



电子、语音版

·综述·

胰高血糖素样肽1受体激动剂在神经保护方面的研究进展

管天媛^{1,2,3}, 肖伊宁^{1,2,3}, 吕佩源^{1,2,3}

1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017
2. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051
3. 河北省脑网络与认知功能障碍疾病重点实验室, 河北 石家庄 050051

摘要:近年来的研究发现,与糖尿病并发的多种神经系统疾病,可随着治疗糖尿病的胰高血糖素样肽1受体激动剂(GLP-1RA)的使用而得到改善,但其具体机制尚不完全清楚。天然的GLP-1是进食诱导刺激回肠和结肠的L细胞分泌的肠肽类激素,其可促进胰岛素的合成和分泌。为克服GLP-1半衰期短而开发的多种长效GLP-1RA已经在临床上广泛应用,如艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、度拉糖肽等,这些药物表现出在控制血糖水平和体重上的优势。由于GLP-1受体广泛分布于胰腺、肺、脑、心脏、肾和胃肠等组织细胞膜上,因此GLP-1RA的作用不仅仅在治疗糖尿病方面。已有的报道表明,GLP-1RA还具有显著的神经、心血管、肾脏保护,以及抗呼吸道炎症和减脂等多种作用。GLP-1受体在脑中亦有广泛分布,且GLP-1RA可有效通过脑血管屏障。GLP-1RA与相应受体结合,可激活PKA、PI3K/AKT、ERK、MEK等多个激酶信号通路,调节神经递质传递,这可能是GLP-1RA实现抗炎、减少氧化应激、抑制凋亡、减少DNA损伤、神经细胞修复,最终达到神经保护的途径。该文结合基础及临床研究,对GLP-1RA在缺血性脑卒中、认知功能障碍、帕金森病等多种神经系统疾病中神经保护方面的研究进展进行综述,以期总结其作用机制,并讨论其作为神经保护药物的可能性。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 82-86]

关键词:神经系统疾病;胰高血糖素样肽1受体激动剂;信号转导;临床治疗;神经保护;研究进展

中图分类号:R745.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.016

Research advances in the neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists

GUAN Tian-Yuan^{1,2,3}, XIAO Yi-Ning^{1,2,3}, LÜ Pei-Yuan^{1,2,3}

1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China
2. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China
3. Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: LÜ Pei-Yuan, Email: peiyuanlu2@163.com

Abstract: Recent studies have found that various nervous system diseases in diabetes can be improved with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) for the treatment of diabetes, but its specific mechanism remains unclear. Natural glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an intestinal peptide-like hormone secreted by feeding-induced stimulation of L cells in the ileum and colon and can promote insulin synthesis and secretion. A variety of long-acting GLP-1RA developed to overcome the short half-life of GLP-1 have been widely used in clinical practice, such as exenatide, liraglutide, albiglutide, and dulaglutide, which have shown advantages in controlling blood glucose level and body weight. Since GLP-1 receptors are widely distributed on the cell membranes of tissues such as the pancreas, lung, brain, heart, kidney, and

基金项目:科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD201807)。

收稿日期:2021-11-11;修回日期:2022-10-23

作者简介:管天媛(1990—),女,在读博士,主要从事血管性认知功能障碍的研究。Email:plantain1990@163.com。

通信作者:吕佩源(1962—),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究。Email:peiyuanlu2@163.com。

gastrointestinal tract, GLP-1RA may also exert a therapeutic effect on diseases other than diabetes. Existing reports have shown that GLP-1RA has a significant protective effect against neurological, cardiovascular, and renal diseases, and it can also help to alleviate respiratory inflammation and reduce body fat. GLP-1 receptors are also widely distributed in the brain, and GLP-1RA can effectively cross the blood-brain barrier. GLP-1RA binds to corresponding receptors to activate various kinase signaling pathways including PKA, PI3K/AKT, ERK, and MEK and regulate neurotransmitter transmission, which might be the pathway for GLP-1RA to exert a neuroprotective effect by alleviating inflammation, reducing oxidative stress, inhibiting apoptosis, reducing DNA damage, and repairing neural cells. With reference to related basic and clinical research, this article reviews the research advances in the neuroprotective effect of GLP-1RA in various nervous system diseases such as ischemic stroke, cognitive impairment, and Parkinson's disease, so as to summarize its mechanism of action and explore its potential as a neuroprotective drug.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 82–86]

Keywords: nervous system diseases; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; signal transduction; clinical treatment; neuroprotection; research advances

近些年来,糖尿病患者在我国日益增多,糖尿病并发症的发病率和死亡率也随之增加。糖尿病是多种神经系统疾病的危险因素,包括脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森等,神经系统疾病的发病均与高血糖相关。因此,积极控制血糖也是降低神经系统疾病患病率的重要一环。

胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)是近些年大火的一类降糖药物,常见的GLP-1RA包括利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽等。既往研究证实,GLP-1RA不仅具有降糖效果,同时还有减脂、减重、抗炎、保护心脑血管及肾脏等作用。在神经保护领域,也有越来越多的证据表明,GLP-1RA具有神经保护效果,但具体的保护机制尚不完全清楚。本文就GLP-1RA对神经保护作用及其机制的研究进展予以综述。

1 GLP-1RA概述

1983年,研究人员在分析胰高血糖素的核苷酸序列时发现了胰高血糖素基因序列包含3个主要的结构域:胰高血糖素、GLP-1和GLP-2。GLP-1由30个氨基酸组成,可根据生物活性形式分为GLP-1(7~37)和GLP-1(7~36)酰胺2组。GLP-1是由回肠和结肠的L细胞分泌的葡萄糖浓度依赖型肠肽类激素,人体进食后,食物可促进肠道分泌GLP-1。GLP-1与其受体结合,通过激活腺苷酸环化酶发挥各项生理作用。GLP-1可以延缓胃排空,调节胰高血糖素及胰岛素的合成、分泌,并能抑制 β 细胞凋亡、促进增殖,从而达到降糖的作用。

GLP-1RA可分为2大类:①从美洲毒蜥唾液中提取的多肽(Exendin-4)和根据Exendin-4结构人工合成的艾塞那肽、利司那肽。Exendin-4、艾塞那肽、利司那肽等GLP-1激动剂不但可以激动GLP-1受体,还能避免被二肽基肽酶(DPP-4)降解。②对人GLP-1分子结构进行修饰和加工而成的GLP-1类似物,如利拉鲁肽、度拉糖肽、阿

必鲁肽、利司那肽等,这些药物与人GLP-1同源性较高。

GLP-1受体是1种跨膜G蛋白偶联受体,存在于胰腺细胞和血管内皮中。研究表明,GLP-1受体在人体多个器官表达,除胰腺外,GLP-1受体在人的肺、心、脑、肾和胃肠道中大量表达。还有研究证实,GLP-1RA不仅存在降糖作用,还在多个疾病治疗领域体现出价值。Patel等^[1]进行了相关临床试验,证实了利拉鲁肽3.0 mg可减轻体重,并可改善心脏代谢危险因素。在呼吸疾病方面,哮喘气道炎症中的GLP-1受体从多种信号途径抑制炎症;GLP-1RA也被证实,在2型糖尿病心肾保护方面有较强的益处^[2]。在大脑内,GLP-1受体存在于中枢神经系统的神经元胞体和树突中,可见于海马、下丘脑、皮质、黑质和脑室下区等结构。一些研究已经表明,GLP-1对神经系统的保护功能,目前亦已有临床研究开始评估除降糖效果外,GLP-1对大脑的潜在保护作用。

2 GLP-1RA保护神经系统的作用机制

2.1 GLP-1RA与缺血性脑卒中

GLP-1RA不仅在实验室中风模型上表现出其对缺血性脑卒中在抗凋亡、抗炎、抗氧化和神经保护方面的保护作用,更进一步的是,几项临床试验则显示了利拉鲁肽、司美格鲁肽等药物在缺血性脑卒中神经保护方面的一些获益。

在动物脑卒中模型中,GLP-1受体激动剂可激活包括PI3K/AKT、PKA、MEK、ERK在内的多个激酶信号级联,通过减少炎症、内皮细胞渗漏和兴奋性毒性而影响缺血继发的急性炎症反应,并可减少氧化应激,抑制凋亡、DNA损伤,甚至诱导神经细胞修复。Exendin-4被证实,在动物缺血模型上,可抑制脑缺血后MMP-9的激活,减少炎症因子TNF- α 的产生^[3],显著降低缺氧诱导因子HIF-1 α 的表达,并对吞噬标志物[离子钙接头蛋白抗原1(Ionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba-1)]有明显的抑制作

用,从而减轻缺血缺氧所造成的细胞凋亡及炎症反应^[4]。在PI3K/Akt信号通路中,Exendin-4可以增加cGMP和AMPK水平,降低GSK3 beta和JNK的激活。此外,Exendin-4调控糖尿病大鼠大脑中多个自噬标志物,通过降低caspase样活性和线粒体细胞色素C,增加Bcl2水平达到调节细胞凋亡的作用^[5]。Exendin-4、利拉鲁肽和GLP-1/GIP-RA也被证实可显著降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的活性和表达^[6]。Exendin-4还被Darsalia等^[4]证明应用其可在脑卒中后2周内诱导室管膜下区细胞增殖及神经母细胞形成。

很多临床研究也探讨了GLP-1RA对真实世界患者的影响。如LEADER研究分析显示,利拉鲁肽对改善心血管疾病及肾脏病结局有良好影响,对非致死性心肌梗死和卒中的发生也有减少的趋势^[7]。而1项18个月的研究显示,利拉鲁肽改善了2型糖尿病患者的代谢参数和颈动脉内膜增厚^[8]。SUSTAIN-6实验则发现,应用司美格鲁肽治疗可使非致命性卒中的风险降低39%^[9]。EXSCEL及评HARMONY实验分别评估了艾塞那肽、阿必鲁泰对2型糖尿病患者疾病事件发生的影响,研究发现艾塞那肽及阿必鲁泰对致死性或非致死性卒中的发生率与安慰剂组无明显差别^[10-11]。而Barkas等^[12]根据ELIXA、LEADER、SUSTAIN、EXSCEL和HARMONY试验数据进行Meta分析,发现用GLP-1RA治疗,总卒中风险降低13%,致命性卒中风险可降低16%。

2.2 GLP-1RA与认知功能障碍

据世界卫生组织统计,糖尿病已经是一种流行病,尤其是在发展中国家。越来越多的证据表明,认知功能障碍在糖尿病患者中比正常人群更常见,因此,应用对认知功能障碍有神经保护作用的降糖药物是可以同时对2种疾病的治疗均有益处,达到“双赢”的治疗效果。认知功能障碍是全球健康的一个重要问题,显著影响患者的生活质量,也给家庭和社会带来了许多经济负担。

GLP-1受体广泛存在于海马、丘脑、纹状体、杏仁核、下丘脑、颞叶皮质等调控认知功能的中枢及边缘神经系统结构区域,且GLP-1受体的表达已被观察到在特定的细胞亚型中对记忆和学习功能至关重要^[13]。此外,Abbas^[14]与其同事在实验中采用了GLP-1受体基因敲除的小鼠,证明了小鼠GLP-1受体在控制突触可塑性和某些形式的记忆形成中起着重要作用。故此,激活脑内GLP-1受体应是改善认知的有效途径。而GLP-1RA可以穿过血脑屏障,激活脑内GLP-1受体,达到改善中枢神经系统认知功能障碍的作用,但其改善记忆功能的具体作用机制尚不完全清楚。

在认知功能障碍的实验室模型及患者的神经系统常常伴有炎症反应,因此抑制炎症反应是改善认知功能障碍的一种可行方法。Yoon等^[15]发现在培养的BV-2小胶

质细胞中,GLP-1RA通过抑制TNF- α 改善胶质细胞形态和神经突复杂性。Diz-Chaves等^[16]证实利拉鲁肽通过抑制大鼠炎症反应改善了胶质细胞形态和海马功能。此外,Cui等^[17]报道了Exendin-4通过降低大鼠海马区神经炎症事件改善认知功能。Grasset等^[18]的研究表明,GLP-1RA可通过肠-脑轴提供抗炎作用,改善全身性炎症反应。这些数据均提示,GLP-1RA能减轻神经炎症。

在认知和记忆障碍患者中,氧化还原与糖尿病引起的神经功能障碍和海马紊乱有关。因此,抗氧化也是这些患者治疗方案中的重要目标。Yang^[19]及其同事证实了利拉鲁肽通过激活Mtor,影响AMPK和PI3K/Akt信号通路在糖尿病大鼠中具有抗氧化作用。Duarte^[20]和同事进一步证实了利拉鲁肽的神经保护作用主要与其的抗氧化特性有关。这些数据表明,GLP-1RA能够通过减弱神经元网络中的氧化损伤来改善认知和学习能力。

神经细胞凋亡在神经元疾病和神经病变的病理生理学中占据重要位置,并参与大多数形式的认知功能障碍和记忆丧失。近年来很多研究也聚焦于GLP-1RA来防止神经元中的这种有害机制,以提高认知和记忆能力。Yang等^[19]在2018年的报道中同样表明利拉鲁肽通过下调Beclin-1和LC-3 II抑制神经元凋亡及调节自噬。Mohiuddin^[21]和同事的研究证明,Exendin-4可以调节细胞的凋亡,并减少细胞死亡,从而改善认知和记忆。虽然我们没有直接的临床证据,但这些动物研究强烈表明,GLP-1RA的神经保护作用可使认知功能得到改善,这可能与降低相关神经元区域的神经元凋亡有关。

GLP-1还是一种生长因子,可通过上调神经发生相关基因来诱导神经突生长。Day^[22]和同事在唐氏综合征动物模型上应用了GLP-1(9~36)代谢物,发现其对神经发生有显著影响,其改善了树突棘的形态,并增加了成熟棘的密度,进而改善了实验动物的认知表现。Lefort等^[23]也证实了GLP-1可能在一定程度上通过诱导神经发生、突触发生和LTP形成及增强来改善认知功能。

除了常见的抗炎、抗凋亡、改善氧化还原等常见的神经保护机制外,GLP-1RA还可以通过调节胰岛素信号通路^[24]、减轻细胞毒性^[25]、减少 β -淀粉样蛋白和Tau蛋白的聚集、沉积^[20]等各种病理生理机制促进神经保护,改善认知功能。

目前,表明GLP-1RA能改善认知功能的临床研究较少。2018年,Wu等^[26]的研究中表明,糖尿病患者中血清GLP-1水平与认知功能密切相关,并发现血清中较低的GLP-1水平可能参与了认知功能障碍的发病机制。2020年的1项研究报告称,利拉鲁肽可以改善高血糖患者和糖尿病患者的认知功能损害^[27]。Li等^[28]在2021年的临床研究中证实,利拉鲁肽能改善2型糖尿病患者的认知功能下降,且这种有益的影响直接作用于中枢神经系统,与

其降糖作用和体重减轻等代谢效应无关。但也有一些阴性结果报道^[29],GLP-1RA是否真的可以作为认知功能障碍治疗药物中的一员尚需要更多的临床试验进一步证实。

2.3 GLP-1RA与帕金森病

帕金森病是一种主要以运动障碍为主要特点的神经系统疾病,其主要病理改变为集中于黑质的多巴胺神经元变性或死亡。帕金森病的神经退行改变过程涉及线粒体功能障碍、血脑屏障受损、炎症、氧化应激等多种因素,而改善其中一种或几种因素或许可以优化帕金森病的治疗并改善预后。

在帕金森病动物模型中,GPL-1RA表现出可以改善运动症状和保护多巴胺能神经元的作用。多项研究都指出,GLP-1RA(如Exendin-4、利拉鲁肽、利西那肽、艾塞那肽等)可以减轻实验动物的氧化应激、炎症,减少多巴胺能神经元丢失、促进生长因子表达。Liu等^[30]的研究还指出,新型GLP-1RA(利拉鲁肽和利西那肽)比第一代药物更有效。这2种药物不仅可以改善帕金森病动物的运动协调和活动,并且还能挽救多巴胺合成的关键——酪氨酸羟化酶的表达。

目前还有许多临床试验亦在研究GLP-1RA在帕金森病中的治疗作用。如2017年的Athauda研究及2013年的Aviles-Olmos研究,这2项研究均为针对GLP-1RA(艾塞那肽)应用于帕金森病患者的临床试验。Athauda等^[31-32]的研究结果证明了服用艾塞那肽的患者在用药60周后,运动功能较应用安慰剂的患者明显改善。Aviles-Olmos等^[33]的研究结果证明在随访12个月后,艾塞那肽依然显示出了较好的神经保护作用。2019年,Erbil等^[34]归纳总结了既往289项临床和临床前研究,证实了GLP-1RA对于改善帕金森病患者的运动症状有益。目前,仍有更多研究正在进行,继续评估艾塞那肽、利拉鲁肽、利西那肽和司美格鲁肽等药物在治疗帕金森病方面的前景。

2.4 GLP-1RA与其他神经保护治疗

GLP-1RA潜在的神经保护作用在最近几年的研究中已经越来越明显。事实上,研究表明除了改善颅内胰岛素信号外,GLP-1RA还可以减少神经细胞损伤,并可能改善阿尔茨海默病、帕金森病或亨廷顿病模型中的认知衰退及心理障碍。因GLP-1RA的神经保护作用,在多发性硬化、废用型肌萎缩肌、神经损伤修复等治疗中GLP-1RA也可能存在有益影响。在青光眼的动物模型中,GLP-1RA也显示出了保护视神经,减轻炎症等作用^[35]。临床上也有相关研究探讨GLP-1RA在治疗代谢和神经退行性疾病、增强认知和打击药物滥用方面的效用。

3 小结

糖尿病以及糖尿病的并发症已经严重危害了我国人民的身体健康,并给社会带来了巨大的经济负担。糖尿

病作为多种疾病的危险因素,控糖成为关键。GLP-1RA是目前降糖药物的热点,其新型产品(如度拉糖肽、司美格鲁肽等)可以1周仅注射1次,极大方便了药物应用,提高了患者依从性,可以说是新型降糖药物的风向标。随着GLP-1RA药物的应用越来越多,其在除糖尿病外其他疾病治疗上的研究范围也越来越广。这些GLP-1RA在降糖同时有抗炎、保护心肌、神经保护等的功能,可以多病共治,减轻患者经济负担,为社会创造人力、经济价值。

参 考 文 献

- [1] PATEL D, SMITH A. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(10): 1193-1204.
- [2] GIUGLIANO D, SCAPPATICCIO L, LONGO M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 189.
- [3] KUROKI T, TANAKA R, SHIMADA Y, et al. Exendin-4 inhibits matrix metalloproteinase -9 activation and reduces infarct growth after focal cerebral ischemia in hyperglycemic mice[J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1328-1335.
- [4] DARSALIA V, MANSOURI S, ORTSÄTER H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in type 2 diabetic rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(10): 473-483.
- [5] CANDEIAS E, SEBASTIÃO I, CARDOSO S, et al. Brain GLP-1/IGF-1 signaling and autophagy mediate exendin-4 protection against apoptosis in type 2 diabetic rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4030-4050.
- [6] LI PC, LIU LF, JOU MJ, et al. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice[J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1): 37.
- [7] GUTHRIE R. Practice pearl: liraglutide and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(2): 154-158.
- [8] RIZZO M, RIZVI AA, PATTI AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 162.
- [9] COSMI F, LAINI R, NICOLUCCI A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 890.
- [10] HOLMAN RR, BETHEL MA, MENTZ RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239.
- [11] HERNANDEZ AF, GREEN JB, JANMOHAMED S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392

- (10157): 1519-1529.
- [12] BARKAS F, ELISAF M, MILIONIS H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(4): 559-565.
 - [13] HAMILTON A, HÖLSCHER C. Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system[J]. *Neuroreport*, 2009, 20(13): 1161-1166.
 - [14] ABBAS T, FAIVRE E, HÖLSCHER C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 205(1): 265-271.
 - [15] YOON G, KIM YK, SONG J. Glucagon-like peptide-1 suppresses neuroinflammation and improves neural structure[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104615.
 - [16] DIZ-CHAVES Y, TOBA L, FANDIÑO J, et al. The GLP-1 analog, liraglutide prevents the increase of proinflammatory mediators in the hippocampus of male rat pups submitted to maternal perinatal food restriction[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 337.
 - [17] CUI SS, FENG XB, ZHANG BH, et al. Exendin-4 attenuates pain-induced cognitive impairment by alleviating hippocampal neuroinflammation in a rat model of spinal nerve ligation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(7): 1333-1339.
 - [18] GRASSET E, BURCELIN R. The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 427-438.
 - [19] YANG Y, FANG H, XU G, et al. Liraglutide improves cognitive impairment via the AMPK and PI3K/Akt signaling pathways in type 2 diabetic rats[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2449-2457.
 - [20] DUARTE AI, CANDEIAS E, ALVES IN, et al. Liraglutide protects against brain amyloid- β_{1-42} accumulation in female mice with early Alzheimer's disease-like pathology by partially rescuing oxidative/nitrosative stress and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1746.
 - [21] MOHIUDDIN MS, HIMENO T, INOUE R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist protects dorsal root ganglion neurons against oxidative insult[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 9426014.
 - [22] DAY SM, YANG WZ, 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.0031-19.2019.
 - [23] LEFORT S, TSCHÖP MH, GARCÍA-CÁCERES C. A synaptic basis for GLP-1 action in the brain[J]. *Neuron*, 2017, 96(4): 713-715.
 - [24] BATISTA AF, FORNY-GERMANO L, CLARKE JR, 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.
 - [25] KHALILNEZHAD A, TASKIRAN D. The investigation of protective effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue exenatide against glucose and fructose-induced neurotoxicity[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 481-491.
 - [26] WU PP, ZHAO YX, ZHUANG XH, et al. Low glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentration in serum is indicative of mild cognitive impairment in type 2 diabetes patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 174: 203-206.
 - [27] VADINI F, SIMEONE PG, BOCCATONDA A, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(6): 1254-1263.
 - [28] LI Q, JIA MX, YAN ZC, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor ameliorates cognitive decline in type 2 diabetes mellitus through a metabolism-independent pathway[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(14): e020734.
 - [29] ISHØY PL, FAGERLUND B, BROBERG BV, et al. No cognitive-enhancing effect of GLP-1 receptor agonism in antipsychotic-treated, obese patients with schizophrenia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 136(1): 52-62.
 - [30] LIU W, JALEWA J, SHARMA M, et al. Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2015, 303: 42-50.
 - [31] ATHAUDA D, BUDNIK N, CHOWDHURY K, et al. The effect of exenatide on specific non-motor symptoms in Parkinson's disease - a post-hoc analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 277-573.
 - [32] ATHAUDA D, MACLAGAN K, BUDNIK N, et al. Post hoc analysis of the exenatide-PD trial-factors that predict response[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(3): 410-421.
 - [33] AVILES-OLMOS I, DICKSON J, KEFALOPOULOU Z, et al. Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(3): 337-344.
 - [34] ERBIL D, EREN CY, DEMIREL C, et al. GLP-1's role in neuroprotection: a systematic review[J]. *Brain Inj*, 2019, 33(6): 734-819.
 - [35] STERLING JK, ADETUNJI MO, GUTTHA S, et al. GLP-1 receptor agonist NLY01 reduces retinal inflammation and neuron death secondary to ocular hypertension[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(5): 108271.

责任编辑:龚学民