

# 阿尔兹海默病治疗中潜在的降糖药途径

邓云<sup>1</sup>, 徐俊<sup>2</sup>

1. 扬州大学附属苏北人民医院神经内科, 江苏 扬州 225001;
2. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 北京 100070

**摘要:** 随着年龄的增长,阿尔兹海默病(AD)的发病率越来越高,将加重社会和家庭的经济负担及照料负担。目前经批准用于 AD 治疗的药物仍没有能够逆转或显著延迟 AD 的进展,而越来越多的证据表明糖尿病和 AD 之间存在正性联系,糖尿病患者罹患 AD 的风险增加。本文列举了二甲双胍、噻唑烷二酮类药物(TZD)、胰升糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂与类似物、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运子-2(SGLT-2)抑制剂及鼻内胰岛素在内的降糖药物,并概述这些药物在临床前或临床上用于神经保护的研究。目的是在 AD 发病机制日益了解的基础上,能够提供更多有效的 AD 对症治疗和缓解疗法。

**关键词:** 阿尔兹海默病; 胰岛素抵抗; 糖尿病

**中图分类号:** R 749.1 R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)04-0552-04

阿尔兹海默病(AD)是发生在老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,是引起痴呆的主要原因。患者主要表现为记忆功能丧失,并伴有情绪、语言表达及运动障碍等多种症状,在日常生活中逐渐丧失自理能力,并越来越依赖他人的照料。AD 的典型神经病理学特征包括由淀粉样蛋白前体蛋白(APP)被剪切后产生的 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积形成的神经炎斑块,以及神经元内过度磷酸化的 tau 蛋白导致的神经原纤维缠结。随着 AD 患病率逐渐增加,为了改善 AD 患者预后并减轻社会及家庭负担,迫切需要开发更多有效的对症治疗和缓解疗法。相关研究提示糖尿病与 AD 之间存在很强的相关性,为降糖药物在 AD 治疗中的应用提供了可能。本文对 AD 治疗中潜在的降糖药途径的研究进展作一综述。

## 1 AD 与胰岛素抵抗

随着年龄的增长,AD 患病率也逐渐上升。2015 年全球约有近 4 700 万人受到痴呆症的影响,预计到 2030 年这一数字将达到 7 500 万人,而到 2050 年将变成 1.31 亿<sup>[1]</sup>,这将对全球尤其是发展中国家造成巨大的社会和经济挑战。在 AD 治疗过程中,三种乙酰胆碱酯酶抑制剂即多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏被批准用于治疗轻度至中度 AD 患者,而 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂美金刚被批准用于治疗中度至重度 AD 患者。虽然这些药物在 AD 患者的治疗方面已经取得了进展,然而这些治疗不能逆转或显著延迟 AD 的进展,故 AD 已经成为 21 世纪的重大医学挑战之一。我们需要在对 AD 发病机制日益了解的基础上,开发更多有效的对症治疗和缓解疗法。

流行病学研究发现,糖尿病与 AD 之间存在很强的相关性。有人认为 AD 和糖尿病是由多种代谢异常和胰岛素代谢

缺陷引起的,共同的病理、转录组学和蛋白质组学可能是这两种疾病之间的联系<sup>[2]</sup>。Crane 等<sup>[3]</sup>调查结果表明,在糖尿病患者中较高的平均血糖水平与痴呆风险增加有关,即使在没有糖尿病的人群中较高的葡萄糖水平也可能是痴呆的危险因素。胰岛素除了在控制外周组织代谢方面的关键作用外,还可通过血脑屏障进入中枢神经系统,调节包括学习和记忆等许多关键过程,此外还调节神经增殖、凋亡和突触传递,故中枢神经系统中胰岛素代谢的任何紊乱都可能带来不利影响<sup>[4]</sup>。在肥胖、2 型糖尿病(T2DM)、衰老和痴呆人群中可以观察到脑胰岛素作用的紊乱,因此,中枢神经通路的胰岛素敏感性降低即脑胰岛素抵抗,可能构成代谢和认知功能障碍之间的病理特征<sup>[5]</sup>。有研究表明,T2DM、肥胖和胰岛素抵抗状态可促进 AD 发展<sup>[6-7]</sup>。在 AD 大脑中胰岛素信号转导级联反应中的多种参与物(胰岛素及其受体、PI3K、AKT 和 GSK-3 $\beta$  等)的表达或激活发生了改变<sup>[8]</sup>。因此 AD 越来越被认为是一种代谢紊乱,也被称为“3 型糖尿病”,而用于治疗糖尿病的药物可能有益于改变 AD 的病理生理学和维持认知功能。

## 2 AD 治疗中的降糖药途径

**2.1 二甲双胍治疗 AD 的途径** 二甲双胍是治疗 T2DM 的一线药物,其降低葡萄糖的作用包括增加肌肉和其他外周组织中的葡萄糖摄取并减少肝脏糖原生,在不引起低血糖或体重增加的情况下改善血糖控制情况。另外二甲双胍也被证明是胰岛素增敏剂,并且可能通过多种机制在肠腔中起作用<sup>[9]</sup>。二甲双胍价格相对便宜,安全风险低,主要的使用风险是会引起乳酸的亚临床增加,并且在过量使用时可能会引起乳酸酸中毒,故在有乳酸酸中毒危险因素(包括肝损害、心力衰竭和慢性肾病等)的患者不被推荐使用<sup>[10]</sup>。

二甲双胍可能具有神经保护和增强空间记忆作用,作用

机制可能是通过改善脑胰胰岛素作用和能量代谢,故具有预防 AD 发展的潜力<sup>[11]</sup>。二甲双胍的细胞作用机制尚未完全阐明,目前最为人知的机制为二甲双胍通过激活肝脏和其他组织中的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)来影响葡萄糖代谢<sup>[12]</sup>。AMPK 是脂质和葡萄糖代谢的中心调节因子,被激活后可能通过与许多细胞内靶点(如 mTOR、p38 MAPK 和蛋白激酶 C)的相互作用而增加胰岛素敏感性。有研究表明二甲双胍能穿过血脑屏障,激活中枢神经组织中的 AMPK<sup>[13]</sup>。动物实验表明二甲双胍通过 AMPK 依赖的方式增加小胶质细胞吞噬能力,并减轻神经炎症,从而减少 A $\beta$  沉积<sup>[12]</sup>。此外,Chen 等<sup>[14]</sup>经实验发现,二甲双胍可通过 AMPK 依赖途径调节自噬而减少过度磷酸化的 tau 蛋白,最终改善 T2DM 小鼠的认知障碍。已有研究表明二甲双胍降低了 T2DM 患者中痴呆的风险<sup>[15-17]</sup>。也有研究发现 T2DM 患者使用二甲双胍后认知功能出现负面或中性效果,可能涉及 B 族维生素缺乏症<sup>[17-18]</sup>。

**2.2 噻唑烷二酮类药物(TZD)治疗 AD 的途径** TZD 包括罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮等,为胰岛素增敏剂,可增强胰岛素在外周组织的敏感性,减轻胰岛素抵抗。TZD 进入靶细胞后与核受体结合,作为氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )激动剂调控与脂质和葡萄糖类代谢相关的基因转录,使葡萄糖转运体 GLUT-4 表达增加,并减少骨骼肌的脂质积累,刺激脂肪细胞中的甘油三酯储存、肝脂脂肪酸氧化并抑制肝脏糖异生<sup>[19]</sup>。

研究表明,PPAR- $\gamma$  激动剂可减轻神经变性和炎症,改善小鼠模型和轻度至中度 AD 患者的认知<sup>[20-22]</sup>。TZD 治疗 AD 作用机制可能包括抑制神经炎症,促进 A $\beta$  清除,增强线粒体功能,改善突触可塑性,以及减弱 tau 蛋白过度磷酸化<sup>[23]</sup>。罗格列酮和锂处理的相同小鼠模型中,这两种药物均激活 Wnt 信号并抑制糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ),以减弱 A $\beta$  的神经毒性作用<sup>[21]</sup>。也有人认为,TZD 介导的脑氧化应激减轻和 STAT3/Wnt 信号通路的拯救可能促进神经元祖细胞的增殖和分化<sup>[24]</sup>。在 III 期研究中,罗格列酮对 AD 患者没有显示出有益作用,并且长期服药没有减少 AD 的风险<sup>[25]</sup>。罗格列酮在人体中不能有效地治疗 AD 的可能原因有很多解释,如罗格列酮对血脑屏障通透性欠佳而进入中枢神经系统后经内源性排除,以及在人脑中轻度的中枢神经系统胰岛素增敏作用<sup>[26]</sup>。在一些对患有 AD 的糖尿病患者初步研究中,吡格列酮是安全的,改善了患者认知功能及局部脑血流量<sup>[27-28]</sup>,但其对 AD 疗效的最终结果将取决于 III 期试验的完成<sup>[29]</sup>。

**2.3 胰升糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂与类似物** GLP-1 是肠道 L 细胞在进食时分泌的肠促胰岛素,可增强葡萄糖依赖性的胰岛素分泌和抑制葡萄糖依赖性异常增高的胰高糖素的分泌,减少胃排空,减少食物摄入,促进  $\beta$  细胞的增殖和再生,减少脂肪堆积及增加胰岛素敏感性。目前已上市的 GLP-1 受体激动剂与类似物主要有短效剂型(艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽和利司那肽等)和长效剂型(艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉鲁肽、索马鲁肽和洛塞那肽等)。

GLP-1 受体在人脑中广泛分布,且有证据表明 GLP-1 在啮齿类动物中介导特定神经元群的不同功能<sup>[30]</sup>。GLP-1 在脑

毛细血管中不仅与内皮细胞具有较高的可逆结合量,而且通过被动扩散完全快速穿过血脑屏障到达脑实质<sup>[31]</sup>。越来越多的证据表明,GLP-1 对体外和体内 AD 具有神经保护作用,能引起突触形成和神经形成,降低 AD 中的 A $\beta$ 、APP 和过度磷酸化的 tau 水平,减轻神经炎症和氧化应激<sup>[32-33]</sup>。在一项 AD 转基因小鼠的研究中,腹腔注射 GLP-1 受体激动剂可减轻海马负担,改善空间记忆<sup>[34]</sup>。在一项为期 26 周的随机、对照和双盲研究中,虽然没有发现利拉鲁肽组与安慰剂治疗组之间 A $\beta$  沉积的区别,但与安慰剂组相比,利拉鲁肽改善了 AD 患者的葡萄糖代谢和认知功能下降<sup>[35]</sup>。

**2.4 二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂** DPP-4 抑制剂可选择性抑制 DPP-4 活性,它增加了肠促胰岛素的活性形式如 GLP-1 或肠抑胃肽(GIP)的水平,以此影响体内葡萄糖代谢。目前已经上市的 DPP-4 抑制剂有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、特力利汀和奥玛格列汀等。

西格列汀降低了 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 和 CD-163 等促炎因子的水平,促进了 IL-10 和 TGF- $\beta$  等抗炎因子水平的升高<sup>[36]</sup>。El-Sahar 等<sup>[37]</sup>在小鼠研究中发现,西格列汀降低了谷氨酸和一氧化氮的水平,并增加了海马结构内谷胱甘肽的浓度,显示出抗氧化和抗凋亡的特性。西格列汀和维格列汀除了改善 T2DM 大鼠的胰岛素抵抗,还可降低外周血氧化应激指标,改善其学习记忆功能<sup>[38]</sup>。目前 DPP-4 抑制剂尚未被纳入 AD 临床试验,其对人类 AD 的疗效有待进一步研究。

**2.5 钠-葡萄糖协同转运子-2(SGLT-2)抑制剂** 在正常情况下,肾脏重新吸收肾小球滤液中的所有葡萄糖并返回血液中,SGLT-2 位于近曲小管的刷状缘膜中,介导大部分葡萄糖从肾小球滤液中重吸收。SGLT-2 抑制剂在不通过胰岛素途径下,可特异性抑制葡萄糖在肾小管的重吸收,以增加尿中葡萄糖排泄,从而发挥降糖作用,并促进体重下降。目前常用于治疗 T2DM 的 SGLT2 抑制剂有恩格列净和达格列净。

目前涉及 SGLT-2 神经保护作用及认知功能的研究较少。Shaikh 等<sup>[2]</sup>在分析了达格列净分别与胆碱酯酶及 SGLT2 之间的分子相互作用后,指出达格列净可能是胆碱酯酶和 SGLT2 的有效双重抑制剂。Lin 等<sup>[39]</sup>用 T2DM 小鼠进行了一系列试验,发现恩格列净能显著减轻 T2DM 小鼠的脑氧化应激和 DNA 氧化损伤,并显著提高小鼠的脑源性神经营养因子水平,从而阻止 T2DM 小鼠认知损伤(学习和记忆)的进展。Hayden 等<sup>[40]</sup>提出恩格列净能使 T2DM 雌性小鼠中神经血管单位和髓鞘免受异常的超微结构重塑,可能在糖尿病大脑中提供神经保护作用。

**2.6 鼻内胰岛素** 尽管现在许多种类的药物被批准用于治疗糖尿病,但在 AD 治疗过程中改善胰岛素信号传导功能障碍的方法主要还是围绕外源性胰岛素的使用。鼻内胰岛素是 AD 患者的一种新型治疗方法。动物研究表明,胰岛素可以在其生物学特性不被损害的情况下,通过嗅觉和三叉神经通路经由鼻腔进入大脑<sup>[41]</sup>。因为鼻内胰岛素主要传送到中枢神经系统,理论上可以在中枢神经系统中达到药物浓度而不引起全身性低血糖症。Schmid 等<sup>[42]</sup>在系统回顾中纳入多项急性和重复鼻内胰岛素治疗的研究,结果显示所有研究均无症

状性低血糖或严重不良事件报告,主要不良反应是鼻区出现短暂的局部副作用,而其他不良反应则较少报道。

在改善认知功能方面,多数动物研究都取得了积极效果。在野生型和 3xTg-AD 小鼠(AD 的转基因模型)中的研究表明,小鼠在鼻内胰岛素治疗 1 个月后空间记忆功能得到改善,胰岛素信号传导得到恢复,突触蛋白水平增加,脑内 A $\beta$ 40 水平及小胶质细胞激活有所降低<sup>[43]</sup>。

在轻度认知功能障碍和 AD 患者中进行的研究表明,鼻内胰岛素不仅改变了认知功能,还改变了血液和脑脊液中 AD 生物标志物的水平<sup>[44]</sup>。Claxton 等<sup>[45]</sup>将包括 AD 和轻度认知功能障碍的 60 患者通过给药方式随机分为安慰剂组( $n=20$ )、20 IU 地特胰岛素组( $n=21$ )和 40 IU 地特胰岛素组( $n=19$ ),并在 21 d 后分别评估患者认知功能及日常生活能力。这项试验结果显示,与安慰剂组相比,40 IU 地特胰岛素组患者的复合记忆具有治疗效果,而地特胰岛素的安全性也得到了验证。APOE- $\epsilon$ 4 基因携带状态影响轻度认知功能障碍和 AD 成年人对鼻内胰岛素治疗的反应,例如,40 IU 组的 APOE- $\epsilon$ 4 阳性者胰岛素抵抗得到改善,而没有 APOE- $\epsilon$ 4 等位基因的参与者胰岛素抵抗发生恶化。虽然 Claxton 等的试验得出有益的结果,限于此项试验时间只有 21 d,为进一步研究鼻内胰岛素的疗效,Craft 等<sup>[44]</sup>进行了为期更长的一项随机、双盲和对照试验。该试验由 36 位被诊断为轻度认知功能障碍或轻度至中度 AD 的成年人组成,参与者接受鼻内胰岛素治疗,每天服用安慰剂( $n=12$ ),40 IU 地特胰岛素( $n=12$ )或 40 IU 常规胰岛素( $n=12$ ),持续 4 个月。虽然试验结果表明与安慰剂组相比,地特胰岛素治疗组的认知功能与日常生活能力均未观察到明显的影响。然而与安慰剂相比,常规胰岛素治疗组在 2 个月和 4 个月后的记忆力更好。最后,该试验还证明,常规胰岛素治疗还与脑脊液中 tau-P181/A $\beta$ 42 比值降低有关,而脑脊液中 tau-P181 与 A $\beta$ 42 的比率被认为是 AD 病理学的敏感指标<sup>[46]</sup>。虽然鉴于这些小型试验研究中得出鼻内胰岛素有益于 AD 治疗的结果,并验证了鼻内胰岛素的安全性,仍有必要对鼻内胰岛素的疗效进行长期研究。

### 3 结 语

越来越多的证据表明 T2DM 和 AD 之间存在正性联系,这两种疾病的发病机制也许有共同点,包括胰岛素信号受损、炎症、氧化应激及衰老等。所以对 T2DM 患者进行血糖控制,以脑胰岛素信号转导为靶点治疗糖尿病的药物,也可保护其认知功能,可能成为治疗 AD 的有效方法。本文列举了二甲双胍、TZD、GLP-1 受体激动剂与类似物、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂及鼻内胰岛素在内的降糖药物在临床前或临床上用于神经保护的研究,其中一些糖尿病药物如 SGLT-2 抑制剂由于缺乏长期和大样本量研究,尚不能确定能否有效改善 AD 人群的认知功能,而如鼻内胰岛素及 GLP-1 受体激动剂与类似物可能成为改善 AD 病理及认知功能的治疗方法。

### 参考文献

[1] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's dis-

ease and other dementias: a priority for European science and society [J]. *Lancet Neurology*, 2016, 15(5): 455.

- [2] Shaikh S, Rizvi SM, Shakil S, et al. Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2016, 63(1): 145–150.
- [3] Crane PK, Rod W, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(19): 1863–1864.
- [4] Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(6): 910–920.
- [5] Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169–1209.
- [6] Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 591–604.
- [7] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies [J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6): 640–650.
- [8] Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63–80.
- [9] Zhou T, Xu X, Du M, et al. A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1227–1235.
- [10] Flory J, Lipska K. Metformin in 2019 [J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1926–1927.
- [11] Aksoz E, Goomez SS, Sahin TD, et al. The protective effect of metformin in scopolamine-induced learning and memory impairment in rats [J]. *Pharmacological Reports*, 2019, 71(5): 818–825.
- [12] Ou Z, Kong X, Sun X, et al. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 351–363.
- [13] Łabuzek K, Suchy D, Gabryel B, et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(5): 956–965.
- [14] Chen J, Luo C, Pu D, et al. Metformin attenuates diabetes-induced tau hyperphosphorylation in vitro and in vivo by enhancing autophagic clearance [J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 44–56.
- [15] 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.
- [16] Chin-Hsiao T. Metformin and the Risk of Dementia in Type 2 Diabetes Patients [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(1): 37–48.
- [17] 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 Alzheimers Dis*, 2018, 65(4): 1225–1236.
- [18] Porter KM, Ward M, Hughes CF, et al. Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated With B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104

- (10):4837-4847.
- [19] Corbett A, Ballard C. Is a potential Alzheimer's therapy already in use for other conditions? Can medications for hypertension, diabetes and acne help with the symptoms? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(8):941-943.
- [20] Silva-Abreu M, Gonzalez-Pizarro R, Espinoza L C, et al. Thiazolidinedione as an alternative to facilitate oral administration in geriatric patients with Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 129:173-180.
- [21] Toledo EM, Inestrosa NC. Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP<sup>sw</sup>/PSEN1<sup>DeltaE9</sup> mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3):272-285.
- [22] Cheng H, Shang Y, Jiang L, et al. The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(4):299-307.
- [23] Pérez MJ, Quintanilla RA. Therapeutic Actions of the Thiazolidinediones in Alzheimer's Disease[J]. *PPAR Research*, 2015, 2015:1-8.
- [24] Kudret T, Ramya K, Bowen KK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists induce neuroprotection following transient focal ischemia in normotensive, normoglycemic as well as hypertensive and type-2 diabetic rodents [J]. *J Neurochem*, 2010, 101(1):41-56.
- [25] Harrington C, Sawchak S, Chiang C, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(5):592-606.
- [26] Yarchoan M, Arnold S E. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease[J]. *Diabetes*, 2014, 63(7):2253-2261.
- [27] Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. Efficacy of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(9):1626-1633.
- [28] Tseng C. Pioglitazone Reduces Dementia Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Analysis[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10):306.
- [29] Galimberti D, Scarpini E. Pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(1):97-101.
- [30] Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of Proglucagon Peptides: Role of Glucagon and GLP-1 in Health and Disease [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(2):513-548.
- [31] Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier [J]. *J Mol Neurosci*, 2002, 18(1/2):7-14.
- [32] Bae C, Song J. The Role of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) in Type 3 Diabetes; GLP-1 Controls Insulin Resistance, Neuroinflammation and Neurogenesis in the Brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2493.
- [33] Li Y, Li L, Hölscher C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases[J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(7):689-711.
- [34] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A $\beta$  oligomers[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1339-1353.
- [35] Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism; Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:108.
- [36] Wiciński M, Wódkiewicz E, Słupski M, et al. Neuroprotective Activity of Sitagliptin via Reduction of Neuroinflammation beyond the Incretin Effect; Focus on Alzheimer's Disease [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:6091014.
- [37] El-Sahar AE, Safar MM, Zaki HF, et al. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats; Implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway [J]. *Life Sci*, 2015, 126:81-86.
- [38] Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats [J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(1):1-11.
- [39] Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:148.
- [40] Hayden M, Grant D, Arora A, et al. Empagliflozin Ameliorates Type 2 Diabetes-Induced Ultrastructural Remodeling of the Neurovascular Unit and Neuroglia in the Female db/db Mouse [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(3):57.
- [41] Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7):614.
- [42] Schmid V, Kullmann S, Gfrörer W, et al. Safety of intranasal human insulin; a review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7):1563.
- [43] Chen Y, Zhao Y, Dai C, et al. Intranasal insulin restores insulin signaling, increases synaptic proteins, and reduces A $\beta$  level and microglia activation in the brains of 3xTg-AD mice [J]. *Exp Neurol*, 2014, 261:610-619.
- [44] Craft S, Claxton A, Baker LD, et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4):1325-1334.
- [45] Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. Long-Acting Intranasal Insulin Detemir Improves Cognition for Adults with Mild Cognitive Impairment or Early-Stage Alzheimer's Disease Dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(3):897-906.
- [46] Harari O, Cruchaga C, Kauwe JSK, et al. Phosphorylated Tau-A $\beta$  42 Ratio as a Continuous Trait for Biomarker Discovery for Early-Stage Alzheimer's Disease in Multiplex Immunoassay Panels of Cerebrospinal Fluid [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(9):723-731.