

胰高血糖素样肽 1 类似物对阿尔兹海默症的神经保护作用及机制研究进展

梅承翰, 陈蓓蓓

(贵州省分析测试研究院, 贵阳 550000)

[摘要] 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是一种由肠道分泌的促胰岛素激素, 能有效增强胰岛素的释放, 同时还具有多种药理活性。GLP-1 类似物已广泛用于治疗 II 型糖尿病。而阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 与 II 型糖尿病之间存在胰岛素抵抗等共同的病理特征, 并且流行病学调查研究显示 II 型糖尿病会显著增加 AD 发病风险, 二者紧密相关。目前, GLP-1 类似物在 AD 临床前动物研究和人体临床试验中均显示出一定的治疗效果。本文首先介绍了 GLP-1 和 AD 的主要特征, 然后分析了临床前动物模型研究中 GLP-1 治疗 AD 的几种作用机制。GLP-1 易于透过血脑屏障, 通过结合并激活脑中广泛分布的 GLP-1 受体 (glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R) 影响多个病理生理过程, 如葡萄糖代谢、神经炎症、线粒体功能和细胞增殖等。而胰岛素抵抗和炎症是 AD 与 II 型糖尿病的关键共同通路。GLP-1 可能是通过改善线粒体功能和糖酵解、降低氧化应激水平、抗炎、抗凋亡、诱导神经发生和抑制胶质细胞增生等, 发挥神经保护作用。本文希望为进一步研究 GLP-1 类似物对 AD 的治疗作用提供参考, 并为 AD 患者提供新的治疗策略。

[关键词] 胰高血糖素样肽 1; 阿尔兹海默症; β -淀粉样蛋白; 神经保护作用

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)02-0186-08



Research Progress on Neuroprotective Effects and Mechanisms of Glucagon-like Peptide 1 Analogues in Alzheimer's Disease

MEI Chenghan, CHEN Beibei

(Guizhou Academy of Testing and Analysis, Guiyang 550000, China)

Correspondence to: CHEN Beibei (ORCID: 0009-0001-1609-2259), E-mail: chenbeibei@gzata.cn

[ABSTRACT] Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is a kind of incretin produced in the intestinal with multiple pharmacological effects, which can stimulate insulin secretion effectively. Various GLP-1 analogues have been widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Alzheimer's disease (AD) is closely related to type 2 diabetes mellitus, with some common pathological features, such as insulin resistance, and epidemiological studies also showed that patients with type 2 diabetes mellitus have an increased risk of developing AD. GLP-1 analogues have shown beneficial effects in both preclinical animal research and clinical trials of AD. Therefore, the authors summarized the main characteristics of GLP-1 and AD, and analyzed the mechanisms of GLP-1 in preclinical AD studies of animal models. GLP-1 readily crosses the blood-brain barrier and exerts its neuroprotective effects by binding to and activating the widely distributed GLP-1 receptors (GLP-1Rs) in the brain, affecting multiple physiological and pathological processes including glucose metabolism, neuroinflammation, mitochondrial function, and cell proliferation. Insulin resistance and inflammation are key common pathways in AD and type 2 diabetes. GLP-1 may exert its neuroprotective effects by improving mitochondrial function and glycolysis, reducing oxidative stress

[基金项目] 贵州科学院省级科研专项资金项目“食用菌多糖提取物的增强免疫力功能评价研究”(黔科院科专合字[2020]02号); 贵州科学院创新人才团队能力提升工程建设项目“贵州特色优势资源功效性评价及产品研发团队”

[第一作者] 梅承翰 (1991—), 男, 博士研究生, 工程师, 从事血脑屏障破坏在神经退行性和血管性疾病中的生理作用及分子调控机制研究。E-mail: ccklmch@sina.cn

[通信作者] 陈蓓蓓 (1979—), 女, 博士, 副研究员, 从事材料科学、健康毒理学相关工作。E-mail: chenbeibei@gzata.cn。ORCID: 0009-0001-1609-2259

levels, exerting anti-inflammatory and anti-apoptotic effects, inducing neurogenesis, and inhibiting glial cell proliferation. This paper maybe provide the reference for further study of GLP-1 analogues in AD, hoping to open new therapy venues for AD patients.

[Key words] Glucagon-like peptide 1; Alzheimer's disease; Amyloid β -protein; Neuroprotective effect

胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是一种由回肠L细胞分泌的肠促胰岛素激素,能有效促进胰岛素释放和抑制胰高血糖素释放,并影响营养物质摄入,还可增加饱腹感。GLP-1同时具有多种药理活性,对大脑、胰脏、肾脏、肌肉、肝脏、胃肠道、心脏和骨等都有广泛影响。GLP-1可结合并激活GLP-1受体 (glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R),从而发挥调控作用。多种GLP-1R激动剂已用于治疗II型糖尿病。长期以来,胰岛素抵抗一直被认为是II型糖尿病的核心特征;但近年在阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 患者大脑中也发现胰岛素抵抗,甚至在未并发II型糖尿病的AD患者脑中也有发现^[1]。另有研究显示,葡萄糖代谢功能失调是AD的

重要疾病进程之一^[2]。上述文献提示AD可能与大脑内胰岛素抵抗有关,而II型糖尿病是AD发展的重要风险因素。多个临床前动物模型研究结果显示GLP-1类似物如利拉鲁肽、艾塞那肽及其他GLP-1R激动剂等对AD的认知功能下降有一定的改善作用^[3-9](表1),但其作用机制错综复杂,目前尚不清楚。本文就GLP-1类似物用于AD治疗的临床前动物实验研究进展进行简要综述。

1 GLP-1概述

GLP-1是回肠L细胞分泌的由30个氨基酸组成的肠促胰岛素激素,在中枢神经系统中具有神经营养和神经保护作用^[10]。当食物进入十二指肠时GLP-1被分

表1 GLP-1类似物在AD动物模型研究中的应用

Table 1 Applications of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues in Alzheimer's disease (AD) animal model

药物 Drug	动物 Animal	给药前月龄或 体质量 Age or body mass before dosing	给药方式及剂量 Dosage and Administration	给药周期 Dosing intervals	行为学实验 Behavioural experiments	结论 Conclusions
利拉鲁肽 Liraglutide ^[3]	APP/PS1小鼠(δ)	14月龄	ip, 25 nmol/kg体质量	qd, 连续2月	新物体识别、水迷宫	逆转记忆损害
利拉鲁肽 Liraglutide ^[4]	5xFAD小鼠(δ)	4月龄	ih, 25 nmol/kg体质量	qd, 连续2月	水迷宫	改善认知
GLP-1/GIP/Gcg三激动剂 ^[5]	3xTg-AD小鼠(δ/η)	7月龄	ip, 10 nmol/kg体质量	qd, 连续30 d	旷场、Y迷宫、水迷宫	改善长期空间记忆和工作记忆
DA5-CH ^[6]	APP/PS1小鼠(δ/η)	9月龄	ip, 10 nmol/kg体质量	qd, 连续28 d	旷场、Y迷宫、水迷宫	改善工作记忆和长期空间记忆
利拉鲁肽 Liraglutide ^[7]	Swiss小鼠(脑室内注射A β 寡聚物, δ)	3月龄	ip, 25 nmol/kg体质量	qd, 连续7 d	新物体识别、对象位置记忆模型	可逆转A β 寡聚物引起的记忆障碍
艾塞那肽 Exendin-4 ^[8]	SD大鼠(海马内微量注射A β 1-42, δ)	220~260 g	海马内微量注射, 0.2 nmol (1 μ L)	单次	水迷宫	显著拮抗A β 片段引起的空间学习和记忆能力损害
DA4-JC ^[9]	3xTg-AD小鼠(δ/η)	8月龄	ip, 10 nmol/kg体质量	qd, 连续46 d	旷场、新物体识别、Y迷宫、水迷宫	改善认知

注: GLP-1指胰高血糖素样肽1; GIP指葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; Gcg指胰高血糖素; DA5-CH和DA4-JC均为GLP-1/GIP双重激动剂; AD指阿尔兹海默症; ip指腹腔内注射; qd指每天一次; ih指皮下注射。

Note: GLP-1, glucagon-like peptide 1; GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; Gcg, glucagon; DA5-CH and DA4-JC are GLP-1/GIP dual agonists; AD, Alzheimer's disease; ip, intraperitoneal injection; qd, quaque die; ih, subcutaneous injection.

泌入血^[11]。GLP-1 可被二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase 4, DDP4) 所酶解^[12]。DDP4 快速酶解 GLP-1 后, 内源性 GLP-1 半衰期缩短 (约 1~2 min)^[13]。GLP-1 通过 GLP-1R 发挥作用, GLP-1R 在胰脏、肾脏、心脏、肺、脂肪、平滑肌以及中枢神经系统的一些细胞中均有表达^[13]。

GLP-1R 激活后, 激活腺苷酸环化酶并产生环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 进而激活与 cAMP 相关的第二信使通路, 如蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和环腺苷酸结合蛋白 (exchange proteins directly activated by cAMP, Epac) 通路^[14]。在神经系统中, GLP-1R 激活后可导致细胞内 cAMP 和 PKA 水平增加, 钙通道开放, 致使更多的神经递质被释放。此外 GLP-1R 激活后, 可激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 进而参与细胞生长、分化和修复等过程^[15]。

研究人员运用不同策略开发出了长效或短效的 GLP-1R 激动剂, 如短效的艾塞那肽、利西拉肽, 以及长效的利拉鲁肽、阿必鲁肽、索马鲁肽和度拉糖肽等^[13], 用于糖尿病和肥胖症的治疗。

GLP-1 具有多种药理学作用^[16]。在代谢方面, GLP-1 可调控胰岛素分泌, 降低胃排空, 抑制食物摄取, 增加尿和钠排泄, 调控啮齿类动物的 β 细胞增殖。GLP-1 在心血管和神经保护方面亦有作用, 可抑制炎症和凋亡, 还能影响学习、记忆和奖赏等行为^[17]。GLP-1 易于穿过血脑屏障, 可影响中枢神经系统的多个生理和病理过程, 如神经炎症、线粒体功能和细胞增殖等^[18]。海马和新皮质锥体神经元的树突和胞体中也含有 GLP-1R, 这些受体在神经元活动和树突传递中有重要作用^[10]。GLP-1R 在大脑内广泛分布, 调控葡萄糖代谢, 影响神经和认知功能^[14]。

2 AD 概述

AD 是一种进行性神经退行性疾病, 以短期和长期记忆丢失、决策能力下降、健忘和情绪变化等为特征^[19]。AD 病理切片具有淀粉样蛋白斑块、神经原纤维缠结、神经炎症等特点。AD 病因以 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 级联反应假说为主, 然而其经过近三十年的发展和完善, 到目前为止, 除 A β 清除药物 donanemab^[20] 和 lecanemab 显示出一定疗效外,

其他药物在临床上均未获成功^[21]。AD 药物开发频遭失败, 人们不得不重新审视 AD 的发病机制。有研究报告, AD 患者大脑中还存在其他组织病理学、分子和生化异常, 如细胞丢失、神经突营养不良、细胞促死亡基因和信号通路激活增加、能量代谢障碍、线粒体功能障碍、慢性氧化应激和 DNA 损伤^[22]。

传统认为 A β 是一种异常产生的蛋白, 由 β -分泌酶和 γ -分泌酶对 β -淀粉样前体蛋白进行顺序切割而来^[23]。A β 能诱导膜脂质过氧化、损害离子激活的 ATP 酶、葡萄糖和谷氨酸转运体的功能, 进而损伤和杀死神经元^[24]。虽然 A β 沉积可能是 AD 的关键起始病理因素, 但其他下游事件如神经炎症和微管相关蛋白 tau 堆积, 可能是神经退化的主要驱动因素^[21]。最近在认知正常的 A β 阳性个体中进行的横断面和纵向 tau-PET 成像研究显示, tau 病变在内嗅皮质外广泛分布并持续积累, 这表明 tau 的传播可能不像之前认为的那样在空间上受到限制。随着年龄增长, tau 病理改变在内嗅皮层和内侧颞叶积累, 即使在没有认知衰退的情况下也是如此, 这被称为原发性年龄相关性 tau 病^[25]。因此, 一些研究者提出 tau 假说, 即 AD 的认知衰退和神经退行性变主要是由 tau 病理的发生和扩散所驱动^[21]。

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种载脂蛋白, 其主要功能是作为脂蛋白颗粒中的脂质结合蛋白, 参与脂质向靶部位的转运和递送。ApoE 可能在很大程度上通过影响 A β 病理来调节 AD 发病风险。ApoE 对 tau 病理和 tau 相关的神经变性也有调节作用^[26]。ApoE4 基因是 AD 最强的遗传风险因素。ApoE4 可能通过调节免疫和小胶质细胞反应提高 AD 的发病风险。ApoE4 携带者对静脉注射脂多糖有更强的全身炎症反应, 如体温升高更强烈, 全血中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 分泌水平更高^[27]。

近年来研究人员发现, AD 患者脑中存在胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗长期以来被认为是 II 型糖尿病的核心病理特征。胰岛素抵抗即靶组织不能对胰岛素产生正常反应。II 型糖尿病患者因胰岛素信号通路受损, 致使脑组织出现 A β 斑块沉积、线粒体功能障碍和炎症应激^[28]。流行病学研究显示, II 型糖尿病使 AD 的患病风险增加 2 倍^[29]。AD 与 II 型糖尿病关联复杂, 可能存在共同致病机制, 如炎症和氧化应激增加、血脂异常、线粒体和突触功能受损、胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗和炎症是二者的关键共同通路^[28]。

越来越多的证据表明, AD 与胰岛素抵抗有关。高胰岛素血症、高血糖和高瘦素血症是胰岛素抵抗的重要危险因素^[16]。外周高胰岛素血症可导致 AD 患者脑内胰岛素含量降低, 而 AD 患者脑中胰岛素受体不仅数量减少、定位错误, 且亲和力低^[30]。高血糖可通过如葡萄糖神经毒性、血管损伤和晚期糖基化终末产物聚集等多种机制影响大脑^[30]。胰岛素能与 A β 相互作用, 直接影响 AD 病理^[31]。胰岛素还能通过影响脂代谢和蛋白酶 (如胰岛素降解酶), 防护 A β 突触毒性, 并调节 A β 清除^[31]。AD 患者外周的胰岛素抵抗与额叶和颞叶区 A β 沉积正相关, 外周胰岛素抵抗可能先于 A β 沉积发生^[30]。一项 AD 神经病理学研究显示, 胰岛素抵抗与缠结标志物共定位^[31]。在认知正常的成年人中, 外周胰岛素抵抗增加与较差的认知分数和脑脊液中较高浓度的 p-tau 和总 tau 相关^[32]。相反, tau 也可以影响胰岛素信号转导。临床前研究显示, tau 基因敲除小鼠的大脑胰岛素敏感性降低, 突触可塑性缺陷, 短期记忆受损^[33]。Tau 和胰岛素之间的相互作用可能会导致恶性循环, 致使神经退化和认知障碍。胰岛素对突触形成和维持有很好的调节作用, 对长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和抑制也有相应影响^[31]。大脑胰岛素抵抗会损害突触的完整性, 而 A β 和 tau 也可以干扰突触上胰岛素的作用^[34]。

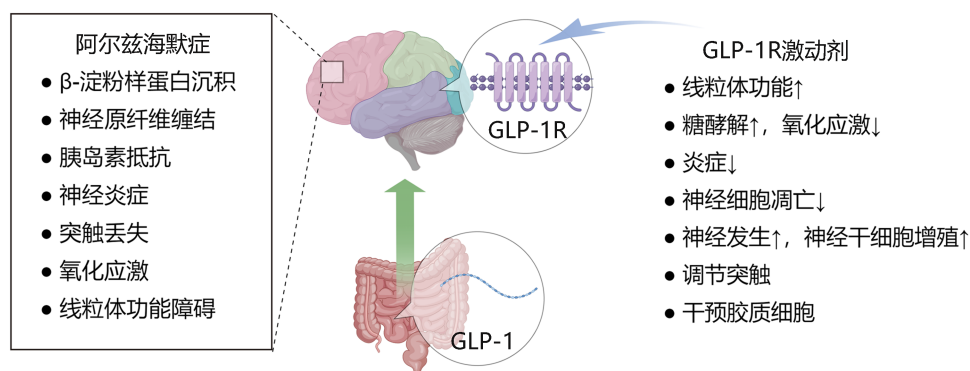
胰岛素抵抗与氧化应激有关。预防疾病特异性蛋白 (如 A β 和 tau 蛋白) 聚集可能是对早期氧化损伤的一种补偿反应。在早期, 氧化应激刺激 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 激活。缺损的胰岛素信号通路与蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 和

叉头转录因子 (forkhead transcription factors, FOXO) 有关^[16]。

用于治疗糖尿病的药物也可能影响 AD 病理过程, 如 A β 斑块沉积和神经原纤维缠结。胰岛素或长效胰岛素类似物可改善记忆、认知和大脑中的葡萄糖吸收。¹⁸F-DG-PET 成像显示, 胰岛素或长效胰岛素类似物可减少中枢神经系统中的 AD 生物标志物水平^[30]。大脑外切体生化分析显示, 在接受 20 U 胰岛素治疗的患者中, 胰岛素抵抗的生物标志物 (如 pS312-IRS-1 和 Py-IRS-1) 水平得到改善, 且与 AD 评定量表即认知分量表变化显著正相关^[35], 提示克服大脑中的胰岛素抵抗可以减缓 AD 疾病进展。

3 GLP-1 治疗 AD 的作用机制

GLP-1R 激动剂在 AD 临床前动物体内药效研究中均显示出一定的治疗作用。GLP-1 类似物可改善 APP/PS1 小鼠的胰岛素抵抗^[36]。GLP-1 类似物是大脑中的一种生长因子, 能引起突触形成和神经发生, 并可保护大脑免受氧化损伤。AD 转基因小鼠用 GLP-1 类似物治疗后, AD 关键病理标志物如 A β 低聚物和 A β 斑块水平降低, 小胶质细胞激活减少, 并且记忆行为改善^[37]。本实验室前期研究表明索马鲁肽在水迷宫和回避实验中有效改善了 APP/PS1 小鼠的学习认知, 病理结果也显示 AD 转基因小鼠大脑中反应性小胶质细胞减少 (结果尚未发表)。如图 1 所示, GLP-1R 激动剂的神经保护作用机制错综复杂, 即可以改善线粒体功能以及糖酵解和氧化应激水平, 并具有抗炎、抗凋亡功能, 也可以影响神经干细胞和神经前体细胞, 调节突触以及干预胶质细胞等。



注: GLP-1指胰高血糖素样肽1; AD指阿尔兹海默症; 本图由Figdraw绘制。

Note: GLP-1, glucagon-like peptide 1; AD, Alzheimer's disease; this figure is drawn by Figdraw soft.

图1 GLP-1在AD中的神经保护作用示意图

Figure 1 Schematic representation of neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in Alzheimer's disease (AD)

3.1 改善线粒体功能

线粒体作为关键细胞器控制着细胞的能量代谢、抗氧化、细胞存活和死亡等。星形胶质细胞和神经元细胞线粒体异常与中枢神经系统疾病紧密相关。GLP-1 能通过改善线粒体功能, 发挥神经保护作用。Xie 等^[38] 研究表明, GLP-1 通过激活 5x FAD 小鼠 cAMP/PKA 通路, 增加动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 在 s637 位点的磷酸化, 还能减轻 A β 诱导的星形胶质细胞中线粒体破裂。GLP-1 能改善星形胶质细胞中 A β 诱导的能量障碍、线粒体活性氧过度产生、线粒体膜电位塌陷以及细胞毒性。Cai 等^[9] 研究表明, GLP-1/促胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 双受体激动剂 DA4-JC 可使 APP/PS1/tau 小鼠神经元细胞线粒体数目和体积正常化。进一步的动物实验结果证明, GLP-1 类似物通过下调 BAX/BAD 凋亡通路 (SD 大鼠), 或通过 Bcl-2 (SD 大鼠、小鼠神经元细胞) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子 1 α (peroxisome proliferators activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 促线粒体通路 (PC12 细胞、ICR 小鼠), 保护线粒体活性, 增强线粒体基因发生^[39]。GLP-1 类似物不仅可以减轻线粒体结构损伤, 还能恢复神经元细胞中线粒体数目和体积, 并保护线粒体活性免受损伤。

3.2 改善糖酵解和氧化应激

有氧糖酵解的主要功能之一在于支持细胞内的合成代谢反应, 而 AD 早期阶段的有氧糖酵解常发生变化。氧化应激导致的线粒体功能障碍也是 AD 发病的重要因素。GLP-1 在改善糖酵解和降低氧化应激水平方面也多有报告。GLP-1 在 GLP-1R 过表达细胞系 SH-GLP-1R⁺ 和人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 中可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶, 降低晚期糖基化终产物诱导的活性氧^[40]。GLP-1 能降低 Ts65Dn 唐氏综合征模型小鼠海马中线粒体氧化应激水平, 并改善树突棘形态, 表现为成熟的树突棘增加、未成熟的棘减少^[41]。GLP-1 还能减轻 5x FAD 小鼠星形胶质细胞中 A β 诱导的糖酵解下降, 降低氧化磷酸化水平和活性氧的产生^[4]。总之, GLP-1 可通过抑制晚期糖基化终产物受体和氧化应激, 保护神经元细胞对抗晚期糖基化终产物诱导的细胞凋亡, 并通过增强大脑有氧糖酵解、降低氧化磷酸化和氧化应激水平来改善认知。

3.3 抗炎作用

炎症也是 AD 的一个主要特征。AD 患者的白细胞

介素 (interleukin, IL) -1、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平常升高^[42]。基于 SD 大鼠的实验结果显示, 炎症时小胶质细胞激活, 并释放促炎细胞因子, 引发免疫响应, 导致免疫细胞激活和 A β 沉积^[43]。进一步的细胞水平及动物体内实验结果显示, GLP-1 在脑等器官激活后, 可能影响 PI3K/Akt 信号通路 (PC12 细胞、SH-SY5Y 细胞、db/db 小鼠), 调节 NF- κ B (小鼠星形胶质细胞、小鼠小胶质细胞), 控制小胶质细胞激活, 促进抗炎细胞因子产生, 减少 TNF- α 产生 (大鼠星形胶质细胞、SD 大鼠、APP/PS1 小鼠), 激活信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of Transcription 3, STAT3) (RAW 264.7 细胞)^[44]。慢性炎症能激活星形胶质细胞和小胶质细胞, 而 GLP-1 激动剂可显著降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β (大鼠星形胶质细胞、SD 大鼠、APP/PS1 小鼠), 降低大脑慢性炎症和 A β 斑块沉积 (APP/PS1 小鼠), 保留形成的记忆。利拉鲁肽还能抑制 APP/PS1 小鼠 TNF- α 、IL-1、IL-10 等促炎细胞因子^[45]。

3.4 抗凋亡

GLP-1 对神经元的促存活效应还归因于降低内质网应激和增强神经细胞自噬。利拉鲁肽能促进 Akt 和 STAT3 激活 (PC12 细胞、SH-SY5Y 细胞、db/db 小鼠), 降低神经细胞凋亡, 利拉鲁肽也有可能是通过激活星形胶质细胞和小胶质细胞中 GLP-1R 而降低神经细胞凋亡^[44]。GLP-1 可能通过过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ) 降低羧甲基赖氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡, 部分依赖于 PPAR- γ 调控的 GLP-1R^[46]。

3.5 影响神经干细胞和神经前体细胞

神经发生是从神经元祖细胞或神经干细胞产生新神经元。研究表明, 成人神经发生与记忆功能和 LTP 的促进有关^[47]。在 AD 患者脑中, 通常观察到神经发生减少和疾病病理加重。GLP-1R 激动剂能增强 ob/ob 小鼠、db/db 小鼠和高脂饮食小鼠 (Swiss TO) 神经祖细胞增殖^[48], 并增加 C57BL/6 小鼠海马齿状回神经发生^[49]。早期研究显示, AD 模型小鼠 APP/PS1 脑中神经干细胞增殖受损, 而 GLP-1 类似物可促进 SD 大鼠大脑中神经干细胞增殖^[50]。GLP-1R 激动剂通过 MAPK 通路激活 C57BL/6 小鼠海马神经发生^[50]。

3.6 调节突触

利拉鲁肽能防止 APP/PS1 AD 模型小鼠胰岛素受体和突触丢失, 并逆转 AD 相关的 A β 寡聚体诱导的记忆

障碍。利拉鲁肽的神经保护机制涉及 PKA 信号通路激活。非人灵长类动物猕猴侧脑室注射 A β 寡聚体后, 与记忆相关的胰岛素受体和突触明显丢失, 而给予利拉鲁肽后, 特定脑区中与 AD 相关的胰岛素受体、突触和 tau 病变减少^[7]。利拉鲁肽也能增强 APP/PS1 AD 模型小鼠突触的可塑性、密度、结构、突触数量, 增加突触小泡蛋白和突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density-95, PSD-95) 水平, 同时增强 LTP 和脉冲传播^[51]。突触对于神经元之间的信息交流至关重要, AD 患者脑内存在大量突触丢失, 而 GLP-1R 激动剂可有效预防突触丢失。此外, SD 大鼠脑组织学研究也证明 GLP-1R 在树突上有表达, 表明 GLP-1R 可直接影响突触的可塑性。

3.7 干预胶质细胞

Park 等^[52] 报告了一种基于基因工程的 GLP-1R 激动剂 NLY01, 能选择性阻断 A β 诱导的小胶质细胞激活, 抑制反应性星形胶质细胞形成, 保护 5xFAD 和 3xTg-AD 小鼠的神经元。GLP-1 还通过 cAMP/PKA 途径, 增强 5xFAD 小鼠 A β 处理后的星形胶质细胞对神经元的支持能力^[4]。利拉鲁肽能减少 APP/PS1 AD 模型小鼠皮质和海马中的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生^[51]。GLP-1R 激动剂能阻断小胶质细胞介导的反应性星形胶质细胞转化, 并保留神经元的活力, 此外还可提升小胶质细胞对神经元细胞的支持能力, 从而改善 AD 小鼠的空间学习和记忆。

4 展望

临床前动物实验研究显示, GLP-1 类似物在改善 AD 病理特征和认知上具有有益作用; 然而在人体临床研究中, 其仅显示出一定的积极效果。英国帝国理工学院开展的利拉鲁肽治疗 AD 的疗效评价试验可能会为 GLP-1 类似物在中枢神经系统中的实际作用提供更多有用信息, 并为 AD 患者开拓新的治疗方案。以 A β 级联反应假说开发的药物绝大多数止步于临床试验, 因而修正、补充和完善 AD 病因假说对于后续抗 AD 药物研究很有必要。此外, 采用以家族性 AD 为特征的 AD 动物模型测试抗 AD 药物, 可能是导致绝大多数抗 AD 药物折戟于临床试验的原因之一。而且目前针对 AD 的 GLP-1 类似物应用研究多集中于家族性 AD 动物模型。因此, 有必要建立更加接近人类 AD 的动物模型, 并加以测试。

【作者贡献 Author Contribution】

梅承翰检索文献, 撰写和修改文稿;
陈蓓蓓修改文稿。

【利益声明 Declaration of Interest】

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

【参考文献 References】

- [1] ARNOLD S E, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH S L, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3):168-181. DOI:10.1038/nrneurol.2017.185.
- [2] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6.
- [3] MCCLEAN P L, HÖLSCHER C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt A): 57-67. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.005.
- [4] ZHENG J P, XIE Y Z, REN L J, et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease[J]. *Mol Metab*, 2021, 47:101180. DOI:10.1016/j.molmet.2021.101180.
- [5] LI T, JIAO J J, HÖLSCHER C, et al. A novel GLP-1/GIP/Gcg triagonist reduces cognitive deficits and pathology in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Hippocampus*, 2018, 28(5):358-372. DOI:10.1002/hipo.22837.
- [6] CAO Y, HÖLSCHER C, HU M M, et al. DA5-CH, a novel GLP-1/GIP dual agonist, effectively ameliorates the cognitive impairments and pathology in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 827: 215-226. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.03.024.
- [7] BATISTA A F, FORNY-GERMANO L, CLARKE J R, et al. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease[J]. *J Pathol*, 2018, 245(1):85-100. DOI:10.1002/path.5056.
- [8] WANG X H, WANG L, JIANG R R, et al. Exendin-4 antagonizes A β 1-42-induced attenuation of spatial learning and memory ability[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2885-2892. DOI:10.3892/etm.2016.3742.
- [9] CAI H Y, YANG D, QIAO J, et al. A GLP-1/GIP dual receptor agonist DA4-JC effectively attenuates cognitive impairment and pathology in the APP/PS1/tau model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(2):799-818. DOI:10.3233/JAD-210256.
- [10] HÖLSCHER C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection[J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(10):871-882. DOI: 10.2165/11635890-000000000-00000.
- [11] GRIECO M, GIORGI A, GENTILE M C, et al. Glucagon-like peptide-1: a focus on neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1112. DOI:10.3389/fnins.2019.01112.

- [12] HOLST J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006.
- [13] ANDERSEN A, LUND A, KNOP F K, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(7):390-403. DOI:10.1038/s41574-018-0016-2.
- [14] DOYLE M E, EGAN J M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(3): 546-593. DOI:10.1016/j.pharmthera.2006.11.007.
- [15] CALSOLARO V, EDISON P. Novel GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(12): 1023-1039. DOI: 10.1007/s40263-015-0301-8.
- [16] YILDIRIM SIMSIR I, SOYALTIN U E, CETINKALP S. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(3): 469-475. DOI: 10.1016/j. dsx. 2018. 03.002.
- [17] MÜLLER T D, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*, 2019, 30:72-130. DOI:10.1016/j.molmet.2019.09.010.
- [18] ATHAUDA D, FOLTYNIE T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(5):802-818. DOI:10.1016/j.drudis.2016.01.013.
- [19] BULGART H R, NECZYPOR E W, WOLD L E, et al. Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):42. DOI:10.1186/s13024-020-00378-4.
- [20] MINTUN M A, LO A C, DUGGAN EVANS C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI:10.1056/NEJMoa2100708.
- [21] LONG J M, HOLTZMAN D M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339. DOI:10.1016/j.cell.2019.09.001.
- [22] CASADESUS G, PUIG E R, WEBBER K M, et al. Targeting gonadotropins: an alternative option for Alzheimer disease treatment[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2006, 2006(3):39508. DOI: 10.1155/JBB/2006/39508.
- [23] HAASS C, KAETHER C, THINAKARAN G, et al. Trafficking and proteolytic processing of APP[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(5): a006270. DOI:10.1101/cshperspect.a006270.
- [24] PERRY T A, GREIG N H. A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1[J]. *Curr Drug Targets*, 2004, 5(6): 565-571. DOI:10.2174/1389450043345245.
- [25] CRARY J F, TROJANOWSKI J Q, SCHNEIDER J A, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128 (6):755-766. DOI:10.1007/s00401-014-1349-0.
- [26] SHI Y, HOLTZMAN D M. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 759-772. DOI: 10.1038/s41577-018-0051-1.
- [27] GALE S C, GAO L, MIKACENIC C, et al. APO ϵ 4 is associated with enhanced in vivo innate immune responses in human subjects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 127-34. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.032.
- [28] MITTAL K, KATARE D P. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a review[J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2016, 10(2): S144-S149. DOI:10.1016/j.dsx.2016.01.021.
- [29] BARBAGALLO M, DOMINGUEZ L J. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6):889-893. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.889.
- [30] KELLAR D, CRAFT S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 758-766. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
- [31] ARNOLD S E, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH S L, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3):168-181. DOI:10.1038/nrneurol.2017.185.
- [32] LAWS S M, GASKIN S, WOODFIELD A, et al. Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9766. DOI: 10.1038/s41598-017-09577-4.
- [33] BIUNDO F, DEL PRETE D, ZHANG H, et al. A role for tau in learning, memory and synaptic plasticity[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3184. DOI:10.1038/s41598-018-21596-3.
- [34] FORNER S, BAGLIETTO-VARGAS D, MARTINI A C, et al. Synaptic impairment in Alzheimer's disease: a dysregulated symphony[J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(6): 347-357. DOI: 10.1016/j.tins.2017.04.002.
- [35] MUSTAPIC M, TRAN J, CRAFT S, et al. Extracellular vesicle biomarkers track cognitive changes following intranasal insulin in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(2): 489-498. DOI:10.3233/JAD-180578.
- [36] TALBOT K. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and its potential treatment with GLP-1 analogs[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2014, 4(1): 31-40. DOI:10.2217/nmt.13.73.
- [37] MCCLEAN P L, PARTHSARATHY V, FAIVRE E, et al. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (17):6587-6594. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0529-11.2011.
- [38] XIE Y Z, ZHENG J P, LI S Q, et al. GLP-1 improves the neuronal supportive ability of astrocytes in Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dysfunction via the cAMP/PKA pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114578. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114578.
- [39] HÖLSCHER C. Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:88. DOI:10.3389/fnagi.2019.00088.
- [40] CHEN S, YIN L, XU Z, et al. Inhibiting receptor for advanced glycation end product (AGE) and oxidative stress involved in the protective effect mediated by glucagon-like peptide-1 receptor on AGE induced neuronal apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 612:193-198. DOI:10.1016/j.neulet.2015.12.007.

- [41] DAY S M, YANG W Z, WANG X, et al. Glucagon-like peptide-1 cleavage product improves cognitive function in a mouse model of down syndrome[J]. *eNeuro*, 2019, 6(2): ENEURO.0031-ENEURO.0019.2019. DOI:10.1523/ENEURO.0031-19.2019.
- [42] OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. *Clin Biochem*, 2019, 72:87-89. DOI:10.1016/j.clinbiochem. 2019. 04.001.
- [43] LIU X Y, ZHANG N, ZHANG S X, et al. Potential new therapeutic target for Alzheimer's disease: Glucagon-like peptide-1[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(10): 7749-7769. DOI: 10.1111/ejn.15502.
- [44] ROWLANDS J, HENG J L, NEWSHOLME P, et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:672. DOI: 10.3389/fendo.2018.00672.
- [45] MASKERY M, GOULDING E M, GENGLER S, et al. The dual GLP-1/GIP receptor agonist DA4-JC shows superior protective properties compared to the GLP-1 analogue liraglutide in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2020, 35: 1533317520953041. DOI:10.1177/1533317520953041.
- [46] ZHANG H Q, SONG B, ZHU W W, et al. Glucagon-like peptide-1 attenuated carboxymethyl lysine induced neuronal apoptosis via peroxisome proliferation activated receptor- γ [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14):19013-19027. DOI:10.18632/aging.203351.
- [47] HAMILTON A, HÖLSCHER C. The effect of ageing on neurogenesis and oxidative stress in the APP(swe)/PS1 (deltaE9) mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2012, 1449:83-93. DOI:10.1016/j.brainres.2012.02.015.
- [48] HAMILTON A, PATTERSON S, PORTER D, et al. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(4):481-489. DOI:10.1002/jnr.22565.
- [49] HUNTER K, HÖLSCHER C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis[J]. *BMC Neurosci*, 2012, 13: 33. DOI: 10.1186/1471-2202-13-33.
- [50] BAE C S, 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. DOI:10.3390/ijms18112493.
- [51] VARGAS-SORIA M, CARRANZA-NAVAL M J, DEL MARCO A, et al. Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 112. DOI: 10.1186/s13195-021-00853-0.
- [52] PARK J S, KAM T I, LEE S, et al. Blocking microglial activation of reactive astrocytes is neuroprotective in models of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 78. DOI:10.1186/s40478-021-01180-z.

(收稿日期:2022-08-30 修回日期:2022-12-09)

(本文编辑:张俊彦,富群华,周烁,丁宇菁)

[引用本文]

梅承翰, 陈蓓蓓. 胰高血糖素样肽1类似物对阿尔兹海默症的神经保护作用及机制研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(2): 186-193. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.136.

MEI C H, CHEN B B. Research progress on neuroprotective effects and mechanism of glucagon-like peptide 1 analogues in Alzheimer's disease[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(2): 186-193. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.136.

《实验动物与比较医学》有关作者投稿必备信息和材料的说明

《实验动物与比较医学》是我国实验动物科学与比较医学领域创刊最早的专业性学术期刊, 执行严格的同行评议和三甲三校制度。为提高稿件审理效率, 以及规范作者投稿行为, 本刊加大初审力度。从2021年4月起, 作者从本刊官网 (<http://www.slarc.org.cn/dwyx>) 投稿时, 除提交Word格式的完整论文外, 还需提供以下必备信息和材料:

1. 所有署名作者的信息, 包括最高学历、职称、研究方向、E-mail、电话, 以及开放研究者与贡献者身份识别码 (open researcher and contributor ID, ORCID) 等。

2. 第一作者单位盖章的论文审查表或介绍信扫描件, 需承诺本文符合科研诚信要求。

3. 涉及动物实验的研究性文章还需提供实验动物的生产许可证和质量合格证、实验场所的实验动物使用许可证、该研究的实验动物福利伦理审查表的扫描件。文中注明以上三证一表的准确编号, 并在文末列出本文涉及的医学伦理声明。

4. 填写作者贡献及利益冲突声明表, 并在文末列出所有署名作者的贡献情况及利益声明。

5. 研究如有基金资助, 请提供与本文内容相符的基金立项证明, 并在首页注明基金名称、受资助项目名称及编号。

以上2~5材料均请打包后, 作为附件上传至本刊投审稿系统。若材料或信息不齐、造假, 编辑部将直接退稿。

详情可见本刊官网首页的“期刊政策”-“投稿指南”和“投稿必看”-“稿件要求细则”。相关模板可至“投稿必看”-“附件模板下载”获取。

《实验动物与比较医学》编辑部