· 基础研究 ·

司美格鲁肽对糖尿病认知功能障碍大鼠的作用和机制研究

李宏举[1]，薛君[1,2*]

（[1]内蒙古医科大学第三临床医学院，内蒙古自治区 包头 014040；[2]乌兰察布市中心医院老年医学科，内蒙古自治区 乌兰察布 012000）

【摘 要】 目的 探讨司美格鲁肽基于 PI3K/Akt/GSK-3β 通路对糖尿病认知功能障碍（DCI）大鼠的作用及机制。**方法** 将 DCI 模型大鼠随机分成对照（NC）组、模型（Mod）组、司美格鲁肽（Sema）组、阿卡波糖（Aca）组。干预 6 周后，检测大鼠糖代谢指标、炎症因子、海马苏木素-伊红染色、学习记忆能力及 PI3K/Akt/GSK-3β 通路分子。采用 SPSS 29.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析和绘图。根据数据类型，组间比较分别采用 t 检验、Tukey 检验及单因素方差分析。**结果** 与 Mod 组相比，Sema 组随机血糖值下降、葡萄糖耐量曲线下面积（AUC）降低、胰岛素抵抗指数下降、白细胞介素-6 水平下降（$P<0.05$）；Sema 组抗炎因子白细胞介素-10 水平升高（$P<0.05$）；Sema 组海马体神经元结构保留，细胞排列整齐，神经元损伤和细胞凋亡减少。Morris 水迷宫实验结果显示，与 Mod 组比较，Sema 组大鼠的逃避潜伏期显著缩短（$P<0.05$）；Sema 组的穿越平台次数增加（$P<0.05$）。实时荧光定量逆转录聚合酶链反应实验结果显示，与 Mod 组比较，Sema 组大鼠海马组织中 PI3K、Akt、GSK-3βmRNA表达水平升高（$P<0.05$）。蛋白免疫印迹法实验结果显示：与 Mod 组相比，Sema 组 p-PI3K、p-Akt、p-GSK-3β 蛋白表达量提升（$P<0.05$）。**结论** 司美格鲁肽能够通过激活 PI3K/Akt/GSK-3β 通路，减轻 DCI 大鼠的海马组织损伤，改善 DCI 大鼠的认知功能。

【关键词】 司美格鲁肽；糖尿病；认知功能障碍；PI3K/Akt/GSK-3β

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.10.155

Effects and underlying mechanisms of semaglutide in rats with diabetic cognitive impairment

Li Hongju[1], Xue Jun[1,2*]

([1]Third Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China; [2]Department of Geriatrics, Ulanqab Central Hospital, Ulanqab 012000, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of semaglutide on diabetic cognitive impairment (DCI) in rats and the underlying mechanisms involving the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway. **Methods** Rats with DCI were randomly assigned to a normal control (NC) group, a model (Mod) group, a semaglutide (Sema) group, and an acarbose (Aca) group. After 6 weeks of intervention, levels of glucose metabolism indicators and inflammatory cytokines were measured, hippocampal histology was examined using HE staining, learning and memory abilities were assessed, and molecules associated with the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway were detected in these groups. SPSS statistics 29.0 and GraphPad Prism 8.0 were used for statistical analysis and plotting. Data comparison between two groups was performed using student's t test, Tukey test or one-way ANOVA depending on data type. **Results** Compared with the Mod group, the Sema group exhibited significant decreases in random blood glucose levels, area under the glucose tolerance curve, homeostasis model assessment of insulin resistance, and interleukin 6 level ($P<0.05$), whereas the level of anti-inflammatory factor IL-10 was significantly increased ($P<0.05$). In the Sema group, the structure of hippocampal neurons was preserved, with the cells orderly arranged and reduced neuronal damage and cell apoptosis. Morris water maze test showed that, compared with the Mod group, the Sema group had a significantly shorter escape latency ($P<0.05$) and an increased number of platform crossings ($P<0.05$). Reverse transcription quantitative real-time PCR revealed that the mRNA expression levels of PI3K, Akt, and GSK-3β in hippocampal tissues were significantly higher in the Sema group than in the Mod group (all $P<0.05$). Western blotting results demonstrated that the protein expression levels of p-PI3K, p-Akt, and p-GSK-3β were significantly elevated in the Sema group than in the Mod group (all $P<0.05$). **Conclusion** Semaglutide can alleviate hippocampal tissue damage and improve cognitive function in DCI rats by activating the PI3K/Akt/GSK-3β pathway.

【Key words】 semaglutide; diabetes mellitus; cognitive impairment; PI3K/Akt/GSK-3β

This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2024LHMS08073) *and the Public Hospital Research Joint Fund of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences* (2024GLLH1252).

Corresponding author: *Xue Jun*, *E-mail*: *byxuejun@sina.com*

收稿日期：2025-10-27；**接受日期**：2025-12-25

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金（2024LHMS08073）；内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金（2024GLLH1252）

通信作者：薛君，E-mail：byxuejun@ sina.com

糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive impairment, DCI)是糖尿病常见并发症,表现为多领域认知减退及脑结构和病理生理改变[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是2型糖尿病发病关键,也参与DCI发生发展[2],机制涉及脑胰岛素信号受损、β淀粉样蛋白沉积、氧化应激、慢性炎症、血脑屏障破坏及突触可塑性下降[3]。PI3K/Akt/GSK-3β是经典胰岛素信号通路[4],IR可抑制该通路;激活Akt可磷酸化并抑制GSK-3β[5],降低认知障碍风险。司美格鲁肽为新型长效胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,除改善IR、降糖和减重外,还可改善血脑屏障、减轻神经炎症、增强突触活力并发挥神经保护作用[6],其激活PI3K/Akt通路已获证实[7]。本研究旨在观察司美格鲁肽能否通过激活PI3K/Akt/GSK-3β通路改善DCI大鼠认知功能,为临床治疗DCI提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究材料

1.1.1 实验动物 选取清洁健康的8周龄雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠,体质量(200±10)g,购买于北京斯贝福生物技术有限公司,饲养于环境温度恒定22℃±2℃,湿度40%~70%的动物实验中心,定期更换垫料,自由饮水及进食。

1.1.2 主要试剂 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)购自索莱宝生物科技有限公司;司美格鲁肽购自诺和诺德公司;血糖仪及试纸购自三诺生物传感股份有限公司;白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin 10, IL-10)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自江苏泽雨生物技术有限公司;大鼠p-PI3K、PI3K;p-Akt、Akt;p-GSK-3β、GSK-3β抗体购自Proteintech公司;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(reverse transcription quantitative real-time PCR, RT-qPCR)反转试剂盒与扩增试剂盒均购自于全式金生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 DCI大鼠模型建立及分组 24只8周龄雄性SD大鼠,予以普通饲料适应性喂养1周。采用随机数字表法将大鼠分成模型制备组($n=18$)与对照(normal control, NC;$n=6$)组。NC组继续给予普通饲料喂养,模型制备组给予高糖高脂饲料喂养。喂养6周后,禁食12 h,测量大鼠体质量,模型制备组大鼠腹腔注射1%STZ 30 mg/kg,72 h后,模型制备组大鼠连续3 d测量随机血糖,血糖≥16.7 mmol/L即认为模型建立成功。NC组大鼠腹腔注射等体积柠檬酸缓冲液,连续注射3 d。将模型大鼠随机分为3组,分别是Mod组($n=6$)、Sema组($n=6$)、Aca组($n=6$)。Mod组大鼠以10 nmol/kg生理盐水皮下注射,1次/2d;Sema组大鼠予以10 nmol/kg司美格鲁肽皮下注射,1次/2d;Aca组大鼠予以100 mg/kg阿卡波糖灌胃,1次/d;NC组皮下注射等体积生理盐水,1次/2d;干预6周。

1.2.2 标本获取与储存 每周于大鼠尾部后1/3处取尾静脉血,采用血糖仪测量大鼠血糖。干预结束后,所有大鼠禁食12 h,以3%戊巴比妥钠35 mg/kg腹腔注射麻醉,麻醉后开腹,于腹主动脉采血3~5 ml,室温下静置15 min后离心(1 500转/min,15 min),取上清液,标记分装后于-80℃冰箱冻存。取血后冰上断头取脑,随机选择部分大鼠脑组织分离海马,分装于冻存管,于-80℃冰箱保存。余下部分生理盐水充分灌洗,滤纸吸干水分,部分于4%多聚甲醛固定液中固定48 h,常规酒精梯度脱水,石蜡包埋,4 μm厚连续切片,苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色,中性树胶封片,光镜下观察组织形态。

1.2.3 观察指标 (1)每周检测大鼠血糖,使用血糖仪测定大鼠血糖并记录;(2)干预6周后,将大鼠禁食12 h,测定大鼠空腹血糖水平后进行大鼠葡萄糖耐量实验,记录给药时间点为0 min,在给药后的30、60、90、120 min时尾静脉取血,测定相应时间段血糖水平,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC);(3)采用ELISA法检测血清IL-6、IL-10水平;(4)采用Morris水迷宫实验检测大鼠空间学习及记忆能力;(5)光镜下观察大鼠大脑组织切片,观察海马组织形态学变化;(6)采用RT-qPCR方法检测海马组织PI3K/Akt/GSK-3β信号通路相关基因mRNA表达;(7)采用Western blotting法检测PI3K、Akt、GSK-3β蛋白的表达。

1.3 统计学处理

采用SPSS 29.0统计软件和GraphPad Prism 8.0件进行数据分析和绘图。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较,采用独立样本t检验;两两比较,采用Tukey检验;多组间比较,采用单因素方差分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠干预后一般情况

Mod组18只大鼠均造模成功,大鼠体型肥胖,体质量增长幅度明显高于NC组大鼠;注射STZ后,Mod组大鼠体质量下降,精神萎靡,毛发干枯且局部有脱落迹象,活动量下降,进食、饮水、尿量大幅增多,垫料气味大且潮湿;干预后,对比Mod组,Sema组与Aca组大鼠状态均好转,进食、饮水、尿量减少,毛发有一定光泽(图1)。

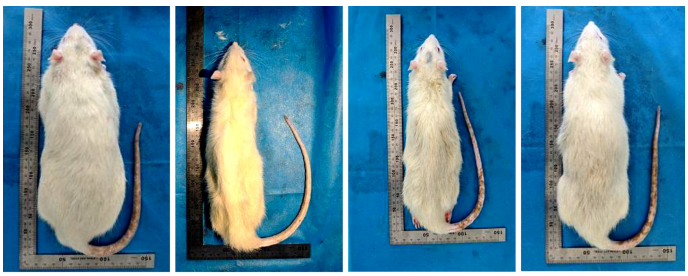


图 1 各组大鼠干预后形态对比

Figure 1 Morphological comparison of rats in each group after intervention

NC: normal control; Mod: model; Aca: Acarbose; Sema: Semaglutide.

2.2 各组干预期间血糖对比

干预期间,NC 组大鼠的血糖水平基本保持稳定,Mod 组大鼠血糖水平持续处于较高状态,Aca、Sema 组大鼠血糖水平随干预周数增加逐渐下降;干预3 周后,Aca、Sema 组大鼠的血糖低于 Mod 组血糖(P<0.05;表 1)。

表 1 干预后各组大鼠随机血糖的变化

Table 1 Changes in random blood glucose levels of rats in each group after intervention (n=6, mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	NC	Mod	Aca	Sema	F	P value
0 week	4.89±0.55	27.75±1.53*	27.33±4.00*	27.66±3.77*	17.506	0.001
1 week	4.81±0.74	29.55±2.65*	29.55±3.06*	28.70±3.20*	176.269	<0.001
2 weeks	4.74±0.59	29.16±2.32*	28.16±3.20*	26.49±2.51*	19.633	<0.001
3 weeks	4.50±0.72	28.74±2.23*	24.78±3.75*#	23.90±2.93*#	22.492	<0.001
4 weeks	4.65±0.73	29.10±3.42*	23.20±3.68*#	21.76±3.39*#	94.746	<0.001
5 weeks	4.60±0.65	28.03±3.30*	23.18±3.42*#	22.45±3.51*#	22.231	<0.001
6 weeks	4.60±0.58	29.04±3.85*	21.94±2.39*#	21.09±2.46*#	24.642	<0.001

NC: normal control; Mod: model; Aca: Acarbose; Sema: Semaglutide. Main effect of time among the four groups: F=9.964, P<0.01; main effect of group: F=924.239, P<0.01; interaction effect: F=3.083, P<0.01. Compared with NC group, *P<0.05; compared with Mod group, #P<0.05.

2.3 各组不同时间糖耐量 AUC 比较

与 Mod 组比较,NC、Aca、Sema 组 30 min 血糖值明显降低(P<0.05;图 2)。与 NC 组相比,Mod 组 AUC 升高(P<0.05);与 Mod 组比较,Sema、Aca 组 AUC 降低(P<0.05);与 Aca 组相比,Sema 组 AUC 无明显差别(P>0.05;图 3)。

2.4 干预 6 周后各组大鼠胰岛素水平、胰岛素抵抗指数比较

与 NC 组相比,Mod 组大鼠的胰岛素(insulin,INS)水平升高,胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR)升高,差异有统计学意义(P<0.05;图 4A);与 Mod 组相比,Sema、Aca 组大鼠的 INS 水平、HOMA-IR 较模型组下降,差异有统计学意义(P<0.05;图 4B)。

2.5 干预 6 周后各组大鼠 IL-6、IL-10 比较

与 NC 组对比,Mod 组 IL-6 升高,IL-10 降低(P<0.05);与 Mod 组相比,Aca、Sema 组 IL-6 降低,Sema 组 IL-10 升高(P<0.05;图 5)。

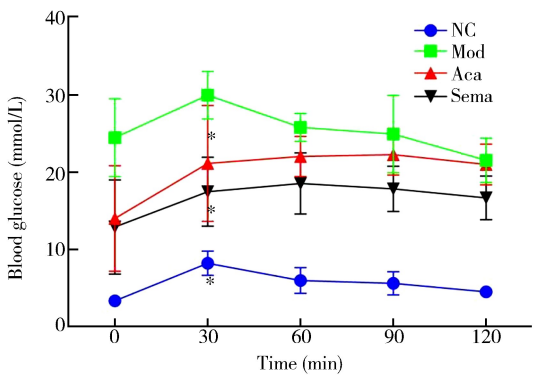


图 2 各组大鼠糖耐量变化

Figure 2 Changes in glucose tolerance of rats in each group(n=6)

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose. Compared with Mod group, *P<0.05.

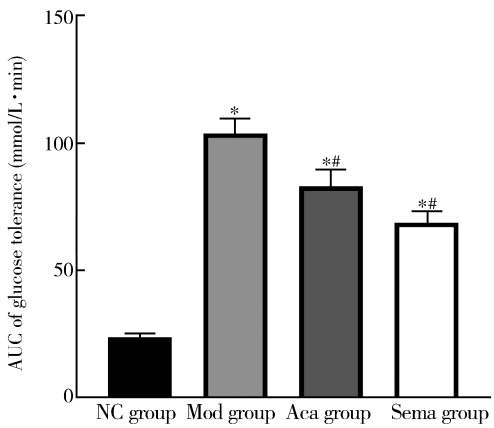


图 3 各组大鼠糖耐量 AUC 变化

Figure 3 Changes in glucose tolerance AUC in each group of rats(n=6)

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose; AUC: area under the curve. Compared with NC group, *P<0.05; compared with Mod group, #P<0.05.

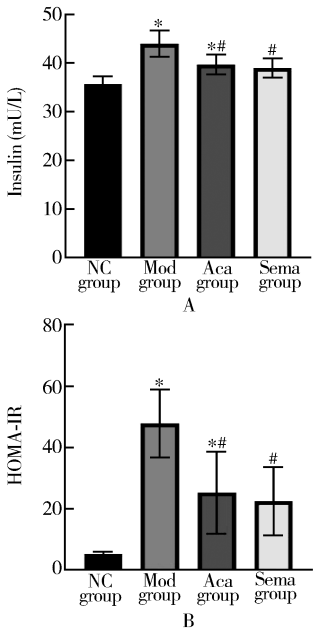


图 4 各组大鼠胰岛素(A)与胰岛素抵抗指数(B)比较

Figure 4 Comparison of serum insulin (A) and HOMA-IR (B) in rats of each group

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$.

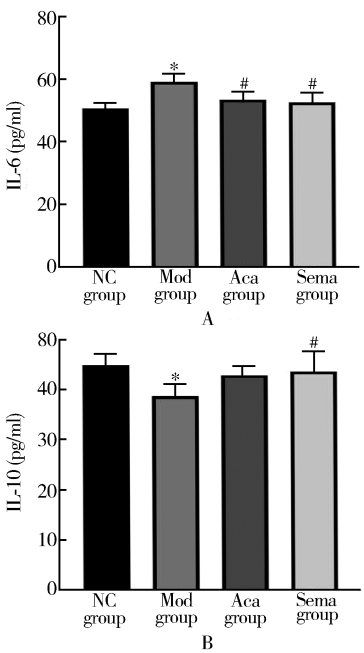


图 5 各组大鼠血清 IL-6(A)与 IL-10(B)水平比较

Figure 5 Comparison of serum interleukin-6 (A) and interleukin-10 (B) levels in rats of each group ($n=6$)

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose; IL-6: interleukin 6; IL-10: interleukin 10. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$.

2.6 干预 6 周后各组大鼠学习记忆能力对比

在定位航行实验时期,与 NC 组比较,Mod 组与 Aca 组大鼠逃避潜伏期显著延长($P<0.05$);与 Mod 组比较,Sema 组大鼠的逃避潜伏期显著缩短($P<0.05$;表 2)。在空间探索实验时期,与 NC 组比较,Mod 组与 Aca 组大鼠穿越平台次数减少($P<0.05$);与 Mod 组相比,Sema 组的穿越平台次数增加($P<0.05$;图 6,7)。

表 2 各组大鼠水迷宫实验逃避潜伏期的对比

Table 2 Comparison of escape latency among different groups of rats ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
NC	63.35±6.52	46.24±6.55	37.88±6.35	27.91±7.11
Mod	75.94±15.53	68.94±11.31*	63.72±12.28*	64.50±7.94*
Aca	73.59±10.54	71.22±9.49*	66.82±10.53*	61.00±9.02*
Sema	70.43±10.42	58.91±9.98$^{*\triangle}$	50.13±7.85$^{*\#\triangle}$	43.31±7.04$^{*\#\triangle}$
F	14.738	34.551	46.823	112.692
P value	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose. Main effect of time among the four groups: $F=86.876$, $P<0.01$; main effect of group: $F=164.517$, $P<0.01$; interaction effect: $F=6.399$, $P<0.01$. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$; compared with Aca group, $^{\triangle}P<0.05$.

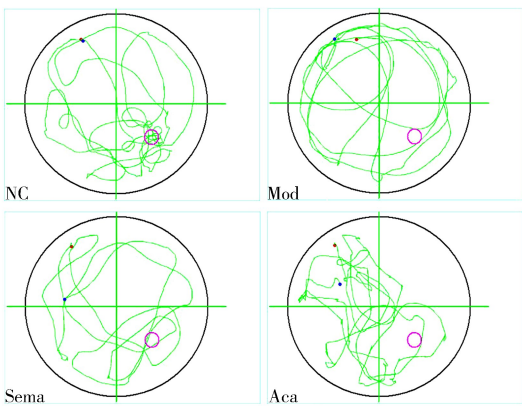


图 6 各组大鼠水迷宫穿越平台轨迹图

Figure 6 Water maze crossing platform trajectory of rats in each group

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose.

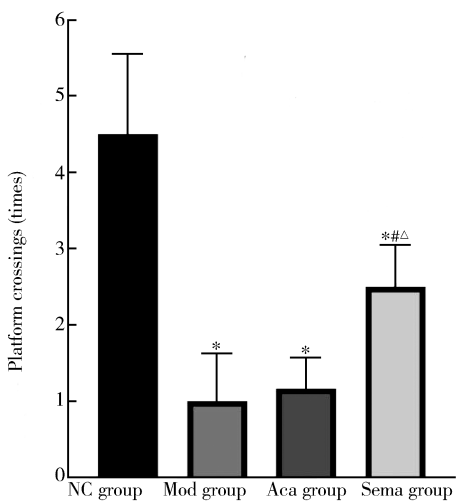


图 7 各组大鼠水迷宫穿越平台次数对比

Figure 7 Comparison of the number of times rats in each group crossed the platform in the water maze

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$; compared with Aca group, $^{\triangle}P<0.05$.

2.7 大鼠海马组织 HE 染色结果对比

NC 组大鼠海马组织结构完整，神经元呈椭圆形或者锥形，核浆比值大，细胞核为圆形或者椭圆形，着色均匀，浅蓝紫色，核仁明显，未见明显的组织病变；Mod 组与 Aca 组海马结构破坏，神经元细胞排列较为杂乱，神经元细胞减少，排列紊乱。可见核固缩、细胞坏死与细胞凋亡，海马损伤明显；Sema 组神经元排列整齐，仅见少量核固缩与细胞凋亡，海马损伤轻微。对比 Mod 组，Sema 组海马损伤有所好转（图 8）。

2.8 大鼠海马组织 PI3K/Akt/GSK-3β 通路相关 mRNA 表达水平

与 NC 组比较，Mod、Aca 组大鼠海马组织中 PI3K、Akt、GSK-3βmRNA 表达水平降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与 Mod 组比较，Sema 组大鼠海马组织中 PI3K、Akt、GSK-3βmRNA 表达水平升高，差异有统计学意义（$P<0.05$；图 9）。

2.9 大鼠海马组织 PI3K/Akt/GSK-3β 通路蛋白表达对比

与 NC 组相比，Mod、Aca 组 p-PI3K、p-Akt、p-GSK-3β 蛋白表达水平明显下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；与 Mod、Aca 组相比，Sema 组 p-PI3K、p-Akt、p-GSK-3β 蛋白表达水平有所提升，差异均有统计学意义（$P<0.05$；图 10）。

3 讨 论

在血糖、糖耐量与 HOMA-IR 检测中，与 Mod 组比较，Sema 组大鼠形态与一般状况良好，血糖、糖耐量 AUC、HOMA-IR 降低，提示司美格鲁肽能够调节 DCI 大鼠的血糖与胰岛 β 细胞功能，增加 INS 灵敏性，改善 DCI 大鼠的糖代谢能力，与既往研究结果基本一致[8]。在血清炎症检测中，与 Mod 组比较，司美格鲁肽能够在外周血中调节 IL-6、IL-10 的生成，与既往研究结果基本一致[9,10]。有研究表明，司美格鲁肽能够进入下丘脑，与 GLP-1 受体结合从而对外周及中枢炎症发挥作用，证明司美格鲁肽同样能够改善 DCI 大鼠中枢炎症反应[11]；在 Morris 水迷宫实验的定位航行试验与空间探索实验中，与 Mod 组相比，Sema 组大鼠逃避潜伏期显著缩短，穿越平台次数明显增加，证明司美格鲁肽能够改善 DCI 大鼠的空间学习能力与空间记忆能力，缓解大鼠认知功能障碍，与既往研究结果基本一致[12]。在 DCI 大鼠海马 HE 染色实验中，与 Mod 组相比，Sema 组神经元细胞形态结构明显改善，细胞排列整齐，仅见到少量核固缩、细胞坏死及细胞凋亡，损伤程度明显减轻。证明司美格鲁肽能够在一定程度上改善海马组织、神经细胞的损伤，提升 DCI 大鼠的学习记忆能力，与既往研究结果基本一致[9]。

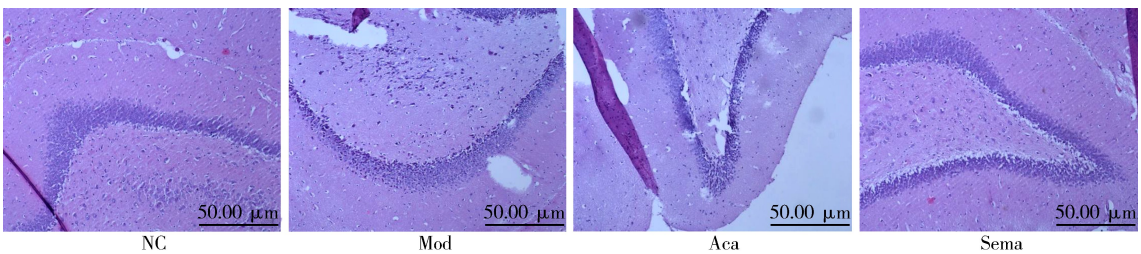


图 8 各组大鼠海马病理学形态观察

Figure 8 Morphology of rats in each group

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose.

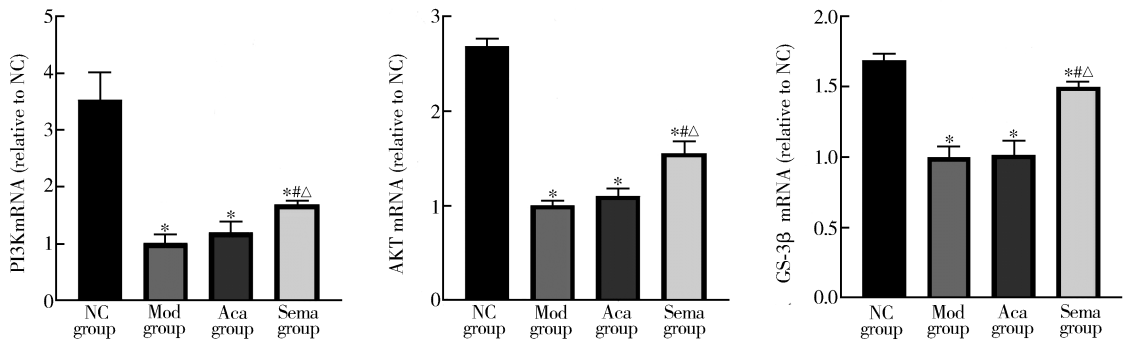


图 9 各组大鼠海马组织相关 mRNA 表达水平

Figure 9 The expression levels of relevant mRNAs in the hippocampal tissues of rats in each group ($n=3$)

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$; compared with Aca group, $^{\triangle}P<0.05$.

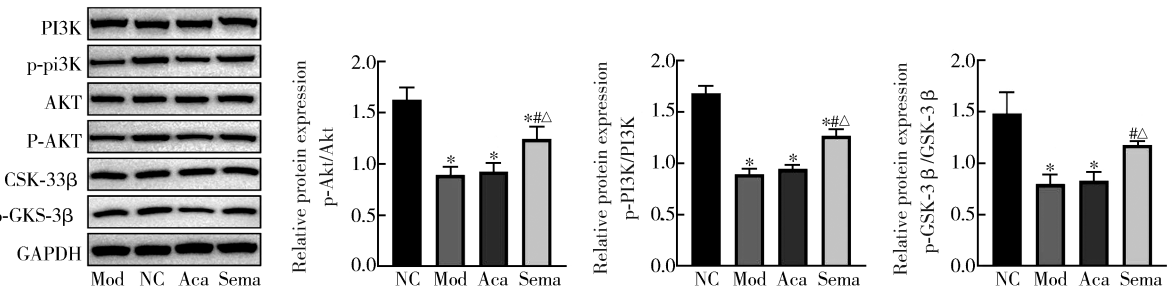


图10 各组大鼠 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-GSK-3β/GSK-3β 蛋白表达对比图

Figure10 Comparison charts of the protein expression ratios of p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt, and P-GSK-3β/GSK-3β in rats of each group ($n=3$)

NC: normal control; Mod: model; Sema: Semaglutide; Aca: Acarbose. Compared with NC group, $^{*}P<0.05$; compared with Mod group, $^{\#}P<0.05$; compared with Aca group, $^{\triangle}P<0.05$.

PI3K/Akt 通路作为调节 IR 的重要通路,其下游靶点 GSK-3β 不仅与代谢相关联,还与认知功能密切相关,该分子的表达水平在 DCI 的发生、发展过程中发挥重要作用[13]。GSK-3β 可介导 Tau 蛋白的过度磷酸化,促进成对螺旋纤维和神经原纤维缠结形成,进而加速脑内认知功能的退化,损害学习和记忆能力[14]。同时多项研究证明[15-17],调节 PI3K/Akt/GSK-3β 通路能够改善 DCI 大鼠或小鼠的认知功能。在本研究 Western blotting 实验与 RT-PCR 实验中,对比 Mod 组,PI3K、Akt、GSK-3β 的 mRNA 表达水平降低,p-PI3K、p-Akt、p-GSK-3β 的蛋白表达显著上升,与上述研究结果基本一致。而 Aca 组结果与 Mod 组无明显差异,能够判断司美格鲁肽并非通过控制糖代谢改善认知障碍。

随着 DM 的逐渐进展,DCI 的出现无法避免,目前对 DCI 患者的治疗手段仍旧有限,本研究从 PI3K/Akt/GSK-3β 通路入手,通过司美格鲁肽激活 PI3K/Akt/GSK-3β 通路作为 DCI 的靶向治疗手段,提示司美格鲁肽治疗 DCI 的潜力。

综上,本研究结果表明,司美格鲁肽可改善 DCI 大鼠糖代谢紊乱,减轻外周及中枢炎症反应,改善大鼠学习记忆能力并缓解海马组织损伤;其作用机制可能与激活 PI3K/Akt/GSK-3β 信号通路相关,为司美格鲁肽应用于 DCI 的临床防治提供实验依据。

【参考文献】

[1] Bellia C, Lombardo M, Meloni M, *et al*. Diabetes and cognitive decline[J]. Adv Clin Chem, 2022, 108: 37-71. DOI: 10.1016/bs.acc.2021.07.006.

[2] Ma L, Li Y. Cognitive function and insulin resistance in elderly patients with type 2 diabetes[J]. Neurol Res, 2017, 39(3): 259-263. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281199.

[3] Ehtewish H, Arredouani A, EL-AGNAF O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6144. DOI: 10.3390/ijms23116144.

[4] Solinas G, Becattini B. PI3K and AKT at the interface of signaling and metabolism[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2022, 436: 311-336. DOI: 10.1007/978-3-031-06566-8_13.

[5] Hobday AL, Parmar MS. The link between diabetes mellitus and tau hyperphosphorylation: implications for risk of Alzheimer's disease[J]. Cureus, 2021, 13(9): e18362. DOI: 10.7759/cureus.18362.

[6] Cummings JL, Atri A, Feldman HH, *et al*. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 14. DOI: 10.1186/s13195-024-01666-7.

[7] Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, *et al*. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(5): 409-418. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.12.001.

[8] 贺佳丽, 薛君, 宋伟玲. 脂肪间充质干细胞外泌体对糖尿病认知功能障碍大鼠的作用及其机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2025, 24(12): 938-944. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.12.198.

[9] Zhu Y, He Y, Yang H, *et al*. Semaglutide ameliorates diabetes-associated cognitive dysfunction in mouse model of type 2 diabetes[J]. PloS One, 2025, 20(7): e0326897. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117540.

[10] 张昕, 沈建, 焦阳, 等. 司美格鲁肽对小鼠心肌梗死后心脏功能、心室重构和心肌细胞的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2025, 24(1): 55-60. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.011.

[11] Zhang Y, Tang C, He Y, *et al*. Semaglutide ameliorates Alzheimer's disease and restores oxytocin in APP/PS1 mice and human brain organoid models[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117540. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117540.

[12] Feng J, Teng Z, Yang Y, *et al*. Effects of semaglutide on gut microbiota, cognitive function and inflammation in obese mice[J]. PeerJ, 2024, 12: e17891. DOI: 10.7717/peerj.17891.

[13] Wei W, Xu P, Li L, *et al*. Association of glycogen synthase kinase-3β with cognitive impairment in type 2 diabetes patients: a six-year follow-up study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1386773. DOI: 10.3389/fendo.2024.1386773.

[14] Jiang H, Liu J, Guo S, *et al*. miR-23b-3p rescues cognition in Alzheimer's disease by reducing tau phosphorylation and apoptosis *via* GSK-3β signaling pathways[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 28: 539-557. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.04.008.

[15] He S, Peng WB, Fu XJ, *et al*. Deep sea water alleviates tau phosphorylation and cognitive impairment *via* PI3K/Akt/GSK-3β pathway[J]. Mar Biotechnol (NY), 2022, 24(1): 68-81. DOI: 10.1007/s10126-021-10087-8.

[16] Song X, Zhao Z, Zhao Y, *et al*. Lactobacillus plantarum DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/AlCl(3) induced mouse model of Alzheimer's disease *via* modulating gut microbiota and PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway[J]. Nutr Neurosci, 2022, 25(12): 2588-2600. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1991556.

[17] Wang XH, Zuo ZF, Meng L, *et al*. Neuroprotective effect of salidroside on hippocampal neurons in diabetic mice *via* PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway[J]. Psychopharmacology (Berl), 2023, 240(9): 1865-1876. DOI: 10.1007/s00213-023-06373-z.

(编辑: 黄新珍)