·综 述·

新一代治疗糖尿病药物对阿尔茨海默病的干预机制及进展

张翼鸿,杨艳,马峻峰,于淼,李佳乐*
(黑龙江省医院南岗院区内分泌科,哈尔滨 150001)

【摘 要】 2 型糖尿病(T2DM)与阿尔茨海默病(AD)在病因及病理生理方面具有相似性,近年研究表明胰高血糖素样肽 1(GLP-1)、二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂等新型降糖药有中枢作用,为此学者们提出了治疗 AD 的新策略,即应用控制 T2DM 的新型药物干预 AD。本文综述了 AD 病理生理特点,AD 和 T2DM 的相关性以及 GLP-1、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂治疗 AD 的相关研究进展。

【关键词】 2 型糖尿病;阿尔茨海默病;血糖素样肽 1;二肽基肽酶 4 抑制剂;钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂
【中图分类号】 R979;R741 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.201

Mechanism and progress of new drugs for treatment of diabetes in intervention of Alzheimer's disease

ZHANG Yi-Hong, YANG Yan, MA Jun-Feng, YU Miao, LI Jia-Le*
(Department of Endocrinology, Nangang Branch of Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is proven to have some similarities in etiology and pathophysiology with Alzheimer's disease (AD). In recent years, evidence also has suggested that some new drugs for diabetes, such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1), dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, and sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, have some effects on the central nervous system. These findings provide new strategy for AD treatment, that is, using these diabetes drugs for intervention of AD. In this paper, we reviewed the pathophysiological characteristics of AD, the correlation between AD and T2DM, and the application of GLP-1, DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor in the intervention of AD.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; Alzheimer's disease; glucagon-like peptide 1; dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor
This work was supported by the Heilongjiang Province Youth Fund (QC2014C114).
Corresponding author: LI Jia-Le, E-mail: gorden778@sohu.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种老年人常见的隐匿性、慢性、原发性神经系统变性疾病,临床最初表现为认知功能障碍,5 ~ 10 年可能完全衰退。AD 最主要的临床特征为进行性记忆力减退、认知功能障碍及精神行为异常[1];主要病理特征为脑内神经细胞外 β 淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)形成老年斑(senile plaque,SP)、神经细胞内 Tau 蛋白形成神经纤维缠结以及神经细胞丢失。

1 糖尿病与 AD

研究表明 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)与认知功能损害尤其 AD 的发生存在一定关系[2,4]。AD 可能是一种神经内分泌疾病,具有脑组织特异性[3]。大量研究结果显示,T2DM 与 AD 有很多相似点。

1.1 流行病学

1262 名老年人调查研究结果显示 1/3 的痴呆患者与糖尿病有关[5]。前瞻性研究也证实,老年 T2DM 患者认识功能测试的基线得分低于非糖尿病者,并且 2 ~ 6 年的随访中显示其认知功能损害的危险性增加。

1.2 病理改变

1997 年研究人员报道了 52 例糖尿病尸检病例,其中生前具有轻、中度认知障碍者 23 例。病理结果为 AD 9 例、血管性痴呆 4 例、混合性痴呆 10 例,

收稿日期:2017 - 06 - 13;修回日期:2017 - 08 - 14
基金项目:黑龙江省青年科学基金(QC2014C114)
通信作者:李佳乐,E-mail:gorden778@sohu.com

说明糖尿病患者脑实质病理改变以 AD 为主[6]。Aβ 是 AD 患者重要的病理性标志,糖尿病患者胰岛中也有淀粉样蛋白的沉积,其导致细胞丢失,促进糖尿病的发生和发展。AD 发病过程中 Aβ 是从其前体蛋白即淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein,APP)裂解所得;而糖尿病患者的胰岛淀粉样蛋白也来自一种前体物质即胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)。进一步研究结果表明 APP 和 IAPP 的结构相似度可达 90%,这种高度同源性可能是 AD 患者更易出现胰岛素抵抗的原因[7]。

1.3 发病机制

1.3.1 晚期糖基化终末产物浓度过高 糖尿病患者常伴随晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)形成加速。研究表明,与 AD 患者脑组织病理改变有关的异常结构成分如 APP、Aβ 及 Tau 蛋白均存在糖基化现象,可能对神经细胞造成损害。其具体表现为对神经营养供给的损伤、对离子通道功能和轴突运输过程的影响[8]。研究提示 AGEs 通过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor y, PPARy)经脑源性神经营养因子-转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(brain derived neurotrophic factor-cAMP response element binding protein,BDNF-CREB)途径抑制神经干细胞增殖,从而影响神经再生和认知功能[9]。AGEs 受体介导的氧化应激可致其慢性累积和神经不可逆变性,过多活性氧或活性氮介导蛋白质和核酸损伤而导致对糖尿病和 AD 患者有害的结果。此外,核转录因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)等炎症途径也与 AD 有关。与炎症因子正常的糖尿病患者相比,炎症因子增高者常出现认知功能障碍[10]。

1.3.2 胰岛素传导障碍 胰岛素作为一种神经营养因子,不仅在调节血糖和能量代谢方面发挥重要作用,而且对细胞的存活、学习记忆的形成也有重要影响。因为胰岛素对细胞凋亡具有抑制作用,很多研究者认为认知功能障碍的发生很可能归因于胰岛素传导障碍[11]。研究显示,大鼠脑室注射链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)抑制神经细胞的胰岛素受体后,可出现胰岛素相关的神经细胞凋亡、AD 样分子及相关病理特征如磷酸化 tau 蛋白、糖原合酶激酶 3(glycogen synthase kinase3,GSK3)、APP 淀粉样前体蛋白 mRNA 及 Aβ 淀粉样蛋白含量明显增加,乙酰胆碱含量明显减少等,并且大鼠在 Morris 水迷宫行为学试验中出现认知功能障碍[12]。

Hoyer[13]2002 年首次提出,T2DM 的脑型就是由脑组织内胰岛素信号传导通路障碍导致的 AD;而 2005 年 de la Monte 课题组首次提出 AD 是3 型糖尿病的新观点[14,15]。AD 患者具有脑特异性胰岛素相关通路障碍,这种障碍导致产生胰岛素的神经细胞死亡,或存活的神经细胞出现胰岛素抵抗。脑内胰岛素水平下降、胰岛素抵抗、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1,IGF-1)、IGF-2 及其受体水平明显下降是 3 型糖尿病的主要特点[16],而且此类患者可同时存在 1 型或 2 型糖尿病或外周糖代谢异常。

2 抗糖尿病药物对 AD 的干预

目前用于改善认知功能的药物主要是胆碱酯酶抑制剂包括乙酰胆碱前体、乙酰胆碱酯酶抑制剂和选择性胆碱能受体激动剂,但这些药物只能暂时缓解疾病的症状,AD 的预防和治疗还缺乏有效药物和措施。基于 T2DM 与 AD 的相似性及近年治疗糖尿病药物的进展,学者们提出新的治疗 AD 策略,即通过控制 T2DM 手段干预 AD。抗糖尿病药物胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1,GLP-1)及其类似物已被证实可通过血脑屏障,且 GLP-1 受体在中枢神经中的含量很高。研究证明,GLP-1 具有神经保护作用,且能改善 AD 鼠模型的记忆和认知功能。而二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4,DPP-4)抑制剂可抑制 GLP-1 的降解,从而增加透过血脑屏障的 GLP-1 的浓度。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporters 2,SGLT2)抑制剂在安全降糖减重的同时,中枢作用有待于进一步研究。

2.1 GLP-1 及其类似物

1983 年 Bell 等[17]在对胰高血糖素原(proglucagon)基因进行分析时,发现了两段与胰高血糖素同源的序列,分别命名为 GLP-1 和 GLP-2。内源性的 GLP-1 具有肠促胰岛素作用,主要由分布在肠道的 L 细胞分泌。GLP-1 在人体内半衰期短,1~2 min 就被 DPP-4 快速降解而失去活性[18],使得其生物学效应受到很大限制。为解决这个问题,生物学家发现了 GLP-1 类似物。目前临床已经应用的是Liraglutide 和 Exendin-4。已有研究证实 GLP-1 及其类似物都可通过血脑屏障。

在胰腺内,GLP-1 与其受体(GLP-1R)结合后能够增加胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)浓度并激活蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA),通过 cAMP/PKA 激酶通路增强胰岛 B 细胞内胰岛素基因的转录和翻译,提高 B 细胞对葡萄糖刺激信号的敏感性,从而增加胰岛素的分泌,同时

抑制胰高血糖素的分泌。对于胰岛 B 细胞本身，GLP-1 还具有保护作用，能刺激细胞增殖和分化。

2.1.1 GLP-1 及其类似物对 AD 的作用 除胰腺外，GLP-1R 还广泛分布于大脑、肺、肾、胃以及心脏等组织，研究人员用^{125}I 标记的 GLP-1(7－36)对人组织切片进行放射自显影，可发现 GLP-1R 在中枢系统中的含量很高，提示其对神经系统可能具有重要作用[19]。GLP-1R 表达于下丘脑、海马、皮层及小脑，因此 GLP-1 及其类似物的神经保护作用使它们有可能成为治疗中枢神经系统疾病的新型药物。

王明东等[20]检测晚期 AD 患者与 T2DM 患者 GLP-1 的含量，并同时测定 $A\beta_{(1-42)}$、Tau 蛋白以及其他常规生化指标，结果显示晚期 AD 患者与 T2DM 患者均有服糖后机体 GLP-1 分泌不足的现象。

McClean 等[21]体外给予海马的 CAI 区 GLP-1 类似物治疗，结果显示 GLP-1 类似物可提高大脑突触的可塑性，并有可能改善 AD 患者的认知功能障碍。

Chen 等[22]的研究表明，糖尿病相关性 AD 大鼠模型中，GLP-1 受体激动剂 Excedin-4 可降低大脑 GSK-3 的活性，继而改善 Tau 蛋白的 AD 样病变。进一步研究表明 GLP-1 通过 GLP-1R 介导，可参与胰岛素信号下游通路的调节，主要途径是磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K)和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase，MAPK)途径。PI3K 通路不仅与突触的可塑性有关，而且与引起的记忆减退有重要关联。PI3K 和蛋白激酶 B(protein kinase B，PKB)结合，能够降低 GSK-3 的磷酸化，GSK-3 参与调节 AD 脑内 Tau 蛋白的过度磷酸化，对 AD 脑内神经原纤维缠结病变具有重要影响[23]；GLP-1 通过介导胰岛素信号通路下游 PKA-PI3K 等分子，激活下游 MAPK，这一通路激活下游编码基因和转录因子，促进蛋白质生成，与增加学习与记忆能力等有关[24]。

GLP-1 与 GLP-1R 结合，可激活 G 蛋白偶联受体的 α 亚基，导致 cAMP 激活并数量增加，从而激活 PKA 和下游底物分子 PI3K，最终激活 Ca^{2+} 通道，促进神经递质释放，加快神经兴奋性传导，增强学习、记忆和认知能力。GLP-1 还具有抗炎效应。GLP-1 治疗可预防内毒素诱导星形细胞和小胶质细胞释放细胞因子白细胞介素－1β(interleukin-1β，IL-1β)，而IL-1β 能促进炎症反应，增强凋亡相关信号及减慢神经元的传导[25]。

2.2 DPP4 抑制剂

DPP-4 又被称为 T 细胞表面抗原 CD26，是一种细胞表面的丝氨酸蛋白酶。DPP-4 在肠中高表达，此外肝脏、胰腺、胎盘、胸腺等也有表达，部分以可溶形式存在于循环血液中。天然 GLP-1 的氨基末端第 2 个氨基酸为丙氨酸，可被 DPP-4 剪切成为截短的 GLP-1(9－36)，失去促胰岛素分泌活性。DPP-4 使 GLP-1 失活的作用快速而不可逆，使得天然产生的活性 GLP-1 半寿期极短(<2 min)[26]。

DPP-4 抑制剂对 DPP-4 酶水解 GLP-1 作用具有抑制作用。美国 FDA 已经批准的 DPP-4 抑制剂主要有西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)和利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)等。

2.2.1 DPP-4 抑制剂与 AD 研究表明 DDP-4 很少通过血脑屏障[27]，其作用可能是通过抑制外周 DDP-4 从而增加透过血脑屏障的 GLP-1 浓度[28]。GLP-1 与其脑内广泛分布的 GLP-1 受体结合，发挥重要的神经保护作用，可能对治疗 AD 的发生和发展具有一定作用。D'Amjco 等[29]研究表明 AD 大鼠模型长期应用西格列汀可改善 AD 病情。Kosaraju 等[30,31]先后研究了沙格列汀和维格列汀对 AD 小鼠模型认知行为和空间记忆能力的作用，结果显示 DPP-4 抑制剂对 AD 动物模型认知和记忆能力改善存在剂量依赖性。其中，沙格列汀在 0.5 mg/kg 和 1 mg/kg、维格列汀在 5 mg/kg 和 10 mg/kg 时的作用较为明显。目前对于 DPP-4 抑制剂对 AD 认知和记忆能力改善的研究较少，尚未开展大型的临床试验。2016 年 Zhang 等[32]检索多个数据库，对 DPP-4 抑制剂及其他降糖药物涉及 T2DM 患者认知能力的临床随机对照试验进行了回顾性分析(1976～2015)。参与患者 7964 例，其中应用 DPP-4 抑制剂 4558 例，应用其他降糖药物 3406 例，结果显示二甲双胍、糖苷酶抑制剂、磺脲类、噻唑烷二酮类降糖药物本身对 T2DM 患者认知功能的下降有一定影响，而 DPP-4 抑制剂和胰岛素却可改善 T2DM 患者的认知功能，其中阿格列汀、利格列汀、维格列汀优于胰岛素，阿格列汀、利格列汀作用最佳，这种作用可能与其改善胰岛素抵抗、不增加体质量、低血糖发生率极低有关。

2.3 SGLT2 抑制剂

SGLTs 是主要存在于小肠黏膜(SGLT1)和肾近曲小管(SGLT1 和 SGLT2)的转运基因家族，其表达的膜蛋白负责将葡萄糖、氨基酸、维生素、离子和渗透溶质转运至肾近曲小管的刷状缘细胞及小肠上皮细胞。而 SGLT2 是一种主要在肾脏特异性表达的高效能－低亲和力转运体。葡萄糖在肾近曲小管的重吸收约有 90% 由 SGLT2 完成。

研究表明 T2DM 患者由于血糖浓度升高而引起尿糖排泄增加，相应的 SGLT2 表达水平上调，这意味着大量葡萄糖重吸收回血液的同时，钠离子的重吸收也增加，血钠水平升高，因此可能导致高血压[33]。SGLT2 抑制剂的糖苷配基与转运蛋白的葡萄糖结合端竞争性结合，从而阻断部分转运体的作用，调节肾小球对葡萄糖的重吸收，使得尿液中排出过多的葡萄糖，从而改善血糖水平，减轻热量负荷，但不影响血糖的正常负反馈调节机制，低血糖出现的风险小。同时，SGLT2 抑制剂并不干预 SGLT1 在胃肠道发挥其生理效应，所以此作用机制不增加胰岛素分泌，保存现有的胰岛功能，也没有水潴留，因此对大部分 T2DM 患者，特别是有心血管事件风险、心力衰竭指征的患者都适用目前研发的 SGLT2 抑制剂[34]如达格列净（dapagliflozin）、卡格列净（canagliflozi）、恩格列净（empagliflozin），还有日本 2014 年批准上市的伊格列净（ipragliflozin）、托格列净（tofogliflozin）、艾格列净（pragliflozin）、鲁格列净（luseogliflozin）等。

2.3.1 SGLT2 抑制剂对 AD 的干预 目前 SGLT2 抑制剂对 AD 的作用报道较少。但 2016 年 Zhang 等[32]应用恩格列净、卡格列净和阿格列汀将实验动力学检测与计算机模拟研究相结合对 AD 进行了研究。目前临床上治疗 AD 广泛使用 β 内分泌酶（β-site APP cleaving enzyme，BACE）抑制剂和乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）抑制剂。BACE 和 AChE 可促进脑中 Aβ 淀粉样蛋白斑块的形成和沉积。

Shaikh 等[35]研究中首先使用碘化硫代乙酰胆碱（acetylthiocholine iodide，ATCI）作为一种底物，用恩格列净、卡格列净和阿格列汀溶液相作用，应用下列公式：抑制百分率（%）=（药物吸光度 - 对照吸光度）/对照吸光度 ×100% 检测乙酰胆碱酯酶抑制程度。计算机模拟分子对接研究：从蛋白质数据库中提取存在于载脂蛋白形式中的人脑 AChE 的三维结构，从 PubChem 数据库中获取配体三种药物（恩格列净、卡格列净和阿格列汀）和底物 AChI 的结构。在计算机上进行两种结构对接计算。研究形成配体分子过程中范德华力和静电项的数值计算。为了更好地理解药物和底物是如何影响 AChE 和 AChI 的结合方式，研究人员评估了四种化合物结合的游离能量。“AChI-AChE”结合的游离能量数值（ΔG）为 -4.75 kcal/mol，“恩格列净 - AChE”、“卡格列净 - AChE”和“阿格列汀 - AChE”则为 -9.21 kcal/mol、-7.32 kcal/mol 和 -10.66 kcal/mol，由此验证了 3 种药物与 AChE 活性位点的竞争性结合特性。结果显示 3 种药物有显著的 AChE 抑制作用，也在应用计算机模拟研究中得到支持。

应用同种方法，3 种药物对 BACE 也有明显抑制作用。化合物结合的游离能量数值（ΔG）分别为：-8.91 kcal/mol、-8.58 kcal/mol、-10.40 kcal/mol。所以得出结论：降糖药恩格列净、卡格列净和阿格列汀对 AD 与 T2DM 可能有双重治疗作用。此方法为体外研究和计算机模拟研究，但动物模型和临床试验还缺乏有效研究。而且 SGLT2 是否在大脑中表达尚待进一步研究。

3 展望

AD 与 T2DM 的相似性为 AD 的研究和治疗带来了新切入点，然而目前的研究仅停留在胰岛素功能下降和信号转导通路障碍等方面，对于 AD 发病机制尚没有明确的答案。新型降糖药物的研发给 T2DM 治疗带来新希望的同时，也给 AD 患者带来了福音，目前 GLP-1 类似物、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂在治疗 AD 方面取得了一定的成绩，有待进一步开发更有效的药物。

【参考文献】

[1] 李小明，胡予. 糖尿病与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 中华老年医学杂志，2009，28(2)：168 - 170. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2009.02.051.
Li XM, Hu Y. Research progress on relationship between diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Chin J Geriatr, 2009, 28(2): 168 - 170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.025 4-9026.2009.02.051.

[2] Schwartz MW, Sipols A, Kahn SE, *et al*. Kinetics and specificity of insulin uptake from plasma into cerebrospinal fluid[J]. Am J Physiol, 1990, 259(3 Pt 1): E378 - E383.

[3] Pilcher H. Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes"[J]. Lancet Nuerol, 2006, 5(5): 388 - 389.

[4] de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2005, 7(1): 45 - 61.

[5] Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, *et al*. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort[J]. Am J Epidemiol, 2001, 154(7): 635 - 641.

[6] 王晓晖，杨威，祁金顺，等. 胰高血糖素样肽1—— 阿尔茨海默病治疗新策略[J]. 生理学报，2010，62(5)：398 - 406.
Wang XH, Yang W, Qi JS, *et al*. GLP-1, a new trerapeutic strategy for Alzheimer's disease: glucagon-like peptide 1[J]. Acta Physiologica Sinica, 2010, 62(5): 398 - 406.

[7] Meng F, Abedini A, Plesner A, *et al*. The sulfated triphenyl methane derivative acid fuchsin is a potent inhibitor of amyloid formation by human islet amyloid polypeptide and protects against the toxic effects of amyloid formation[J]. J Mol Biol, 2010, 400(3): 555 - 566. DOI: 10.101 6/j.jmb.2010.05.001.

[8] Valente T, Gella A, Femandez-Busquets x, *et al*. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 67-76. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.09.008.

[9] Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, *et al*. PPARgamma-mediated advanced glycation end products regulation of neural stem cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 307(1-2): 176-184. DOI: 10.1016/j.mce.2009.02.012.

[10] Yaffe K, Blackweu T, whitmer RA, *et al*. Glycosylated hernogiobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women[J] Nutr Health Aging, 2006, 10(4): 293-295.

[11] de la Monte SM. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: current stare of the art[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(12): 1699-1709. DOI: 10.1517/1742 5247.2013.856877.

[12] Duelli R, Schrock H, Kuschinsky W, *et al*. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats[J]. Int J Dev Neurosci, 1994, 12(8): 737-743.

[13] Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type Ⅱ) Alzheimer's disease: an update[J]. J Neural Transm, 2002, 109(3): 341-360. DOI: 10.1007/s007020200028.

[14] 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.

[15] Lester Coil N, Rivera EJ, Soscia SJ, *et al*. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease[J]. J Alzheimer's Dis, 2006, 9(1): 13-33.

[16] Talbot K, Wang HY, Kazi H, *et al*. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline[J]. J Clin Invest, 2012, 122(4): 1316-1338. DOI: 10.1172/JCI59903.

[17] Bell GI, Sanchez-Pescador R, Layboum PJ, *et al*. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene [J]. Nature, 1983, 304(5924): 368-371.

[18] Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, *et al*. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(1): 220-224. DOI: 10.1210/jc.2002-021053.

[19] Pyke C, Heller RS, Kirk RK, *et al*. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody [J]. Endocrinology, 2014, 155(4): 1280-1290. DOI: 10.1210/en.2013-1934.

[20] 汪明东, 孙立山, 宗明, 等. 晚发型阿尔茨海默病患者血清胰高血糖素样肽1检测的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(8): 543-547.
Wang MD, Sun LS, Zong M, *et al*. Clinical significance of detecting glucagon like peptide-1 in late-onset Alzheimer's disease[J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(8): 543-547.

[21] McClean PL, Gault VA, Harriott P, *et al*. Glucagon-like peptide-1, analogus enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 630(1-3): 158-162. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.12.023.

[22] Chen S, Liu AR, AnF M, *et al*. Amelioration of neurodegenerative changes in cellular and rat models of diabetes-related Alzheimer's disease by exendin-4 [J]. Age (Dordr), 2011, 34(5): 1221-1224. DOI: 10.1007/s11357-011-9303-8.

[23] Chiang HC, Wang L, Xie Z, *et al*. PI3 kinase signaling is involved in Abeta-induced memory loss in Drosophila[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(15): 7060-7065. DOI: 10.1073/pnas.09 09314107.

[24] Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, *et al*. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(4): 1205-1219. DOI: 10.3233/JAD-2010-1314.

[25] Iwai T, Ito S, Tanimitsu K, *et al*. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1beta production in cultured rat astrocytes[J]. Neurosci Res, 2006, 55(4): 352-360. DOI: 10.1016/j.neures.2006.04.008.

[26] Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidy peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30: 463-484. DOI: 10.1592/phco.30.5.463.

[27] 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. DOI: 10.1385/JMN:18:1-2:07.

[28] 唐晶, 董齐, 伊然. 胰高血糖素样肽1及其类似物治疗阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(1): 95-101.
Tang J, Dong Q, Yi R. Alzheimer's disease and treatment progress of GLP-1 analogues[J]. Chin J Clin Neurosci, 2015, 23(1): 95-101.

[29] D'Amjco M, Di Filippo C, Maffella R, *et al*. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice[J]. Exp Gerontol, 2010, 45(3): 202-207. DOI: 10.1 016/j.exger.2009.12.004.

[30] Kosaraju J, Gali CC, Khatwal RB, *et al*. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2013, 72: 291-300. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.008.

[31] Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, *et al*. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(12): 1773-1784. DOI: 10.1111/jphp.12148.

[32] Zhang X, Zhao Q. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hypertens, 2016, 34(2): 167-175. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000782.

[33] Pajor AM, Randolph KM, Kerner SA, *et al*. Inhibitor binding in the human renal low- and high-affinity Na^+/glucosecotransporters[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324(3): 985-991. DOI: 10.1124/jpet.107.129825.

[34] Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2007, 8(4): 285-292.

[35] Shaikh S, Rizvi SM, Suhail T, *et al*. Prediction of anti-diabetic drugs as dual inhibitors against acetylcholinesterase and beta-secretase: a neuroiinformatics study[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(10): 1216-1221.

(编辑: 王彩霞)