

阿尔茨海默病中的能量摄入与能量平衡异常：从营养不良到时间营养学和代谢干预

胡昔奇¹, 邓晓娟², 谭国傲³, 夏鹰¹, 马亚楠^{4*}

¹海南省老年病医院脑病中心神经外科, 海南省海口市, 571100; ²海南省老年病医院临床药物实验中心, 海南省海口市, 571100; ³中南大学湘雅医学院海口研究院, 海南省海口市, 570208; ⁴海南省老年医学中心, 海南省老年病医院, 海南省海口市, 571100

摘要: 阿尔茨海默病患者常出现体重下降、营养不良和昼夜节律紊乱, 这些改变并非单纯由摄入不足所致, 而是能量消耗、下丘脑食欲调控、睡眠-活动节律、吞咽和照护环境共同作用的结果。现有证据提示, 轻中度阿尔茨海默病或轻度认知障碍阶段总能量摄入可未明显下降, 负能量平衡更可能反映系统性代谢失衡。临床管理应在常规营养筛查基础上, 识别可逆原因, 保障能量、蛋白和水化, 谨慎评估生酮、限时进食等代谢干预, 将营养支持与节律重建、照护优化相结合。

关键词: 阿尔茨海默病, 能量摄入, 营养不良, 能量消耗, 时间营养学, 代谢干预

Energy intake and energy-balance abnormalities in Alzheimer's disease: from malnutrition to chrononutrition and metabolic intervention

Xiqi Hu¹, Xiaojuan Deng², Guoao Tan³, Ying Xia¹, Ya-nan Ma^{4*}

¹Department of Neurosurgery, Brain Disease Center, Hainan Provincial Geriatric Hospital, Haikou 571100, China; ²Clinical Drug Trial Center, Hainan Provincial Geriatric Hospital, Haikou 571100, China; ³Haikou Research Institute, Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570208, China; ⁴Hainan Provincial Center for Geriatric Medicine, Hainan Provincial Geriatric Hospital, Haikou 571100, China

Abstract: Patients with Alzheimer's disease (AD) often develop weight loss, malnutrition and circadian disruption. These changes are not simply the consequence of reduced food intake, but reflect the combined effects of altered energy expenditure, hypothalamic appetite regulation, sleep-activity rhythms, swallowing and eating-behavior problems, and the care environment. Current evidence suggests that total energy intake may remain relatively preserved in mild-to-moderate AD or mild cognitive impairment, whereas negative energy balance may indicate broader metabolic dysregulation. Clinical management should combine routine nutritional screening, identification of reversible causes, adequate energy, protein and hydration support, cautious evaluation of ketogenic or time-restricted feeding strategies, and coordinated circadian and caregiving interventions.

Keywords: Alzheimer's disease, energy intake, malnutrition, energy expenditure, chrononutrition, metabolic intervention

1. 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 长期被视为以记忆下降和认知衰退为核心的中枢神经系统疾病, 但临床实践不断提示, AD并不局限于海马和皮质病变。

体重下降、食欲变化、睡眠破碎、昼夜节律紊乱、活动模式异常和进食能力下降, 常与认知症状交织出现, 甚至可早于痴呆诊断。对老年患者而言, 非意愿性体重下降并非普通“衰老表现”, 而是与衰弱、肌少症、住院、机构化照护和死亡风险相关的重要临床信号。传统解释常把AD相关消瘦归因于“吃得少”或晚期吞咽困难。然而, 能量代谢研究显示这一解释并不充分。Poehlman和Dvorak早期综述即提出, AD体重下降可能涉及能量摄入、能量消耗、身体组成和活动能量消耗的综合改变⁽¹⁾。Doorduyn等系统综述发现, AD患者与认知正常对照的能量摄入和蛋白摄入差异均不显著⁽²⁾。NUDAD项目进一步显示, 轻中度AD或轻度认知障碍患者总能量摄入并

收稿日期: 2026-2-23; 修回日期: 2026-4-29

基金项目: 海南省自然科学基金 (326MS0422,826QN0894); 海南省卫生健康科技创新联合项目 (WSJK2026ZD293)

*通讯作者/Corresponding author: 马亚楠/Ya-nan Ma, E-mail: hnmayn0987@163.com

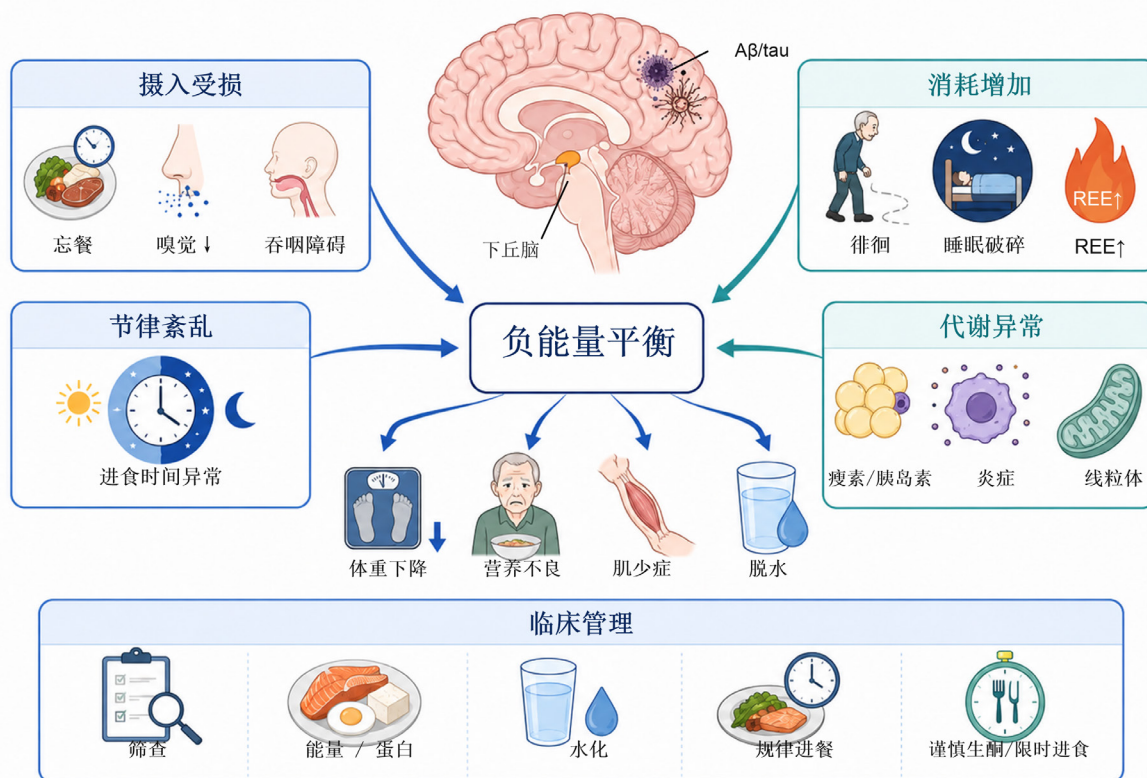


图1. 阿尔茨海默病中的能量平衡异常机制示意图。

未降低，负能量平衡更可能与能量消耗增加有关⁽³⁾。因此，AD营养问题应从“摄入不足”重新理解为“能量稳态失衡”。

2. 营养不良与体重下降的临床意义

ESPEN 2024痴呆营养与水化指南指出，痴呆伴随多种改变，会增加营养不良和低摄入性脱水风险；随着疾病进展，进食、饮水、吞咽和行为问题增多，营养不良风险持续上升⁽⁴⁾。长期照护机构中的患者常合并依赖喂食、拒食、呛咳、口腔问题、抑郁、药物不良反应和活动能力下降。即便在社区或门诊早期患者中，轻度体重下降也值得警惕，因为它可能反映尚未被识别的执行功能、嗅觉、食欲调控或下丘脑功能异常。

体重变化与痴呆风险之间存在明显的时间窗差异。大型荟萃分析纳入约279万成年人和57294例痴呆事件，提示体型、腰围和体重变化与不同痴呆亚型的关联并非线性；体重下降与全因痴呆风险升高相关，但可能受到反向因果和早期脑病理影响⁽⁵⁾。在轻度认知障碍人群中，体重下降可预测向AD进展，体重下降 $\geq 4\%$ 者进展风险明显升高⁽⁶⁾。这提示晚年体重下降既是营养干预对象，也可能是AD前临床或早期阶段的非认知标志。

临床上应避免两个误区：一是把体重下降都归因于“老了吃得少”，忽略神经病理和代谢调控；二是把营养补充等同于认知治疗，夸大饮食干预对AD核心病理的逆转作用。更合理的做法是将体重、体质指数、肌肉量、握力、膳食摄入、饮水量、吞咽功能、口腔状态、药

物、抑郁和照护环境纳入同一评估框架。ESPEN建议使用老年人验证过的筛查工具，Mini Nutritional Assessment short-form可用于痴呆患者，但信息常需照护者补充；一旦筛查异常，应进一步评估数日摄入、营养需求、个体偏好和可逆原因⁽⁴⁾。

3. 能量摄入、能量消耗与下丘脑调控

AD相关负能量平衡至少包含四条路径（如图1所示）。第一，摄入端受损：患者可能因记忆障碍忘餐，执行功能下降导致采购和烹饪困难，嗅觉下降降低食物奖赏，抑郁、疼痛和多重用药减少进食，晚期则出现失用、拒食和吞咽障碍。第二，消耗端改变：徘徊、焦躁、睡眠破碎和日夜活动模式异常可增加活动能量消耗；NUDAD项目提示静息能量消耗也可能参与负能量平衡⁽³⁾。第三，身体组成改变：肌少症和脂肪储备下降会削弱代谢缓冲能力。第四，中枢稳态网络受损：下丘脑整合瘦素、胰岛素、葡萄糖、胃饥饿素和自主神经信号，是体重、睡眠和昼夜节律共同调控的关键节点。

从神经内分泌角度看，下丘脑并非AD营养问题的旁观者，而可能是连接脑病理与外周代谢异常的关键枢纽。下丘脑弓状核内的NPY/AgRP神经元具有促食欲作用，而POMC/CART神经元主要介导饱腹和能量消耗信号；瘦素和胰岛素通常抑制NPY/AgRP通路并激活POMC相关通路，胃饥饿素则促进摄食驱动^(7,8)。在AD背景下，Aβ和tau病理、神经炎症、睡眠节律紊乱和外周代谢异常可能共同削弱这一稳态调控网络，使患者出现“摄入未必

明显减少,但体重持续下降”或“存在低体重却缺乏有效饥饿补偿”的临床表现^(9,10)。因此,AD相关体重下降不应仅被解释为晚期吞咽困难或照护不足,而应被视为中枢食欲调控、能量消耗和外周代谢信号失配的综合结果。

Hiller和Ishii提出,体重、睡眠和昼夜节律异常可被视为AD下丘脑功能障碍的表现。 $A\beta$ 和 τ 病理可在认知症状前多年出现,并可能影响下丘脑神经元和外周代谢信号,导致体重下降、低瘦素状态、睡眠紊乱和节律破碎形成相互促进的循环⁽¹¹⁾。这一框架解释了为何AD患者并不总是表现为摄入降低,却仍可发生体重下降;也说明营养干预若仅关注热量而忽略睡眠、活动和进食时相,效果往往有限。

嗅觉下降也是连接AD脑病理与能量摄入异常的重要但容易被忽视的环节。嗅觉识别障碍可出现在AD早期,既可能反映内嗅皮层、眶额皮质、杏仁核和海马旁结构受累,也可能与嗅球及嗅觉通路中的AD相关病理沉积有关^(12,13)。嗅觉下降会削弱食物气味诱导的食欲、食物奖赏和进餐愉悦感,并可合并抑郁、冷漠和执行功能下降,从而使患者表现为“能吃但不主动吃”、“进食兴趣下降”或饮食种类减少。对临床管理而言,嗅觉和味觉改变提示营养干预不能只计算热量,还应重视食物气味、质地、颜色、熟悉度和进餐情境,以增强进食动机和照护可执行性。

4. 昼夜节律紊乱与时间营养学

AD患者常出现睡眠-觉醒周期破碎、日间嗜睡、夜间活动增多和“日落综合征”。Videnovic等综述指出,睡眠和昼夜节律紊乱在神经退行性疾病中常见,节律功能可能随病变进展而恶化,且节律障碍与病理进展可能存在双向关系⁽¹⁴⁾。进食是外周生物钟的重要同步因子。肝脏、脂肪、肌肉和肠道对进食时间敏感,而中枢节律又影响食欲、胃肠动力、葡萄糖耐量、胰岛素敏感性和能量消耗。因此,AD中的“何时吃”可能与“吃多少”和“吃什么”同样重要。

动物研究为时间营养学提供了机制线索。Whittaker等在两个AD转基因小鼠模型中发现,不限制总热量的限时进食可改善行为节律、AD相关脑病理、海马转录和记忆表现⁽¹⁵⁾。另有研究显示,在糖尿病AD小鼠中,限时进食可减轻昼夜节律破坏加重的AD进展⁽¹⁶⁾。但从动物模型到临床照护仍有明显距离。AD患者常存在低体重、衰弱、吞咽困难和照护依赖,过度限制进食窗口可能减少总摄入,反而加重营养不良。时间营养学在AD中的合理定位应是“节律化支持”,而不是机械化禁食:固定早餐和晚餐时间,增加晨间光照和日间活动,把主要能量和蛋白安排在患者警觉性较好且照护最充分的时段,减少夜间零散进食和饮水导致的睡眠中断。

5. 营养和代谢干预的证据边界

口服营养补充是证据相对明确的工具,但目标应是改善营养状态,而非直接改善认知。ESPEN 2024指南建议,对痴呆且存在营养不良或营养不良风险者,应提供口服营养补充以改善能量和蛋白摄入并改善或维持营养状态;但不应将其用于纠正认知障碍或预防认知和功能

进一步下降⁽⁴⁾。既往随机研究显示,营养教育和口服营养补充可改善体重、体质指数和上臂围等人体测量指标⁽¹⁷⁾。临床实践中,补充剂应与饮食强化、进餐协助、口腔护理、吞咽管理和照护者培训结合,而非替代日常饮食。

饮食模式方面,地中海饮食、DASH饮食和MIND饮食在观察性研究中多与较慢认知下降或较低痴呆风险相关,但干预试验结果更谨慎。2023年NEJM发表的MIND饮食随机试验纳入604名无认知障碍、具有痴呆家族史且体质指数 ≥ 25 的老年人,干预3年后MIND饮食组与轻度热量限制对照组在总体认知和脑MRI指标上无显著差异⁽¹⁸⁾。这说明健康饮食模式仍值得作为心脑血管和整体健康管理的一部分,但不宜被宣传为AD治疗手段。

AD中的代谢异常还涉及胰岛素信号、炎症和线粒体功能障碍。脑胰岛素信号不仅参与葡萄糖利用,也影响突触可塑性、 $A\beta$ 代谢、 τ 磷酸化和神经炎症反应;胰岛素抵抗可能通过PI3K-Akt、GSK-3 β 等通路促进 τ 异常磷酸化,并加重神经元能量利用障碍^(19,20)。另一方面, $A\beta$ 和 τ 病理可诱导线粒体呼吸链功能下降、氧化应激、钙稳态紊乱和ATP生成不足,神经炎症又可进一步放大线粒体损伤和代谢应激^(21,22)。这些机制为生酮饮食、中链甘油三酯、胰岛素增敏和抗炎代谢干预提供了理论依据,但也提示此类干预不应被简单等同于“补充能量”或“改善认知”的通用治疗策略。生酮饮食和酮体补充的理论基础是AD脑葡萄糖代谢下降与线粒体功能障碍。转化综述显示,生酮饮食或中链甘油三酯在部分动物和小样本人群研究中可能改善认知或脑代谢指标,但证据仍稀少,依从性、体重下降、血脂变化和不良反应需重点评估⁽²³⁾。对于已经低体重、肌少症或进食困难的AD患者,严格生酮饮食可能造成热量和蛋白不足。ESPEN指南亦不建议常规使用生酮饮食、 ω -3脂肪酸或促食欲药物来改善认知或延缓认知下降⁽⁴⁾。

6. 临床管理建议与展望

AD能量平衡异常的管理应分层实施。第一,早期筛查:对AD、轻度认知障碍和疑似前临床AD高风险老年人,应定期记录体重和体重变化,尤其关注3-6个月内非意愿性下降。第二,原因导向评估:筛查阳性后,应评估摄入量、饮水、吞咽、口腔、便秘、疼痛、抑郁、感染、药物、睡眠、活动和照护条件。第三,个体化能量和蛋白目标:对低体重、肌少症或近期体重下降者,应优先保证总能量、优质蛋白和水化,避免不必要的低盐、低脂、低糖等限制性饮食。第四,优化进餐环境:规律进餐、熟悉食物、手抓食物、餐具适配、共同进餐、照护者提示和吞咽安全策略,往往比单一补充剂更贴近真实问题。第五,谨慎引入节律干预:在保证总摄入前提下,固定白天进餐时段、增加晨间光照和日间活动、减少夜间进食碎片化,有望改善睡眠和行为节律。

未来研究应使用AD生物标志物定义人群,区分前临床AD、轻度认知障碍、轻中度痴呆和晚期痴呆;同步测量能量摄入、静息能量消耗、活动能量消耗、身体组成、睡眠-活动节律和进食时相;并开展务实随机试验,比较“标准营养支持”与“营养支持+节律化进餐/光照/活动”的综合方案。对当前临床而言,最稳健的策略不是

追求单一“抗AD饮食”，而是在尊重患者偏好和疾病阶段的基础上，持续维持营养、水化、肌肉和昼夜节律的稳定。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

- Poehlman ET, Dvorak RV. Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:650S-655S.
- Doorduyn AS, van de Rest O, van der Flier WM, *et al.* Energy and protein intake of Alzheimer's disease patients compared to cognitively normal controls: systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2019; 20:14-21.
- Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, *et al.* Energy intake and expenditure in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: the NUDAD project. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12:116.
- Volkert D, Beck AM, Faxen-Irving G, *et al.* ESPEN guideline on nutrition and hydration in dementia: Update 2024. *Clin Nutr.* 2024; 43:1599-1626.
- Lee CMY, Woodward M, Batty GD, *et al.* Association of anthropometry and weight change with risk of dementia and its major subtypes: a meta-analysis consisting 2.8 million adults with 57 294 cases of dementia. *Obes Rev.* 2020; 21:e12989.
- Cova I, Clerici F, Rossi A, *et al.* Weight loss predicts progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2016; 11:e0151710.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15:367-378.
- Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech.* 2017; 10:679-689.
- Ishii M, Iadecola C. Metabolic and non-cognitive manifestations of Alzheimer's disease: the hypothalamus as both culprit and target of pathology. *Cell Metab.* 2015; 22:761-776.
- Marwarha G, Ghribi O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2012; 1:245-265.
- Hiller AJ, Ishii M. Disorders of body weight, sleep and circadian rhythm as manifestations of hypothalamic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12:471.
- Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, *et al.* Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol.* 1998; 55:84-90.
- Sun GH, Raji CA, MacEachern MP, *et al.* Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope.* 2012; 122:1455-1462.
- Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, *et al.* The clocks that time us: circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10:683-693.
- Whittaker DS, Akhmetova L, Carlin D, *et al.* Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metab.* 2023; 35:1704-1721.e6.
- Peng X, Fan RP, Xie L, *et al.* Time-restricted feeding rescues circadian disruption-aggravated progression of Alzheimer's disease in diabetic mice. *J Nutr Biochem.* 2022; 110:109128.
- Pivi GAK, da Silva RV, Juliano Y, *et al.* A prospective study of nutrition education and oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease. *Nutr J.* 2011; 10:98.
- Barnes LL, Dhana K, Liu X, *et al.* Trial of the MIND diet for prevention of cognitive decline in older persons. *N Engl J Med.* 2023; 389:602-611.
- de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008; 2:1101-1113.
- Stanley M, Macauley SL, Holtzman DM. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? *J Exp Med.* 2016; 213:1375-1385.
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62:1403-1416.
- Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016; 12:719-732.
- Lilamand M, Porte B, Cognat E, *et al.* Are ketogenic diets promising for Alzheimer's disease? A translational review. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12:42.

引用本文 / Article Citation:

胡昔奇,邓晓娟,谭国傲,夏鹰,马亚楠. 阿尔茨海默病中的能量摄入与能量平衡异常: 从营养不良到时间营养学和代谢干预 医学新视角. 2026;3:1-4. doi:10.15262/npjm.2026.01102

Xiqi Hu, Xiaojuan Deng, Guoao Tan, Ying Xia, Ya-nan Ma. Energy intake and energy-balance abnormalities in Alzheimer's disease: from malnutrition to chrononutrition and metabolic intervention. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2026;3:1-4. doi:10.15262/npjm.2026.01102