

· 综 述 ·

细胞能量代谢在精神疾病发生发展中的作用研究进展

李 嫚^{1,2}, 谭 博², 苏瑞斌², 王立辉¹

(1. 沈阳药科大学临床药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 军事医学研究院, 北京 100850)

摘要: 精神障碍是一类严重影响情绪、认知、行为和社会功能的疾病,其发生发展不仅与神经递质失衡有关,也与细胞能量代谢紊乱密切相关。近年来研究显示,重型抑郁障碍、精神分裂症和双相情感障碍(BD)均存在糖酵解、三羧酸循环(TCA)和氧化磷酸化异常,其中线粒体功能下降、三磷酸腺苷(ATP)生成不足和氧化还原稳态失衡较为常见。神经元与胶质细胞代谢协同障碍可进一步影响突触功能、神经递质释放、氧化应激和神经炎症。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、沉默信息调节因子家族(SIRT6)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)等信号通路参与细胞能量感知、线粒体生物发生、自噬和神经可塑性调控。本文综述细胞能量代谢通路异常及其分子机制在重型抑郁障碍、精神分裂症和BD发生发展中的作用研究进展,并比较其共同特征与疾病特异性改变,以期为精神疾病的机制研究、生物标志物筛选和精准干预提供参考。

关键词: 精神疾病; 细胞能量代谢; 氧化磷酸化; 三羧酸循环; 糖酵解; 线粒体功能

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2026)06-0459-12

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2026.08919

精神疾病是一类以情绪、认知和行为异常为主要特征的综合征,常伴随社会功能受损,主要包括抑郁障碍、焦虑障碍、精神分裂症谱系障碍、双相情感障碍(bipolar disorder, BD)等。精神障碍是全球主要致残原因之一,全球疾病负担研究显示,2019年精神障碍造成的伤残生存约占全球全部伤残生存年负担的14.6%^[1]。其中,精神分裂症和BD均有较重功能损害与长期负担^[2-3]。目前,精神疾病的药物治疗仍主要基于神经递质调控理论,虽然能够缓解部分症状,但仍存在起效较慢、缓解率有限、个体差异较大、复发率较高及不良反应明显等问题^[1,4]。因此,从新的病理机制层面理解精神疾病的发生发展,对发现潜在生物标志物和干预靶点具有重要意义。

精神障碍并非单一神经递质异常所致,而是涉及脑结构与功能紊乱、突触可塑性改变、神经炎症及脑能量代谢障碍等多层面病理过程。细胞能量代谢异常与精神疾病的经典神经递质假说之间存在密切联系。传统观点认为,重型抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)、精神分裂症和BD的发生发展与多巴胺、5-羟色胺(5-hydroxytrypta-

mine, 5-HT)、谷氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质系统异常有关,而这些神经递质系统的维持高度依赖细胞能量代谢稳态^[5-6]。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供应不足、线粒体氧化磷酸化受损及氧化还原失衡,可通过影响神经递质合成与释放、囊泡循环、递质再摄取、离子稳态维持和突触可塑性,进一步放大神经递质系统异常^[7]。与此同时,神经递质活动异常也可能增加神经元放电和突触传递的能量需求,促进局部代谢应激和线粒体功能障碍^[8]。由此可见,细胞能量代谢紊乱并不是独立于神经递质假说之外的孤立机制,而可能是连接神经递质失衡、突触功能障碍、神经炎症和脑环路异常的重要病理环节。此外,脑组织能耗高,占机体总能量消耗的20%~25%,神经冲动传递、突触活动和离子稳态都依赖持续供能^[9]。脑能量代谢由神经元与胶质细胞共同完成:神经元更依赖氧化代谢,星形胶质细胞参与糖酵解和乳酸供能,脑细胞间的合作是决定大脑功能的关键^[9-10]。近年来研究进一步表明,精神疾病不仅局限于中枢神经系统异常,还与全身代谢状态密切相关,呈现“脑-体相互作用”的特征,为从能量代谢角度理解其发病机制提供了新的理论框架^[11]。越来越多证据显示,MDD^[12]、精神分裂症^[8,13]和BD^[14-15]均存在细胞能量代谢异常,表现为葡萄糖利用改变、糖酵解代偿

收稿日期: 2026-05-16 录用日期: 2026-06-03

作者简介: 李 嫚,硕士研究生,主要从事神经精神药理学研究,

E-mail: 15931342066@163.com

通信作者: 王立辉, E-mail: wlhcw@163.com

增强、三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)紊乱、线粒体氧化磷酸化受损、ATP 生成不足及氧化还原稳态失衡。同时,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)、沉默信息调节因子家族(silent information regulator 2-related enzymes, SIRT)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)等通路也参与调控能量供应、线粒体生物发生、自噬、氧化应激和神经可塑性^[16-20],提示能量代谢紊乱可能是多种精神疾病共有的重要病理基础。

然而,现有研究多聚焦单一疾病或局部代谢环节,缺乏对不同精神疾病共同机制、特异性改变及上游调控网络的系统梳理。本文拟围绕上述 3 类疾病,总结糖酵解、TCA、氧化磷酸化及相关信号通路异常,比较其共性与差异,并探讨其作为生物标志物和精准干预靶点的潜在价值。

1 神经细胞能量代谢核心通路及其生理调控机制

从细胞层面看,糖酵解、TCA 和氧化磷酸化共同构成神经细胞能量供给的核心网络。

糖酵解在细胞质中进行,关键限速酶包括己糖激酶、磷酸果糖激酶 1 与丙酮酸激酶,能在短时高需求状态下快速产生 ATP,并为 TCA、脂质合成、磷酸戊糖途径等提供中间产物。TCA 发生在线粒体基质,是糖、脂、氨基酸代谢汇合枢纽,通过柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶等关键酶产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)/还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(reduced flavin adenine dinucleotide, FADH₂),并为氧化磷酸化提供还原当量^[7]。TCA 同时承担神经递质前体生成与补料功能,对神经递质循环与突触稳态至关重要。磷酸戊糖途径可提供 NADH 磷酸(NADH phosphate, NADPH)以维持抗氧化系统;脂肪酸 β -氧化与氨基酸代谢在特定细胞状态或发育阶段提供补充底物;NAD⁺/NADH 与 NAD⁺/NADPH 平衡贯穿能量生成、抗氧化与信号转导^[7,21]。氧化磷酸化由电子传递链复合体 I-IV 与 ATP 合酶(复合体 V)在线粒体内膜协同完成电子传递、质子梯度建立和 ATP 合成,是神经元持续供能的核心来源。在多种精神疾病中,

脑功能异常常伴随氧化磷酸化效率下降、复合体活性异常及活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加^[8,13]。

在细胞调控层面,能量代谢不仅涉及代谢底物利用和 ATP 生成,还受到能量感知与信号转导网络的精细调节。AMPK 是细胞重要的能量感受器,可感知单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)/ATP 和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)/ATP 比值升高,并在能量不足时促进葡萄糖摄取、脂肪酸氧化和线粒体生物发生,同时抑制蛋白质、脂质合成等耗能过程^[16]。mTOR 主要以 mTOR 复合体 1(mTOR complex1, mTORC1)和 mTORC2 2 种复合体形式发挥作用,其中 mTORC1 整合营养、生长因子和能量信号,促进蛋白合成与细胞生长,并抑制自噬^[17]。AMPK 与 mTORC1 可通过调节共同底物 UNC-51 样自噬激活激酶 1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)的磷酸化状态对自噬启动产生相反作用:能量不足时,AMPK 激活 ULK1 并促进自噬,而营养充足时,mTORC1 抑制 ULK1 活性,从而使细胞代谢状态快速适应能量和营养变化^[18]。SIRT 是一类 NAD⁺依赖性去乙酰化酶,其中 SIRT1 和 SIRT3 与线粒体功能、氧化还原稳态和抗氧化反应调控密切相关^[19]。PGC-1 α 是线粒体生物发生和氧化磷酸化调控的重要转录共激活因子,可受 AMPK 磷酸化和 SIRT1 去乙酰化调节^[20]。上述信号通路共同影响 ATP 生成、ROS 水平、线粒体生物发生、自噬和线粒体质量控制,并为后续分析精神疾病中的细胞能量代谢异常提供重要分子机制基础(图 1)。

2 精神疾病与能量代谢异常的关系

精神疾病与能量代谢异常之间存在密切联系。近年来研究显示,严重精神障碍患者常伴随不同程度的代谢受损,表现为肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、血糖调节失衡及代谢综合征风险升高等。部分抑郁症患者还可呈现免疫代谢紊乱特征,提示精神疾病并非仅局限于中枢神经系统功能异常,还可能涉及脑功能、外周代谢和免疫炎症之间的相互影响^[11,22]。这些代谢异常不仅增加心血管和内分泌疾病风险,也可能影响精神症状严重程度、认知功能、疾病复发和治疗反应^[22-24]。

精神疾病与代谢异常之间具有双向作用。一方面,胰岛素抵抗、慢性低度炎症、脂质代谢紊乱和血糖调节异常可能通过影响脑能量供应、氧化还原

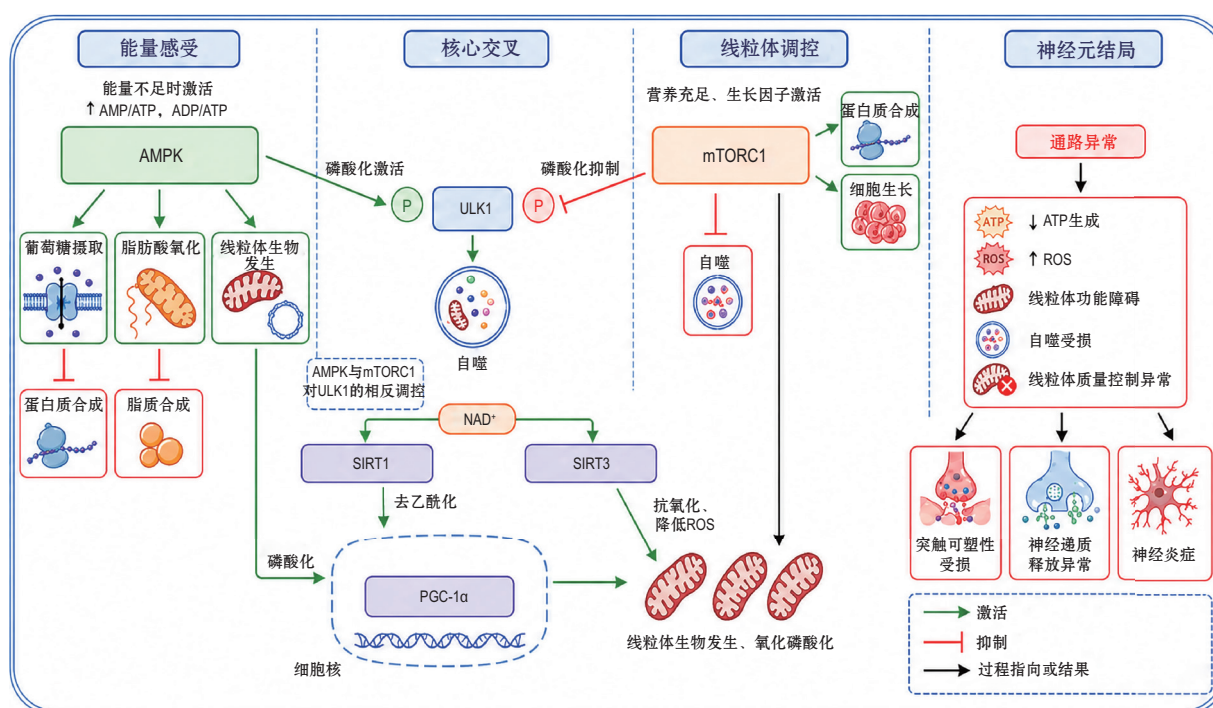


图1 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)、沉默信息调节因子家族(SIRT1和SIRT3)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)调控中枢神经系统细胞能量代谢及神经功能的机制示意图。在能量不足条件下,AMP/三磷酸腺苷(ATP)和二磷酸腺苷(ADP)/ATP比值升高可激活AMPK。AMPK促进葡萄糖摄取、脂肪酸氧化、线粒体生物发生及PGC-1 α 活化,同时抑制蛋白质和脂质合成等耗能性合成代谢过程。AMPK还可激活UNC-51样自噬激活激酶1(ULK1)以诱导自噬,而在营养充足和生长因子刺激条件下,mTORC1抑制ULK1活性并抑制自噬。依赖氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的SIRT1和SIRT3,两者进一步协调线粒体调控过程:SIRT1通过去乙酰化作用激活PGC-1 α ,SIRT3则增强线粒体抗氧化能力并减少活性氧(ROS)生成。上述通路共同调控线粒体生物发生、氧化磷酸化、自噬和线粒体质量控制。该信号网络失调可导致ATP生成减少、ROS增加、线粒体功能受损、自噬缺陷和线粒体质量控制异常,最终引起突触可塑性改变、神经递质释放异常和神经炎症。

稳态、神经炎症和突触功能,参与精神疾病的发生发展。研究显示,儿童期高胰岛素水平和青春期高身体质量指数与成年后精神障碍风险增加相关,提示部分代谢异常可能早于临床症状出现,并具有一定的风险预测意义^[25]。另一方面,精神疾病本身也可通过慢性应激、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常、睡眠和昼夜节律紊乱、活动水平下降及饮食行为改变等因素,加重外周代谢负担^[26]。此外,部分精神药物,尤其是抗精神病药物,可引起体重增加、胰岛素抵抗和代谢综合征相关指标改变,进一步加剧精神疾病患者的代谢风险^[27-28]。

因此,精神疾病中的能量代谢异常既可能是疾病发生发展的参与因素,也可能是疾病状态、生活方式改变和药物治疗共同作用的结果。总体来看,精神症状、外周代谢异常、脑能量供应不足、炎症反应和氧化应激之间可能形成相互促进的病理循环。基于上述宏观联系,后文进一步从细胞层面解析能量生成、底物利用、氧化还原稳态和线粒体调控网络,有助于理解精神疾病中能量代谢异常的分子基础。

3 细胞能量代谢通路异常及其相关调控网络在精神疾病中的作用

3.1 MDD

MDD是一种以持续情绪低落、快感缺失及认知功能受损为核心特征的精神疾病,常伴随睡眠障碍、食欲改变及疲劳等症状^[5],并可导致显著的社会功能受损和生活质量下降。其病程多呈反复发作或慢性迁延,对个体身心健康造成长期负担。20%~30%患者表现出显著的全身低度炎症和代谢紊乱^[22],临床上常伴随超重、空腹胰岛素水平升高及血脂异常,这些代谢指标与疾病的严重程度呈正相关。

临床及外周细胞研究表明,MDD与能量代谢紊乱密切相关。2003年,有研究发现抑郁症患者存在线粒体功能异常^[29]。随后,研究人员分别在血小板及外周血单个核细胞中观察到线粒体呼吸功能下降,并与抑郁症状严重程度相关^[30-31]。一项临床研究利用磷-31磁共振波谱(phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy, ³¹P-MRS)技术对未用药

MDD 患者进行脑能量代谢检测,发现 MDD 患者脑内磷酸肌酸和无机磷酸水平存在明显的组织特异性改变^[32],提示 MDD 可能伴随高能磷酸代谢失衡和氧化磷酸化调控异常。2020 年,一项研究在 MDD 患者来源的成纤维细胞中发现 ATP 生成减少及氧化磷酸化受损^[33],提示线粒体功能障碍导致生物能量缺陷,是 MDD 的重要病理基础。星形胶质细胞是脑能量代谢稳态的重要调节细胞,研究表明,在脂多糖诱导的抑郁样小鼠模型中,星形胶质细胞出现线粒体自噬受损,并伴随线粒体功能下降,进一步研究发现炎症刺激可通过上调星形胶质细胞组蛋白去乙酰化酶 7(histone deacetylase 7, HDAC7),抑制线粒体自噬,导致线粒体功能障碍、氧化磷酸化受损和 ATP 减少,最终参与抑郁样行为的发生与维持^[34]。

现有研究提示,MDD 中的细胞能量代谢异常可能以线粒体功能障碍为核心,并进一步牵涉糖酵解、脂肪酸 β -氧化及肉碱-酰基肉碱代谢轴的改变。研究发现,MDD 患者血浆乙酰左旋肉碱水平显著降低,且其缺乏程度与抑郁严重程度、早发及治疗抵抗性抑郁相关^[35],提示肉碱代谢异常可能参与 MDD 的临床异质性。随后,研究人员进一步发现,未用药 MDD 患者外周 T 淋巴细胞的氧耗率和细胞外酸化率均下降,说明其线粒体呼吸和糖酵解能力受损;同时,肉碱棕榈酰转移酶 1A 表达升高,提示脂肪酸 β -氧化可能发生代偿性调节^[36]。另一项研究发现西酞普兰(citalopram)/艾司西酞普兰(escitalopram)治疗 8 周后可使短链酰基肉碱升高、中长链酰基肉碱降低^[37],提示选择性 5-HT 再摄取抑制剂可能通过重塑肉碱-酰基肉碱代谢轴,改善 MDD 中线粒体底物利用和细胞能量稳态。

氧化应激是抑郁症能量代谢异常的重要放大因素。线粒体电子传递受损后,电子更容易外漏并产生过多 ROS;而过量 ROS 又会进一步损伤线粒体蛋白、脂质和 DNA,使呼吸链功能继续下降,形成线粒体受损后氧化应激加重的恶性循环^[38-39]。一项研究通过质子磁共振波谱显示,抑郁症患者前扣带回前部葡萄糖和乳酸浓度升高,提示局部脑能量代谢异常^[40]。抑郁症中炎症反应可通过犬尿氨酸通路、 Ca^{2+} 超载和 SIRT3 功能下降导致线粒体膜电位异常、呼吸链受损、ROS 升高和 ATP 生成不足;线粒体能量代谢障碍又反过来放大炎症和氧化应激,参与抑郁症发生发展及治疗抵抗^[41]。抗炎药可能通过保护线粒体功能发挥辅助抗抑郁作用。研究发现阿司匹林(aspirin)除抗炎作用外,还可以激

活 AMPK 改善线粒体功能并提高细胞能量效率,为抑郁症联合干预提供依据^[12]。

氯胺酮(ketamine)的快速抗抑郁作用可能与改善细胞能量代谢有关。在小鼠海马代谢组学研究中,单次氯胺酮给药后,糖酵解和 TCA 相关代谢物很快发生改变^[42];另一项小鼠蛋白组、代谢组研究显示,氯胺酮可上调氧化磷酸化通路相关蛋白,并伴随谷氨酸、谷氨酰胺和 γ -氨基丁酸等代谢改变^[43-44]。此外,有研究在小鼠模型中发现,氯胺酮可迅速降低 ROS 水平,并减少蛋白损伤,同时伴随氧化磷酸化相关酶水平升高^[43]。此外,在母婴分离大鼠模型中,氯胺酮可降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)和 IL-6 水平^[45],这提示氯胺酮可能通过同时调节能量代谢、神经递质和炎症反应改善症状。正电子发射断层显像研究发现,裸盖菇素(psilocybin)可增加前额叶、前扣带回和颞内侧皮质的葡萄糖代谢^[46];磁共振波谱研究进一步显示,裸盖菇素可引起脑区特异性的谷氨酸变化^[47]。与此同时,基础研究表明 5-HT 及 5-HT_{2A} 受体激动剂可通过 SIRT1-PGC-1 α 通路提高皮质神经元的线粒体生物发生、氧化磷酸化效率、呼吸能力和 ATP 水平^[48]。

总体而言,MDD 的能量代谢异常可能以线粒体功能障碍为核心;线粒体受损、炎症反应和氧化应激可相互促进,最终影响突触活动和神经递质稳态。因此,靶向线粒体功能与能量代谢异常可能成为重要干预方向。

3.2 精神分裂症

精神分裂症是一种慢性、重型精神障碍,临床上以幻觉、妄想、思维紊乱等阳性症状,情感淡漠、意志减退、社交退缩等阴性症状,及认知功能损害为主要特征^[6]。传统观点多从多巴胺系统亢进、神经发育异常和突触可塑性障碍解释精神分裂症的发病机制,但近年来越来越多临床和分子研究提示,细胞能量代谢紊乱可能是精神分裂症病理生理过程中的重要环节。已有研究显示,精神分裂症患者存在脑内线粒体氧化磷酸化系统异常,尤其是复合体 I 和 IV 活性下降、ATP 生成效率降低、 NAD^+/NADH 比值下降及乳酸升高等^[49],提示线粒体功能障碍、氧化还原失衡和糖酵解代偿性增强可能共同参与疾病发生。与此同时,背外侧前额叶皮质等关键脑区还存在糖酵解关键酶、葡萄糖转运体、TCA 循环酶及氧化磷酸化相关基因表达异常^[50],这些改变可能影响高能耗神经元的离子稳态、突触传递和神经环路同步化,进而与精神分裂症的认知缺陷、

阴性症状和精神病性症状相关。

基因表达谱研究显示,精神分裂症患者脑组织中特定代谢通路发生改变,涉及糖酵解、苹果酸穿梭、TCA、天冬氨酸-丙氨酸穿梭以及泛素代谢等过程^[50],提示脑内能量底物转运、氧化代谢和蛋白稳态调控可能已经发生系统性改变。这类转录组研究为“精神分裂症不仅是神经递质异常疾病,也可能伴随细胞能量代谢障碍”提供了基础证据。在上述转录组证据基础上,活体脑影像学进一步从功能层面证明精神分裂症患者存在脑能量代谢异常。2014 年,研究人员采用 ³¹P 磁化转移波谱技术发现精神分裂症患者脑内肌酸激酶活性显著下降^[51],提示 ATP 缓冲和能量转运系统受损。临床研究也提示精神分裂症患者可能存在糖酵解增强或氧化磷酸化效率下降。研究人员利用 7 T 磁共振波谱发现,精神分裂症患者脑内乳酸水平升高,并且较高乳酸水平与较差认知功能相关^[52]。乳酸是糖酵解的重要产物,当线粒体氧化磷酸化效率下降时,细胞常通过增强糖酵解维持能量供应,因此,乳酸升高提示脑细胞可能存在能量代谢重编程。研究人员在精神分裂症患者死后背外侧前额叶皮质中发现乳酸水平升高^[52];另有研究发现,精神分裂症患者在运动负荷后血乳酸升高幅度高于健康对照^[53],说明在能量需求增加时,精神分裂症患者更容易暴露出外周能量代谢失衡。另有研究发现青春期社会隔离大鼠出现前额叶乳酸水平升高,并伴随前脉冲抑制受损等精神分裂症样行为^[54]。该研究提示,星形胶质细胞乳酸生成过多可能反映局部糖代谢失衡,并通过影响神经元-胶质细胞代谢耦联参与感觉门控异常。

研究人员在急性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体低功能小鼠模型中发现,生酮饮食可以改善 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体非竞争性拮抗剂地卓西平(dizocilpine, MK-801)诱导的活动过度、刻板行为、社交退缩和工作记忆受损等精神分裂症样行为^[55];随后研究进一步发现,生酮饮食能够预防 MK-801 诱导的前脉冲抑制损害,提示通过改变能量底物利用方式、提高酮体供能,可能部分缓解 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体低功能相关的精神分裂症样行为^[56]。这一结果说明,能量代谢异常并非只是精神分裂症的伴随现象,还可能具有一定的可干预性。

在能量代谢障碍的基础上,线粒体功能受损还可能进一步诱发氧化应激。研究人员采用体内 ³¹P-MRS 技术测量额叶 NAD⁺/NADH 比值,发现慢性精神分裂症患者和首发精神分裂症患者脑内 NAD⁺/

NADH 比值均显著下降,且首发患者下降更明显,且这种改变主要由 NADH 升高驱动,而 NAD⁺水平无明显改变,提示精神分裂症在疾病早期和慢性阶段均存在脑内氧化还原失衡^[57]。由于 NADH 是线粒体电子传递链的重要供电子体,其堆积通常提示电子传递或氧化磷酸化利用效率下降,进而可能导致 ATP 生成减少、ROS 产生增加和氧化应激增强。2020 年,研究人员在 MK-801 暴露小鼠的急性精神病相关模型中发现,*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体低功能不仅会导致脑线粒体钙处理能力受损和磷酸化能力下降,还伴随过氧化氢生成增加^[58]。过氧化氢是反映线粒体 ROS 生成和氧化应激水平升高的重要指标,该结果提示,在精神分裂症样病理状态下,线粒体氧化磷酸化效率下降可能并非单纯造成 ATP 生成不足,还会通过促进 ROS 积累和氧化还原稳态破坏,进一步加重神经元功能损伤,并参与活动异常、感觉门控受损等精神分裂症样行为的形成。

在最新的综合转录组证据中,一项研究对来自 8 个独立数据集的 294 份精神分裂症死后脑组织样本进行 ATP 合酶编码基因表达的荟萃分析,发现 16 个 ATP 合酶编码基因中有 8 个呈下调趋势,其中 *ATP5A1* 和 *ATP5H* 显著下调,且这种下调趋势在男女患者中均可见^[59]。该研究还指出,ATP 合酶相关基因下调支持精神分裂症中存在氧化磷酸化系统介导的 ATP 合成不足,而这种异常可能影响神经功能和脑环路活动。

精神分裂症患者能量代谢异常并不完全反映疾病本身的病理改变,还可能受到抗精神病药物暴露的影响。除通过体重增加、胰岛素抵抗和代谢综合征等间接途径加重代谢负担外,部分抗精神病药物也可直接影响线粒体功能和细胞能量代谢。研究显示,奥氮平(olanzapine)可诱导线粒体网络碎片化并干扰胰岛素介导的线粒体动态调节^[60];利培酮(risperidone)则可下调神经元样细胞中氧化磷酸化、TCA 和糖酵解相关基因表达,并呈现降低基础线粒体呼吸的趋势^[61]。上述发现提示,在分析精神分裂症中的线粒体功能障碍和能量代谢异常时,应注意区分疾病本身相关改变与抗精神病药物对线粒体功能的直接影响。

由此可见,精神分裂症的发生发展与细胞能量代谢异常密切相关,其主要特征包括线粒体呼吸链活性下降、ATP 生成减少、乳酸水平升高及脑内氧化还原稳态失衡。因此,从细胞能量代谢和线粒体分子机制角度理解精神分裂症,不仅有助于拓展其病理生理学解释,也为寻找代谢标志物和优化代谢

干预策略提供了新的研究方向。

3.3 BD

BD 是一类慢性复发性精神障碍,以躁狂/轻躁狂与抑郁发作时的剧烈情绪波动为核心特征^[62]。现有磁共振波谱研究显示,BD 患者常出现脑乳酸升高和部分脑区 pH 降低,提示其可能存在氧化磷酸化效率下降及糖酵解代偿增强。

BD 的细胞能量代谢异常最早主要来自磁共振波谱和脑组织分子研究。2004 年,研究人员在未用药 BD 患者中发现脑代谢物异常,其中乳酸水平升高涉及额叶、扣带回、尾状核、壳核、丘脑和岛叶等多个区域^[63],提示 BD 患者可能存在较广泛的脑能量代谢改变。随后,研究逐渐将关注点集中到能量代谢较活跃、与情绪调控密切相关的扣带皮质。研究人员通过 ¹H-MRS 研究发现,BD 患者前扣带皮质、后扣带皮质、丘脑或尾状核等区域乳酸水平升高^[64],提示这些区域可能存在氧化供能不足后糖酵解代偿增强的现象。2016 年,进一步在缓解期 BD I 型患者中发现背侧前扣带皮质乳酸升高^[64],说明乳酸异常并不只局限于急性发作期,也可能作为一种相对持续的脑能量代谢异常表型存在。研究人员发现,BD 抑郁发作期患者扣带皮质乳酸升高,而 6 周锂盐单药治疗后乳酸水平下降^[65],提示锂盐可能通过改善线粒体呼吸功能或细胞产能状态,部分纠正 BD 相关的代谢异常。2018 年的系统综述也支持这一趋势:6 项 BD 乳酸研究中有 5 项报告乳酸升高,且主要集中在扣带皮质;同时,13 项脑 pH 研究中有 4 项发现 BD 患者 pH 降低,多见于额叶区域,提示乳酸积累、脑内酸化和能量代谢障碍之间可能存在连续联系^[14]。

在影像学证据基础上,线粒体电子传递链异常为 BD 能量代谢障碍提供了更直接的分子解释。有研究整合 1980–2018 年关于线粒体复合体 I 和复合体 IV 的研究后指出,BD 的线粒体能量代谢异常更集中于电子传递链复合体 I,而复合体 IV 相关证据相对较弱^[15]。死后脑组织研究也发现,BD 患者前额叶皮质多种复合体 I 相关亚基表达下调^[66],小脑和纹状体中亦可见类似改变,提示 BD 的氧化磷酸化障碍并非在全脑均一分布,而是具有一定脑区特异性。复合体 I 改变可能受脑区差异、疾病阶段和药物治疗等因素共同影响^[15],因此 BD 更适合被理解作为一种随病程和状态波动的线粒体能量代谢失衡,而不是单一、恒定的代谢缺陷。

从更上游的代谢调控角度看,BD 的线粒体异常还可能与细胞能量感应和代谢转录调控网络有

关。有研究提出过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 及其辅激活因子 PGC-1 α 可能是连接 BD、能量代谢调控、氧化应激和线粒体功能的重要枢纽^[67]。PGC-1 α 可调控线粒体生物发生、氧化磷酸化相关基因表达和细胞能量稳态,因此其异常可能使 BD 不再只是传统意义上的神经递质失衡,而表现为涉及线粒体生成、脂质代谢、炎症反应和氧化还原稳态的多层级代谢网络紊乱。

在此基础上,近年来的转录组研究进一步把 BD 的能量代谢异常扩展到细胞类型特异性的信号网络层面。研究人员基于 BD 患者死后前额叶皮质 RNA 测序数据,并结合细胞和动物模型验证发现,BD 患者 mTOR 相关基因共表达网络存在双向异常:与神经元标记共富集的模式下调,主要涉及 mTOR、自噬、突触囊泡循环和缺氧相关通路;而与内皮细胞标记相关的模式上调,主要涉及 JAK-STAT、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT)、核糖体及代谢相关通路^[68]。这一结果提示,BD 可能同时存在神经元 mTOR 活性不足、脑内皮细胞相关炎症和代谢信号增强,前者可能影响蛋白翻译、突触功能和自噬稳态,后者则可能反映血管内皮、炎症反应和代谢调节之间的异常耦合。由此可见,BD 的细胞能量代谢异常并非单纯表现为线粒体供能下降,而可能是由线粒体电子传递链缺陷、乳酸/pH 改变、PPAR/PGC-1 α 代谢调控障碍以及 mTOR 相关细胞信号网络异常共同构成的多层级病理过程。

综上,BD 与能量代谢异常密切相关,主要表现为复合体 I 功能受损、脑乳酸升高及脑区特异性的氧化磷酸化异常,并受病程阶段和药物治疗影响。上述改变可能通过影响线粒体功能、mTOR 相关信号及代谢调控网络,共同参与 BD 的发生发展。

3.4 AMPK/mTOR-自噬轴在 3 种精神疾病中的作用异同

AMPK/mTOR-自噬轴是连接细胞能量状态、线粒体质量控制和神经功能的重要调控网络^[28],但在不同精神疾病中的表现并不完全一致。在 MDD 中,该通路主要与慢性应激、炎症反应及线粒体自噬受损有关。研究显示,抑郁样模型中可出现 AMPK/mTOR/ULK1 相关自噬信号失衡、部分模型中 mTOR 活性异常增强并伴随自噬通量受阻^[69],以及线粒体质量控制受损;促进 AMPK/mTOR/ULK1

介导的自噬、恢复星形胶质细胞自噬通量或促进受损线粒体清除,可能有助于减轻神经炎症、改善线粒体功能并缓解抑郁样行为^[70]。精神分裂症中,AMPK/mTOR-自噬轴的改变更多体现为mTOR相关蛋白翻译、自噬调控及突触稳态异常;尸检脑组织研究提示,患者前额叶皮质存在AKT-mTOR/mTORC1相关信号减弱、自噬相关通路异常和突触功能受损^[71],但这些变化具有脑区、性别及疾病阶段依赖性^[72]。在BD中,AMPK/mTOR-自噬轴的特异性主要体现在细胞类型依赖性,而非单纯的整体性增强或减弱^[68]。总体而言,AMPK/mTOR-自噬轴在3种精神疾病中均参与能量感知、线粒体质量控制和突触稳态调节,但MDD更突出应激/炎症相关的线粒体自噬障碍,精神分裂症更突出自噬与突触稳态的调控失衡,BD则更突出mTOR网络的细胞类型特异性改变。

MDD、精神分裂症和BD在细胞能量代谢异常方面存在一定共同基础,主要包括线粒体功能障碍、氧化磷酸化受损、ATP生成不足、氧化还原稳态失衡、ROS增加以及糖酵解或乳酸代谢改变等。与此同时,3种疾病在关键异常通路、代表性代谢指标仍存在差异。因此,表1主要归纳其疾病特异性改变,以突出不同精神疾病中能量代谢异常的差异化特征。

此外,在阿尔茨海默病、癫痫等神经系统疾病中也观察到类似的能量代谢异常,提示其可能具有跨疾病意义。以阿尔茨海默病为例,海马星形胶质细胞ATP释放受阻可削弱长时程增强并损害学习记忆^[73];同时,ATP降解生成的腺苷信号失衡也会影响突触蛋白表达和神经元可塑性,从而加重认知功能障碍。癫痫等脑功能障碍的研究表明,能量代谢异常同样影响神经精神表型,其主要表现为脑组织葡萄糖利用下降、糖酵解与TCA活性受限、线粒体氧化磷酸化受损以及胶质细胞能量支持不足^[74]。

4 干预策略与展望

综上,细胞能量代谢异常并非精神疾病中的单纯伴随现象,其可能参与疾病发生、症状维持和病程进展。MDD、精神分裂症和BD均存在不同程度的能量代谢异常,这些异常可进一步影响突触活动、神经递质释放、神经可塑性和神经炎症反应,为理解精神疾病提供了传统神经递质假说之外的补充视角。

能量代谢异常可能具有早期识别和预后评估价值。已有研究显示,首发精神病患者在用药前即可存在胰岛素抵抗,儿童期高胰岛素水平和青春期体质指数升高可预测成年后精神病和抑郁风险;BD患者胰岛素抵抗还与快速循环、自杀倾向、疾病严重程度有关,提示代谢异常可能早于部分临床表现并影响预后。因此,精神疾病的临床管理除关注核心精神症状外,也应重视代谢状态监测和代谢风险干预。目前,代谢干预策略主要集中于改善精神病患者的体重增加、糖脂代谢异常和胰岛素抵抗。二甲双胍(metformin)的证据相对较充分,一项合并两项随机、安慰剂对照试验的研究纳入201例抗精神病药物治疗后出现血脂异常的精神分裂症患者,结果显示二甲双胍1 000 mg·d⁻¹治疗24周可显著改善低密度脂蛋白胆固醇,并降低体重、体质指数、胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇和甘油三酯水平^[75],提示其主要价值在于改善抗精神病药物相关代谢异常。胰高血糖素样肽-1受体激动剂在体重和糖代谢控制方面也显示较好效果。一项随机双盲临床试验纳入103例接受氯氮平或奥氮平治疗、伴超重/肥胖和糖尿病前期的精神分裂症患者,结果显示,利拉鲁肽(liraglutide)治疗16周后,正常糖耐量比例明显高于安慰剂组,且体重、腰围、收缩压和内脏脂肪均改善^[76]。随机双盲试验显示,西酞普兰联合吡格列酮(pioglitazone)治疗6周较安慰剂组

表1 3种精神疾病中能量代谢异常的疾病特异性特征

疾病类型	主要代谢异常	AMPK/mTOR-自噬轴	标志性代谢物与途径
重型抑郁障碍	炎症诱导障碍 ^[38-39] 、SIRT3下降 ^[41] 、星形胶质细胞线粒体功能受损 ^[34]	应激/炎症相关自噬或线粒体自噬受损 ^[69-70]	乙酰左旋肉碱降低 ^[35] 、前扣带回葡萄糖和乳酸升高 ^[40] 、脂肪酸 β -氧化代偿改变 ^[36]
精神分裂症	复合体 I/IV 活性下降 ^[49] 、NAD ⁺ /NADH 比值降低 ^[57] 、ATP 合酶相关基因下调 ^[59]	mTORC1-蛋白翻译与自噬调控失衡 ^[71-72]	脑乳酸升高并与认知损害相关 ^[52] 、肌酸激酶活性下降 ^[51]
双相情感障碍	复合体 I 异常突出 ^[15] 、PPAR/PGC-1 α 调控障碍 ^[67]	mTOR 网络呈细胞类型特异性改变 ^[68]	脑乳酸升高、脑pH降低 ^[14,63-65] 、复合体 I 相关亚基下调 ^[66]

NAD⁺/NADH: 氧化型/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体;pH: 酸碱度。

更明显地改善中重度 MDD 患者的汉密尔顿抑郁量表评分^[77],但样本量较小,且其在 BD 抑郁发作中的疗效仍需更多研究验证。

总体而言,二甲双胍和胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对抗精神病药物相关体重增加、胰岛素抵抗和糖脂代谢异常的改善证据较为明确;吡格列酮的价值则主要体现在其潜在的抗炎、胰岛素增敏及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 相关辅助抗抑郁效应。

然而,现有研究仍存在疾病异质性强、脑区和细胞类型差异不清、药物治疗与疾病本身影响难以区分等问题,且尚缺乏稳定、灵敏并能真实反映脑内代谢状态的生物标志物。未来需结合纵向队列、多组学、脑影像、细胞模型和临床干预试验,进一步明确能量代谢异常与精神疾病之间的因果关系,筛选可能从代谢干预中获益的患者亚群,并为早期识别、分层诊断和精准干预提供依据。

作者贡献:李嫚负责文献检索和文章撰写;谭博指导综述选题与结构设计;王立辉指导文章撰写;苏瑞斌审核并修改本文。

利益冲突:所有作者声明本文无任何利益冲突。

参考文献:

- [1] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia-data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5319-5327.
- [3] Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the global burden of disease study 2013[J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(5): 440-450.
- [4] Chen Y, Guan W, Wang ML, et al. PI3K-AKT/mTOR signaling in psychiatric disorders: a valuable target to stimulate or suppress[J/OL]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2024, 27(2): pyae010 (2024-01-14) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae010>.
- [5] Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, et al. Major depressive disorder[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 44 (2023-08-24) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1>.
- [6] Patel KR, Cherian J, Gohil K, et al. Schizophrenia: overview and treatment options[J]. *PT*, 2014, 39(9): 638-645.
- [7] Rae CD, Baur JA, Borges K, et al. Brain energy metabolism: a roadmap for future research[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(5): 910-954.
- [8] Kim Y, Vadodaria KC, Lenkei Z, et al. Mitochondria, metabolism, and redox mechanisms in psychiatric disorders[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(4): 275-317.
- [9] Beard E, Lengacher S, Dias S, et al. Astrocytes as key regulators of brain energy metabolism: new therapeutic perspectives[J/OL]. *Front Physiol*, 2022, 12: 825816 (2022-01-11) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.825816>.
- [10] Bolaños JP, Magistretti PJ. The neuron-astrocyte metabolic unit as a cornerstone of brain energy metabolism in health and disease[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(12): 2414-2423.
- [11] Chourpiliadis C, Zeng Y, Lovik A, et al. Metabolic profile and long-term risk of depression, anxiety, and stress-related disorders[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(4): e244525 (2024-04-01) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4525>.
- [12] Larrea A, Sánchez-sánchez L, Diez-martin E, et al. Mitochondrial metabolism in major depressive disorder: from early diagnosis to emerging treatment options[J/OL]. *J Clin Med*, 2024, 13(6): 1727 (2024-03-17) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.3390/jcm13061727>.
- [13] Morén C, Olivares-Berjaga D, Martínez-pinteño A, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation system dysfunction in schizophrenia[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4415 (2025-05-06) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12072258/>. DOI: 10.3390/ijms26094415.
- [14] Dogan AE, Yuksel C, Du F, et al. Brain lactate and pH in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review of findings from magnetic resonance studies[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(8): 1681-1690.
- [15] Holper L, Ben-shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(5): 837-849.
- [16] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251-262.

- [17] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [18] Kim J, Kundu M, Viollet B, *et al.* AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-141.
- [19] Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, *et al.* The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(8): 643-661.
- [20] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [21] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, *et al.* NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 119-141.
- [22] Zwiép JC, Milaneschi Y, Giltay EJ, *et al.* Depression with immuno-metabolic dysregulation: testing pragmatic criteria to stratify patients[J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 124: 115-122.
- [23] D'ambrosio V, Salvi V, Bogetto F, *et al.* Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime suicide attempts in patients with bipolar disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1): 136-140.
- [24] Vuksan-Ćusa B, Marčinko D, Nađ S, *et al.* Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(1): 109-112.
- [25] Perry BI, Stochl J, Upthegrove R, *et al.* Longitudinal trends in childhood insulin levels and body mass index and associations with risks of psychosis and depression in young adults[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(4): 416-425.
- [26] Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, *et al.* Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(2): 151-159.
- [27] Meyer JM, Davis VG, Goff DC, *et al.* Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial: prospective data from phase 1[J]. *Schizophr Res*, 2008, 101(1/3): 273-286.
- [28] Smiles WJ, Ovens AJ, Kemp BE, *et al.* New developments in AMPK and mTORC1 cross-talk[J]. *Essays Biochem*, 2024, 68(3): 321-336.
- [29] Gardner A, Johansson A, Wibom R, *et al.* Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients[J]. *J Affect Disord*, 2003, 76(1): 55-68.
- [30] Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, *et al.* Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 795-800.
- [31] Karabatsiakakis A, Böck C, Salinas-manrique J, *et al.* Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression[J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(6): e397 (2014-01-29) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.44>.
- [32] Harper DG, Jensen JE, Ravichandran C, *et al.* Tissue type-specific bioenergetic abnormalities in adults with major depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(4): 876-885.
- [33] Kuffner K, Triebelhorn J, Meindl K, *et al.* Major depressive disorder is associated with impaired mitochondrial function in skin fibroblasts[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(4): 884 (2020-04-04) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7226727/>. DOI: 10.3390/cells9040884.
- [34] Yue RZ, Guo X, Li CJ, *et al.* Upregulated astrocytic HDAC7 induces depression-like disorders via deacetylating PINK1 and inhibiting mitophagy[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 276 (2025-11-24) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7723-781/v1>.
- [35] Nasca C, Bigio B, Lee FS, *et al.* Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(34): 8627-8632.
- [36] Gamradt S, Hasselmann H, Taenzer A, *et al.* Reduced mitochondrial respiration in T cells of patients with major depressive disorder[J / OL]. *iScience*, 2021, 24(11): 103312 (2021-11-19) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103312>.
- [37] MahmoudianDehkordi S, Ahmed AT, Bhattacharyya S, *et al.* Alterations in acylcarnitines, amines, and lipids inform about the mechanism of action of citalopram/escitalopram in major depression[J / OL]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 153 (2021-03-02) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7925685/>. DOI: 10.1038/s41398-020-01097-6.
- [38] Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(6): 610-618.
- [39] Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity[J/OL]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 470 (2023-

- 02-13) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>.
- [40] Ernst J, Hock A, Henning A, *et al*. Increased pregenual anterior cingulate glucose and lactate concentrations in major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(1): 113-119.
- [41] Visentin APV, Colombo R, Scotton E, *et al*. Targeting inflammatory-mitochondrial response in major depression: current evidence and further challenges[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 2972968 (2020-05-14) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1155/2020/2972968>.
- [42] Weckmann K, Labermaier C, Asara JM, *et al*. Time-dependent metabolomic profiling of ketamine drug action reveals hippocampal pathway alterations and biomarker candidates[J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(11): e481 (2014-11-01) [2026-06-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386958/>. DOI: 10.1038/tp.2014.119.
- [43] Weckmann K, Deery MJ, Howard JA, *et al*. Ketamine's antidepressant effect is mediated by energy metabolism and antioxidant defense system [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15788 (2017-11-17) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5694011/>. DOI: 10.1038/s41598-017-16183-x.
- [44] Weckmann K, Deery MJ, Howard JA, *et al*. Ketamine's effects on the glutamatergic and GABAergic systems: a proteomics and metabolomics study in mice[J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2019, 5(1): 42-51.
- [45] Réus GZ, Nacif MP, Abelaira HM, *et al*. Ketamine ameliorates depressive-like behaviors and immune alterations in adult rats following maternal deprivation[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 83-87.
- [46] Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, *et al*. Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16(5): 357-372.
- [47] Mason NL, Kuypers KPC, Müller F, *et al*. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(12): 2003-2011.
- [48] Fanibunda SE, Deb S, Maniyadath B, *et al*. Serotonin regulates mitochondrial biogenesis and function in rodent cortical neurons via the 5-HT_{2A} receptor and SIRT1-PGC-1 α axis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(22): 11028-11037.
- [49] Maurer I, Zierz S, Möller HJ. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2001, 48(1): 125-136.
- [50] Middleton FA, Mirnics K, Pierri JN, *et al*. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2718-2729.
- [51] Du F, Cooper AJ, Thida T, *et al*. *In vivo* evidence for cerebral bioenergetic abnormalities in schizophrenia measured using ³¹P magnetization transfer spectroscopy[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(1): 19-27.
- [52] Rowland LM, Pradhan S, Korenic S, *et al*. Elevated brain lactate in schizophrenia: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study[J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(11): e967 (2016-11-29) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5290358/>. DOI: 10.1038/tp.2016.239.
- [53] Valiente-Pallejà A, Torrell H, Alonso Y, *et al*. Increased blood lactate levels during exercise and mitochondrial DNA alterations converge on mitochondrial dysfunction in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2020, 220: 61-68.
- [54] Sun L, Min L, Li M, *et al*. Juvenile social isolation leads to schizophrenia-like behaviors via excess lactate production by astrocytes[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 240-249.
- [55] Kraeuter AK, Loxton H, Lima BC, *et al*. Ketogenic diet reverses behavioral abnormalities in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1/3): 491-493.
- [56] Kraeuter AK, Van den buuse M, Sarnyai Z. Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2019, 206: 244-250.
- [57] Kim SY, Cohen BM, Chen X, *et al*. Redox dysregulation in schizophrenia revealed by *in vivo* NAD⁺/NADH measurement[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(1): 197-204.
- [58] Monteiro J, Assis-de-lemos G, De-Souza-Ferreira E, *et al*. Energization by multiple substrates and calcium challenge reveal dysfunctions in brain mitochondria in a model related to acute psychosis[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2020, 52(1): 1-15.
- [59] Katz shroitman N, Yitzhaky A, Ben shachar D, *et al*. Meta-analysis of brain samples of individuals with schizophrenia detects down-regulation of multiple ATP synthase encoding genes in both females and males[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 158: 350-359.
- [60] Del Campo A, Bustos C, Mascayano C, *et al*. Meta-

- bolic syndrome and antipsychotics: the role of mitochondrial fission/fusion imbalance[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 144 (2018-05-23) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5924798/>. DOI: 10.3389/fendo.2018.00144.
- [61] Panizzutti B, Bortolasci CC, Spolding B, *et al*. Effects of antipsychotic drugs on energy metabolism [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 274(5): 1125-1135.
- [62] Pereira AC, Oliveira J, Silva S, *et al*. Inflammation in bipolar disorder (BD) : identification of new therapeutic targets[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105325.
- [63] Dager SR, Friedman SD, Parow A, *et al*. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(5): 450-458.
- [64] Soeiro-de-Souza MG, Pastorello BF, Leite CC, *et al*. Dorsal anterior cingulate lactate and glutathione levels in euthymic bipolar I disorder: ¹H-MRS study[J/OL]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): pyw032 (2016-04-11) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5006200/>. DOI: 10.1093/ijnp/pyw032.
- [65] Machado-vieira R, Zanetti MV, Otaduy MC, *et al*. Increased brain lactate during depressive episodes and reversal effects by lithium monotherapy in drug-naive bipolar disorder: a 3-T ¹H-MRS study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37(1): 40-45.
- [66] Sun XJ, Wang JF, Tseng M, *et al*. Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2006, 31(3): 189-196.
- [67] Nierenberg AA, Ghaznavi SA, Sande MI, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha as a novel target for bipolar disorder and other neuropsychiatric disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(9): 761-769.
- [68] Park SW, Seo MK, Webster MJ, *et al*. Differential expression of gene co-expression networks related to the mTOR signaling pathway in bipolar disorder [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 184 (2022-05-04) [2026-06-03]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9067344/>. DOI: 10.1038/s41398-022-01944-8.
- [69] Zhang X, Bu H, Jiang Y, *et al*. The antidepressant effects of apigenin are associated with the promotion of autophagy via the mTOR/AMPK/ULK1 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2867-2874.
- [70] Shu XD, Sun YM, Sun XY, *et al*. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 577 (2019-08-02) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1813-9>.
- [71] Ma RD, Zhou GJ, Qu M, *et al*. Corticosterone induces neurotoxicity in PC12 cells via disrupting autophagy flux mediated by AMPK / mTOR signaling[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2): 167-176.
- [72] Khedr LH, Eladawy RM, Nassar NN, *et al*. Canagliflozin attenuates chronic unpredictable mild stress induced neuroinflammation via modulating AMPK / mTOR autophagic signaling[J / OL]. *Neuropharmacology*, 2023, 223: 109293 (2023-02-01) [2026-06-03]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390822003525>. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109293.
- [73] Illes P, Rubini P, Ulrich H, *et al*. Dysregulation of astrocytic ATP/adenosine release in the hippocampus cause cognitive and affective disorders: molecular mechanisms, diagnosis, and therapy[J/OL]. *MedComm*, 2025, 6(5): e70177 (2025-04-17) [2026-06-03]. <https://doi.org/10.1002/mco2.70177>.
- [74] Cunnane SC, Trushina E, Morland C, *et al*. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 609-633.
- [75] Wu RR, Zhang FY, Gao KM, *et al*. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(11): 1537-1544.
- [76] Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen M, *et al*. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine-or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7): 719-728.
- [77] Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, *et al*. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(9): 2093-2100.

Research progress in cellular energy metabolism in psychiatric disorders

LI Man^{1,2}, TAN Bo², SU Ruibin², WANG Lihui¹

(1. College of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Psychiatric disorders are a group of diseases that take a heavy toll on emotion, cognition, behavior, and social functioning. Their onset and progression are not only associated with neurotransmitter imbalance but also closely related to disturbances in cellular energy metabolism. Recent studies have shown that abnormalities in glycolysis, the tricarboxylic acid cycle, and oxidative phosphorylation are present in major depressive disorders, schizophrenia, and bipolar disorders, among which mitochondrial dysfunction, insufficient adenosine triphosphate (ATP) production, and redox imbalance are relatively common. Impaired metabolic coordination between neurons and glial cells may proceed to affect synaptic function, neurotransmitter release, oxidative stress, and neuroinflammation. Signaling pathways such as AMP-activated protein kinase (AMPK), mechanistic target of rapamycin (mTOR), sirtuins and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) are involved in the regulation of cellular energy sensing, mitochondrial biogenesis, autophagy, and neuroplasticity. This review summarizes recent progress in cellular energy metabolism pathways and their molecular mechanisms in major depressive disorders, schizophrenia, and bipolar disorders, and compares their shared features and disease-specific alterations in the hope of providing data for mechanistic studies, biomarker identification, and precision intervention in psychiatric disorders.

Key words: psychiatric disorders; cellular energy metabolism; oxidative phosphorylation; tricarboxylic acid cycle; glycolysis; mitochondrial function

Corresponding author: WANG Lihui, E-mail: wlhcw@163.com

(Received: 2026-05-16 Accepted: 2026-06-03)

(本文编辑: 魏霞)