

· 综述 ·

2型糖尿病对脑小血管病影响的研究进展

杨家怡¹, 王浩川¹, 李亚楠¹, 王靖茹¹, 李红芳²

1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272000; 2. 济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁 272113

摘要: 2型糖尿病 (T2DM) 患者比正常人更容易发生脑小血管病 (CSVD), 且对认知功能的损害有明确的关联。多元醇途径亢进、血管神经单元 (NVU) 的破坏、胰岛素抵抗和过度的氧化应激反应等可能是其发病机制。本文对 T2DM 致 CSVD 发生发展的可能机制、T2DM 伴 CSVD 的影像学特征及两者相关并发症的影响等进行综述, 以促进对 CSVD 发病机制的探索及为特定的治疗提供线索。

关键词: 脑小血管病; 2型糖尿病; 影像学特征; 多元醇途径亢进; 血管神经单元; 胰岛素抵抗; 氧化应激反应

中图分类号: R587.2 R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1895-04

Influence of type 2 diabetes mellitus on cerebral small vessel disease

YANG Jiayi*, WANG Haochuan, LI Yanan, WANG Jingru, LI Hongfang

* Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China

Corresponding author: LI Hongfang, E-mail: malin-lhf@163.com

Abstract: Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are more prone to cerebral small vessel disease (CSVD) than normal people, and there is a clear correlation between CSVD and cognitive impairment. The pathogenesis may be due to the hyperfunction of polyol pathway, the destruction of vascular nerve unit (NVU), insulin resistance and excessive oxidative stress reaction. This article reviews the possible mechanism of CSVD caused by T2DM, the imaging characteristics of T2DM with CSVD and the impact of their related complications, so as to promote the exploration of the pathogenesis of CSVD and provide clues for specific treatment.

Keywords: Cerebral small vessel disease; Type 2 diabetes mellitus; Imaging features; Hyperactivity of polyol pathway; Vascular nerve unit; Insulin resistance; Oxidative stress response

Fund program: Jining Key Research and Development Plan Program (2022YXNS051)

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是一组由多种原因引起的颅内小动静脉和毛细血管病变导致的影像学、病理学和临床综合征^[1]。脑白质高信号、血管周围间隙扩大、脑微出血、皮质下微梗死和脑萎缩是 CSVD 的主要神经影像学标志^[2]。CSVD 的临床表现根据受损部位不同可表现为, 血管性认知功能障碍和痴呆、老年抑郁症、尿失禁和步态障碍等^[2]。相关研究证实, 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者比正常人更容易发生 CSVD, 同时也已经被公认为是 CSVD 的危险因素^[3]。本文通过综述 T2DM 与 CSVD 两者相关研究进展, 进一步增进对 T2DM 患者合并 CSVD 的认识, 从而尽可能做到对 CSVD 患者的早发现、早诊断、早治疗, 降低患者的致残率, 提高生存率和生存质量。

1 T2DM 造成 CSVD 的发病机制

T2DM 导致的长期高糖状态所引起的多元醇途径亢进、

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和血管神经单元的损害等在 CSVD 的病程中起着重要的作用。

1.1 高血糖诱导的多元醇途径亢进 在高血糖的状态下, 多元醇途径消耗的葡萄糖大约是正常血糖状态下的十倍, 消耗了大量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (dihyronicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 使得脑内的一氧化氮生成减少, 内皮细胞功能也因此受损^[4]。同时, 多元醇途径的亢进会间接诱导白细胞浸润增加, 促进大脑炎症环境的产生, 加剧脑微血管损伤, 导致脑水肿的发生和神经纤维损伤^[5]。因此, 多元醇途径的亢进, 可能促进了 CSVD 的发展。

1.2 IR 糖尿病患者血糖过度升高, 机体会代偿性分泌过多胰岛素, 而在这一过程中容易产生 IR。脑内正常的胰岛素含量有助于减少神经元凋亡从而改善脑缺血所导致的脑损伤^[6], 也可以改善患者的认知障碍和记忆力下降^[7]。而脑内 IR 可导致神经元的生长和可塑性受损以及神经递质的摄取

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.026

基金项目: 济宁市重点研发计划项目 (2022YXNS051)

通信作者: 李红芳, E-mail: malin-lhf@163.com

出版日期: 2023-12-20

和释放紊乱等^[8]。Konishi等^[9]研究发现,特异性敲除小鼠内皮细胞的胰岛素受体后下丘脑中紧密连接蛋白ZO-1水平降低40%,血脑屏障完整性遭到破坏,致使通透性增加,促进了脑血管疾病的发生。IR和神经元受损相互串扰,共同促进疾病的发生。有数据表明,IR可能与脑微出血存在因果关系^[10]。孟启哲等^[11]发现脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)组的IR相关指标——三酰甘油-葡萄糖指数(triglyceride and glucose index, Tyg)高于非CMB组。IR会促进体内脂肪因子的分泌来增加炎症介质的聚集,致使机体处于慢性神经炎症状态,破坏血管内皮的稳定性,造成神经及胶质细胞的损伤,最终引发脑微出血,促进CSVD的发展^[11]。

1.3 血管神经单元(neurovascular unit, NVU)的损害及氧化应激反应 目前多数学者认为,CSVD是一种动态全脑疾病,NVU可能是其发病机制的切入点^[12]。NVU主要由血管内皮细胞、神经胶质细胞、神经元等组成,血脑屏障是其核心组成部分^[13]。几项使用MRI或CT的小型研究显示,对比后T2DM的脑实质增强,据推测提示血脑屏障通透性增加^[3]。脑微血管是血脑屏障的关键部位,T2DM发生一般伴有高血压的发生,容易造成脑微血管功能障碍。而脑微血管功能障碍导致血脑屏障通透性增加,损伤NVU,从而造成脑灌注缺陷、缺氧和血管生成增加^[3]。并且长期的高血糖环境容易破坏血脑屏障中毛细血管间紧密连接的而使其发生分解,导致血浆成分外漏、细胞极性发生改变和运输机制产生紊乱,破坏神经元之间及神经元与胶质细胞间的信号传导^[14]。这种作用可能直接损害血管神经单元,导致血管周围间隙扩大,水肿以及小动脉壁增厚和硬化^[3],促进CSVD的发生。

与此同时,T2DM导致的胰岛素信号受损,易造成神经酰胺含量增加^[8],神经酰胺毒性可以直接损害神经元,加速神经元及神经胶质细胞的分化和衰老,引起大脑神经退行性病变,加重神经元的功能损伤^[15-16]。而且血糖含量过高容易造成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthases, NOS)、糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)等细胞炎性因子表达增加,产生过度的氧化应激反应,损伤血管内皮细胞,导致组织水肿和脑缺血,破坏血脑屏障的完整性,加重NVU的损伤,推动CSVD的发展^[17]。

2 T2DM伴CSVD的影像学特征

2.1 腔隙性梗死灶增多 影像学上T2DM的脑梗死灶多为小病灶,且腔隙性梗死灶的严重程度明显高于无糖尿病患者^[18]。在CT上可见内囊基底核区有单个或多个圆形、椭圆形的低密度影,且边界清晰,无占位效应。在MRI上显示为T1低信号、T2高信号。高血糖会进一步导致CSVD患者腔隙性梗死灶增加。有报道认为基底节区病变可使下丘脑激素分泌增多,使血糖升高,进而加重脑梗死及神经功能的损伤^[19]。因此,增多的腔隙性梗死灶多见于基底节区。T2DM患者同时伴有代谢综合征,致使血管内皮功能出现异常,导致内皮炎症反应以及血脑屏障通透性改变,影响局部血流调节与新

陈代谢,最终使腔隙灶数目增多,疾病严重程度加重^[19]。

2.2 脑萎缩加重 T2DM和CSVD的组合在老年期间可能引起更大的脑萎缩,主要改变表现为全脑或局部脑组织容积含量下降^[20]。胰岛β细胞功能障碍是导致糖尿病的一个重要原因。有研究发现,β细胞功能障碍的遗传易感性与脑出血和脑萎缩的神经影像学标志物有关;由于T2DM和高血糖具有一定的遗传易感性,这种遗传对CSVD相关的脑白质神经影像学标志物以及脑萎缩的神经影像学标志物有着显著影响^[21-22]。随着年龄的增长,脑小动脉逐渐硬化,加上高血糖导致的血液黏稠度增加,进而会影响脑部供血,易发生脑缺血和低灌注损伤,患者在影像学上更容易发现脑白质病变和脑萎缩。T2DM与CSVD特征的发生率增加有关,包括脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)体积的适度增加,腔隙的数量增加以及总脑实质体积的轻微减少。

2.3 WMH体积增加 影像学上WMH表现为脑室周围白质规则对称性斑点状或片状病灶^[22]。表现为T2和FLAIR高信号,T1等信号或低信号。在一项对178例T2DM伴CSVD患者进行的调查研究中可以发现,患者的WMH体积有一定程度的增加^[23]。部分研究表示T2DM患者影像学上会出现WMH体积增加或WMH完整性下降,而患者体内的胰岛素水平、糖化血红蛋白含量等都与WMH显著相关,而且WMH容积的增加与处理速度的降低有关^[24-25]。一项来自荷兰的研究发现,T2DM患者比对照组患者额顶叶WMH的发生率更高^[26],说明T2DM患者额顶叶更容易受到损伤。以上研究表明,T2DM通过损害脑白质,促进CSVD的发生发展,进而影响反应能力、记忆与执行能力,影响患者预后。

2.4 血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVS) 通常情况下血管周围间隙直径多在2mm以内,当其直径超过2mm后可认定为EPVS^[27]。EPVS在MRI图像中呈圆形或蛛网状,并无占位效应,且其信号与脑脊液一致,表现为T1和FLAIR低信号,T2高信号^[28]。在一项对228名T2DM患者的研究中发现,有120例患者的PVS直径超过3mm,可被确诊为EPVS;并且通过各种分析可知,总基底节区、基底节上2/3的EPVS严重程度与脑室旁白质高信号、深部白质高信号、脑叶微出血存在相关性^[29]。也就是说EPVS可能会导致CSVD其余相关的影像学标志出现。高血糖会促进EPVS的进展,若未对EPVS及时进行干预,会引发较多脑血管疾病^[30]。

3 T2DM引起的认知障碍

研究显示,T2DM患者的慢性高血糖会引起神经系统的损伤,导致认知障碍和步态异常,严重影响患者的生活质量^[31]。中风、痴呆和抑郁症也被认为是T2DM的主要临床并发症^[3]。研究表明,T2DM患者患缺血性中风的风险增加2.5倍,痴呆的风险增加1.5倍,T2DM患者患严重抑郁症的可能性是无糖尿病的人的1.5~2.0倍^[32]。在患脑血管疾病的风险或负荷较高的人群中,老年T2DM患者相关的认知能力下降的表达可能更为明显^[20]。

认知障碍起病隐匿,进展缓慢,主要表现为:注意力下降、

信息处理速度减慢、语言流利程度下降和记忆能力下降等,同时伴有抑郁、淡漠、情绪波动等行为特征^[33]。高血糖或严重的低血糖,会导致血糖水平波动,引起认知功能降低^[34]。而且,高龄、糖尿病和脑血管病史是引起 WMH 的重要危险因素,会导致脑血流量下降,损伤额叶与颞叶,造成学习和记忆等能力下降,增加认知功能障碍发生风险^[35]。Ward 等^[36]证明,糖尿病动物的卒中后预后较差,原因是海马神经血管单元重塑,这是学习和记忆的一个重要领域。张学艳等^[37]的研究结果显示,CSVD 的各类分型均可导致认知功能下降,但当同时存在时,相互作用导致进一步加重认知功能的损害。加上糖尿病诱导的脑低灌注损伤和淀粉样蛋白堆积,进一步加重了认知功能的损伤。糖化血红蛋白是检测糖尿病病情变化的主要指标。在一项研究中发现,在 HbA1c<7.0%的干预下,观察到认知下降较慢^[38]。早期对血糖控制不佳的患者进行干预措施,维持 HbA1c 水平,使用认知增强剂,加强身体锻炼和认知训练,进行个性化血糖控制管理,提高患者预后^[39]。

4 治疗与展望

控制血糖水平,在伴有 T2DM 的 CSVD 患者的治疗中尤为重要。在糖尿病教育和远程医学信息学研究中发现,保持 HbA1c<7.0%,可以预防糖尿病相关的微血管并发症^[38]。在药物治疗方面,S-亚硝基谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GS-NO)、褪黑素和血管紧张素转换酶受体-1 抑制剂等可以通过改善血脑屏障的通透性来改善 CSVD 的发展^[40];有实验发现,降低血液中甲基乙二酸(反应性葡萄糖代谢产物)的浓度可以改善血管和认知功能^[3];而且在一项研究中发现,鼻内注射胰岛素可以使 T2DM 患者脑内胰岛素浓度正常化,可以改善认知功能障碍,最终促进 CSVD 的恢复^[41]。综上,可以通过减少患者血糖波动,调节脑内因子平衡,加强自身锻炼,做好康复训练,来提高患者的生存质量。

近年来,关于 T2DM 引起的 CSVD 等成为广泛关注的问题,不仅影响患者的预后,还会加重社会的负担。但目前并没有特殊且有效的治疗方法。可以尝试从修复血脑屏障、改善微血管障碍、神经营养因子表达和调节糖脂代谢异常等机制出发,来治疗由 T2DM 引起的 CSVD。通过早期规划有针对性的治疗方案,以确保患者预后。

利益冲突 无

参考文献

[1] Chen XD, Wang JH, Shan YL, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362.

[2] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9729.

[3] van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 325-336.

[4] 王棕铄,苏敬敬.脑小血管病与内分泌因素之间的关系[J].*中风*

与神经疾病杂志,2021,38(11):1031-1034.

Wang LS, Su JJ. Relationship between cerebral small vessel disease and endocrine factors[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2021, 38(11): 1031-1034.

- [5] Zhang F, Zhao QC, Jiang YH, et al. Augmented brain infiltration and activation of leukocytes after cerebral ischemia in type 2 diabetic mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2392.
- [6] Liu PW, Cui LY, Liu B, et al. Silibinin ameliorates STZ-induced impairment of memory and learning by up-regulating insulin signaling pathway and attenuating apoptosis [J]. *Physiol Behav*, 2020, 213: 112689.
- [7] Lv H, Tang LJ, Guo CS, et al. Intranasal insulin administration may be highly effective in improving cognitive function in mice with cognitive dysfunction by reversing brain insulin resistance[J]. *Cogn Neurodyn*, 2020, 14(3): 323-338.
- [8] Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 874.
- [9] Konishi M, Sakaguchi M, Lockhart SM, et al. Endothelial insulin receptors differentially control insulin signaling kinetics in peripheral tissues and brain of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(40): E8478-E8487.
- [10] Yang XL, Zhang SF, Dong ZY, et al. Insulin resistance is a risk factor for overall cerebral small vessel disease burden in old nondiabetic healthy adult population[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 127.
- [11] 孟启哲,奚志,王铭,等.胰岛素抵抗与 Tyg 指数与脑小血管病患者合并脑微出血的相关性[J].*实用医学杂志*,2022,38(24): 3112-3117,3124.
- Meng QZ, Xi Z, Wang M, et al. Correlation between insulin resistance, Tyg index and cerebral microbleeds in patients with cerebrovascular disease[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(24): 3112-3117, 3124.
- [12] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [13] Yang Q, Wei XB, Deng B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105750.
- [14] Thripleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(6): 840-858.
- [15] Yuan HQ, Zhu B, Li C, et al. Ceramide in cerebrovascular diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1191609.
- [16] 武冬冬,陈玉辉,刘芳,等.脑小血管疾病合并中枢神经系统退行性疾病机制的研究进展[J].*诊断学理论与实践*,2022,21(5): 644-649.
- Wu DD, Chen YH, Liu F, et al. Study progress on cerebral small vessel disease complicated with neurodegenerative disorders in central nervous system[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2022, 21(5): 644

- 649.
- [17] Bahadar GA, Shah ZA. Intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: blood-brain barrier disruption, pathophysiology and cognitive impairments[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 20(4): 312-326.
- [18] 郑许强,周振寿.2型糖尿病患者脑部小血管病变的MRI成像特点研究[J].*糖尿病新世界*,2018,21(24):34-35.
Zheng XQ, Zhou ZS. Study on MRI imaging characteristics of cerebral small vessel lesions in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes New World*, 2018, 21(24): 34-35.
- [19] Román GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1/2): 81-87.
- [20] Moran C, Beare R, Wang W, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline[J]. *Neurology*, 2019, 92(8): e823-e830.
- [21] Georgakis MK, Harshfield EL, Malik R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2021, 96(13): e1732-e1742.
- [22] Giese AK, Schirmer MD, Dalca AV, et al. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype[J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e79-e88.
- [23] 马楼艳,李雷,郭亚刚,等.2型糖尿病肾脏微血管病变与脑白质高信号及认知域损害的相关性研究[J].*中国神经免疫学和神经病学杂志*,2022,29(2):102-107.
Ma LY, Li L, Guo YG, et al. Correlation between nephropathy and white matter hyperintensities and cognitive impairment in type 2 diabetic patients[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2022, 29(2): 102-107.
- [24] Mankovsky B, Zherdova N, van den Berg E, et al. Cognitive functioning and structural brain abnormalities in people with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(12): 1663-1670.
- [25] Wang DQ, Wang L, Wei MM, et al. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensity: a systematic review[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 595962.
- [26] de Bresser J, Kuijff HJ, Zaanen K, et al. White matter hyperintensity shape and location feature analysis on brain MRI; proof of principle study in patients with diabetes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1893.
- [27] 杨扬,吴琴咪,冯玉兰,等.高血压患者脑血管周围间隙扩大和脑腔隙灶相关影响因素[J].*诊断学理论与实践*,2021,20(4):372-377.
Yang Y, Wu QM, Feng YL, et al. Factors related to enlarged perivascular spaces and lacunes in patients with hypertension[J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2021, 20(4): 372-377.
- [28] Wang ML, Yu MM, Wei XE, et al. Association of enlarged perivascular spaces with A β and tau deposition in cognitively normal older population[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 100: 32-38.
- [29] 王志鹏,高仲磊,卫孟佳.血管周围间隙扩大在2型糖尿病患者脑小血管性病变中的预测价值[J].*中国临床医生杂志*,2019,47(8):941-944.
Wang ZP, Gao ZL, Wei MJ. Predictive value of perivascular space enlargement in small vascular lesions of brain in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Clin*, 2019, 47(8): 941-944.
- [30] Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(6): 577-586.
- [31] Dove A, Shang Y, Xu WL, et al. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(11): 1769-1778.
- [32] Wang F, Wang S, Zong QQ, et al. Prevalence of comorbid major depressive disorder in Type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(8): 961-969.
- [33] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI)[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 68-88.
- [34] Bellary S, Kyrou I, Brown JE, et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9): 534-548.
- [35] Lyu F, Wu D, Wei CW, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: an overview [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117771.
- [36] Ward R, Li WG, Abdul Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 237-250.
- [37] 张学艳,樊峰萍,苑聪聪,等.脑小血管病影像学表现与血管性认知功能障碍相关性研究[J].*现代中西医结合杂志*,2018,27(13):1393-1398.
Zhang XY, Fan FP, Yuan CC, et al. Association between imaging features of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2018, 27(13): 1393-1398.
- [38] Nyenwe EA, Ashby S, Tidwell J. Diabetes consultation versus diabetes education in patients with poor glycaemic control: a telemedicine intervention study[J]. *J Telemed Telecare*, 2022, 28(9): 687-693.
- [39] Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, et al. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 75-83.
- [40] 李晶莹,赵伟东.糖尿病引发血脑屏障结构与功能失调机制的研究进展[J].*中国老年学杂志*,2022,42(9):2276-2282.
Li JY, Zhao WD. Research progress on the mechanism of blood-brain barrier structure and dysfunction caused by diabetes mellitus [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(9): 2276-2282.
- [41] Kazkayasi I, Telli G, Nemutlu E, et al. Intranasal metformin treatment ameliorates cognitive functions via insulin signaling pathway in ICV-STZ-induced mice model of Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2022, 299: 120538.