

利拉鲁肽通过 PI3K/Akt 通路减轻炎症反应改善 2 型糖尿病小鼠认知功能

綦雯雯, 任利辉*

首都医科大学附属北京世纪坛医院 干部综合暨老年医学科, 北京 100038

摘要: **目的** 探讨利拉鲁肽对 2 型糖尿病小鼠认知功能的影响及作用机制。**方法** 雄性 *db/db* 小鼠 16 只按照随机数字表法分为模型组、利拉鲁肽组, 每组 8 只, 另取 8 只 C57BLKSJ 小鼠为对照组。检测血糖和体质量, Morris 水迷宫检测小鼠空间记忆能力, 行胰岛素耐受试验 (ITT) 评价小鼠胰岛素抵抗情况, 利用全自动生化分析仪检测空腹血糖及三酰甘油 (TG), 并计算 TG - 葡萄糖指数 (TyG), 并, 苏木精伊红 - 染色观察胰腺形态, 电镜观察海马神经元形态, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测脑组织炎症因子水平, Western blotting 检测脑组织磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶 (p-PI3K) /PI3K、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) /Akt 蛋白表达水平。**结果** 与模型组相比, 利拉鲁肽组血糖、体质量、平均逃避潜伏期、ITT 的曲线下面积、空腹血糖、TG、TyG、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低, 穿越平台区次数、IL-10 水平及脑组织 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平升高 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 利拉鲁肽改善 *db/db* 小鼠认知功能的机制可能与激活脑组织 PI3K/Akt 信号通路, 改善中枢胰岛素抵抗, 抑制中枢炎症反应有关, 而外周代谢水平的改善协同改善认知功能障碍。

关键词: 利拉鲁肽; *db/db* 小鼠; 认知功能障碍; PI3K-Akt 信号通路; 胰岛素抵抗; 神经炎症

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)04 - 0897 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.004

Liraglutide improves cognitive function in type 2 diabetic mice by reducing inflammatory response via PI3K/Akt signaling pathway

QI Wenwen, REN Lihui

Department of Cadre Comprehensive and Geriatric Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract: Objective To investigate the effect of liraglutide on cognitive function in type 2 diabetic mice and its underlying mechanism. **Methods** Sixteen male *db/db* mice were randomly divided into model group and liraglutide group with 8 mice in each group using a random number table, and another eight C57BLKSJ mice were used as the control group. Blood glucose and body weight were measured. Spatial memory was assessed by the Morris water maze test, and insulin resistance was evaluated by the insulin tolerance test (ITT). Fasting blood glucose and triglyceride (TG) levels were determined using an automatic biochemical analyzer, and the triglyceride-glucose index (TyG) was calculated. Pancreatic morphology was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and hippocampal neuronal morphology was examined under electron microscopy. The levels of inflammatory factors in brain tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein expression levels of phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase (p-PI3K)/PI3K and phosphorylated protein kinase B (p-Akt)/Akt in brain tissue were measured by Western blotting. **Results** Compared with the model group, the levels of blood glucose, body weight, mean escape latency, area under the curve of ITT, fasting blood glucose, TG, TyG, IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the liraglutide group were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), while the number of platform zone crossings, IL-10 level, and relative protein expression levels of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt in brain tissue were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Liraglutide may improve cognitive function in *db/db* mice by activating the brain PI3K/Akt signaling pathway, improving central insulin resistance and inhibiting neuroinflammation. The improvement in peripheral metabolism may synergistically alleviate cognitive dysfunction.

Key words: liraglutide; *db/db* mice; cognitive impairment; PI3K-Akt signaling pathway; insulin resistance; neuroinflammation

收稿日期: 2026-01-22

基金项目: 首都医科大学附属北京世纪坛医院中心实验室开放课题 (2020-KF26)

作者简介: 綦雯雯, 女, 研究方向为内分泌与代谢病。E-mail: qiwenwen3436@bjsjth.cn

*通信作者: 任利辉 E-mail: renlh@bjsjth.cn

随着现代人口老龄化以及生活方式的改变, 2 型糖尿病及其并发症认知功能障碍患病率逐年增加, 2 型糖尿病患者发生认知功能障碍的风险是非糖尿病患者的 1.5~3.0 倍^[1]。我国 2 型糖尿病患者认知功能障碍的发病率在 60~64 岁人群中约为 83 人/万人, 而 85 岁以上人群则可达到 1 000 人/万人, 给国家和个人带来严重的医疗经济负担^[2]。临床表现主要为信息处理速度、注意力、集中力、执行功能和工作记忆下降等方面^[3], 其病理机制尚不完全明确, 可能与胰岛素抵抗^[3]、炎症反应^[4]、神经元自噬功能障碍、tau 蛋白异常积聚^[5]、神经元凋亡^[6]等有关。目前临床中尚无治疗糖尿病认知功能障碍的特效用药, 一般采用胆碱酯酶抑制剂或盐酸美金刚片等改善轻中度阿尔茨海默病的药物治疗, 并且效果欠佳。近年来, 研究者试图探寻新的用药靶点。

胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 是一种由肠道 L 细胞分泌的激素, 其受体除了分布在胰岛 β 细胞发挥降糖作用外, 还分布在中枢神经系统, 包括与认知功能高度相关的海马区域^[7]。GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽被证实具有较好的神经保护作用, 无论在阿尔茨海默病动物模型还是随机对照临床试验中, 都能够延缓认知衰退^[8-9]。目前, 利拉鲁肽已被广泛应用于治疗 2 型糖尿病, 能否治疗糖尿病认知功能障碍值得探究。

磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路是经典的胰岛素信号通路, 与炎症反应^[10]、氧化应激^[11]、改善胰岛素抵抗^[12]等有关。研究显示, GLP-1 受体激动剂可以通过激活 PI3K-Akt 通路, 改善中枢胰岛素抵抗及氧化应激, 进而改善阿尔茨海默病认知功能^[13]。因此, 本研究拟利用 2 型糖尿病 *db/db* 小鼠模型进一步探讨利拉鲁肽对 2 型糖尿病认知功能和神经元形态的影响, 并基于 PI3K-Akt 信号通路炎症反应探讨其分子机制, 为利拉鲁肽改善糖尿病认知功能障碍的应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物

10 周龄 SPF 级 *db/db* 雄性小鼠 16 只 (体质量 38~40 g), 同窝正常 C57BLKSJ 小鼠 8 只 (体质量 22~26 g), 购自南京君科生物工程有限公司, 许可证号 SCXK (苏) 2016-0010。所有动物自由进食、进水, 光周期 12 h, 温度 22~26 °C, 湿度 40~60%。动物实验方案获得首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会批准, 伦理审查 sjtkyl-lx-2020 (77),

所有实验操作遵循动物福利伦理原则。

1.2 药物与试剂

利拉鲁肽注射液 (3 mL : 18 mg, 批号 KVG768) 购自丹麦诺和诺德公司, 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (批号 CS-ELISA-1087)、IL-6 ELISA 试剂盒 (批号 CS-ELISA-1064)、IL-10 ELISA 试剂盒 (批号 CS-ELISA-1098)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒 (批号 CS-ELISA-0349) 购自上海苑试公司, PI3K 抗体 (批号 ab191606) 购自美国 abcam 公司, p-PI3K 抗体 (批号 YP0224)、Akt 抗体 (批号 YT0177)、p-Akt 抗体 (批号 YT0006) 购自美国 Immunoway 公司, β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体 (批号 8H10D10) 购自美国 CST 公司。

1.3 仪器

Xeye Morris V3.2 Morris 水迷宫 (北京天鸣宏远科技发展有限公司)、透射电子显微镜 (日本日立公司)、酶标仪 (瑞士 Tecan 公司)、高速冷冻离心机 (四川蜀科仪器有限公司)、双色红外激光成像系统 (美国 Li-Cor 公司)、血糖仪 (美国罗氏制药有限公司)、全自动生化分析仪 (日本东芝) 和石蜡切片机 (浙江科迪工贸有限公司)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

所有小鼠适应性饲养后, 检测空腹尾尖血糖。*db/db* 小鼠血糖均 > 11.1 mmol/L, 符合糖尿病标准; C57BLKSJ 小鼠血糖均 < 7.0 mmol/L, 血糖正常; 所有小鼠均可以入组。将 16 只 *db/db* 小鼠按照随机数字表法分为模型组和利拉鲁肽组, 每组各 8 只, 利拉鲁肽组参照文献剂量, sc 利拉鲁肽注射液 600 μ g/(kg·d)^[14], 对照组 C57BLKSJ 小鼠和模型组 *db/db* 小鼠均 sc 等量生理盐水, 连续给药 8 周。实验开始后, 所有小鼠予常规小鼠繁殖饲料喂养, 自由饮水。

2.2 血糖和体质量监测

实验过程中 (0、8 周) 小鼠尾尖取血监测小鼠空腹血糖, 同时记录小鼠 8 周时的体质量。

2.3 Morris 水迷宫检测小鼠空间记忆能力

给药 8 周后, 按照 Morris 水迷宫实验方法进行测试^[15], 包括隐蔽平台实验和空间探索实验, 共计 6 d。在隐蔽平台实验中, 每天 10:00 时将小鼠面向池壁, 分别从水池的东、南、西、北 4 个定位点放入水中, 使其自由游泳, 寻找隐蔽在水中的平台, 记录小鼠寻找并爬上平台所需的时间, 此为逃避潜

伏期。如果 60 s 内仍未寻找到平台, 将其引导至平台, 站在平台上 15 s, 逃避潜伏期计作 60 s。此阶段为学习记忆阶段, 观察小鼠探索策略的变化, 并记录各组小鼠逃避潜伏期。第 6 天, 进行空间探索实验。撤去原平台后, 将小鼠从距离原平台最远处, 背向水面缓慢放入水中, 记录小鼠在 1 min 内穿越原平台区的次数, 并进行统计。

2.4 胰岛素耐受试验 (ITT)

Morris 水迷宫试验结束后, 隔日进行 ITT 试验, 以评估胰岛素敏感性^[6]。各组小鼠禁食 6 h, 血糖仪测定各组小鼠尾尖血糖 (0 min)。ip 普通胰岛素 (1 U/kg) 后, 分别测定注射胰岛素后 30、60、90、120 min 的尾尖血糖。并绘制血糖变化曲线图, 用 GraphPad Prism 9.0 软件计算曲线下面积 (AUC)。

2.5 血清学检测及三酰甘油 (TG) - 葡萄糖指数 (TyG) 计算

利用全自动生化分析仪检测空腹血糖及 TG, 然后计算 TyG。

$$\text{TyG} = \ln(\text{空腹 TG} \times \text{空腹葡萄糖}/2)$$

2.6 标本采集

在完成 Morris 水迷宫、ITT 等试验后, 各组小鼠禁食不禁水 18 h, 10%水合氯醛 (0.04 mL/10 g) 诱导麻醉。眼球取血, 室温静置 2 h, 在 4 °C 下, 以 3 500 r/min 离心 15 min, 取上清液用于血清学检测。在开胸暴露心脏, 从心尖灌注生理盐水至肝脏变白, 冰上取样, 迅速取出鼠脑并分离海马, 海马切小块投入电镜固定液, 其余脑组织-80 °C 冰箱保存。取出胰腺加入 4%多聚甲醛固定。

2.7 观察海马细胞形态

各组小鼠海马切小块, 体积不超 1 mm×1 mm×1 mm, 投入 4 °C 电镜固定液中固定, 再经脱水、渗透包埋、固化、切片、染色等步骤后, 在透射电子显微镜下观察并采集图像。

2.8 脑组织炎症因子检测

取部分小鼠脑组织称重后, 按质量 (g) : 体积 (mL) 比为 1 : 9 加入冰生理盐水, 冰上匀浆, 离心后取上清液, 按 ELISA 试剂盒说明书操作, 检测 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-10 相对含量。

2.9 Western blotting 检测脑组织中 PI3K、p-PI3K、Akt 和 p-Akt 蛋白表达水平

将部分脑组织置入冰上的匀浆器中, 加入组织裂解液, 超声裂解后取上清液并进行蛋白定量。蛋

白样品经电泳分离蛋白、转聚偏二氟乙烯膜、5%脱脂奶粉室温封闭后, 进行一抗 (β-actin、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 抗体) 4 °C 过夜孵育。再经分别与二抗 (羊抗兔 IgG) 室温孵育 2 h 后清洗, 并用双色红外激光成像系统进行图片扫描, 并分析表达情况。

2.10 胰腺苏木精 - 伊红 (HE) 染色

各组小鼠胰腺组织, 经 4%多聚甲醛固定、酒精梯度脱水、二甲苯透明、浸蜡包埋后制备石蜡切片 (厚度 5 μm)。切片再经脱蜡覆水、依次行 HE 染色, 再次梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片后镜下观察病理学形态。

2.11 统计学分析

应用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析和作图。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。小鼠每周空腹尾尖全血血糖及体质量变化、ITT 试验、水迷宫隐蔽平台实验平均逃避潜伏期比较采用重复测量方差分析, 其他组间比较采用单因素方差分析。两两比较满足方差齐性时采用 Bonferroni 检验, 方差不齐采用 Dunnett T3 检验。

3 结果

3.1 利拉鲁肽对小鼠空腹尾尖血糖和体质量的影响

给药 0 周时, 模型组小鼠血糖高于对照组 ($P < 0.01$), 利拉鲁肽组小鼠血糖与模型组比较差异无统计学意义。给药 8 周后, 模型组小鼠血糖高于对照组 ($P < 0.01$), 而利拉鲁肽组小鼠血糖低于模型组 ($P < 0.01$); 模型组小鼠体质量高于对照组 ($P < 0.01$), 利拉鲁肽组小鼠体质量低于模型组 ($P < 0.01$), 见图 1。

3.2 利拉鲁肽对小鼠空间记忆能力的影响

在隐蔽平台实验中, 各组小鼠探索策略均呈现出“边缘式 - 随机式 - 趋向式 - 直线式”的变化规律, 见图 2A。随着训练次数的增加, 各组小鼠的平均逃避潜伏期均呈下降趋势。实验前 3 天, 各组小鼠平均逃避潜伏期比较差异无统计学意义, 而在实验第 4、5 天, 模型组小鼠平均逃避潜伏期均较对照组增加 ($P < 0.01$), 利拉鲁肽组小鼠平均逃避潜伏期均较模型组减少 ($P < 0.05、0.01$), 见图 2B。在空间探索实验中, 各组小鼠穿越平台区次数差异有统计学意义。模型组小鼠穿越平台区次数较对照组减少 ($P < 0.05$), 利拉鲁肽组小鼠穿越平台区次数较模型组增多 ($P < 0.05$), 提示利拉鲁肽可改善 db/db 小鼠空间记忆能力, 见图 2C。

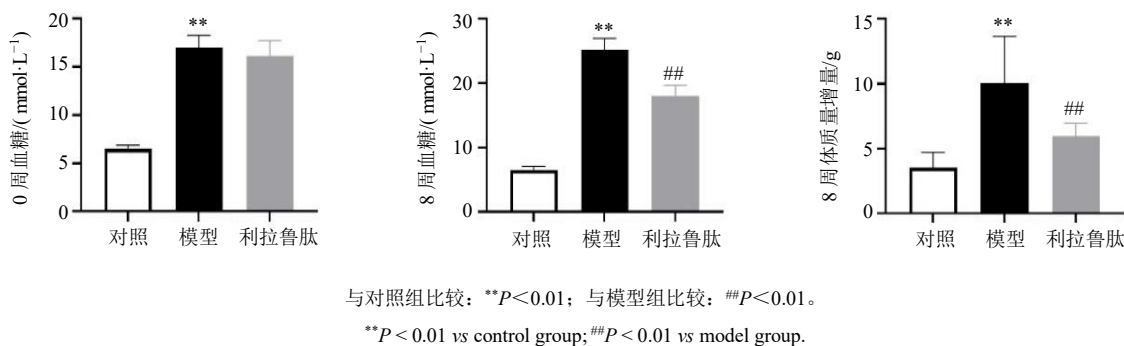
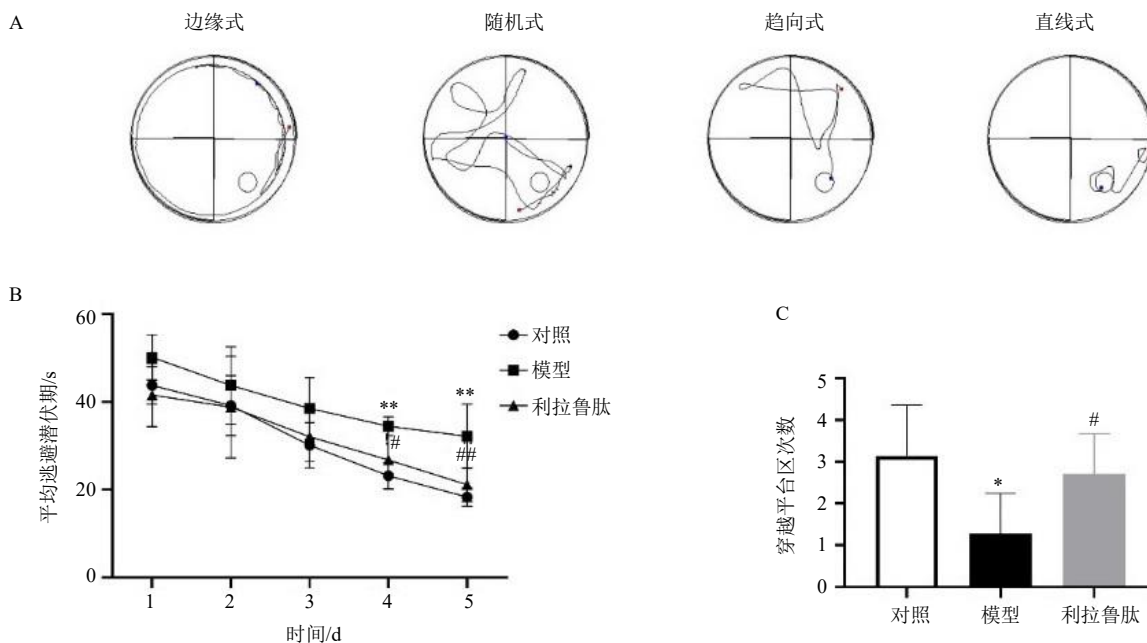


图 1 利拉鲁肽对小鼠空腹尾尖血糖和体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 1 Effects of liraglutide on fasting tail-tip blood glucose and body weight in mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)



A-各组小鼠隐蔽平台实验探索策略变化; B-在隐蔽平台实验中各组小鼠平均逃避潜伏期比较; C-在空间探索实验中, 各组小鼠穿越隐蔽平台区次数比较; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

A-changes in exploratory strategies of mice in each group during the hidden platform test; B-comparison of mean escape latency of mice in each group during the hidden platform test; C-comparison of the number of crossings over the hidden platform zone by mice in each group during the spatial probe test; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

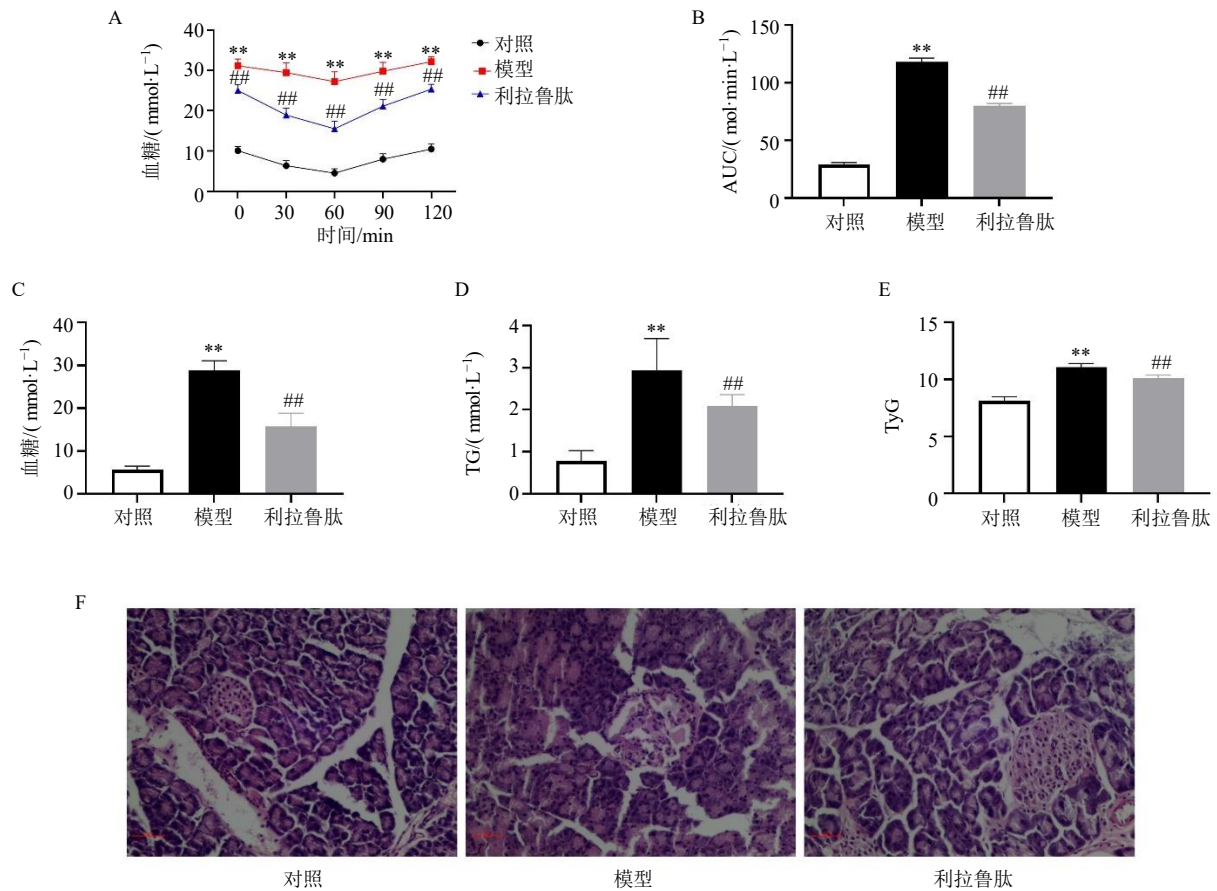
图 2 利拉鲁肽对小鼠空间记忆能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 2 Effects of liraglutide on spatial memory in mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

3.3 利拉鲁肽对小鼠胰岛素抵抗的影响

ITT 试验评估机体对胰岛素的敏感性, 结果显示, 各组小鼠 ip 胰岛素后血糖均出现先降后升的趋势, 60 min 时血糖最低。无论在前 30 min 还是前 60 min, 利拉鲁肽组小鼠血糖下降速度较模型组迅速。在各个测试时间点, 模型组小鼠血糖均高于对照组, 利拉鲁肽组小鼠血糖均低于模型组 ($P < 0.01$), 见图 2A。利拉鲁肽组小鼠 ITT 的 AUC 小于模型组 ($P < 0.01$), 提示利拉鲁肽能够改善 db/db 小鼠胰岛素抵

抗, 见图 3B。模型组小鼠空腹血糖、TG 及 TyG 均高于对照组 ($P < 0.01$), 利拉鲁肽组小鼠空腹血糖、TG 及 TyG 均低于模型组 ($P < 0.01$), 提示利拉鲁肽在改善糖脂代谢的同时, 也能够改善小鼠系统胰岛素抵抗, 见图 3C~3E。HE 染色显示, 对照组小鼠胰岛结构完整; 模型组小鼠胰岛体积较对照组增大, 边界不清, 胰岛细胞排列紊乱, 部分胰岛细胞空泡变性; 利拉鲁肽组小鼠胰岛体积及胰岛细胞排列情况介于两者之间, 边界较模型组清晰, 见图 3F。



A-胰岛素耐受试验; B-胰岛素耐受试验曲线下面积; C-血清血糖; D-血清三酰甘油; E-三酰甘油-葡萄糖指数; F-胰腺组织苏木精-伊红染色 ($\times 100$)。与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。

A-ITT; B-AUC of ITT; C-serum glucose; D-serum TG; E-TyG; F-HE staining of pancreatic tissue ($\times 100$). ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 3 利拉鲁肽对小鼠胰岛素抵抗的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 3 Effects of liraglutide on insulin resistance in mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

3.4 利拉鲁肽对小鼠海马神经元形态的影响

如图 4 所示, 对照组小鼠神经元形态正常, 细胞核圆润, 核膜清晰, 细胞核内染色质丰富, 核仁明显, 细胞器结构完整; 模型组小鼠细胞损伤程度

高于对照组, 细胞核形态不规则, 凹陷, 细胞器明显肿胀; 利拉鲁肽组细胞损伤程度介于两者之间, 说明利拉鲁肽对 *db/db* 小鼠海马神经元损伤有一定的改善修复作用。

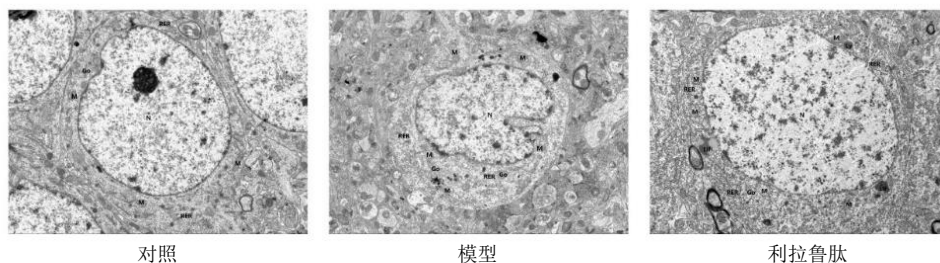


图 4 电镜下各组小鼠海马神经元形态比较 ($\times 3000$)

Fig. 4 Comparison of hippocampal neuron morphology in each group of mice under electron microscopy ($\times 3000$)

3.5 利拉鲁肽对小鼠脑组织炎症因子的影响

模型组小鼠脑组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量较对照组升高 ($P < 0.01$), IL-10 含量较对照组降低

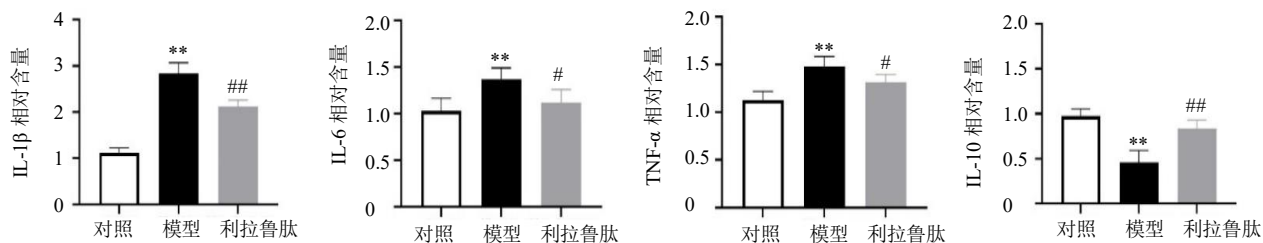
($P < 0.01$)。利拉鲁肽组小鼠脑组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量降低 ($P < 0.05$ 、0.01), IL-10 含量升高 ($P < 0.01$)。提示利拉鲁肽能够降低 *db/db* 小鼠脑组

织炎症水平, 见图 5。

3.6 利拉鲁肽对小鼠脑组织 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平比较

与对照组相比, 模型组小鼠脑组织 p-PI3K/PI3K、

p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平均降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 利拉鲁肽组小鼠脑组织 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见图 6。

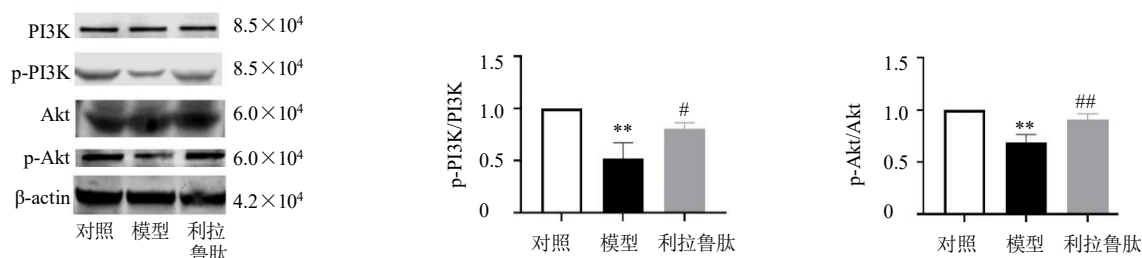


与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 5 利拉鲁肽对小鼠脑组织炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 5 Effect of liraglutide on inflammatory factors in mouse brain tissue ($\bar{x} \pm s, n=8$)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 6 利拉鲁肽对小鼠脑组织 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 6 Comparison on relative expression levels of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt proteins in mouse brain tissue by liraglutide ($\bar{x} \pm s, n=8$)

4 讨论

db/db 小鼠因瘦素受体点突变导致瘦素受体信号通路障碍, 故逐渐出现高血糖、肥胖、胰岛素抵抗等症状, 被认为是自发性 2 型糖尿病动物模型^[17]。GLP-1 通过与胰岛特异性受体结合发挥生物学效应从而控制血糖。但是, 体内天然的 GLP-1 很容易被二肽基肽酶-4 迅速降解, 因此临床上常用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病。本研究中, 利拉鲁肽降低 *db/db* 小鼠空腹血糖、TG、体质量的同时, 还能降低 TyG 水平及 ITT 中 AUC, 表明利拉鲁肽不仅改善 *db/db* 小鼠糖脂代谢, 还能改善 *db/db* 小鼠系统性胰岛素抵抗。

研究表明, GLP-1 除了影响代谢外, 还作为一种神经因子, 对脑梗死^[18]、阿尔茨海默病^[19]等多种中枢神经系统疾病有保护作用, 利拉鲁肽也被证实

能够穿透血脑屏障^[13]。*db/db* 小鼠 12 周龄时即有认知功能下降表现^[20], 本研究在药物干预 8 周后进行 Morris 水迷宫行为学评价。研究发现, 较模型组而言, 利拉鲁肽组小鼠在隐蔽平台试验后期, 平均逃避潜伏期缩短, 穿越平台次数增多, 提示利拉鲁肽能够改善 *db/db* 小鼠认知功能。电镜下观察到利拉鲁肽对海马神经元形态的改善与行为学结果一致, 表明利拉鲁肽对 2 型糖尿病认知功能障碍也有一定的保护作用。

大脑胰岛素抵抗是指脑组织对胰岛素作用敏感性降低, 机制与胰岛素信号通路的下调有关^[21]。PI3K-Akt 通路是经典的胰岛素信号通路, 不仅参与糖脂代谢, 改善胰岛素抵抗^[22], 还能调节神经元存活、分化、轴突生长并保护神经再生^[23]。研究表明, 2 型糖尿病大鼠认知功能减低伴随着海马 PI3K/Akt

通路的下调,而激活 PI3K/Akt 通路有利于改善认知功能^[24]。GLP-1 受体激动剂有助于激活 PI3K/Akt 信号通路,保护神经元,改善认知功能^[25]。本研究证实,与对照组相比,模型组小鼠脑组织 PI3K/Akt 通路下调,而利拉鲁肽能够激活 db/db 小鼠脑组织 PI3K/Akt 通路。

除了大脑胰岛素抵抗,慢性炎症也是认知功能障碍的原因之一。阿尔茨海默病和帕金森病是最常见的慢性神经退行性疾病,这两种疾病都伴随着大脑胰岛素抵抗和慢性炎症反应^[26]。胰岛素抵抗与慢性炎症之间又互为因果,相互作用。一方面胰岛素抵抗加重炎症反应^[27],另一方面炎症介质如 IL-1 β 、TNF α 及 IL-6 的转录,不仅直接干扰胰岛素信号通路,还通过激活 JNK 加重大脑的胰岛素抵抗^[28]。同样在糖尿病小鼠动物模型中大脑中的代谢失调也可直接诱发神经炎症,释放多种炎症因子,损害脑血管和海马神经元,最终导致认知功能障碍^[29]。本研究发现,模型组小鼠脑组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 相对含量较对照组升高,IL-10 相对含量较对照组降低,提示 2 型糖尿病认知功能障碍可能与脑组织炎症反应有关。而利拉鲁肽能够降低 db/db 小鼠脑组织脑组织 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 相对含量,升高 IL-10 相对含量,提示利拉鲁肽能够改善 db/db 小鼠脑组织炎症水平。

综上所述,GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽改善 2 型糖尿病小鼠动物模型认知功能的机制可能通过激活脑组织 PI3K/Akt 信号通路,与改善中枢胰岛素抵抗,抑制中枢炎症反应有关,而外周代谢水平的改善协同改善认知功能障碍。本研究为增加利拉鲁肽改善 2 型糖尿病认知功能障碍这一适应症的应用提供了一定的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pelle M C, Zaffina I, Giofrè F, et al. Potential role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of cognitive decline and dementia in diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11301.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(4): 277-283.
- [3] Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6144.
- [4] Zhang Y Y, Wang L, Guo H, et al. Levetiracetam attenuates diabetes-associated cognitive impairment and microglia polarization by suppressing neuroinflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1145819.
- [5] Zhao X, Bie L Y, Pang D R, et al. The role of autophagy in the treatment of type II diabetes and its complications: A review [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1228045.
- [6] Tian Y, Jing G C, Ma M, et al. Microglial activation and polarization in type 2 diabetes-related cognitive impairment: A focused review of pathogenesis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 165: 105848.
- [7] Cheng D H, Yang S, Zhao X, et al. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in diabetes-related neurodegenerative diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 665-684.
- [8] Edison P, Femminella G D, Ritchie C, et al. Liraglutide in mild to moderate Alzheimer's disease: A phase 2b clinical trial [J]. *Nat Med*, 2026, 32(1): 353-361.
- [9] Carranza-Naval M J, Del Marco A, Hierro-Bujalance C, et al. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 741923.
- [10] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [11] Li J D, Wang T Q, Liu P P, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/Akt-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 3898-3918.
- [12] Tang W K, Liu H X, Li X, et al. Influence and treatment of insulin receptor substrate/PI3K/Akt-mediated insulin resistance in diabetes mellitus (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(2): 13773.
- [13] Urkon M, Ferencz E, Szász J A, et al. Antidiabetic GLP-1 receptor agonists have neuroprotective properties in experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(5): 614.
- [14] 赵媛. 利拉鲁肽通过调节 Wnt 信号改善 1 型糖尿病小鼠大脑和肝脏凋亡 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [15] Gupta S, Moreno A J, Wang D, et al. KL1 domain of longevity factor Klotho mimics the metabolome of cognitive stimulation and enhances cognition in young and aging mice [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(19): 4016-4025.
- [16] Benedé-Ubieto R, Estévez-Vázquez O, Ramadori P, et al. Guidelines and considerations for metabolic tolerance tests

- in mice [J]. *Diabetes, Metab Syndr Obe*, 2020, 13: 439-450.
- [17] Pandey S, Dvorakova M C. Future perspective of diabetic animal models [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(1): 25-38.
- [18] Anderson J E, Butler J, Alexandrov A V. Reducing ischemic stroke in diabetes: The role of GLP-1 RAs [J]. *J Fam Pract*, 2023, 72(6 Suppl): S55-S60.
- [19] Nowell J, Blunt E, Gupta D, *et al.* Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 89: 101979.
- [20] 左旺盛, 张钰, 张玲, 等. 丁苯酞通过调节海马突触相关蛋白表达和线粒体结构改善 *db/db* 小鼠认知功能障碍 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 27-32.
- [21] 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.
- [22] Herman R, Kravos N A, Jensterle M, *et al.* Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1264.
- [23] Aghaei-Zarch S M. Crosstalk between MiRNAs/lncRNAs and PI3K/Akt signaling pathway in diabetes mellitus: Mechanistic and therapeutic perspectives [J]. *Noncoding RNA Res*, 2024, 9(2): 486-507.
- [24] Moghazy H M, Abdelhaliem N G, Mohammed S A, *et al.* Liraglutide versus pramlintide in protecting against cognitive function impairment through affecting PI3K/Akt/GSK-3 β /TTBK1 pathway and decreasing Tau hyperphosphorylation in high-fat diet- streptozocin rat model [J]. *Pflugers Arch*, 2024, 476(5): 779-795.
- [25] Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 970925.
- [26] Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide hormones and novel receptor agonists protect synapses in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2022, 14: 955258.
- [27] Dos Santos J P M, de Maio M C, Lemes M A, *et al.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and organokines: What is now and what will be in the future [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 498.
- [28] Milstein J L, Ferris H A. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ [J]. *Mol Metab*, 2021, 52: 101234.
- [29] Yang Y, Chen L F, Zhang Y J, *et al.* Research on the effects of GLP-1 receptor agonists in treating cognitive dysfunction and gait disorders in elderly patients with diabetes [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1607443.

【责任编辑 金玉洁】