18] LENG K, ROSE I V L, KIM H, et al. CRISPRi screens in human iPSC-derived astrocytes elucidate regulators of distinct inflammatory reactive states [J]. Nat Neurosci, 2022, 25(11): 1528-1542
- [19] 肖雨倩, 白艳杰, 王 岩, 等. 星形胶质细胞外囊泡在卒中后认知障碍中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(20): 2551-2556
XIAO Y Q, BAI Y J, WANG Y, et al. Research progress of astrocyte-derived extracellular vesicles in post-stroke cognitive impairment [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(20): 2551-2556
- [20] LI H Q, KE X H, FENG B Y, et al. Research progress on the mechanism and markers of metabolic disorders in the occurrence and development of cognitive dysfunction after ischemic stroke [J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1500650
- [21] 王之枫, 杨 娇, 郗域江, 等. 非靶向代谢组学分析影响轻中度脑卒中后认知功能障碍的生物标记物[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(24): 5116-5126
WANG Z F, YANG J, XI Y J, et al. Biomarker screening for mild to moderate post-stroke cognitive impairment using untargeted metabolomics analysis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29(24): 5116-5126
- [22] WANG Y C, GE M Y, WANG J L, et al. Metabolic reprogramming in ischemic stroke: when glycolytic overdrive meets lipid storm[J]. Cell Death Dis, 2025, 16: 788
- [23] SIDOROV E V, SMITH K, XU C, et al. Corroborated evidence on change of metabolome after ischemic stroke due to large vessel occlusion[J]. Metabolomics, 2025, 21(2): 41
- [24] DASH P K, HERGENROEDER G W, JETER C B, et al. Traumatic brain injury alters methionine metabolism: implications for pathophysiology[J]. Front Syst Neurosci, 2016, 10: 36
- [25] BELOV KIRDAJOVA D, KRISKA J, TURECKOVA J, et al. Ischemia-triggered glutamate excitotoxicity from the perspective of glial cells[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 51
- [26] ZHAO S, ZHOU L, WANG Q, et al. Elevated branched-chain amino acid promotes atherosclerosis progression by enhancing mitochondrial - to - nuclear H₂O₂ - disulfide HMGB1 in macrophages [J]. Redox Biol, 2023, 62: 102696
- [27] ROTHSTEIN J D, PATEL S, REGAN M R, et al. β -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression [J]. Nature, 2005, 433(7021): 73-77
- [28] DZIEWAS R, MICHOU E, TRAPL - GRUNDSCHOBBER M, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(3): LXXXIX-CXV
- [29] SHAO Y P, FU Z F, WANG Y F, et al. A metabolome atlas of mouse brain on the global metabolic signature dynamics following short-term fasting [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 334
- [30] COPPOLA A, WENNER B R, ILKAYEVA O, et al. Branched-chain amino acids alter neurobehavioral function in rats [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304(4): E405-E413
- [31] CUOMO P L, CAPPARELLI R, IANNELLI A, et al. Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4325
- [32] LU J, GU Y Y, LIU H K, et al. Daily branched-chain amino acid intake and risks of obesity and insulin resistance in children: a cross-sectional study [J]. Obesity, 2020, 28(7): 1310-1316
- [33] CONWAY M E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system [J]. Biogerontology, 2020, 21(3): 257-274
- [34] WU S C, CHEN Y J, SU S H, et al. Dysfunctional BCAA degradation triggers neuronal damage through disrupted AMPK-mitochondrial axis due to enhanced PP2Ac interaction [J]. Commun Biol, 2025, 8: 105
- [35] VANWEERT F, SCHRAUWEN P, PHIELIX E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes [J]. Nutr Diabetes, 2022, 12: 35
- [36] LOH J S, MAK W Q, TAN L K S, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9: 37
- [37] QIAO S S, LIU C, SUN L, et al. Gut Parabacteroides merdae protects against cardiovascular damage by enhancing branched-chain amino acid catabolism [J]. Nat Metab, 2022, 4(10): 1271-1286

- [38] 吕 转,王亚敏,刘瑞东,等. 肠道微生物-肠-脑轴与卒中后认知障碍的相关性研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(9): 1073-1079
LYU Z, WANG Y M, LIU R D, et al. Research progress on the correlation between gut microbiota-gut-brain axis and post-stroke cognitive impairment[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2024, 49(9): 1073-1079
- [39] YANG Y, SHI G J, GE Y Y, et al. Accumulated BCAAs and BCKAs contribute to the HFD-induced deterioration of Alzheimer's disease *via* a dysfunctional TREM2-related reduction in microglial β -amyloid clearance[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 327
- [40] ZUO X R, ZHAO R, WU M M, et al. Multi-omic profiling of sarcopenia identifies disrupted branched-chain amino acid catabolism as a causal mechanism and therapeutic target[J]. Nat Aging, 2025, 5(3): 419-436
- [41] SHNITKO T A, TAYLOR S C, STRINGFIELD S J, et al. Acute phenylalanine/tyrosine depletion of phasic dopamine in the rat brain[J]. Psychopharmacology, 2016, 233(11): 2045-2054
- [42] RAUSELL D, GARCÍA-BLANCO A, CORRECHER P, et al. Newly validated biomarkers of brain damage may shed light into the role of oxidative stress in the pathophysiology of neurocognitive impairment in dietary restricted phenylketonuria patients[J]. Pediatr Res, 2019, 85(2): 242-250
- [43] LOVELACE M D, VARNEY B, SUNDARAM G, et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases[J]. Neuropharmacology, 2017, 112: 373-388
- [44] MOR A, TANKIEWICZ-KWEDLO A, CIWUN M, et al. Kynurenines as a novel target for the treatment of inflammatory disorders[J]. Cells, 2024, 13(15): 1259
- [45] HEISLER J M, O'CONNOR J C. Indoleamine 2, 3-dioxygenase - dependent neurotoxic kynurenine metabolism mediates inflammation - induced deficit in recognition memory[J]. Brain Behav Immun, 2015, 50: 115-124
- [46] ZHANG D Y, HUA Z Y, LI Z J. The role of glutamate and glutamine metabolism and related transporters in nerve cells[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14617
- [47] WU W L, GONG X X, QIN Z H, et al. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to the pathogenesis of neurodegenerative diseases-an update[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(12): 3129-3142
- [48] LIMÓN I D, ANGULO-CRUZ I, SÁNCHEZ-ABDON L, et al. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 578922
- [49] GHASEMI A. Quantitative aspects of nitric oxide production from nitrate and nitrite[J]. EXCLI J, 2022, 21: 470-486
- [50] MADER M D, CZORLICH P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(7): 1446
- [51] STEED M M, TYAGI S C. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(7): 1927-1943
- [52] CAUDILL M A, WANG J C, MELNYK S, et al. Intracellular S-adenosylhomocysteine concentrations predict global DNA hypomethylation in tissues of methyl-deficient cystathionine β -synthase heterozygous mice[J]. J Nutr, 2001, 131(11): 2811-2818
- [53] ZHANG X Y, HUANG Z B, XIE Z A, et al. Homocysteine induces oxidative stress and ferroptosis of nucleus pulposus *via* enhancing methylation of GPX4[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 160: 552-565
- [54] PANDAY S, TALREJA R, KAVDIA M. The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species[J]. Microvasc Res, 2020, 131: 104010
- [55] ZHOU R L, ZHAI W J, MENG L J, et al. Serum multi-trace elements and post-stroke cognitive impairment: a prospective observational cohort study[J]. Transl Psychiatry, 2025, 15: 222
- [56] TOMAS-SANCHEZ C, BLANCO-ALVAREZ V M, GONZÁLEZ-BARRIOS J A, et al. Prophylactic zinc and therapeutic selenium administration in adult rats prevents long-term cognitive and behavioral sequelae by a transient ischemic attack[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e30017
- [57] DANCHIN A. Zinc, an unexpected integrator of metabolism?[J]. Microb Biotechnol, 2020, 13(4): 895-898
- [58] ARISAWA K, NATORI M, HIRANUMA T, et al. NRF2-dependent suppression of selenoprotein P expression promotes intracellular selenium metabolic remodeling and upregulation of antioxidant selenoproteins in hepatocellular carcinoma[J]. Redox Biol, 2025, 86: 103821
- [59] ORTIZ - SALGUERO C, ROMERO - BERNAL M, GONZÁLEZ - DÍAZ Á, et al. Hyperhomocysteinemia: underlying links to stroke and hydrocephalus, with a focus on polyphenol-based therapeutic approaches [J]. Nutrients, 2025, 17(1): 40
- [60] SIKORA M, BRETES E, PERŁA-KAJÁN J, et al. Homocysteine thiolactone and other sulfur-containing amino acid metabolites are associated with fibrin clot properties and the risk of ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2024, 14:

- 11222
- [61] ZHENYUKH O, GONZÁLEZ-AMOR M, RODRIGUES-DIEZ R R, et al. Branched-chain amino acids promote endothelial dysfunction through increased reactive oxygen species generation and inflammation[J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2018, 22(10): 4948-4962
- [62] FIEDLER L. The DDAH/ADMA pathway is a critical regulator of NO signalling in vascular homeostasis [J]. *Cell Adhes Migr*, 2008, 2(3): 149-150
- [63] WANG X P, YAN D, JIN X P, et al. The role of amino acid metabolism alterations in acute ischemic stroke: from mechanism to application[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107313
- [64] MCKENNA M C. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain[J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(15): 3347-3358
- [65] FERREIRA A V, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, MERLO PICH L M, et al. Metabolic regulation in the induction of trained immunity[J]. *Semin Immunopathol*, 2024, 46(3): 7
- [66] ANDERSEN J V. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(3): e70029
- [67] 王国军, 雷海军, 杨 莉, 等. 补阳还五汤联合个体化认知训练对脑卒中后认知功能障碍及神经功能的影响[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(11): 1938-1941, 1975
WANG G J, LEI H J, YANG L, et al. Effect of Buyang Huanwu Decoction combined with individualized cognitive training on post-stroke cognitive dysfunction and neurological function [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2024, 22(11): 1938-1941, 1975
- [68] WANG L S, HUANG Y W, WU J H, et al. Effect of Buyang Huanwu decoction on amino acid content in cerebrospinal fluid of rats during ischemic/reperfusion injury[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 86: 143-150
- [69] KIM J H, CHO S Y, LEE J H, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg3 against homocysteine-induced excitotoxicity in rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2007, 1136: 190-199
- [70] YUE R C, LI X, CHEN B Y, et al. Astragaloside IV attenuates glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells through raf-MEK-ERK pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126603
- [71] FAN X S, WANG E S, HE J X, et al. Ligustrazine protects homocysteine-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells by modulating mitochondrial dysfunction[J]. *J Cardiovasc Trans Res*, 2019, 12(6): 591-599
- [72] PINZON R T, WIJAYA V O, VERONICA V. The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1144584
- [73] ZHANG P P, ZHANG Y R. Association of homocysteine with acute stroke and its subtypes in the Chinese population[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1435-1442
- [74] WANG X, PENG Y, ZHOU H Y, et al. The effects of enriched rehabilitation on cognitive function and serum glutamate levels post-stroke[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 829090
- [75] MENG X G, LI N, GUO D Z, et al. High plasma glutamate levels are associated with poor functional outcome in acute ischemic stroke [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(2): 159-165
- [76] ROUSSEAU A F, MARTINDALE R. Nutritional and metabolic modulation of inflammation in critically ill patients: a narrative review of rationale, evidence and grey areas[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 121
- [77] CHEN J M, HERRUP K. Glutamine acts as a neuroprotectant against DNA damage, beta-amyloid and H₂O₂-induced stress[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33177
- [78] BARANOVICOVA E, KALENSKA D, LEHOTSKY J. Glutamate/GABA/glutamine ratios in intact and ischemia reperfusion challenged rat brain subregions, the effect of ischemic preconditioning[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(2): 121
- [79] SHEN J J, GUO H M, LIU S J, et al. Aberrant branched-chain amino acid accumulation along the microbiota-gut-brain axis: crucial targets affecting the occurrence and treatment of ischaemic stroke[J]. *British J Pharmacology*, 2023, 180(3): 347-368
- [80] PARK M K, LEE S J, CHOI E, et al. The effect of branched chain amino acid supplementation on stroke-related sarcopenia[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 744945
- [81] GROSSE G M, SCHWEDHELM E, WORTHMANN H, et al. Arginine derivatives in cerebrovascular diseases: mechanisms and clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1798
- [82] KALISZEWSKA A, STRUCZYŃSKI P, BĄCZEK T, et al. Comprehensive analysis and comparison of amino acid levels in cerebrospinal fluid and plasma of children with leukemia by the LC-MS technique [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1888
- [83] WANG Y Y, SUN Y, WANG Y, et al. Urine metabolomics phenotyping and urinary biomarker exploratory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1273807
- [84] DENG X H, WU J L, JIANG Z W, et al. Detection of
(下转第519页)

- loge, 2018, 58(3): 241-258
- [31] RUZ C, ALCANTUD J L, VIVES MONTERO F, et al. Proteotoxicity and neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5646
- [32] SCHMITT I, LINDEN M, KHAZNEH H, et al. Inactivation of the mouse ATXN3 (ataxin-3) gene increases protein ubiquitination [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362(3): 734-739
- [33] MAURI P L, RIVA M, AMBU D, et al. Ataxin-3 is subject to autolytic cleavage [J]. FEBS J, 2006, 273(18): 4277-4286
- [34] LAÇO M N, OLIVEIRA C R, PAULSON H L, et al. Compromised mitochondrial complex II in models of Machado-Joseph disease [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2012, 1822(2): 139-149
- [35] CHOU A H, CHEN Y L, HU S H, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-3 impairs long-term depression in Purkinje neurons of SCA3 transgenic mouse by inhibiting HAT and impairing histone acetylation [J]. Brain Res, 2014, 1583: 220-229
- [36] STAHL F, EVERT B O, HAN X Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 pathophysiology-implications for translational research and clinical studies [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3984
- [37] GARCIA - MORENO H, PRUDENCIO M, THOMAS - BLACK G, et al. Tau and neurofilament light-chain as fluid biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Euro J Neurology, 2022, 29(8): 2439-2452
- [38] PACHECO L S, DA SILVEIRA A F, TROTT A, et al. Association between Machado-Joseph disease and oxidative stress biomarkers [J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2013, 757(2): 99-103
- [39] BETTENCOURT C, SANTOS C, COUTINHO P, et al. Parkinsonian phenotype in Machado - Joseph disease (MJD/SCA3): a two-case report [J]. BMC Neurol, 2011, 11(1): 131
- [40] EVERT B O. High level expression of expanded full-length ataxin-3 *in vitro* causes cell death and formation of intranuclear inclusions in neuronal cells [J]. Hum Mol Genet, 1999, 8(7): 1169-1176
- [41] TSAI Y C, FISHMAN P S, THAKOR N V, et al. Parkin facilitates the elimination of expanded polyglutamine proteins and leads to preservation of proteasome function [J]. J Biol Chem, 2003, 278(24): 22044-22055
- [42] WANG H F, YING Z, WANG G H. Ataxin-3 regulates aggresome formation of copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) by editing K63-linked polyubiquitin chains [J]. J Biol Chem, 2012, 287(34): 28576-28585
- (收稿: 2025-12-08; 修回: 2026-01-04; 录用: 2026-01-20)
(本文编辑: 蒋莉)

(上接第511页)

- d-amino acids in saliva for gastric cancer diagnosis using Pt/MXene plasmonic nanozymes [J]. Anal Chem, 2025, 97(19): 10289-10298
- [85] ZHANG S, HE Z T, ZHAO W J, et al. Innovative material-based wearable non-invasive electrochemical sweat sensors towards biomedical applications [J]. Nanomaterials, 2024, 14(10): 857
- [86] RAJAGOPALAN P, JAHANSHAD N, STEIN J L, et al. Common folate gene variant, MTHFR C677T, is associated with brain structure in two independent cohorts of people with mild cognitive impairment [J]. NeuroImage Clin, 2012, 1(1): 179-187
- [87] CHANG R Y K, NOUWENS A S, DODD P R, et al. The synaptic proteome in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(5): 499-511
- [88] HAINSWORTH A H, YEO N E, WEEKMAN E M, et al. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2016, 1862(5): 1008-1017
- [89] PARK J, WANG J, GUAN W, et al. Integrated platform for multiscale molecular imaging and phenotyping of the human brain [J]. Science, 2024, 384(6701): eadh9979
- [90] CHENG S, XU Z, BIAN S Z, et al. The STROMICS genome study: deep whole-genome sequencing and analysis of 10K Chinese patients with ischemic stroke reveal complex genetic and phenotypic interplay [J]. Cell Discov, 2023, 9: 75
- (收稿: 2025-12-07; 修回: 2026-03-10; 录用: 2026-03-16)
(本文编辑: 蒋莉)