

抗糖尿病药物治疗阿尔茨海默病的研究进展

廖敏, 杨洛, 王珍, 郝亚荣*

武汉大学人民医院老年病科, 武汉 430060

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知缺陷为主要特征的慢性疾病,目前尚无有效根治药物。由于患者数量显著增长,探究治疗AD的药物成为国内外的研究热点。近年流行病学研究表明,2型糖尿病是AD的危险因素,两者具有共同的病理生理机制,如胰岛素抵抗、淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白过度磷酸化、炎症反应和氧化应激等。因此,从现有的抗糖尿病药物中筛选AD的治疗药物是目前研究的一种趋势。越来越多的研究已证实降糖药物(如胰岛素、二甲双胍等)具有改善AD病变的有益作用。从AD与2型糖尿病的相关性、抗糖尿病药物治疗AD两个方面综述了抗糖尿病药物治疗AD的研究进展,以期AD的治疗拓宽思路。

关键词: 阿尔茨海默病;2型糖尿病;淀粉样蛋白;Tau蛋白

DOI:10.19586/j.2095-2341.2021.0010

中图分类号: R979.7, R714.05 文献标识码: A

Research Progress in the Treatment of Alzheimer's Disease with Anti-diabetes Drugs

LIAO Min, YANG Luo, WANG Zhen, HAO Yarong*

Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a chronic disease characterized by cognitive deficiency. Currently, there is no effective cure drug for AD. Due to the significant increase in the number of patients, the exploration of drugs for the treatment of AD has become a research hotspot at home and abroad. In recent years, epidemiological studies have shown that type 2 diabetes mellitus is a risk factor for AD, and both of them share common pathophysiological mechanisms, such as insulin resistance, amyloid- β protein deposition, Tau hyperphosphorylation, inflammatory response and oxidative stress. Therefore, screening drugs for AD from existing anti-diabetic drugs is a trend of current research. More and more studies have confirmed that hypoglycemic drugs (such as insulin, metformin, etc.) have a beneficial effect on improving AD lesions. In this paper, we summarized the progress of treatment of AD with antidiabetes drugs. The correlation between AD and type 2 diabetes mellitus and the treatment of AD with anti-diabetic drugs was also reviewed, in order to broaden the ideas for the treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; type 2 diabetes mellitus; amyloid- β protein; Tau protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的慢性中枢神经系统退行性疾病,以渐进性记忆力和认知功能下降、性格改变以及行为损害为主要临床表现。AD是导致痴呆最常见的原因,约占老年痴呆的60%~70%。年龄是AD的危险因素之一,AD的发病率在65岁以上人群中每5年增长1倍。随着人口老龄化

的加剧,2050年AD患者预计将增长2倍以上(约1.15亿)^[1]。根据认知能力和身体机能的恶化程度,将AD分为轻度、中度和重度三个阶段。在AD轻度阶段,患者能够胜任已熟悉的日常工作,但是出现记忆减退和近事遗忘。在AD重度阶段,患者记忆力严重丧失,日常生活无法自理,需要全天候的护理,最终因为压疮、肺部和泌尿系

收稿日期:2021-01-25; 接受日期:2021-02-22

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2016CFB673)。

联系方式:廖敏 E-mail:1287144956@qq.com; *通信作者 郝亚荣 E-mail:haoyr1973@163.com

等继发性感染和全身脏器衰竭而死亡。目前改善AD痴呆症状的药物主要包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、卡巴拉汀)和N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂(美金刚)。但是尚未发现任何一种药物可以完全逆转AD的症状或者阻断神经元的损伤。有研究称AD是一种选择性作用于大脑的3型糖尿病^[2]。在人体和动物实验中发现,AD与脑中胰岛素/胰岛素样生长因子信号传导机制的异常有关,这些机制与痴呆相关的结构、分子和生化病变的发生和进展高度相关。虽然AD的异常具有与糖尿病相同的特征,但它们的区别在于营养因子缺乏和营养因子受体抵抗的双重存在,也就是所谓的“3型糖尿病”。本文针对近期相关研究,分析现有的抗糖尿病药物是否具有控制或逆转AD的作用,旨在为AD的防治和新药研究提供新思路 and 方向。

1 AD与2型糖尿病相关性研究进展

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素分泌或(和)作用缺陷导致的以慢性高血糖和胰岛素抵抗为主要特征的代谢性疾病,其发病率呈现逐渐增长的趋势。据统计,2019年全球罹患糖尿病的人数高达4.63亿左右,在2030年将增加至5.78亿,在2045年将增加至7亿^[3]。T2DM是AD的危险因素,如果没有有效干预T2DM所引发的认知功能下降,其可能逐渐转变为生活自理能力障碍和个性的改变,甚至发展为痴呆症。越来越多的证据将T2DM与痴呆症和AD等神经退行性疾病关联在一起。研究表明,T2DM通过胰岛素抵抗、淀粉样蛋白(amyloid- β protein, A β)沉积、Tau磷酸化、氧化应激、神经炎症、神经胰岛素信号传导障碍和线粒体功能障碍等参与AD的发生与发展^[4]。

AD的典型病理特征主要包括脑内A β 沉积所致的细胞外老年斑、异常磷酸化的Tau蛋白聚集形成的胞内神经原纤维缠结、小胶质细胞浸润、脑萎缩和神经退行性变(包括基底前脑和海马的胆碱能神经元)^[4-5]。在体内外实验中证明,A β 的积聚促进中枢神经胰岛素抵抗,进而加重AD中A β 的沉积,A β 和胰岛素抵抗促发炎症反应和氧化应激,导致神经元损伤^[4]。大脑曾经被认为是不依赖于胰岛素的器官,并且大脑中的胰岛素

来源依然存在争议,然而,现在通常认为胰岛素在神经元和大脑组织中具有重要的调节作用。目前认为中枢的胰岛素来源于两个方面,一方面是大脑(如海马和嗅球)直接生成胰岛素^[6-7],另一方面是外周血中的胰岛素通过胰岛素受体蛋白转运至大脑^[8]。胰岛素信号传导有益于学习和记忆,是神经元突触可塑性不可或缺的一部分。当脑内胰岛素降低或者信号传导发生故障时,会导致糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)活性增强和Tau磷酸化,进而引起神经元突触可塑性损伤^[4]。GSK3是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,主要包括两种亚型,即GSK3 α 和GSK3 β 。GSK3 β 是调节肝糖代谢的关键酶,Kremer等^[9]认为GSK3 β 是最有效的Tau激酶,可以导致脑内Tau蛋白磷酸化。以上证据均表明T2DM和AD之间具有高共病性的特点,因此抗糖尿病药物具有潜在治疗AD的作用。

2 抗糖尿病药物对AD的治疗作用

2.1 胰岛素

胰岛素在临床上多用于1型糖尿病、妊娠期糖尿病、口服降糖药物但血糖控制不佳的T2DM以及各种严重的糖尿病急性或慢性并发症等的治疗。多年前已经有研究报道静脉注射胰岛素能够显著改善AD患者的记忆力^[10]。然而,由于胰岛素可以引起以低血糖为主的不良反应,因此,具有一定局限性。鼻内用药是一种无痛无创、安全有效和操作简单的给药方式,可以绕过血脑屏障,迅速将胰岛素输送到大脑,并且无低血糖等全身性副作用^[11]。在SD大鼠脑室内注射链脲佐菌素诱导的AD模型中,鼻腔滴入胰岛素后可以改善大鼠胰岛素受体功能紊乱、神经炎症、淀粉样蛋白生成和记忆障碍^[12]。Craft等^[13]发现长效地特胰岛素(20IU bid)鼻内用药3周,可以改善AD和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的记忆力。随后的一项临床实验发现鼻内给药普通胰岛素优泌林(20IU bid)4个月,可改善轻中度AD和MCI患者记忆力和降低Tau-P181/A β 42比值,而长效地特胰岛素组与安慰剂组无明显差异^[14]。Avgerinos等^[15]发现鼻内胰岛素治疗不携带载脂蛋白E4(APOE4)变异基因的AD和MCI患者,可以改善其语言记忆能力和日常生活的功

能水平,对其他认知功能无影响,并且无全身副作用。但是对于携带 APOE4 的 AD 和 MCI 患者,甚至出现认知下降,这可能与胰岛素的类型和剂量有关。而 APOE4 是 AD 的主要危险因素,因此,还需要深入研究胰岛素对于 AD 患者是否能达到预期的疗效以及胰岛素用于治疗 AD 的类型、用药剂量、用药时间和适用人群等。

2.2 二甲双胍

二甲双胍是 AMP 活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激活剂,是目前临床最常用的一线口服抗糖尿病药物,其安全性和耐受性已得到广泛认可。体内外研究发现二甲双胍以 AMPK 依赖性方式增强自噬活性,减少 db/db 小鼠过磷酸化的 Tau 蛋白,改善小鼠的空间学习和记忆障碍^[16]。AD 的特征在于突触抑制、突触丧失和认知障碍。细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可被神经元特异性激活剂 p35/p39 激活,并在神经元发育、突触可塑性和认知行为中具有重要作用。CDK5 是 Tau 激酶,其异常激活与 AD 和帕金森病等神经退行性疾病的发病机制相关。二甲双胍可以抑制 APP/PS1 小鼠海马中 CDK5 过度活化和 CDK5 依赖性的 Tau 蛋白过度磷酸化,并且改善小鼠海马中长时程增强(long-term potentiation, LTP)和树突棘丢失等各种突触功能障碍^[17]。神经炎症和氧化应激是 AD 的关键致病因素。二甲双胍能够降低 APP/PS1 小鼠大脑中的炎症因子白介素-1 β 、白介素-6 和氧化指标丙二醛的表达,增加抗氧化标志物超氧化物歧化酶活性,改善小鼠的学习和记忆缺陷,可能与激活胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)有关^[18],而 IDE 是体内降解 A β 的一种蛋白酶。Ou 等^[19]发现二甲双胍通过调控 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/S6 蛋白激酶/淀粉样前体蛋白 β -分泌酶 1(β -amyloid cleaving enzyme, BACE1)信号传导和阻断核因子 κ B 易位,减轻 APP/PS1 小鼠的 A β 生成和炎症反应,并且改善小鼠的空间学习障碍,防止神经元死亡。

Li 等^[20]证实 db/db 小鼠有认知功能障碍、磷酸化 Tau 蛋白和 A β 增加以及突触蛋白减少等多种类似 AD 的脑部病变。给予二甲双胍(200

mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)干预 18 周后,降低小鼠海马的磷酸化 Tau 蛋白和 Tau 蛋白总量,但是并没有改善 db/db 小鼠的空间学习和记忆障碍。一项病例对照研究分析采用二甲双胍或其他抗糖尿病药物治疗的 T2DM 患者罹患 AD 的风险,结果提示长时间服用噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)、磺脲类药物或者胰岛素与罹患 AD 的风险没有差异,而长时间服用二甲双胍的患者具有更高罹患 AD 的风险^[21]。上述不同研究表明二甲双胍治疗 AD 出现了相反的结果,可能与用药时间、药物剂量等各种因素有关,但是二甲双胍在治疗 AD 方面已经呈现出一定的潜力,需要进一步探究其作用机制和治疗效果。

2.3 TZDs

TZDs 属于胰岛素增敏剂,主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)增加靶组织对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。PPAR γ 是一种配体激活的核受体,其配体调控许多病理生理过程,并且可能具有神经保护作用。吡格列酮可以改善胰岛素抵抗模型大鼠的外周和中枢的胰岛素敏感性,并且通过上调 IDE 和 PPAR γ 的表达,改善蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/GSK3 β 活化相关的 A β 42 沉积^[22]。在体外 AD 模型中,吡格列酮通过抑制 CDK5 活性,抑制 PPAR γ 磷酸化,上调 IDE 表达并下调 BACE1 和淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的表达,从而降低 A β 产生并促进 A β 降解,减少 A β 诱导的神经元凋亡^[23]。有研究表明罗格列酮发挥抗 AD 作用可能与促进 A β 清除相关,并不是直接通过改变 APP 活性和 A β 生成发挥作用^[24]。Cho 等^[25]发现包括曲格列酮、吡格列酮和罗格列酮在内的 TZDs 抑制 Tau-Thr²³¹ 磷酸化,是通过增加 p35 蛋白酶体降解来降低 CDK5 激酶活性。据报道,曲格列酮可降低 Ser202 和 Ser396/404 位点的 Tau 磷酸化^[26]。Chen 等^[27]证实吡格列酮通过降低 p35 蛋白水平,抑制 APP/PS1 小鼠海马中 CDK5 的表达,逆转 A β 诱导的树突棘丢失。更重要的是,吡格列酮可以逆转 AD 小鼠的 LTP 缺陷,并且改善受损的空间记忆。

Seok 等^[28]的研究表明,小剂量(2 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)吡格列酮治疗痴呆模型小鼠 7 周,可以改善小鼠的空间学习和记忆障碍,可能与小鼠海马中的低

密度脂蛋白受体相关蛋白 1 表达增高,从而增加了 A β 的清除有关。有研究报道,罗格列酮可显著增加 A β 诱导的人神经干细胞中腺嘌呤核苷三磷酸水平和线粒体质量,并且下调活性氧和上调抗氧化标志物超氧化物歧化酶 1、超氧化物歧化酶 2 和谷胱甘肽过氧化物酶 1 的表达^[29]。

2.4 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂

GLP-1 是一种主要由胃肠道 L 细胞分泌的肠促胰岛素,与胰腺 β 细胞的 GLP-1 受体结合后,可葡萄糖依赖性的刺激胰岛素合成和分泌,同时抑制胰高血糖素的分泌,目前主要作为 T2DM 药物治疗的一个重要靶点。GLP-1 半衰期仅数分钟,易被 DPP-4 降解,因此开发出抗 DPP-4 作用的 GLP-1 类似物。2005 年 4 月,美国 FDA 批准 GLP-1 受体激动剂 Exendin-4(艾塞那肽)上市,辅助治疗难治性 T2DM。最近,多项研究发现 GLP-1 是用于各种神经退行性疾病的一种潜在治疗方式。Exendin-4 可以剂量依赖性地改善 A β 1-42 诱导的空间学习和记忆障碍,可能是由抗凋亡蛋白 Bcl-2 的上调和促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 的下调介导^[30]。GLP-1 类似物利拉鲁肽能够改善 APP/PS1/Tau 三转基因 AD 模型小鼠的空间学习和记忆力,并降低 Tau 蛋白和神经丝的过度磷酸化^[31]。Jantrapirom 等^[32]发现利拉鲁肽通过抑制 BACE1 和逆转了胰岛素受体、胰岛素受体底物-1、AKT 和 GSK3 β 的磷酸化状态,恢复了神经元胰岛素的敏感性,缓解了高胰岛素血症和胰岛素抵抗条件下发生的 A β 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化。

在 T2DM 治疗中,抑制 DPP-4 可作为提高 GLP-1 水平的一种治疗途径,目前在各种 AD 模型中已经报道了 DPP-4 抑制剂在 AD 治疗中的成效。西他列汀对 AD 模型小鼠的突触可塑性具有认知保护作用,与激活 GLP-1 和脑源性神经营养因子-原肌球蛋白受体激酶 B 通路相关^[33]。利格列汀改善 3xTg-AD 小鼠模型的认知缺陷,并减轻了 A β 42 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化和神经炎症^[34],表明 DPP-4 抑制剂有望成为 AD 的治疗药物。维格列汀改善 AD 模型小鼠学习和记忆缺陷与上调 p-AKT 和下调 p-GSK3 β 的表达有关,并且可以降低小鼠海马中 Bax 和 Caspase-3 的表达及

增加 Bcl-2 的表达^[35]。Khalaf 等^[36]报道维格列汀单独治疗或联合美金刚治疗可以改善糖尿病小鼠 AD 相关生化指标,如血糖、胰岛素抵抗指数、丙二醛、APOE4 和脂质分布,并且降低 APP、A β 和 Tau 蛋白磷酸化的表达。

3 展望

近些年主要以 A β 为靶点来探究 AD 的临床实验药物,但是未能获得显著成效。越来越多的研究致力于抗糖尿病药物与 AD 之间的联系,并且抗糖尿病药物在防治 AD 和改善 AD 的学习记忆、认知功能和病理学表现等方面取得了一些进展,其机制可能与改善胰岛素抵抗、缓解磷酸化 Tau 蛋白和 A β 沉积、减轻神经炎症和氧化反应等密切相关。尽管已有研究为 AD 的防治开辟了新视角,但是还存在许多问题亟待解决,还需要进一步探究抗糖尿病药物治疗 AD 的分子机制、疗效、临床用量、治疗时间和适用人群等。

参 考 文 献

- [1] HUNG S Y, FU W M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. J. Biomed. Sci., 2017, 24(1):12-47.
- [2] DE LA MONTE S M, WANDS J R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed[J]. J. Diabetes Sci. Technol., 2008, 2(6):1101-1113.
- [3] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, *et al.*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International diabetes federation diabetes Atlas, 9th edition[J/OL]. Diabetes Res. Clin. Pract., 2019, 157:107843[2021-05-18]. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- [4] VERDILE G, FULLER S J, MARTINS R N. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration[J]. Neurobiol. Dis., 2015, 84:22-38.
- [5] JIA S L, LU Z, GAO Z L, *et al.*. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid- β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2016, 83:416-425.
- [6] MEHRAN A E, TEMPLEMAN N M, BRIGIDI G S, *et al.*. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production[J]. Cell Metab., 2012, 16(6):723-737.
- [7] KUWABARA T, KAGALWALA M N, ONUMA Y, *et al.*. Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb[J]. EMBO Mol. Med., 2011, 3(12):742-754.
- [8] GRAY S M, MEIJER R I, BARRETT E J. Insulin regulates brain function, but how does it get there? [J]. Diabetes, 2014, 63(12):3992-3997.
- [9] KREMER A, LOUIS J V, JAWORSKI T, *et al.*. GSK3 and Alzheimer's disease: facts and fiction [J]. Front. Mol.

- Neurosci., 2011, 4: 17 [2021-05-18]. <http://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00017>.
- [10] CRAFT S, NEWCOMER J, KANNE S, *et al.* Memory improvement following induced hyperinsulinemia in alzheimer's disease[J]. Neurobiol. Aging, 1996, 17(1):123-130.
- [11] LIOUTAS V A, ALFARO-MARTINEZ F, BEDOYA F, *et al.* Intranasal insulin and insulin-like growth factor 1 as neuroprotectants in acute ischemic stroke [J]. Transl. Stroke Res., 2015, 6(4):264-275.
- [12] RAJASEKAR N, NATH C, HANIF K, *et al.* Intranasal insulin administration ameliorates streptozotocin (ICV)-induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation, amyloidogenesis, and memory impairment in rats[J]. Mol. Neurobiol., 2017, 54(8):6507-6522.
- [13] CLAXTON A, BAKER L D, 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. Alzheimer's Dis., 2015, 44(3):897-906.
- [14] CRAFT S, CLAXTON A, BAKER L D, *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.
- [15] AVGERINOS K I, KALAITZIDIS G, MALLI A, *et al.* Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment; a systematic review[J]. J. Neurol., 2018, 265(7):1497-1510.
- [16] CHEN J L, 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.
- [17] WANG Y L, ZHAO J H, GUO F L, *et al.* Metformin Ameliorates synaptic defects in a mouse model of AD by inhibiting Cdk5 activity [J/OL]. Front. Cell. Neurosci., 2020, 14: 170 [2021-05-18]. <http://doi.org/10.3389/fncel.2020.00170>.
- [18] LU X Y, HUANG S, CHEN Q B, *et al.* Metformin Ameliorates A β pathology by insulin-degrading enzyme in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Oxid. Med. Cell. Longev., 2020, 2020:2315106-2315110.
- [19] OU Z R, KONG X J, SUN X D, *et al.* Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice [J]. Brain Behav. Immun., 2018, 69: 351-363.
- [20] LI J J, DENG J, SHENG W L, *et al.* Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice [J]. Pharmacol. Biochem. Behav., 2012, 101(4):564-574.
- [21] IMFELD P, BODMER M, JICK S S, *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.
- [22] YANG S S, CHEN Z, CAO M, *et al.* Pioglitazone ameliorates A β 42 deposition in rats with diet-induced insulin resistance associated with AKT/GSK3 β activation [J]. Mol. Med. Rep., 2017, 15(5):2588-2594.
- [23] QUAN Q K, QIAN Y H, LI X, *et al.* Pioglitazone reduces β amyloid levels via inhibition of PPAR γ phosphorylation in a neuronal model of Alzheimer's disease [J/OL]. Front. Aging Neurosci., 2019, 11:178 [2021-05-18]. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00178>.
- [24] WANG L, LIU W, FAN Y, *et al.* Effect of rosiglitazone on amyloid precursor protein processing and A β clearance in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. Iran. J. Basic Med. Sci., 2017, 20(5):474-480.
- [25] CHO D H, LEE E J, KWON K J, *et al.* Troglitazone, a thiazolidinedione, decreases tau phosphorylation through the inhibition of cyclin - dependent kinase 5 activity in SH - SY5Y neuroblastoma cells and primary neurons [J]. J. Neurochem., 2013, 126(5):685-695.
- [26] D'ABRAMO C, RICCIARELLI R, PRONZATO M A, *et al.* Troglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, decreases Tau phosphorylation in CHOtau4R cells [J]. J. Neurochem., 2006, 98(4):1068-1077.
- [27] CHEN J N, LI S H, SUN W S, *et al.* Anti-diabetes drug pioglitazone ameliorates synaptic defects in AD transgenic mice by inhibiting cyclin-dependent kinase5 activity [J/OL]. PLoS ONE, 2015, 10(4):e123864 [2021-05-18]. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0123864>.
- [28] SEOK H, LEE M, SHIN E, *et al.* Low-dose pioglitazone can ameliorate learning and memory impairment in a mouse model of dementia by increasing LRP1 expression in the hippocampus [J/OL]. Sci. Rep., 2019, 9(1):4414 [2021-05-18]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40736-x>.
- [29] CHIANG M C, NICOL C J, CHENG Y C, *et al.* Rosiglitazone activation of PPARgamma-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. Neurobiol. Aging, 2016, 40:181-190.
- [30] JIA X T, TIAN Y, LI Y, *et al.* Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects against amyloid-beta peptide-induced impairment of spatial learning and memory in rats [J]. Physiol. Behav., 2016, 159:72-79.
- [31] CHEN S Y, SUN J, ZHAO G, *et al.* Liraglutide improves water maze learning and memory performance while reduces hyperphosphorylation of Tau and neurofilaments in APP/PS1/Tau triple transgenic mice [J]. Neurochem. Res., 2017, 42(8):2326-2335.
- [32] JANTRAPIROM S, NIMLAMOO W, CHATTIPAKORN N, *et al.* Liraglutide suppresses Tau hyperphosphorylation, amyloid beta accumulation through regulating neuronal insulin signaling and BACE-1 activity [J/OL]. Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(5):1725 [2021-05-18]. <http://doi.org/10.3390/ijms21051725>.
- [33] DONG Q, TENG S W, WANG Y, *et al.* Sitagliptin protects the cognition function of the Alzheimer's disease mice through activating glucagon-like peptide-1 and BDNF-TrkB signalings [J]. Neurosci. Lett., 2019, 696:184-190.
- [34] KOSARAJU J, HOLSINGER R, GUO L, *et al.* Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, mitigates cognitive deficits and pathology in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease [J]. Mol. Neurobiol., 2017, 54(8):6074-6084.
- [35] MA Q H, JIANG L F, MAO J L, *et al.* Vildagliptin prevents cognitive deficits and neuronal apoptosis in a rat model of Alzheimer's disease [J]. Mol. Med. Rep., 2018, 17(3):4113-4119.
- [36] KHALAF S S, HAFEZ M M, MEHANNA E T, *et al.* Combined vildagliptin and memantine treatment downregulates expression of amyloid precursor protein, and total and phosphorylated tau in a rat model of combined Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2019, 392(6):685-695.