

- axis[J]. Experimental Cell Research, 2024, 442(1): 114192.
- [22] Hu YH, Tang J, Xu FY, et al. A reciprocal feedback between N6-methyladenosine reader YTHDF3 and lncRNA DICER1-AS1 promotes glycolysis of pancreatic cancer through inhibiting maturation of miR-5586-5p[J]. Journal of Experimental Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 69.
- [23] Zhang H, Sun Y, Wang ZK, et al. ZDHHC20-mediated S-palmitoylation of YTHDF3 stabilizes MYC mRNA to promote pancreatic cancer progression[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 4642.
- [24] Zhou Y, Zhuang HR, Liu YX, et al. Celastrol suppresses human pancreatic cancer via m6A-YTHDF3-mediated downregulation of Claspin and Bcl-2[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1): 233.
- [25] Liu DY, Li Z, Zhang K, et al. N6-methyladenosine reader YTHDF3 contributes to the aerobic glycolysis of osteosarcoma through stabilizing PGK1 stability[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2022, 149(8): 4601-4610.
- [26] Jin D, Guo JW, Wu Y, et al. Correction: m6A demethylase ALKBH5 inhibits tumor growth and metastasis by reducing YTHDFs-mediated YAP expression and inhibiting miR-107/LATS2-mediated YAP activity in NSCLC[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 130.
- [27] Xu Y, Chen Y, Yao Y, et al. VIRMA contributes to non-small cell lung cancer progression via N6-methyladenosine-dependent DAPK3 post-transcriptional modification[J]. Cancer Lett, 2021, 522: 142-154.
- [28] Jin D, Guo JW, Wu Y, et al. m6A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J]. Journal of Hematology Oncology, 2021, 14(1): 32.
- [29] Wang P, Wang X, Zheng L, et al. Gene Signatures and Prognostic Values of m6A Regulators in Hepatocellular Carcinoma[J]. Front Genet, 2020, 11: 540186.
- [30] Zhao Y, Huang SY, Tan XR, et al. Nsup6/sup -Methyladenosine-Modified CBX1 Regulates Nasopharyngeal Carcinoma Progression Through Heterochromatin Formation and STAT1 Activation[J]. Advanced Science (Weinh), 2022, 9(36): e2205091.
- [31] Jin H, Ying XL, Que B, et al. N6-methyladenosine modification of ITGA6 mRNA promotes the development and progression of bladder cancer[J]. Ebio Medicine, 2019, 47: 195-207.
- [32] Qiu DD, Gao LL, Yu XW. Knockdown of YAP1 Reduces YTHDF3 to Stabilize SMAD7 and thus Inhibit Bladder Cancer Stem Cell Stemness[J]. Discov Med, 2024, 36(186): 1486-1498.
- [33] Ni W, Yao S, Zhou YX, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits progression of colorectal cancer by interacting with and triggering YAP phosphorylation and degradation and is negatively regulated by the msup6/supA reader YTHDF3[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 143.
- [34] Duan JJ, Fan DG, Chen PP, et al. YTHDF3 Regulates the Degradation and Stability of m6A-Enriched Transcripts to Facilitate the Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer[J]. J Pineal Res, 2024, 76(5): e13003.

(收稿日期:2024-09-04)

阿尔茨海默病与糖尿病的相关性研究进展

宋伟玲¹, 薛君^{2,3*}, 武学慧¹, 贺佳丽¹

(1.内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古包头 014040; 2.乌兰察布市中心医院老年医学科, 内蒙古乌兰察布 012000;

3.内蒙古包钢医院老年医学科, 内蒙古包头 014010)

关键词: 阿尔茨海默病; 糖尿病; 相关性; 流行病学

中图分类号: R749.1

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)04-0324-05

研究表明^[1], 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 与糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 的发病率在全球呈逐年

上升的趋势, 其流行病学特征均与时间、地区、人群分布有关, 其时间分布主要与人口老龄化有关, 其地区分布主

资助项目: 内蒙古自然科学基金项目(2024LHMS08073); 内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0247); 中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目(jkws202028); 包头市卫生健康科技计划项目(wsjskj098)

* 通讯作者

要与人群生活饮食习惯、行为方式、遗传因素等有关,其人群分布主要与性别及年龄有关。同时,AD与DM的发病高危因素存在诸多相同的因素,如心脑血管疾病、遗传因素、生活行为习惯等。最近的流行病学研究表明,DM显著增加了AD发生的风险,提示DM可能在AD发病机制中发挥了致病作用。因此,本文就DM及AD之间的相关性进行论述,此外,我们还探讨了治疗2型糖尿病(T2DM)的药物在AD方面的应用前景。

1 AD与DM相关联系机制

1.1 胰岛素抵抗

胰岛素是胰腺分泌的一种肽,调节葡萄糖代谢,刺激葡萄糖运输到细胞和抑制肝脏葡萄糖的产生。来自临床和动物研究表明^[2],胰岛素影响大脑生物能量学,增强突触活力和树突棘的形成,并增加神经递质(如多巴胺)的转运。胰岛素还在蛋白质平衡中发挥作用,如在AD中影响 β 淀粉样肽的清除和tau蛋白的磷酸化。胰岛素抵抗是胰岛素受体对特定胰岛素浓度的改变发生的反应,它可以发生在多个水平的胰岛素信号传递中,并参与不同的机制^[3]。胰岛素信号的改变会引起胰岛素抵抗,进而可能加速大脑衰老,导致神经退行性变。相关研究显示^[4],胰岛素抵抗可通过胰岛素样生长因子和受体影响神经元的活性,而胰岛素抵抗的患者生长因子水平会逐渐降低,从而导致脑内神经元死亡。胰岛素抵抗在AD的发生发展中起重要作用,它会增加氧化应激,刺激 $A\beta_{42}$ 的产生和tau蛋白磷酸化,进而损害线粒体功能,tau蛋白和胰岛素抵抗之间的相互作用可能会导致恶性循环,加速神经退行性变和认知障碍^[5]。此外, $A\beta$ 聚集物的蛋白毒性积累也通过与胰岛素竞争干扰神经元胰岛素信号级联,从而进一步加重AD的病理改变。因此,DM和AD可能具有相同的致病机制,这些机制可能与引起葡萄糖转运减少、炎症途径激活、 $A\beta$ 沉积及神经元纤维缠结等机制有关,进而导致认知能力下降和痴呆,增加AD患病风险^[6-7]。

1.2 氧化应激及线粒体功能障碍

有研究表明^[8],胰岛素抵抗被认为是增加和促进氧化应激损伤进而导致AD神经退行性变的因素。氧化损伤是由于氧和氮的高活性形式的不平衡造成的,会导致蛋白质、脂质和DNA的氧化,对线粒体造成损伤,并诱导DNA/RNA的基因突变,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)可增强细胞凋亡,促进炎症细胞因子的产生^[9]。在

胰岛素抵抗条件下,在血浆、脂肪、脑组织、肌肉和肝脏中观察到氧化反应衍生物的增加。人的大脑特别容易受到氧化应激损伤,氧化应激产生的活性氧及其造成的损伤在AD中最为明显,在AD研究中, $A\beta$ 通过对脂质、蛋白质和DNA的氧化损伤以及降低抗氧化酶活性等途径产生神经毒性。此外,线粒体功能受损可能进一步放大 $A\beta$ 神经毒性,并促进细胞ROS的累积而诱发氧化应激;过度金属沉积在AD大脑中进一步促进 $A\beta$ 聚集,加剧AD进程^[10]。氧化应激会促进 $A\beta$ 聚集以及Tau蛋白的磷酸化,反之, $A\beta$ 和Tau蛋白的异常积累也会引起氧化还原失衡,因此与AD病理变化密切相关^[11]。氧化应激可导致胰岛 β 细胞功能紊乱,引起胰岛素抵抗,进而导致糖尿病的发生^[12]。线粒体功能障碍和活性氧产生过剩,在糖尿病病理发展中起着至关重要的作用^[13]。

1.3 神经炎症

AD早期出现神经炎症,表现为炎症细胞因子增多,小胶质细胞渗透到淀粉样斑块区域。研究表明^[14],神经炎症通过氧化损伤、tau蛋白过度磷酸化、 β -淀粉样蛋白积累,以及引起胆碱能系统功能障碍,均可促进AD的病理发展。高水平的炎症因子,如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子 α 的存在,验证了神经炎症在AD病理中的重要作用^[15]。

大量研究认为^[16],神经炎症是AD患者大脑中观察到的胰岛素和胰岛素样生长因子-1抵抗的主要原因之一。DM和肥胖诱导的外周胰岛素抵抗导致产生高水平的细胞毒性脂质,这些脂质反过来穿过血脑屏障,导致大脑中的神经炎症和胰岛素抵抗的发生^[17]。神经炎症最重要的过程之一是 β -淀粉样蛋白诱导的小胶质细胞激活,小胶质细胞作为大脑中主要的吞噬细胞,在清除 $A\beta$ 中起着核心作用,清除的效果随着年龄的增长而减弱,特别是在AD中。小胶质细胞激活反过来又导致各种炎症细胞因子的释放,如白细胞介素-6和肿瘤坏死因子 α 。这些炎症过程的重要意义在于它们介导了DM和AD之间的关系。

1.4 肠道菌群失调

成人肠道微生物群包含成千上万种不同种类的数万亿微生物,对大多数人来说,只有三分之一的肠道菌群是常见的^[18]。肠道菌群的失衡可能导致不同的疾病,从炎症性肠病到肥胖、糖尿病、哮喘,以及帕金森病、阿尔茨海默病和抑郁症^[19]。“脑-肠轴”指的是大脑和肠道之间涉

及多个重叠的通路,包括自主神经、神经内分泌和免疫系统以及细菌代谢物和神经调节分子。肠道菌群与大脑通过不同的方式进行联系。基于此,肠道菌群可能在AD和DM等慢性疾病的发病机制中发挥关键作用。最新的理论认为^[20],AD不仅是局限性大脑炎症的结果,而且还是外周炎症反应的结果。此外,已经证明一些微生物能够促进A β 积累,产生微生物淀粉样蛋白。随着年龄的增加,胃肠道黏膜和血脑屏障通透性增加,使微生物淀粉样蛋白容易通过血脑屏障,微生物淀粉样蛋白被免疫细胞识别导致炎症细胞因子的大量释放,从而维持了AD的慢性炎症^[21]。在DM中,肠道菌群改变导致糖的膜转运、支链氨基酸转运和硫酸盐还原、丁酸盐生物合成减少,这些都与DM的促炎状态相吻合。高脂肪饮食会导致含脂多糖的微生物群比例增加,并导致脂多糖血浆水平升高,从而导致内毒素血症。因此可以推断,生态失调有利于氧化应激的发生,影响宿主的免疫和炎症状态。

1.5 晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)

AGEs是蛋白质或脂类暴露于醛糖后发生非酶糖基化的结果,正常情况下,机体AGEs含量极低,但长期高血糖状态下,AGEs在人体皮肤、血清中不断形成和累积,促进细胞外基质堆积,诱导慢性炎症,以及引起细胞增殖损伤,在糖尿病并发症的发生发展中起着重要作用^[22]。DM患者的记忆障碍是由于脑源性神经营养因子的减少和AGEs积累引起的氧化应激的增加而导致,肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6引起的炎症,脂质过氧化的增加,以及超氧化物歧化酶活性的降低,从而引起的脑海马区损伤。AGEs在AD的发展中发挥着重要作用,AGEs产物被发现参与了A β 斑块和tau磷酸化的调节^[23]。AGE受体作为AGE结合位点存在于神经元源性外泌体中,AGEs与其受体相互作用,并激活几种信号机制,导致氧化应激及器官的损伤,参与了AD的发病机制^[24]。不仅AD动物模型中AGE受体表达增高,而且在DM动物模型中AGE受体表达也增高。AGEs的增加通过AGE受体导致氧化应激,从而导致肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6等炎症标志物水平的升高,这种炎症导致A β 的积累增加。小胶质细胞作为大脑中主要的吞噬细胞,在清除A β 中起着核心作用,但DM患者这一过程被抑制,导致A β 积累增加,而促炎细胞因子的产生与A β 清除呈负相

关,故而通过炎症进一步加重病情。综上所述,DM的高血糖状态导致AGEs升高,进而AGE受体表达升高,最终导致A β 斑块形成和tau蛋白过度磷酸化,可被认为是AD与DM之间的可能关联之一。

2 降糖药物对AD的治疗作用

由于AD被认为是大脑糖尿病或3型糖尿病,且DM与AD之间存在多种联系机制,我们就此讨论抗糖尿病药物对AD的治疗作用。抗糖尿病药物可改善高血糖、胰岛素抵抗、细胞代谢,并可对抗与胰岛素抵抗状态相关的组织炎症和氧化应激。它们还可能对大脑中的细胞代谢产生积极影响,并提高认知能力。降血糖药物分为下列几大类:(1)胰岛素及其促泌剂,包括磺脲类药物和格列奈类药物;(2) α -糖苷酶抑制剂类,如阿卡波糖等;(3)其他:双胍类、噻唑烷二酮类药物、二肽基肽酶-4抑制剂(Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, DPP-4i)、胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂等。

2.1 胰岛素

胰岛素在认知、学习、记忆和突触可塑性方面发挥多种作用,涉及复杂的胰岛素/IR信号通路。胰岛素可通过调节tau蛋白磷酸化、 β -淀粉样前体蛋白代谢和 β -淀粉样蛋白清除发挥作用^[25]。胰岛素治疗可减轻AD患者的认知能力下降。然而,静脉注射用胰岛素可能会增加低血糖的风险。由于这些原因,在一些临床研究中已经测试了鼻内给药胰岛素,经鼻给药后,胰岛素绕过血脑屏障,在大脑中达到生物学意义上的浓度,相对更安全,并降低低血糖的风险。鼻内注射胰岛素可以改善健康成年人的记忆力,也可以改善轻度认知障碍和晚发性AD患者的大脑糖代谢情况。

2.2 磺脲类药物

磺脲类药物是降血糖药物的一种,通过阻断胰腺 β 细胞上ATP敏感钾通道刺激胰岛素释放。在体外,格列美脲可保护神经元免受 β -淀粉样蛋白诱导的突触变性。在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠中,格列齐特能够在大脑中发挥抗氧化作用。一项针对糖尿病患者的研究显示^[26],磺脲类药物联合二甲双胍可降低痴呆风险,然而,需要更广泛的研究来验证这类药物的潜在治疗作用。

2.3 二甲双胍

二甲双胍是一种双胍类药物,可减少胰岛素介导的肝脏葡萄糖生成,增加胰岛素敏感性,是DM的一线治疗

用药。二甲双胍潜在的疾病修饰作用被广泛研究于AD的不同病理生理层面,二甲双胍可能通过葡萄糖代谢稳态、淀粉样斑块沉积减少、tau蛋白磷酸化正常化和自噬增强等机制发挥作用^[27]。一项动物研究显示^[28],二甲双胍可降低tau蛋白的过度磷酸化及A β 水平,减弱了tau蛋白的病理变化,并改善了学习和记忆缺陷。这些发现强调了二甲双胍对认知功能的潜在作用机制,提示二甲双胍可能是一种很有前途的预防和早期治疗AD的药物。

2.4 噻唑烷二酮类药物(Thiazolidinedione drugs, TZDs)

TZDs包括吡格列酮和罗格列酮,是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 核受体的有效受体激动剂,能够改善肌肉、脂肪和肝脏组织的胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗。TZDs有改善神经元功能和记忆障碍的作用。吡格列酮在AD中显示出神经保护作用,其作用机制与抑制神经胶质激活、降低tau过度磷酸化及减少 β 淀粉样蛋白的生成和沉积有关^[29]。

2.5 胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂

GLP-1是肠分泌的肠促胰岛素肽,可促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,维持葡萄糖稳态。GLP-1具有神经保护作用。在AD小鼠模型的研究中^[30], GLP-1类似物减少神经元tau蛋白过度磷酸化,防止突触丢失,改善运动功能,增强突触可塑性,减弱记忆和学习缺陷,减少大脑中 β 淀粉样斑块负荷。由于其具有神经保护作用, GLP-1类似物可作为一种潜在的安全治疗AD或其他患者的神经退行性疾病的方法。

2.6 二肽基肽酶-4抑制剂(Dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, DPP-4i)

DPP-4i是一种抗DM药物,可以抑制负责降解GLP-1的蛋白水解酶DPP-4,并诱导其抗糖尿病作用的功能增强。在AD动物模型中, DPP-4i抑制剂包括沙格列汀、维格列汀等治疗可降低tau磷酸化、淀粉样蛋白负荷和炎症标志物,也可改善记忆和认知障碍^[31]。在患有糖尿病和轻度认知障碍的老年患者中, DPP-4i抑制剂治疗可改善并防止认知功能恶化。

2.7 阿卡波糖

阿卡波糖通过减少肠道中的碳水化合物吸收和餐后胰岛素水平来降低血糖。目前,还没有明确的研究证明阿卡波糖可以预防及治疗AD。

3 结语

随着AD及DM的科学研究不断的深入, AD与DM之间的联系越来越紧密,并且为临床治疗AD及DM提供了更多理论数据。不难发现,近些年抗DM药物在防治AD和改善AD的学习记忆能力及认知功能等方面取得了很大的进展,并且还引入了非药物防治。尽管已有研究为AD及DM的防治开辟了新视角,但AD及DM的发病机制是多方面的,还需我们进一步探究两者之间的关系,从而为临床治疗AD及DM提供更多的数据资料。

参考文献

- [1] 汪睿彤,刘珏. 阿尔茨海默病的流行病学研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 707-711.
- [2] 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.
- [3] Burillo J, Marqués P, Jiménez B, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease[J]. Cells, 2021, 10(5): 1236.
- [4] Diehl T, Mullins R, Kapogiannis D. Insulin resistance in Alzheimer's disease[J]. Transl Res, 2017, 183: 26-40.
- [5] 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.
- [6] Sharma VK, Singh TG. Insulin resistance and bioenergetic manifestations: Targets and approaches in Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2020, (262): 118401.
- [7] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(3): 168-181.
- [8] Burillo J, Marqués P, Jiménez B, et al. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease[J]. Cells, 2021, 10(5): 1236.
- [9] Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, et al. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species[J]. Free Radic Res, 2018, 52(1): 1-13.
- [10] Kabir MT, Uddin MS, Zaman S, et al. Molecular mechanisms of metal toxicity in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58: 1-20.
- [11] 王准,孙谕莹,黄汉昌. 氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预措施[J]. 生命科学, 2023, 35(4): 519-528.
- [12] 魏书瑶,冯珊珊,马菲菲,等. 氧化应激在2型糖尿病发生发展

- 中的作用机制[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6): 557-562.
- [13] Shan Z, Fa WH, Tian CR, et al. Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(6): 2902-2919.
- [14] Giovannini MG, Scali C, Prosperi C, et al. β -Amyloid-Induced Inflammation and Cholinergic Hypofunction in the Rat Brain in Vivo: Involvement of the p38MAPK Pathway[J]. Neurobiol Dis, 2002, 11(2): 257-274.
- [15] 陈凯丽, 李海琦, 王俏丽, 等. 阿尔茨海默病中神经炎症相关生物标志物的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1): 89-92.
- [16] Akhtar A, Sah SP. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. Neurochem Int, 2020, 135: 104707.
- [17] Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine[J]. Ageing Res Rev, 2020, 62: 101095.
- [18] Zeppa SD, Agostini D, Gervasi M, et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota[J]. Nutrients, 2019, 12(1): 17.
- [19] Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1420(1): 5-25.
- [20] Le Page A, Dupuis G, Frost EH, et al. Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease[J]. Exp Gerontol, 2018, 107: 59-66.
- [21] Lukiw WJ, Arceneaux L, Li W, et al. Gastrointestinal (GI)-Tract microbiome derived neurotoxins and their potential contribution to Inflammatory neurodegeneration in Alzheimer's disease (AD)[J]. Alzheimers Dis Parkinsonism, 2021, 11(6): 525.
- [22] 丁珊珊, 刘星玥, 马浩. 晚期糖基化终末产物介导糖尿病慢性并发症的分子机制研究进展[J]. 江苏医药, 2020, 12(2): 202-206.
- [23] Batkulwar K, Godbole R, Banarjee R, et al. Advanced glycation and products modulate amyloidogenic APP processing and tau phosphorylation: a mechanistic link between glycation and the development of Alzheimer's disease[J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(5): 988-1000.
- [24] Patterson SA, Deep G, Brinkley TE. Detection of the receptor for advanced glycation endproducts in neuronally-derived exosomes in plasma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(4): 892-896.
- [25] 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.
- [26] Bohlken J, Jacob L, Kostev K. Association Between the Use of Antihyperglycemic Drugs and Dementia Risk: A Case-Control Study[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 66(2): 725-732.
- [27] Ning P, Luo A, Mu X, et al. Exploring the dual character of metformin in Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2022, 207: 108966.
- [28] Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, et al. Metformin Improves Learning and Memory in the SAMP8 Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 68(4): 1699-1710.
- [29] Lee JH, Jahrling JB, Denner L, et al. Targeting Insulin for Alzheimer's Disease: Mechanisms, Status and Potential Directions[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(s1): S427-S453.
- [30] McClean PL, 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.
- [31] Angelopoulou E, Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(12): 255.

(收稿日期: 2024-09-10)

卒中后抑郁的诊断与干预研究进展

戴卓然, 杨昊翔*

(秦皇岛市第一医院神经内科, 河北秦皇岛 066000)

关键词: 抑郁; 脑卒中; 诊断; 干预

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)04-0328-05

* 通讯作者