

## 二甲双胍对阿尔兹海默症的影响研究进展

唐红秀<sup>1</sup>, 郭振东<sup>2</sup>, 张鑫芳<sup>3</sup>, 乔成栋<sup>1,3</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000;

3. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 阿尔兹海默症是老年前期和老年期患者中枢神经退行性疾病,严重影响患者生活质量,缺乏有效治疗方案,预后差,因而寻找新的治疗靶点迫在眉睫。越来越多的证据表明糖尿病与患阿尔兹海默症风险增加相关,而二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物。近年的研究结果发现,抗糖尿病药物二甲双胍具有改善阿尔兹海默症认知功能以及神经保护的潜力。现围绕阿尔兹海默症和糖尿病的相关性、二甲双胍对阿尔兹海默症的影响、二甲双胍作用于阿尔兹海默症的可能机制等研究进展进行综述,以期今后的研究提供线索。

**关键词:** 阿尔兹海默症; 糖尿病; 二甲双胍

**中图分类号:** R587.2 R749.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1556-05

阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是最常见的进行性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,当前,全球患病人数已超 5 000 万。预计到 2050 年,患病人数将超过 1.5 亿<sup>[2]</sup>。如今,我国正面临着前所未有的快速人口老龄化,预计至 2050 年,我国的 AD 患者将超过 2 000 万<sup>[3]</sup>。然而 AD 的具体发病机制尚未被阐明,且缺乏有效的治疗药物。鉴于 AD 和糖尿病的潜在相关性,在糖尿病相关研究中寻找 AD 治疗的新靶点是当前的研究热点。本文对近年来二甲双胍在防治 AD 相关的研究进展做一综述。

### 1 AD 的简介

AD 的临床特征是全面性痴呆,如认知功能的渐进性损害、渐进性记忆丧失以及行为和个性的改变等。AD 的病理学特征主要是脑部神经细胞外形成难溶的 A $\beta$  淀粉样沉淀(amyloid $\beta$ , A $\beta$ )和神经细胞内由 tau 蛋白异常磷酸化导致的丝状纤维神经缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)<sup>[4]</sup>。尽管 A $\beta$  和 NFTs 导致神经毒性和认知功能减退的具体发生机制尚不完全清楚,但目前认为 AD 的发病过程与 A $\beta$  蓄积形成的老年斑(senile plaques, SP)、tau 蛋白过度磷酸化所导致的 NFTs、神经元丢失、突触丢失和脑萎缩等相关<sup>[5]</sup>。距离 AD 首次被发现至今已有一个多世纪的时间,但随着以 A $\beta$  淀粉样斑块和 tau 蛋白为靶标的药物研制和临床试验相继宣告失败,目前仍未找到有效逆转或明显缓解 AD 病情的药物。

### 2 糖尿病与 AD 的关联性

近年来越来越多的证据显示糖尿病与 AD 之间存在很强的相关性。一项关于糖尿病患者中 AD 风险的队列研究的荟萃分析,纳入了涉及 1 746 777 个研究对象的 17 项研究,该研

究结果显示,糖尿病患者的 AD 发病率明显高于非糖尿病患者( $RR=1.53, 95\% CI=1.42\sim 1.63$ )<sup>[6]</sup>。大规模流行病学研究结果显示,糖尿病是造成年龄相关认知障碍和痴呆的高风险因素,糖尿病和 AD 之间在发病机理上有共通之处,两种疾病之间是双向互促的恶性循环<sup>[7]</sup>。此外,有研究者发现,糖尿病和 AD 有一些共同的致病因素:慢性炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、脂联素缺乏、血浆胆碱酯酶活性的不同表达和血管损伤等,这些共同致病因素可能是这两种疾病在许多患者中共存的原因<sup>[8]</sup>,两者的关联机制可能为胰岛素抵抗、 $\beta$ -淀粉样蛋白的积累、Tau 蛋白异常磷酸化及所致的脑内微血管功能障碍<sup>[9]</sup>。糖尿病与 AD 之间存在的潜在相关性,为降糖药物在 AD 治疗中的应用提供了可能。

### 3 二甲双胍对 AD 的影响

二甲双胍是一种双胍类药物,大多数临床指南推荐二甲双胍作为治疗 2 型糖尿病的一线药物,其成本低,一般耐受性好,而且与体重增加无关。它可以减少肝脏中葡萄糖的产生,增加外周对葡萄糖的摄取,并改善胰岛素敏感性。近年来,研究者们致力于研究二甲双胍治疗 AD 的积极作用,取得令人欣喜的结果。

**3.1 横断面研究** Zhou 等<sup>[10]</sup>将 83 例认知功能正常的受试者和 114 例轻度认知障碍的患者根据糖尿病病史进行分组,二甲双胍治疗的患者与磺脲类药物治疗的相比,记忆力得到明显的改善。当糖尿病患者血糖控制良好的前提下,将二甲双胍的使用者与服用其他糖尿病治疗药物的患者进行比较时,发现服用二甲双胍组的认知功能得到了更好的改善。这表明二甲双胍除了对 2 型糖尿病患者的血糖有影响外,还可

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.11.028

基金项目: 甘肃省内分泌疾病临床医学研究中心建设项目(20JR10FA667)

通信作者: 乔成栋, E-mail: qcd2000@163.com

以在预防痴呆症和阿尔茨海默病方面发挥作用。然而,亦有相反的结果,Wennberg等<sup>[11]</sup>的研究发现服用二甲双胍会增加认知功能障碍的风险( $SHR = 2.75, 95\% CI = 1.64 \sim 4.63, P < 0.01$ )。接受二甲双胍治疗的患者在随访时轻度认知障碍(MCI)诊断率较高,可能归因于长期服用二甲双胍导致的维生素B12减少,但此观点尚缺乏有力的证据,如缺乏维生素B12的测定等。

**3.2 病例对照研究** 一项病例对照研究为二甲双胍治疗AD带来曙光。Sluggett等<sup>[12]</sup>研究了二甲双胍与社区糖尿病患者AD风险,对2005年至2011年被诊断患有AD且AD前至少3年被诊断为糖尿病的芬兰社区居民( $n = 9\ 862$ )和未患AD的对照组( $n = 19\ 550$ ),根据年龄、性别和糖尿病病程匹配,进行了10~16年的随访,发现二甲双胍的使用(曾经使用)与AD事件无关( $aOR = 0.99, 95\% CI = 0.94 \sim 1.05$ )。在服用二甲双胍 $\geq 10$ 年( $aOR = 0.85, 95\% CI = 0.76 \sim 0.95$ )、累计限定日剂量(DDDs) $< 1\ 825 \sim 3\ 650$ ( $aOR = 0.91, 95\% CI = 0.84 \sim 0.98$ )和 $> 3\ 650$  DDDs( $aOR = 0.77, 95\% CI = 0.67 \sim 0.88$ )以及平均每天服用2g二甲双胍( $aOR = 0.89, 95\% CI = 0.82 \sim 0.96$ )的人群中,AD的风险均较低。在这项全国性病例对照研究中,未发现二甲双胍的使用会增加AD的风险。相反,长期高剂量使用二甲双胍降低老年糖尿病患者发生AD的风险。在此研究中发现,在AD诊断前立即使用二甲双胍与AD风险增加相关,故在未来评估痴呆症风险因素的观察研究中,有必要考虑到AD潜伏期及二甲双胍适当的用药时间窗口。Bohlken等<sup>[13]</sup>将8276名糖尿病和痴呆症患者与8276名糖尿病但非痴呆症患者按年龄、性别、指数年份和医生进行1:1配对,二甲双胍作为单药治疗( $OR = 0.71, 95\% CI = 0.66 \sim 0.76$ )或与磺脲类药物联合治疗( $OR = 0.90, 95\% CI = 0.66 \sim 0.76$ ),AD的风险均较低。然而,二甲双胍和AD之间的研究结果并不一致地朝着加强保护的方向发展。Imfeld等<sup>[14]</sup>进行了一项对14172名年龄65岁及以上的参与者进行的病例对照研究发现,二甲双胍与AD痴呆风险增加有关( $aOR = 1.71, 95\% CI = 1.12 \sim 2.60$ ),但随着服用剂量的增加,风险增加的趋势并不一致。

**3.3 队列研究** 美国的两项回顾性队列研究(研究包括50岁及以上的2型糖尿病患者)表明,与使用磺脲类药物相比,在年轻人中使用二甲双胍可能与降低患痴呆症的风险有关<sup>[15-16]</sup>。在美国退伍军人数据库对65岁以上人群进行的一项大型研究中,新开始服用二甲双胍( $n = 17\ 200$ )的患者5年痴呆风险低于新开始服用磺脲类药物( $n = 11\ 440$ )的患者( $HR = 0.67, 95\% CI = 0.61 \sim 0.73$ ),特别是在年龄 $< 75$ 岁的患者中<sup>[17]</sup>。近年一项回顾性队列研究表明,在T2DM患者中,二甲双胍的使用可降低痴呆症发病风险<sup>[18]</sup>。

一项涉及71433名患有1型或2型糖尿病的台湾人的回顾性队列研究显示,二甲双胍单一疗法或联合疗法都与AD发病无关<sup>[19]</sup>。然而与其相反的研究结果,在Kuan等<sup>[20]</sup>的一项台湾队列研究中,新诊断的2型糖尿病患者基线水平接受 $\geq 90$ d二甲双胍治疗的人比不使用二甲双胍的人有更高的AD风险( $HR = 2.13, 95\% CI = 1.20 \sim 3.79$ )。二甲双胍的使用增

加了AD的风险,服用二甲双胍时间越久,患AD的风险越高,但不排除该风险由维生素B12缺乏所致。

**3.4 Meta分析** Campbell等<sup>[21]</sup>研究二甲双胍对痴呆症、AD或任何程度的认知障碍的影响,并与未服用二甲双胍的对照组进行了比较。纳入14项研究(7项队列研究、4项横断面研究、2项随机对照试验和1项病例对照研究)。该研究提示二甲双胍可逆转糖尿病患者认知和记忆障碍的进展,并降低其患AD的风险。Ye等<sup>[22]</sup>将胰岛素增敏剂作为一类与其他形式的糖尿病治疗药物进行比较,其中包括二甲双胍的亚组分析,研究表明二甲双胍确实降低了痴呆症的发病率( $RR = 0.79, 95\% CI = 0.62 \sim 1.01, P = 0.064$ )。

Weinstein等<sup>[23]</sup>汇集了来自五项基于人群的队列研究的数据进行Meta分析,在队列中的3590名患有2型糖尿病的患者中,没有发现二甲双胍的使用(二甲双胍的比例在队列中的比例在15%~80%)与认知功能、痴呆症患病率或大脑结构之间的显著关联。

**3.5 随机对照试验** 有关二甲双胍治疗AD的随机对照试验较少,仅有少量试验探索了二甲双胍对AD认知功能、记忆和学习及注意力的影响。Koenig等<sup>[24]</sup>进行了安慰剂对照研究,发现二甲双胍可以在AD患者的脑脊液中检测到,并可显著改善患者的执行功能( $P < 0.05$ ),在学习、记忆力和注意力方面,观察到了改善的统计趋势。此研究还发现,二甲双胍对无糖尿病的AD患者的认知功能也有疗效。即使在高剂量的非糖尿病患者中,该药物安全性和耐受性亦良好。在一项小型临床试验中,Luchsinger等<sup>[25]</sup>在80名患有遗忘性MCI且没有T2DM诊断的参与者中测试了二甲双胍的效果,发现二甲双胍对言语记忆有好处。这些积极的发现表明,二甲双胍疗法除了具有抗糖尿病作用外,还具有神经调节作用,尽管样本量有限,试验时间相对较短,但有较好的前景,值得进一步探索。

#### 4 二甲双胍影响AD的潜在机制

越来越多的证据表明二甲双胍具有神经调节作用,能穿过血脑屏障<sup>[26]</sup>,激活多种与改善小鼠和人类认知功能和记忆能力相关的分子信号通路,从而改善小鼠的认知功能和记忆力。如Ou等<sup>[27]</sup>发现二甲双胍可通过调节海马AMPK/mTOR/S6K/Bace1和AMPK/P65 NF- $\kappa$ B信号通路,改善小鼠的记忆力,发挥神经保护作用。Ghademzad等<sup>[28]</sup>证明二甲双胍可通过AMPK/BDNF1/P70SK2依赖的信号通路改善糖尿病大鼠的学习能力和记忆力。Oliveira等<sup>[29]</sup>发现,与未治疗组相比,糖尿病模型中二甲双胍治疗组的动物通过减少神经炎症和预防海马神经元丢失而改善了空间和短期记忆,其发挥保护作用的机制是复杂的,通过降低GFAP(胶质纤维酸性蛋白)、Iba-1(星形胶质细胞和小胶质细胞标记物)和炎症标记物p-IKB、IL-1和血管内皮生长因子的表达,提高p-AMPK和eNOS水平以及神经元存活因子如Fox1和NeuN。

最近的研究表明,二甲双胍的抗氧化、增强自噬、抗炎和抗凋亡潜能,显著逆转了神经退行性疾病的发生和进展<sup>[30]</sup>。就抗氧化方面,Asadbegi等<sup>[31]</sup>的研究证明,二甲双胍可以对被

诱导发展为 AD 特征的高脂肪饮食大鼠提供神经保护作用,改善 A $\beta$  引起的氧化应激损伤。此外,二甲双胍还可通过抑制 A $\beta$ 25-35 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡,调节自噬,减轻兴奋性氨基酸的神经毒性,降低细胞内钙离子浓度和活性氧(Reactive oxygen species, ROS),从而发挥神经保护作用<sup>[32]</sup>。就抗炎、抗凋亡方面研究表明,Wang 等<sup>[33]</sup>指出二甲双胍通过 mTOR 增强自噬,并通过核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 依赖机制抑制神经元凋亡和炎症,从而为脊髓损伤动物提供神经保护作用。

近年来有研究者认为二甲双胍的神经保护作用部分可能是由于其对葡萄糖稳态的影响,如 Lin 等<sup>[26]</sup>发现二甲双胍通过促进葡萄糖稳态和降低颈总动脉内膜-中层厚度来改善 AD 患者的认知功能。但此观点尚存在争议,如 Fatemi 等<sup>[34]</sup>的研究发现二甲双胍能减轻去卵巢小鼠的行为障碍和改善脑源性神经营养因子(BDNF)的减少,表明双胍类药物的神经保护不仅仅是葡萄糖稳态代谢正常化的结果,还与神经调节作用有关。二甲双胍可与神经元凋亡和神经发生相关的信号通路相互作用,如雷帕霉素复合物 1 的哺乳动物靶点(mTOR)、AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)、tau 磷酸化、成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)分泌和丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)分子通路,这进一步支持了二甲双胍在预防和治疗神经疾病方面的潜在用途<sup>[35-38]</sup>。

此外,Forslund 等<sup>[39]</sup>在二甲双胍使用者中还观察到肠道微生物区系改变,这可能在 AD 的发病机制中起作用。糖尿病状态同时也可导致乙酰胆碱酯酶(AChE)活性升高,这是引起 AD 神经变性的因素之一。二甲双胍可抑制 AChE 活性,对 AD 的预防有一定的积极作用<sup>[40]</sup>。线粒体功能障碍也被认为是 AD 病因学中的一个关键事件,二甲双胍的治疗可减轻 A $\beta$  介导的线粒体毒性,逆转 A $\beta$  诱导的代谢缺陷,减少 A $\beta$  的聚集<sup>[41]</sup>。衰老被认为是认知障碍和神经退行性疾病的重要危险因素,包括 AD,一项大型临床试验 TAME<sup>[42]</sup>(二甲双胍靶向抗衰老)正在进行,以调查二甲双胍对人类衰老的影响。如该研究证实二甲双胍可以对无糖尿病的老年人 AD 有效预防或早期干预,这一发现可能会迅速转化为临床实践。

亦有研究结果显示,二甲双胍会加重 AD 的病情,二甲双胍可能通过促进自噬小体的异常堆积,淀粉样蛋白生成增多,从而加重 AD 的发病<sup>[43]</sup>。虽然二甲双胍通过 AMPK/mTOR 和蛋白磷酸酶 2A(PP2A)减少了皮层和海马中 tau 的磷酸化,但它增加了不溶性 tau 的种类和  $\beta$ -Sheet 聚集体,诱导了 caspase3 的 tau 裂解,并破坏突触结构<sup>[44]</sup>。Kuhla 等<sup>[45]</sup>认为,二甲双胍疗法通过 ApoE 敲除小鼠的 tau 磷酸化依赖途径加重了包括脂肪生成和炎症在内的神经退行性病变。然而,在 AD 小鼠模型中观察到了性别差异的认知效应,最近的一项研究表明,二甲双胍激活 AMPK 会增加雄性 AD 小鼠模型的记忆功能障碍,但在雌性 AD 小鼠模型中显示出保护作用<sup>[46]</sup>。因而需要更多的研究来解决这些差异。

## 5 二甲双胍与维生素 B12

关于二甲双胍和维生素 B12 水平之间的关系也存在一定

的争议<sup>[47]</sup>,Moore 等<sup>[48]</sup>在 126 例 T2DM 或糖耐量受损患者中,服用二甲双胍与认知功能受损有关,而调整血清维生素 B12 水平之后,认知功能会有一些改善。这可能是由于维生素 B12 缺乏导致认知障碍。然而,亦有研究表明,尽管服用二甲双胍的糖尿病患者维生素 B12 水平不足,但这并不是认知障碍的原因<sup>[49]</sup>。因此,在服用二甲双胍的老年糖尿病患者中,有必要进行前瞻性试验来评估维生素 B12 水平对认知的影响。

## 6 二甲双胍的药物开发

二甲双胍衍生物,如 HL271,可以产生类似的神经保护作用<sup>[50]</sup>。二甲双胍的磺胺和磺胺衍生物具有良好的抗和抗 A $\beta$  聚集特性,可作为设计和开发新型双胍类 AD 候选药物的良好起点<sup>[51]</sup>。AD 与大脑中的神经炎症发展密切相关,二甲双胍与磷脂酰丝氨酸脂质体联合应用有利于改善 AD 的记忆障碍和炎症,提高 AD 患者的治疗效果<sup>[52]</sup>。

## 7 结语与展望

糖尿病和 AD 之间的具体关联机制及二甲双胍作用于 AD 的确切机制尚未被完全阐明,因而需要进一步的基础和临床研究,以确认二甲双胍对 AD 的风险、进展和严重程度的影响,以及它对认知能力或其他损害的衡量标准的影响。目前,二甲双胍应继续作为糖尿病的一线治疗药物,用于患有痴呆症或 AD 的患者。无糖尿病人群使用二甲双胍预防痴呆症的说法缺乏有力的证据支持。尽管关于二甲双胍对 AD 发病率、认知功能等影响的研究结果褒贬不一,但整体趋势倾向于二甲双胍可降低 AD 发病率、对 AD 具有神经保护作用。未来尝试开发二甲双胍的前体药物、其衍生物、二甲双胍与其他药物相结合等仍然是一个可行的研究领域,二甲双胍的神经保护作用可能为临床上治疗 AD 带来新的靶点。

## 参考文献

- [1] Eid A, Mhatre I, Richardson JR. Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: a potential path to precision medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 173-187.
- [2] Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, et al. Time to test antibacterial therapy in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2019, 142 (10): 2905-2929.
- [3] Feng L, Li J, Yu JT, et al. Editorial: prevention of Alzheimer's disease in Chinese populations: status, challenges and directions [J]. *J Prev Alzheimer's Dis*, 2018, 5(2): 90-94.
- [4] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a006189.
- [5] Adak T, Samadi A, Ünal AZ, et al. A reappraisal on metformin [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 92: 324-332.
- [6] Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies, diabetes and risk of Alzheimer's disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 124: 41-47.

- [7] Ojo O, Brooke J. Evaluating the association between diabetes, cognitive decline and dementia[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(7):8281-8294.
- [8] Fiore V, De Rosa A, Falasca P, et al. Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2019, 19(5):571-579.
- [9] 汪睿彤,刘珏.2型糖尿病与阿尔兹海默病相关性的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(1):182-185.
- [10] Zhou Y, Fang R, Liu LH, et al. Clinical characteristics for the relationship between type-2 diabetes mellitus and cognitive impairment: a cross-sectional study[J]. *Aging Dis*, 2015, 6(4):236-244.
- [11] Wennberg AMV, Hagen CE, Edwards K, et al. Association of antidiabetic medication use, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older people with type 2 diabetes: results from the population-based Mayo Clinic Study of Aging[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(8):1114-1120.
- [12] Slugggett JK, Koponen M, Bell JS, et al. Metformin and risk of Alzheimer's disease among community-dwelling people with diabetes: a national case-control study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4):e963-e972.
- [13] Bohlken J, Jacob L, Kostev K. Association between the use of antihyperglycemic drugs and dementia risk: a case-control study [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 66(2):725-732.
- [14] Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(5):916-921.
- [15] Scherrer JF, Morley JE, Salas J, et al. Association between metformin initiation and incident dementia among African American and white veterans health administration patients[J]. *Ann Fam Med*, 2019, 17(4):352-362.
- [16] Scherrer JF, Salas J, Floyd JS, et al. Metformin and sulfonylurea use and risk of incident dementia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8):1444-1456.
- [17] Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged  $\geq 65$  years with diabetes [J]. *Neurology*, 2017, 89(18):1877-1885.
- [18] Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(1):37-48.
- [19] Huang CC, Chung CM, Leu HB, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87095.
- [20] Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(pt b):77-83.
- [21] Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 65(4):1225-1236.
- [22] Ye F, Luo YJ, Xiao J, et al. Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: a meta-analysis[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 41(5/6):251-260.
- [23] Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: pooled analysis from 5 cohorts[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212293.
- [24] Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, Xie SX, et al. Effects of the insulin sensitizer metformin in alzheimer disease: pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2017, 31(2):107-113.
- [25] Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(2):501-514.
- [26] Lin Y, Wang K, Ma C, et al. Corrigendum: evaluation of metformin on cognitive improvement in patients with non-dementia vascular cognitive impairment and abnormal glucose metabolism[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:322.
- [27] Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS<sub>1</sub> mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69:351-363.
- [28] Ghadernezhad N, Khalaj L, Pazoki-Toroudi H, et al. Metformin pre-treatment enhanced learning and memory in cerebral forebrain ischaemia: the role of the AMPK/BDNF/P70SK signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10):2211-2219.
- [29] Oliveira WH, Nunes AK, França MER, et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Brain Res*, 2016, 1644:149-160.
- [30] Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:400.
- [31] Asadbegi M, Yaghmaei P, Salehi I, et al. Neuroprotective effects of metformin against A $\beta$ -mediated inhibition of long-term potentiation in rats fed a high-fat diet[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 121:178-185.
- [32] Li LX, Liu MY, Jiang X, et al. Metformin inhibits A $\beta$  25-35-induced apoptotic cell death in SH-SY<sub>5</sub>Y cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(5):439-449.
- [33] Wang C, Liu C, Gao K, et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4):534-540.
- [34] Fatemi I, Delrobaee F, Bahmani M, et al. The effect of the anti-diabetic drug metformin on behavioral manifestations associated with ovariectomy in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 690:95-98.
- [35] Gantois I, Popic J, Khoutorsky A, et al. Metformin for treatment of fragile X syndrome and other neurological disorders[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70:167-181.
- [36] Xourgia E, Papazafropoulou A, Melidonis A. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: from the pancreas to the neuron[J]. *World J Diabetes*, 2019, 10(3):169-180.
- [37] Kezic A, Popovic L, Lalic K. mTOR inhibitor therapy and metabolic consequences: where do we stand? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:2640342.
- [38] Lu CC, Chiang JH, Tsai FJ, et al. Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by acti-

- vating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1271-1281.
- [39] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [40] Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak Ł, et al. Metformin and its sulfenamide prodrugs inhibit human cholinesterase activity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7303096.
- [41] Teo E, Ravi S, Barardo D, et al. Metabolic stress is a primary pathogenic event in transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing pan-neuronal human amyloid beta [J]. *Elife*, 2019, 8: e50069.
- [42] Check Hayden E. Anti-ageing pill pushed as Bona fide drug [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 265-266.
- [43] Son SM, Shin HJ, Byun J, et al. Metformin facilitates amyloid- $\beta$  generation by  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretases via autophagy activation [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 51(4): 1197-1208.
- [44] Barini E, Antico O, Zhao Y, et al. Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 16.
- [45] Kuhla A, Brichmann E, Rühlmann C, et al. Metformin therapy aggravates neurodegenerative processes in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(4): 1415-1427.
- [46] DiTacchio KA, Heinemann SF, Dziewczapolski G. Metformin treatment alters memory function in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(1): 43-48.
- [47] Obeid R. Metformin causing vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a guilty verdict without sufficient evidence [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): e22-e23.
- [48] Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2981-2987.
- [49] Khattar D, Khaliq F, Vaney N, et al. Is metformin-induced vitamin B12 deficiency responsible for cognitive decline in type 2 diabetes? [J]. *Indian J Psychol Med*, 2016, 38(4): 285-290.
- [50] Bang E, Lee B, Park JO, et al. The improving effect of HL271, a chemical derivative of metformin, a popular drug for type II diabetes mellitus, on aging-induced cognitive decline [J]. *Exp Neurobiol*, 2018, 27(1): 45-56.
- [51] Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Sikora J. Metformin and its sulphonamide derivative simultaneously potentiate anti-cholinesterase activity of donepezil and inhibit beta-amyloid aggregation [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33(1): 1309-1322.
- [52] Saffari PM, Alijanpour S, Takzaree N, et al. Metformin loaded phosphatidylserine nanoliposomes improve memory deficit and reduce neuroinflammation in streptozotocin-induced Alzheimer's disease model [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117861.

收稿日期: 2021-04-21 修回日期: 2021-05-20 编辑: 王宇

(上接第 1555 页)

- [28] Wu S, Wu YY, Lu YP, et al. STAT<sub>1</sub> expression and HPV<sub>16</sub> viral load predict cervical lesion progression [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 28.
- [29] Pencik J, Pham HTT, Schmoellerl J, et al. JAK-STAT signaling in cancer: from cytokines to non-coding genome [J]. *Cytokine*, 2016, 87: 26-36.
- [30] Licht V, Noack K, Schlott B, et al. Caspase-3 and caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2305-2317.
- [31] Zhang Y, Jin G, Zhang J, et al. Overexpression of STAT1 suppresses angiogenesis under hypoxia by regulating VEGF-A in human glioma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 566-575.
- [32] Messina NL, Banks KM, Vidacs E, et al. Modulation of antitumor immune responses by intratumoral Stat1 expression [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(9): 556-567.
- [33] Koromilas AE, Sxcl V. The tumor suppressor function of STAT1 in breast cancer [J]. *JAK-STAT*, 2013, 2(2): e23353.
- [34] Yuan J, Tu YY, Mao XG, et al. Increased expression of FAT10 is correlated with progression and prognosis of human glioma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 833-839.
- [35] Hua L, Wang G, Wang Z, et al. Activation of STAT1 by the FRK tyrosine kinase is associated with human glioma growth [J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(1): 35-47.
- [36] Hsu KS, Zhao X, Cheng X, et al. Dual regulation of Stat1 and Stat3 by the tumor suppressor protein PML contributes to interferon  $\alpha$ -mediated inhibition of angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10048-10060.
- [37] Albasanz-Puig A, Murray J, Namekata M, et al. Opposing roles of STAT-1 and STAT-3 in regulating vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 428(1): 179-184.
- [38] Xu Q, Briggs J, Park S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(36): 5552-5560.

收稿日期: 2021-04-14 修回日期: 2021-05-16 编辑: 石嘉莹