

· 综述 ·

胰岛素信号通路与帕金森病发病机制的研究进展

王子豪 夏欢 马伊萱 张展 杨新玲

830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第二附属医院神经内科

通信作者: 杨新玲, Email: yangxinling2014@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.07.009

【摘要】 帕金森病(PD)是一种以震颤、僵直、运动迟缓及平衡障碍等症状为主的慢性神经退行性疾病,其中胰岛素信号通路在PD中的重要性日益受到关注。PD患者常伴有胰岛素抵抗,这一现象与PD的病理过程及症状恶化密切相关。抗糖尿病药物因其对胰岛素敏感性的调节作用,展现出治疗PD的潜在神经保护作用。本文通过介绍胰岛素信号通路在PD中的作用机制,旨在评估抗糖尿病药物在PD治疗中的应用前景。

【关键词】 帕金森病; 胰岛素抵抗; 抗糖尿病药物; 临床试验; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(82371258); 新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(2023B03003); 新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划项目(2022TSYCLJ0066)

Advances in insulin signaling pathway and the pathogenesis of Parkinson disease Wang Zihao, Xia Huan, Ma Yixuan, Zhang Zhan, Yang Xinling

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China
Corresponding author: Yang Xinling, Email: yangxinling2014@163.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder characterized by symptoms such as tremor, rigidity, bradykinesia, and balance impairment, in which the importance of the insulin signaling pathway in PD has received increasing attention. Patients with PD often have insulin resistance, which is closely related to the pathologic process of PD and the worsening of its symptoms. Antidiabetic drugs show potential neuroprotective effects in the treatment of PD due to their modulatory effects on insulin sensitivity. This paper describes the mechanism of insulin signaling pathway in PD, aiming to assess the prospect of antidiabetic drugs for PD.

【Key words】 Parkinson disease; Insulin resistance; Hypoglycemic agents; Clinical trial; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82371258); Xinjiang Uygur Autonomous Region Key Research and Development Planning Project (2023B03003); "Tianshan Talents" Training Planning Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022TSYCLJ0066)

PD是一种以震颤、僵直、运动迟缓及平衡障碍为主要临床特点的慢性神经退行性疾病^[1],临床表现多样且病情进展缓慢,目前其病因尚未确定,治疗主要侧重于缓解症状^[2]。随着疾病研究的不断深入,胰岛素信号通路在多种疾病中的作用受到关注。与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者类似,PD患者也存在胰岛素抵抗。抗糖尿病药物因其对胰岛素敏感性的调节作用受到关注,这些药物可能有助于预防和改善神经退行性疾病。抗糖尿病药物通过胰岛素抵抗及改善胰岛素信号通路障碍,在治疗改善PD运动障碍方面展现出潜力^[3]。这种作用不仅源于药物对胰岛素信号通路的直接调节,还可能涉及多种与PD相关的代谢和分子机制。本文

基于现有的流行病学证据、分子机制研究和临床试验研究,系统评估了胰岛素信号通路在PD治疗中的调节作用,探讨了抗糖尿病药物的临床应用前景,评估了抗糖尿病药物在PD中的潜在治疗价值,以期提升PD患者的预后及生活质量。

一、T2DM与PD的流行病学联系

一项整合了1 761 632名参与者的荟萃分析中,共包含7项大型队列研究数据,结果显示,糖尿病患者罹患PD的风险较非糖尿病人群高出38%^[4],这一发现为这两种表面上无关疾病之间的潜在联系提供了重要证据。T2DM对PD的疾病进展及症状严重程度影响也开始受到关注。Kawabe等^[5]的研究发现,PD患者易出现严重的运动障碍,且日常生活

能力受到显著影响。患有T2DM的PD患者在注意力、工作记忆和执行功能方面的缺陷显著高于无糖尿病的PD患者^[6]。PD和T2DM都是随年龄增加而风险增加的疾病,此外,两者之间似乎还共享了一些相似的代谢紊乱路径^[7],这不仅加深了对这两种疾病关联性的理解,还潜在证明T2DM可能是PD的一个风险因素^[8],表明糖尿病患者可能面临更高的PD发病风险和更快的疾病进展。胰岛素抵抗与PD的发展密切相关,可能会加剧PD的运动及非运动症状^[9]。胰岛素在调节外周代谢和支持中枢神经系统的认知功能方面发挥作用,通过PI3K/Akt信号通路促进神经元存活并增强突触可塑性^[10],其还在大脑各区域调整葡萄糖吸收,确保神经元能量供应。情绪障碍如抑郁和焦虑在PD患者中较为常见^[11],胰岛素通过调节诸如多巴胺、5-HT和谷氨酸等神经递质的释放和再提取影响情绪状态。此外,胰岛素在调节昼夜节律和睡眠-觉醒周期中也具有重要作用^[12]。

二、胰岛素信号传导与神经退行性有关的机制

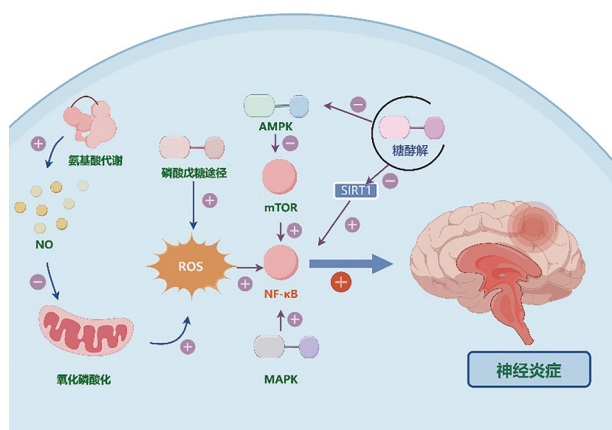
胰岛素被视为一种外周分泌激素,通过促进肌肉和脂肪组织的葡萄糖摄取、抑制肝脏葡萄糖及脂肪组织脂肪酸的产生调节葡萄糖平衡^[13-14]。胰岛素已被确认在大脑中发挥关键调节作用^[15]。大脑中胰岛素的来源尚有争议,多数研究认为其主要来源于胰岛B细胞,通过脑脊液传送至大脑,或者直接通过极后区扩散^[16]。胰岛素及其密切相关的胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)也由大脑皮层、海马及嗅球的锥体神经元产生^[17-19]。与周围组织不同,在中枢神经系统中,胰岛素并不直接影响神经细胞内葡萄糖摄取,而是通过其下游效应子促进细胞存活。胰岛素结合到其受体上触发酪氨酸激酶活性,导致胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)在酪氨酸残基上磷酸化,进而激活次级信使途径的下游效应子。IRS在丝氨酸残基上的磷酸化导致其与胰岛素受体解离,并通过蛋白酶体促进其降解,从而抑制下游胰岛素信号,证实了维持IRS稳定性是胰岛素信号通路中的关键环节,并可以决定胰岛素作用程度^[20-22]。其下游途径激活可以简化为2个分支,即Raf-1/MEK-MAPK/ERK和PI3K/AKT途径,调节包括糖原合酶激酶-3B(glycogen synthase kinase-3 Beta, GSK-3B)、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、半胱氨酸蛋白酶-9(caspase-9)和叉头框蛋白O(forkhead box O, FoxO)等在内的多个下游效应子^[23]。这些效应子调节功能在PD中通常已被损害,包括凋亡、自噬、炎症、神经细胞代谢、蛋白质合成及突触可塑性^[24-27]。年

龄是PD的最大风险因素,研究表明大脑中胰岛素受体的mRNA水平随年龄下降,特别是在下丘脑、皮层和海马体等区域^[28]。

三、糖代谢重编程与神经炎症

在细胞遭受应激或病理状态时,为适应变化而调整糖代谢途径的现象被称为糖代谢重编程^[29]。与通过氧化磷酸化获取能量的正常细胞不同,重编程后的细胞更偏向于厌氧糖酵解方式。大脑极依赖葡萄糖作为主要能量物质,特别在静息状态下,大脑成为血糖的最大消耗者^[30]。胶质细胞及神经元通过乳酸穿梭在活动过程中为神经元提供能量的机制是一个重要发现。目前研究表明,神经元能够自行摄取和代谢葡萄糖以获取能量。在多种病理状态下,包括神经退行性疾病中,从神经胶质细胞到神经元的乳酸转运对于维持能量平衡依然至关重要。利用同位素标记技术揭示了小胶质细胞三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环受损的2个关键位点^[31],第1个损伤点受到I型干扰素(interferon, IFN)信号及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性增加的双重影响,积累的柠檬酸转化为丁二酸,并通过改变特定基因表达水平促进炎症因子的产生。琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性受到丁二酸的抑制,从而形成第2个损伤点,在这一环节,累积的琥珀酸能够诱发线粒体内逆向电子传输,产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)的直接或间接激活,促进细胞增强糖酵解作用以获取能量^[32]。活化的小胶质细胞依赖于氧化磷酸化和糖酵解代谢提供能量,并伴随戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP)的激活^[33]。PPP路径产生的还原型辅酶II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)用于ROS的合成,后者调节核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号通路,并可能激发促炎细胞因子的释放^[34]。一氧化氮(nitric oxide, NO)在还原型辅酶I(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的辅助下由诱导型NOS产生,通过其调节线粒体的活性对电子传递链造成不可逆转的抑制^[35]。NO和HIF-1 α 能够共同抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH),从而间接抑制TCA循环,使细胞更依赖糖酵解途径以获得能量。糖酵解途径增强不仅为小胶质细胞活化提供能量,还生成乳酸等代谢产物调节神经炎症程度。乳酸积累进一步加剧小胶质细胞的活化,形成炎症反馈循环,推动PD进展。小胶质细胞还通过增强戊糖磷酸途径活性产生更多

NADPH, 促进炎性细胞因子生成。糖代谢重编程与小胶质细胞的M1/M2极化密切相关^[36]。M1型小胶质细胞增多, 伴随糖酵解增加; M2型减少, 更依赖氧化磷酸化。糖代谢失衡使小胶质细胞向M1型转变, 增强炎症性反应。图1展示了小胶质细胞中一系列相互作用的分子机制, 包括糖酵解的激活、氧化磷酸化的抑制、ROS、NO及NF- κ B信号通路的激活, 通过持续释放促炎因子, 共同加剧神经炎症并损伤神经元, 最终引发PD。



注: NO 一氧化氮; ROS 活性氧; AMPK 腺苷活化蛋白激酶; mTOR 雷帕霉素靶蛋白; NF- κ B 核因子 κ B; MAPK 丝裂原活化蛋白激酶; SIRT1 沉默信息调节因子2相关酶1

图1 糖代谢重编程与神经炎症的相互作用

四、抗糖尿病药物在PD神经保护中的潜力与进展

临床试验表明, 已获批的糖尿病治疗化合物在改善PD运动症状及预防神经退行性疾病方面展现出良好潜力^[37]。这类化合物正在AD和PD患者中进行更多的二期和三期临床试验, 以评估其在这些神经退行性疾病中的潜在疗效。

1. 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂: GLP-1受体激动剂包括艾塞那肽。62例PD患者参与了艾塞那肽的治疗, 该治疗显著改善了PD患者的运动评分, 且这种改善在治疗结束后依然维持^[38]。GLP-1在PD中的神经保护作用通过调节PI3K-AKT信号通路实现^[39], 该通路的若干下游靶点包括FoxO、mTOR和NF- κ B。GLP-1受体结合后, 通过激活Akt这一过程能够抑制GSK-3B, 减少包括 α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)在内的多种有毒蛋白的沉积。GLP-1受体激活后, 环腺苷单磷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)上调对PD病理产生积极作用^[40]。cAMP能

够激发多条下游通路, 降低炎症和氧化应激响应, 减轻细胞凋亡。

2. 格列酮类: 格列酮类药物是一类噻唑烷二酮合成配体, 能够提高胰岛素敏感性, 降低胰岛素抵抗及控制高血糖, 被广泛应用于T2DM治疗^[41]。格列酮类药物还作为过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 激动剂发挥作用。PPAR- γ 是核受体家族成员, 在调控碳水化合物及脂质代谢中起作用^[42]。PPAR- γ 的分布具有区域特异性, 在多种脑神经细胞类型中富集表达。目前研究表明, PPAR- γ 激动剂在PD模型中具有神经保护作用, 可抵御神经炎症并减缓多巴胺能神经元死亡进程^[43]。

3. 二甲双胍: 二甲双胍被认为是目前治疗T2DM的首选药物之一, 主要通过提高胰岛素敏感性发挥作用, 包括促进骨骼肌对葡萄糖的吸收能力以及减少肝脏对葡萄糖内源性生成^[44]。研究表明, 在T2DM患者中, PD发病风险相对较高; 对于坚持使用二甲双胍的患者, 这一风险明显降低^[45]。研究表明, 与其他降糖治疗相比, 接受二甲双胍治疗的T2DM患者发生PD的风险低于其他T2DM患者^[46]。

五、胰岛素抵抗与PD

胰岛素抵抗可能对PD产生不良影响, 促进疾病进展并加重症状。研究显示, 60%的非糖尿病PD患者可能存在胰岛素抵抗, 其标准定义采用胰岛素抵抗评估模型(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 值 ≥ 2.0 和(或)糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1c)水平 $\geq 5.7\%$ ^[47]。此外, 胰岛素抵抗增加与PD患者非运动症状的严重程度相关。在1-甲基-4-苯基吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD模型中, 胰岛素能够有效降低神经细胞的死亡^[48]。脑部胰岛素抵抗可能通过降低胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)表达影响PD病理特征^[49]。已有研究表明, IDE能够在体外抑制 α -syn形成, 保护多巴胺能神经元免受损害^[50]。因此, 针对中枢胰岛素通路的靶向治疗可能缓解PD认知障碍和运动功能障碍, 需要进一步的临床试验以验证治疗的有效性及其安全性, 为PD患者带来更具针对性和多重效应的治疗方案。

六、总结与展望

综上所述, 糖尿病与PD之间存在显著的流行病学关联, 而胰岛素抵抗这一共同的病理生理特征也被认为在PD的发展中起着重要作用。PD病因尚

未完全阐明,越来越多的证据表明,抗糖尿病药物通过改善胰岛素敏感性和糖代谢对PD具有潜在治疗效果。抗糖尿病药物的神经保护作用在体外和动物研究中已获证实,并在PD临床试验中显示出良好的应用前景,这些发现不仅为PD患者提供了新的治疗方向,也提示需进一步探索和系统评价这些药物的作用机制及治疗效果。未来研究将致力于更深入地了解抗糖尿病药物在PD治疗中的影响以及如何将这些药物纳入PD综合治疗策略,为患者提供更广泛的治疗选择和更高的生活质量。期待着这些研究成果能为PD的治疗带来根本性的改变,并扩展到其他神经退行性疾病的治疗中。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章选题、文献收集、论文撰写为王子豪,文献整理分析为夏欢、马伊萱、张展,文章修订及审校为杨新玲

参 考 文 献

- [1] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
- [2] Ye H, Robak LA, Yu M, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 95-121. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
- [3] Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106550. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106550.
- [4] Yue X, Li H, Yan H, et al. Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: an updated Meta-analysis of population-based cohort studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3549. DOI: 10.1097/MD.0000000000003549.
- [5] Kawabe K, Ikeda K, Iwasaki Y. Clinical features of Parkinson disease when onset of diabetes came first: a case-control study[J]. *Neurology*, 2012, 79(17): 1835; author reply 1835. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182742ed8.
- [6] Cullinane PW, de Pablo Fernandez E, König A, et al. Type 2 diabetes and Parkinson's disease: a focused review of current concepts[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(2): 162-177. DOI: 10.1002/mds.29298.
- [7] Sabari SS, Balasubramani K, Iyer M, et al. Type 2 diabetes (T2DM) and Parkinson's disease (PD): a mechanistic approach[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4547-4573. DOI: 10.1007/s12035-023-03359-y.
- [8] 杨木, 刘艺鸣. 帕金森病与糖尿病相关性的研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2024, 37(2): 130-135. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2024.02.018.
Yang M, Liu YM. Research progress on the relationship between Parkinson's disease and diabetes[J]. *J Clin Neurol*, 2024, 37(2): 130-135.
- [9] Sharma T, Kaur D, Grewal AK, et al. Therapies modulating insulin resistance in Parkinson's disease: a cross talk[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 749: 135754. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135754.
- [10] Agrawal R, Reno CM, Sharma S, et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(1): E156-E163. DOI: 10.1152/ajpendo.00642.2020.
- [11] 李华杰, 吴坚, 朱林凤, 等. 首次确诊帕金森病患者情绪和认知功能障碍的关系[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13(5): 496-498. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2013.05.018.
Li HJ, Wu J, Zhu LF, et al. The relationship of emotion and cognitive impairment in the first-time diagnosed Parkinson disease[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2013, 13(5): 496-498.
- [12] Ding G, Li X, Hou X, et al. REV-ERB in GABAergic neurons controls diurnal hepatic insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2021, 592(7856): 763-767. DOI: 10.1038/s41586-021-03358-w.
- [13] Rahman MS, Hossain KS, Das S, et al. Role of insulin in health and disease: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6403. DOI: 10.3390/ijms22126403.
- [14] Wilson LM, Castle JR. Recent advances in insulin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(12): 929-936. DOI: 10.1089/dia.2020.0065.
- [15] 李晓峰, 陈忠云, 杨旭, 等. 胰岛素在中枢神经系统内的信号转导通路的研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(24): 8213-8215. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.048.
- [16] Chen W, Cai W, Hoover B, et al. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases[J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(5): 384-400. DOI: 10.1016/j.tins.2022.03.001.
- [17] Agrawal R, Reno CM, Sharma S, et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(1): E156-E163. DOI: 10.1152/ajpendo.00642.2020.
- [18] 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.
- [19] Milstein JL, Ferris HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ[J]. *Mol Metab*, 2021, 52: 101234. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101234.
- [20] Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling[J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(2 Pt 1): C319-C334. DOI: 10.1152/ajpcell.1994.266.2.C319.
- [21] Johnston AM, Pirola L, Van Obberghen E. Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling[J]. *FEBS Lett*, 2003, 546(1): 32-36. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00438-1.
- [22] Keller SR, Lamphere L, Lavan BE, et al. Insulin and IGF-I signaling through the insulin receptor substrate 1 [J]. *Mol Reprod Dev*, 1993, 35(4): 346-352. DOI: 10.1002/mrd.1080350405.
- [23] Victorino DB, Nejm M, Guimarães-Marques M, et al. Repurposing GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease: current evidence and future opportunities[J]. *Pharmaceut Med*, 2021, 35(1): 11-19. DOI: 10.1007/s40290-020-00374-5.
- [24] Santo EE, Paik J. FOXO in neural cells and diseases of the nervous system[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2018, 127: 105-118. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2017.10.002.

- [25] Golpich M, Amini E, Hemmati F, et al. Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) signaling: implications for Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 16-26. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.03.010.
- [26] Lan AP, Chen J, Zhao Y, et al. mTOR signaling in Parkinson's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(1): 1-10. DOI: 10.1007/s12017-016-8417-7.
- [27] Rai SN, Dilnashin H, Birla H, et al. The role of PI3K/Akt and ERK in neurodegenerative disorders[J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3): 775-795. DOI: 10.1007/s12640-019-0003-y.
- [28] Tessari P. Role of insulin in age-related changes in macronutrient metabolism[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54 Suppl 3: S126-S130. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601034.
- [29] Madonna R, Görbe A, Ferdinandy P, et al. Glucose metabolism, hyperosmotic stress, and reprogramming of somatic cells[J]. *Mol Biotechnol*, 2013, 55(2): 169-178. DOI: 10.1007/s12033-013-9668-2.
- [30] Cacciatore M, Grasso EA, Tripodi R, et al. Impact of glucose metabolism on the developing brain[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1047545. DOI: 10.3389/fendo.2022.1047545.
- [31] Jha AK, Huang SC, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-430. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.005.
- [32] Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation: a review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10701. DOI: 10.3390/ijms221910701.
- [33] Zhang S, Lachance BB, Mattson MP, et al. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 204: 102089. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102089.
- [34] Dodson M, Darley-Usmar V, Zhang J. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 207-221. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014.
- [35] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(1): 44-84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- [36] 朱睿放, 张宇, 卢应梅. 小胶质细胞及其介导的神经炎症在帕金森病中的作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(4): 569-576. DOI: 10.7655/NYDXBNS20230418. Zhu RF, Zhang Y, Lu YM. The role of microglia and microglia-mediated neuroinflammation in the pathogenesis Parkinson's disease[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(4): 569-576.
- [37] 冯艳, 袁丽品, 祁亚伟. 抗糖尿病药物和2型糖尿病患者帕金森病发病的相关性研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2022, 35(6): 427-430. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2022.06.007. Feng Y, Yuan LP, Qi YW. Correlation between antidiabetic drugs and Parkinson's disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Neurol*, 2022, 35(6): 427-430.
- [38] Athauda D, Maclagan K, Skene SS, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1664-1675. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
- [39] Zheng M, Wang P. Role of insulin receptor substance-1 modulating PI3K/Akt insulin signaling pathway in Alzheimer's disease[J]. *3 Biotech*, 2021, 11(4): 179. DOI: 10.1007/s13205-021-02738-3.
- [40] Mazzieri A, Basta G, Calafiore R, et al. GLP-1 RAs and SGLT2i: two antidiabetic agents associated with immune and inflammation modulatory properties through the common AMPK pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1163288. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1163288.
- [41] 胡瑞萍, 尚利峰, 王和静, 等. 基于PPAR γ 对糖转运及代谢的影响探讨罗格列酮对糖尿病小鼠胰腺癌模型的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(7): 1325-1334. DOI: 10.12360/CPB202401066. Hu RP, Shang LF, Wang HJ, et al. Mechanism of effect of rosiglitazone on pancreatic cancer in diabetic mice based on impact of PPAR γ on glucose transport and metabolism[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2024, 40(7): 1325-1334.
- [42] Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 72 Pt A: 92-103. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.09.001.
- [43] Cai W, Yang T, Liu H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): a master gatekeeper in CNS injury and repair[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 27-58. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.002.
- [44] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 569-589. DOI: 10.1038/s41574-019-0242-2.
- [45] Birajdar SV, Mazahir F, Alam MI, et al. Repurposing and clinical attributes of antidiabetic drugs for the treatment of neurodegenerative disorders[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 961: 176117. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176117.
- [46] Huang KH, Chang YL, Gau SY, et al. Dose-response association of metformin with Parkinson's disease odds in type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 946. DOI: 10.3390/pharmaceutics14050946.
- [47] Hogg E, Athreya K, Basile C, et al. High prevalence of undiagnosed insulin resistance in non-diabetic subjects with Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(2): 259-265. DOI: 10.3233/JPD-181305.
- [48] Barilar JO, Knezovic A, Perhoc AB, et al. Shared cerebral metabolic pathology in non-transgenic animal models of Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(2): 231-250. DOI: 10.1007/s00702-020-02152-8.
- [49] Sousa L, Guarda M, Meneses MJ, et al. Insulin-degrading enzyme: an ally against metabolic and neurodegenerative diseases[J]. *J Pathol*, 2021, 255(4): 346-361. DOI: 10.1002/path.5777.
- [50] Sharma SK, Chorell E, Steneberg P, et al. Insulin-degrading enzyme prevents α -synuclein fibril formation in a nonproteolytic manner[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12531. DOI: 10.1038/srep12531.

(收稿日期: 2024-06-28)

(本文编辑: 王影)