

GLP-1 受体激动剂：一种帕金森病的新兴治疗策略

刘艳花, 郭蕊, 李岩异, 陈金利*

华北制药金坦生物技术股份有限公司, 石家庄 050035

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一。最新研究数据揭示了神经退行性疾病与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)可能存在相似的药理机制。胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂作为治疗 T2DM 用药,目前也被尝试用于治疗 PD。综述总结了 T2DM 与 PD 之间可能的共同致病途径,探讨了 GLP-1 受体激动剂作为 PD 治疗靶点的潜在作用机制,以期开发更有效的 PD 治疗方案提供理论支持。

关键词: 帕金森病; 2 型糖尿病; GLP-1R 激动剂; 神经退行性疾病

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2025.0021

中图分类号: Q189, R745

文献标志码: A

GLP-1 Receptor Agonists: Emerging Therapeutic Strategy for Parkinson's Disease

LIU Yanhua, GUO Rui, LI Yanyi, CHEN Jinli*

North China Pharmaceutical Genetech Biotechnology Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases. The latest research data reveal that neurodegenerative diseases and type 2 diabetes (T2DM) may have similar pharmacological mechanisms. Glucagon like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists are widely known for their successful application in the treatment of T2DM and are currently studied as a novel PD therapeutic drug. This review summarized the possible co-pathogenic pathways between T2DM and PD, and discussed the potential mechanism of action of GLP-1R agonists as targets for PD treatment, in order to provide theoretical support for the development of more effective PD treatment plans.

Key words: Parkinson's disease; type 2 diabetes; GLP-1R agonist; neurodegenerative diseases

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一,主要影响老年人群。65 岁以上人群中,PD 的患病率约为 1%~2%,而在 85 岁以上人群中,这一比例上升至 3%~5%^[1]。随着人口老龄化加剧,PD 的患病率持续增加,预计到 2040 年,全球将有约 1 200 万 PD 患者。

PD 的主要临床特征包括一系列运动症状和非运动症状,运动症状如静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高、体态不稳以及逐渐产生冻结样行为表征等,非运动症状如认知能力下降、行为异常、睡眠障碍、疲劳、自主神经功能紊乱和感官异常

等^[2]。许多非运动症状往往出现在疾病的早期阶段,成为其前驱特征^[3-4]。从病理学角度来看,PD 的核心特征是黑质中多巴胺能神经元的进行性功能退化,导致纹状体的多巴胺水平明显下降,同时残存神经元中路易小体的异常沉积^[1]。

目前,PD 的治疗主要局限于症状缓解,无法真正预防或减缓神经细胞的退化进程。多巴胺的缺乏被认为是导致 PD 的主要原因,左旋多巴作为 PD 治疗公认的黄金标准,始终贯穿着恢复多巴胺水平这一核心。然而,长期使用左旋多巴往往会引发运动并发症,如运动波动和异动症,在长期治

收稿日期: 2025-02-21; 接受日期: 2025-04-01

联系方式: 刘艳花 E-mail: 395375685@qq.com; *通信作者 陈金利 E-mail: chenjinli2002@163.com

疗中随着这些问题的加剧,导致患者出现严重残疾的风险显著增加^[4]。因此,研究人员正在针对PD不同途径的发病机制探索替代治疗方法,以期开发更有效的治疗策略。

近年来,有研究发现神经退行性疾病与2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)之间在药理机制上可能存在相关性^[5],表明肠脑轴稳态在维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)和外周系统健康中发挥着重要作用。这些系统之间的复杂相互作用,可能通过多种途径影响PD进程。胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准治疗T2DM的药物,目前正作为一种新型PD治疗药物受到广泛关注。研究表明,在服用GLP-1R激动剂或二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制剂等抗糖尿病药物的T2DM患者中,PD的发病率有所下降,提示这些药物可能具有神经保护作用^[6]。此外,这些药物还显示出中风保护作用,进一步揭示了它们在脑部疾病治疗中的潜力^[7]。

研究发现, GLP-1激动剂可以改变淀粉样 β 蛋白前体蛋白的加工,防止氧化损伤,调节钙离子对谷氨酸和膜去极化反应,改善神经元可塑性和细胞存活率,同时展现出神经保护和神经营养特性^[8]。综述总结了T2DM与PD之间可能的共同致病途径,并聚焦以下几个方面:胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及其受体的作用;GLP-1受体激动剂的研发进展;以及基于动物模型研究、临床前和临床研究数据,探讨这些新型药物的药理机制。此外,综述还深入讨论了GLP-1受体激动剂作为PD治疗靶点的潜在作用机制,以期开发更有效的PD治疗方案提供理论支持。

1 2型糖尿病及胰岛素抵抗

2型糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,其发病原因主要包括胰岛素分泌不足,以及肝脏、脂肪组织和肌肉等胰岛素敏感组织对胰岛素的抵抗^[9]。值得注意的是,胰岛素信号的紊乱被认为与PD的发病机制密切相关,这种紊乱可能加

速PD的病程进展。越来越多的证据表明,2型糖尿病是PD的一个危险信号。在一项系统评价和荟萃分析中,发现2型糖尿病患者患PD的风险较非2型糖尿病患者高出1.34倍,并且这些患者往往表现出更严重的运动障碍^[10]。此外,Yang等^[11]发现2型糖尿病可能使PD的患病风险升高约40%。Michailidis等^[5]发现2型糖尿病患者的PD患病风险与糖尿病病程密切相关,其中病程超过5年的患者,其相对风险比增加至1.618^[5]。

胰岛素抵抗不仅是T2DM的核心病理过程,还与PD中多巴胺降解的加速密切相关,这主要涉及AKT胰岛素信号传导通路^[12]。该通路的下游分子,包括叉头框蛋白O(forkhead box, FoxO)、雷帕霉素的机制靶点(rapamycin, mTOR)和糖原合酶激酶3 β (glycogen synthesis kinase3, GSK3 β),在 α -突触核蛋白降解、线粒体生物合成、氧化应激和神经炎症等过程中发挥关键作用,同时这些过程也是PD发病的核心机制。Hong等^[13]发现在糖尿病诱导的MitoPark小鼠实验中,胰岛素抵抗与 α -突触核蛋白表达的改变、线粒体功能障碍以及氧化应激密切相关。此外,Wang等^[14]在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的小鼠PD模型中,发现胰岛素抵抗和神经炎症与 α -突触核蛋白的异常表达显著相关。

胰岛素抵抗和葡萄糖代谢异常在PD患者比较常见^[15]。在PD大鼠模型中,通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR- γ),可增强胰岛素敏感性和葡萄糖代谢,从而有效预防MPTP诱导的记忆障碍^[16]。此外,在6-羟基多巴胺氢溴酸盐(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)PD大鼠模型研究中,鼻内注入胰岛素不仅可以缓解运动障碍,还能显著改善线粒体功能^[17]。同样,在一项小型随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中,鼻内胰岛素治疗与患者认知功能的改善及统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)评分的降低相关^[18]。然而,长期使用胰岛素可能导致胰岛素脱敏,从而降低其疗效。因此,开发不会诱导胰岛素脱敏,又能维持正常血糖

水平的新型替代疗法成为一个重要的研究方向^[19]。

综上所述, T2DM 与 PD 可能共享某些共同的致病途径, 而对这些途径的研究近年来已取得了显著进展。特别是 GLP-1R 激动剂, 这类药物已被 FDA 批准用于治疗 T2DM, 并在近期成为 PD 治疗领域备受关注的潜力药物。GLP-1R 激动剂的神经保护特性为开发能够延缓甚至逆转 PD 病程的新型治疗方法带来了希望, 进一步激发了患者对 PD 治疗前景的期待。

2 GLP-1 及其受体

GLP-1 是一种由 30 个氨基酸组成的内源性多功能肽, 源自胰高血糖素原分子的蛋白水解, 并在食物摄入后由远端回肠和结肠的 L 细胞分泌。GLP-1 也可由中枢神经系统的脑内孤束神经元中产生。研究表明, GLP-1 对多种神经元功能有重要影响, 包括神经发生、神经退化、能量稳态、产热、血压控制和视网膜修复。在胰腺中, GLP-1 能够增强胰岛素的分泌和合成, 促进胰腺 β 细胞的增殖和存活, 同时减少胰高血糖素的释放和 β 细胞凋亡。GLP-1 还可以增加肌肉对葡萄糖的吸收, 促进脂肪细胞中脂肪分解和葡萄糖吸收^[20]。在肾脏中, GLP-1 与轻度排钠有关。此外, GLP-1 能够减少食欲, 减缓肠道排空和胃酸分泌。GLP-1 还可以增强心脏的收缩力和心率, 并具有血管保护作用。

GLP-1 通过与 GLP-1 受体 (GLP-1 receptors, GLP1-Rs) 结合发挥生理调节作用。GLP-1Rs 受体是一种七跨膜蛋白, 属于 B1G 蛋白偶联受体家族, 由 463 个氨基酸组成, 在胰腺胰岛细胞及其他器官 (如胃肠道、肺、心脏、肾脏和大脑) 中均有表达。在大脑中, GLP-1Rs 在下丘脑、海马体、脑室下区、纹状体、黑质、皮质和脑干等区域的神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中均有表达^[21]。

GLP-1 与改善内皮功能、抑制炎症和保护心脏密切相关。GLP-1 半衰期较短, 易被 DPP-IV 酶灭活, 但 GLP1-Rs 不受 DPP-IV 裂解, 且 GLP-1 能够穿过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB), 因此 GLP-1 是治疗脑部疾病的候选药物。总体而言,

GLP-1 及其受体是肠/脑轴的主要组成部分, 有望成为治疗 PD 的潜在靶点。

3 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 是已获批准用于治疗 T2DM 的药物, 但由于 GLP1 能够逃避 DPP-IV 的灭活作用并穿过血脑屏障, 因此也被视为治疗 PD 等神经退行性疾病的候选药物。根据作用时间及注射频率, GLP-1R 激动剂可分为短效和长效两种类型。短效制剂如艾塞那肽需要每日注射 2~3 次; 而长效制剂如利西拉来肽和利拉鲁肽则只需每日注射 1 次, 其他长效制剂包括索马鲁肽、度拉鲁肽通常每周注射 1 次^[12]。

艾塞那肽是首个用于治疗 T2DM 的 GLP-1R 激动剂, 是艾塞那肽-4 的合成药物, 与天然 GLP-1 共享 53% 的氨基酸序列, 具有抗 DPP-IV 特性并能与 GLP-1R 结合。艾塞那肽的半衰期较短, 皮下注射 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 血浆中可在约 15 min 内检测到, 并持续约 15 h。利西拉来肽也是从艾塞那肽-4 激素衍生的合成肽, 其半衰期约 3 h, 并且与 GLP-1R 的结合亲和力增加了 4 倍, 受体解离速度较慢, 因此具有延长药效的作用。利拉鲁肽是一种 GLP-1 重组类似物, 具有延迟吸收和超过 13 h 的血浆半衰期, 可与白蛋白结合^[20]。与短效 GLP-1R 激动剂相比, 利拉鲁肽的不良反应更少, 并且在降低糖化血红蛋白和空腹血糖方面效果显著。

阿必鲁肽是一种重组融合蛋白, 由 2 份经修饰人 GLP-1 序列 (各 30 个氨基酸) 组成, 也与白蛋白结合, 半衰期长达 5 d。度拉鲁肽由 2 个 DPP-IV 保护的 GLP 类似物组成, 采用重组 DNA 技术与人类免疫球蛋白 G4 片段的重链共价连接, 具有较长的半衰期, 皮下注射后的均峰值时间为 48 h。马鲁肽也降低了对 DPP-IV 的敏感性, 半衰期显著延长。

值得注意的是, 双重和三重 GLP-1R/胃抑制多肽受体 (gastric inhibitory peptide-receptor, GIP-R) 激动剂的开发, 能够最大限度地发挥这些药物的有益作用并减少其不良反应。在双重 GLP-1R/

GIP-R激动剂中,Tirzepatide具有较高的白蛋白亲和力,半衰期延长至5 d。它由39个氨基酸的肽组成,包含GIP的生物活性序列,并具有作用于GLP-1的序列,取代了其中的氨基酸。其他相关药物包括DA-JC1、DA2、DA-CH3、DA-JC4和DA-CH5^[22]。

单体GLP-1R激动剂如索马鲁肽和利拉鲁肽,以及双重GLP-1R激动剂如Tirzepatide,已获得FDA批准用于治疗2型糖尿病和代谢紊乱,可以对肥胖成人进行长期体质量管理。三重激动剂的合成单体肽结合了GLP-1、GIP和胰高血糖素的作用,也被发现具有神经保护作用,这些药物对大脑保护与其在大脑中的渗透能力直接相关。

最近的一项研究中,研究人员检测了单一和双重肠促胰岛素受体激动剂的能力,发现艾塞那肽-4、利西拉来肽、肽17、DA3-CH和DA-JC4具有显著的血脑流入率,而利拉鲁肽、索马鲁肽和肽18则无法测量到穿过血脑屏障。同时,在所检测的非酰化、非聚乙二醇化的肠促胰岛素受体激动剂中,艾塞那肽-4和DA-JC4穿过血脑屏障的能力最强,这增强了它们作为神经退行性疾病(如PD)潜在治疗药物的优先性。在另一项研究中,发现GLP-1R激动剂穿过血脑屏障的能力不足。此外,最近来自临床前及临床研究的证据支持GLP-1R是一类有望在PD治疗领域开辟新途径的新药物分子。

4 GLP-1受体激动剂在帕金森病治疗中的应用

近年来,针对PD治疗新策略的研究显示,GLP-1受体激动剂可能成为新型治疗药物。动物模型和临床前研究表明,GLP-1受体激动剂能够恢复多巴胺水平、抑制多巴胺能神经元损失、减轻神经元退化,并缓解帕金森病的运动和非运动症状。目前,已有研究将GLP-1受体激动剂纳入PD的临床治疗中。

4.1 非临床研究

临床前研究发现,新型肠促胰岛素类似物(如艾塞那肽-4)能够改善自噬,保护多巴胺能SH-

SY5Y神经母细胞瘤细胞,免受毒性线粒体复合物I抑制剂鱼藤酮诱导的线粒体应激,从而提高细胞存活率。同时,GLP-1受体激动剂可增加含酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的神经元表达,而TH是多巴胺合成途径的核心酶。艾塞那肽被发现能够保护多巴胺能神经元免受6-OHDA和MPTP毒性,提高MPTP诱导的PD大鼠多巴胺水平,并改善运动能力。

持续服用艾塞那肽-4,对认知相关的神经传递系统具有保护作用,并可以减少注射毒素脂多糖引起的小鼠海马神经元死亡。在帕金森病大鼠的 α -突触核蛋白病模型中,艾塞那肽-4能够减轻TH阳性神经元的丢失和末端去神经支配,改善运动症状。改良形式的艾塞那肽(NLY01)可防止小胶质细胞介导的星形胶质细胞转化为神经毒性表型,抑制多巴胺能神经元的损伤。

双重激动剂(如DA5-CH、NLY01)在MPTP小鼠模型中表现出更好的效果。缓释艾塞那肽药物PT302被发现能够保护6-OHDA损伤大鼠的多巴胺能神经元。PT320治疗可改善L-DOPA引起的运动障碍,突显其可能减轻多巴胺能退化的潜力。利西拉来肽和利拉鲁肽在预防MPTP诱发的多巴胺能退化方面效果更佳。在最近的研究中,艾塞那肽-4和利格列汀均能逆转运动功能障碍、神经胶质激活和多巴胺能神经元死亡。值得注意的是,每周服用1次索马鲁肽比每天服用1次利拉鲁肽在恢复MPTP处理小鼠的TH水平方面更有效。新型GLP-1类似物在小鼠MPTP PD模型中显示出神经保护作用,且其血清半衰期比Exendin-4和Val(8)GLP-1-GluPal更长^[23]。

4.2 临床研究

目前,已经开展了多项关于GLP-1受体激动剂在帕金森病患者中的临床研究。一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床研究(NCT01971242)对60名中度帕金森病患者进行了艾塞那肽-4皮下注射,每周1次,共48周,结果显示接受艾塞那肽治疗的患者在运动控制能力上优于安慰剂组,并且这一效果在60周后仍然保持。

另一项关于利拉鲁肽的随机、双盲Ⅱ期临床试验(NCT02953665)纳入了37名受试者和18名安

慰剂受试者,结果显示使用利拉鲁肽治疗的患者日常生活显著改善。利西拉来肽在早期PD患者中的随机、双盲、安慰剂对照临床试验(NCT03439943)显示,接受利西拉来治疗的患者在运动障碍评估中表现出显著改善^[24]。

目前,关于艾塞那肽-4、PT320、索马鲁肽和NLY01在PD患者中的临床研究仍在进行中,结果尚待公布。值得注意的是,不同患者对GLP-1受体激动剂的反应存在差异,基因改变、疾病分期等多种因素可能影响其有效性和不良反应的发生。因此,个性化治疗方法将有助于预测早期治疗反应并优化治疗效果和安全性,而系统研究将有助于解决治疗中的个体差异,促进个性化治疗的实施^[10]。

5 GLP-1受体激动剂的作用机制

PD是一种异质性神经退行性疾病,病因复杂,涉及多种病理通路,包括蛋白质错误折叠和聚集、泛素-蛋白酶体系统缺陷、炎症、氧化应激损伤和线粒体功能障碍。多项证据表明,GLP-1R激动剂能够影响多个相关通路。

艾塞那肽-4通过抑制神经胶质细胞的激活,从而限制神经炎症和神经退化。在脂多糖诱导病理模型中,GLP-1显示出抗炎作用。艾塞那肽-4在 α -突触核蛋白病帕金森病大鼠模型中,以剂量依赖方式降低了炎症介质白细胞介素-6(IL-6)、NF- κ B和环氧化酶1(cyclooxygenase-1, COX-1)的水平。此外,利拉鲁肽和西他列汀也被证实能够降低小胶质细胞的活化和炎症^[25]。

GLP-1R还被发现影响氧化应激和线粒体稳态。GLP-1通过受体介导的环磷酸腺苷、PI3K和蛋白激酶C通路-刺激以及核因子红细胞相关因子2(nuclear factor E₂-related factor 2, NRF2)的激活来降低氧化应激。在MPTP处理的小鼠中,利拉鲁肽被观察到可增加过氧化物酶体增殖激活受体- γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)和NRF2的表达,从而促进线粒体再生。

关于GLP-1受体激动剂在蛋白质折叠过程中

发挥作用,利拉鲁肽已被证明能减少小鼠中MPTP诱导的 α -突触核蛋白聚集。艾塞那肽-4与小鼠黑质致密部自噬中总 α -突触核蛋白和病理性pSer129- α -突触核蛋白清除率增加相关,可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路实现上述功能。此外,DA-CH5和艾塞那肽-4也被证实能增加Sequestosome-1和Beclin-1的表达,从而影响自噬过程。

有研究发现,艾塞那肽-4能增加抗凋亡蛋白(如磷酸化Bcl-2和磷酸化BAD)表达,降低促凋亡蛋白Bax表达并抑制Caspase-3活性^[23]。在6-OH-DA大鼠模型中,DA-CH5和艾塞那肽-4通过诱导自噬和抑制凋亡发挥神经保护作用,特别是可以增强自噬活性及降低Bax/Bcl-2活性Caspase-3/Caspase-3比率。此外,GLP-1类似物通过促进自噬相关基因(如ATG3、ATG7和LC3A/B)的表达来增加自噬^[23]。

在小鼠MPTP模型中,利拉鲁肽影响了裂变和融合线粒体蛋白的水平,恢复了线粒体的形态。最新的研究表明,索马鲁肽和利拉鲁肽均能增加自噬通量、减少氧化应激和线粒体功能障碍,防止6-OHDA细胞毒性,且索马鲁肽效果优于利拉鲁肽^[4]。

综上所述,GLP-1受体激动剂可能是通过抗炎、抗氧化、促进自噬和恢复线粒体功能等多重机制发挥对PD的治疗效果。

6 展望

研究证实,GLP-1R激动剂穿越血脑屏障的能力与其神经保护作用之间存在显著相关性。然而,不同药物类别及同一类别化合物之间的药效学和药代动力学差异显著会直接影响药物的疗效。在临床实践中,部分患者对GLP-1R激动剂的反应未能达到预期,且目前缺乏系统研究来解决个体间治疗反应的差异。此外,由于样本量小或研究异质性高,实验数据质量可能受到限制。因此,进行更大规模的临床试验以研究不同GLP-1类药物在PD中的疗效、最佳剂量和长期安全性是必要的。

未来的临床研究应考虑 GLP-1R 变体的基因分型,以期支持对治疗反应的早期预测,并选择最有可能获得最大临床效果和安全性患者。未来的研究还应深入探索 GLP-1R 激动剂的潜在神经保护机制,明确在帕金森病治疗中关键靶向通路,以改善治疗效果。此外,对不同生物标志物的评估会增强疾病改善的证据。根据特定的表型和基因分型数据制定个性化治疗方案,以提高治疗效果。人工智能技术有望促进对帕金森病患者症状的密切监测,推动个性化治疗的发展^[3]。

未来研究应关注能够更快速穿越血脑屏障的新型双重 GLP-1/GIP 受体激动剂,改善药物在血脑屏障中的输送可能是一个重要方向。此外,探索更友好的给药途径(如口服形式),评估 GLP-1R 激动剂与传统多巴胺能药物之间可能存在的相互作用,以确保治疗的安全性和有效性^[2],也是未来研究的重点。

PD 是第二大常见的神经退行性疾病,当前的治疗主要是对症治疗,包括多巴胺替代疗法。近年研究显示,失调的胰岛素信号可能与 PD 相关,胰岛素抵抗可能与多巴胺退化有关。GLP-1R 激动剂已获得 FDA 批准用于治疗 2 型糖尿病,且在 PD 治疗中显示出潜力。动物模型和临床前研究表明, GLP-1R 激动剂能够恢复多巴胺水平、抑制多巴胺能损失、减轻神经元退化并改善 PD 的运动和非运动特征。随着临床试验结果的逐步公布, GLP-1R 激动剂有望成为治疗帕金森病的新型药物,阻止甚至逆转这一毁灭性疾病进程。

参 考 文 献

- [1] FAHN S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome[J]. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2003, 991: 1-14.
- [2] KALINDERI K, PAPALIAGKAS V, FIDANI L. The genetic landscape of sleep disorders in Parkinson's disease[J/OL]. *Diagnostics*, 2024, 14(1): 106[2025-04-21]. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010106>.
- [3] KALINDERI K, PAPALIAGKAS V, FIDANI L. Current genetic data on depression and anxiety in Parkinson's disease patients[J/OL]. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2024, 118: 105922 [2025-04-21]. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105922>.
- [4] KALINDERI K, PAPALIAGKAS V, FIDANI L. Pharmacogenetics and levodopa induced motor complications[J]. *Int. J. Neurosci.*, 2019, 129(4): 384-392.
- [5] MICHAELIDIS M, MORAITOU D, TATA D A, *et al.* Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(5): 2687[2025-04-21]. <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>.
- [6] BRAUER R, WEI L, MA T, *et al.* Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 3067-3076.
- [7] MALHOTRA K, KATSANOS A H, LAMBADIARI V, *et al.* GLP-1 receptor agonists in diabetes for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. *J. Neurol.*, 2020, 267(7): 2117-2122.
- [8] PERRY T, HAUGHEY N J, MATTSON M P, *et al.* Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4[J]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 302(3): 881-888.
- [9] STUMVOLL M, GOLDSTEIN B J, VAN HAEFTEN T W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy[J]. *Lancet*, 2005, 365(9467): 1333-1346.
- [10] KOMICI K, FEMMINELLA G D, BENCIVENGA L, *et al.* Diabetes mellitus and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analyses[J]. *J. Parkinsons Dis.*, 2021, 11(4): 1585-1596.
- [11] YANG Y W, FHSIEH T, LI C I, *et al.* Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(3): e5921[2025-04-21]. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005921>.
- [12] FERRARI F, MORETTI A, VILLA R F. Incretin-based drugs as potential therapy for neurodegenerative diseases: current status and perspectives[J/OL]. *Pharmacol. Ther.*, 2022, 239: 108277 [2025-04-21]. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108277>.
- [13] HONG C T, CHEN K Y, WANG W, *et al.* Insulin resistance promotes Parkinson's disease through aberrant expression of α -synuclein, mitochondrial dysfunction, and deregulation of the polo-like kinase 2 signaling[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): 740 [2025-04-21]. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>.
- [14] WANG L, ZHAI Y Q, XU L L, *et al.* Metabolic inflammation exacerbates dopaminergic neuronal degeneration in response to acute MPTP challenge in type 2 diabetes mice[J]. *Exp. Neurol.*, 2014, 251: 22-29.
- [15] GARCIA-GARCIA D, CLAVERO P, GASCA SALAS C, *et al.* Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease[J]. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, 39(11): 1767-1777.
- [16] BARBIERO J K, SANTIAGO R M, PERSIKE D S, *et al.* Neuroprotective effects of peroxisome proliferator-activated recep-

- tor alpha and gamma agonists in model of Parkinsonism induced by intranigral 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine[J]. *Behav. Brain Res.*, 2014, 274: 390-399.
- [17] IRAVANPOUR F, DARGAHI L, REZAEI M, *et al.*. Intranasal insulin improves mitochondrial function and attenuates motor deficits in a rat 6-OHDA model of *Parkinson's disease*[J]. *CNS Neurosci. Ther.*, 2021, 27(3): 308-319.
- [18] NOVAK P, PIMENTEL MALDONADO D A, NOVAK V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson's disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study[J/OL]. *PLoS ONE*, 2019, 14(4): e0214364[2025-04-21]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214364>.
- [19] HÖLSCHER C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting[J]. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2020, 29(4): 333-348.
- [20] DRUCKER D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab.*, 2018, 27(4): 740-756.
- [21] KOPP K O, GLOTFELTY E J, LI Y, *et al.*. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment[J/OL]. *Pharmacol. Res.*, 2022, 186: 106550[2025-04-21]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>.
- [22] DRUCKER D J, NAUCK M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [23] LIU D X, ZHAO C S, WEI X N, *et al.*. Semaglutide protects against 6-OHDA toxicity by enhancing autophagy and inhibiting oxidative stress[J/OL]. *Parkinsons Dis.*, 2022, 2022: 6813017[2025-04-21]. <https://doi.org/10.1155/2022/6813017>.
- [24] ZHOU Z D, YI L X, WANG D Q, *et al.*. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease[J/OL]. *Transl. Neurodegener.*, 2023, 12(1): 44[2025-04-21]. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>.
- [25] KALINDERI K, GOULA V, SAPOUNTZI E, *et al.*. Syndromic and monogenic obesity: new opportunities due to genetic-based pharmacological treatment[J/OL]. *Children*, 2024, 11(2): 153[2025-04-21]. <https://doi.org/10.3390/children11020153>.