



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.017

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.017

· 临床研究 ·

利拉鲁肽影响海马组织核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路和铁死亡活性改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的机制研究

鲍丹丹 曹君冬 虞冬晴 朱金 李国莲

【摘要】 目的 探讨利拉鲁肽影响海马组织核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)信号通路和铁死亡活性改善阿尔茨海默病(AD)大鼠认知障碍的机制。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、利拉鲁肽组和利拉鲁肽 + erastin 组,每组各 10 只。侧脑室注射腺链佐菌素(STZ)构建 AD 模型;利拉鲁肽组在 AD 造模同时每日腹腔注射利拉鲁肽(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)连续 28 d;利拉鲁肽 + erastin 组在 AD 造模同时侧脑室注射 erastin(2.5 nmol/g),然后腹腔注射利拉鲁肽(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)连续 28 d。采用 Morris 水迷宫检测大鼠认知功能,采用 ELISA 法检测大鼠海马组织 A β 42 和谷胱甘肽(GSH)水平,采用 Western blot 检测磷酸化 Tau 蛋白、Nrf2、GPX4 蛋白表达水平。**结果** 对照组、利拉鲁肽组、利拉鲁肽 + erastin 组及模型组大鼠第 3 d、4 d 和 5 d 逃逸潜伏期时间均依次延长,穿越平台次数依次减少($P < 0.05$)。对照组、利拉鲁肽组、利拉鲁肽 + erastin 组及模型组大鼠海马组织 A β 42 水平和 Nrf2、GPX4、磷酸化 Tau 蛋白表达水平均依次升高;对照组、利拉鲁肽 + erastin 组、利拉鲁肽组及模型组大鼠海马组织 GSH 水平依次降低($P < 0.05$)。**结论** 利拉鲁肽可能通过影响海马组织 Nrf2/GPX4 信号通路和铁死亡活性,参与 AD 大鼠认知障碍的改善。

【关键词】 利拉鲁肽; 阿尔茨海默病; 认知障碍; 核因子 E2 相关因子 2; 谷胱甘肽过氧化物酶 4; 铁死亡

[中图分类号] R592;R363.1

[文献标识码] A

作者单位:241000 江苏无锡,中国人民解放军联勤保障部队第九零四医院神经内科

通讯作者:曹君冬,E-mail:316350929@qq.com

- [4] Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Chest*, 2005, 128 (5): 3372-3376.
- [5] 王增智, 韩康宇, 李杰, 等. 简化肺栓塞严重指数对急性肺血栓栓塞症合并心房颤动患者院内不良事件的预测价值[J]. *中国医药*, 2023, 18(6): 834-839.
- [6] Miniati M. Pulmonary Infarction; An Often Unrecognized Clinical Entity [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(8): 865-869.
- [7] Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary embolism [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18028.
- [8] Hampton AO, Castleman B. Correlation of postmortem chest teleroentgenograms with autopsy findings with special reference to pulmonary embolism and infarction [J]. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 1940, 43: 305-326.
- [9] He H, Stein MW, Zalta B, et al. Pulmonary infarction; spectrum of findings on multidetector helical CT [J]. *J Thorac Imaging*, 2006, 21(1): 1-7.
- [10] Revel MP, Triki R, Chatellier G, et al. Is It possible to recognize pulmonary infarction on multisection CT images? [J]. *Radiology*, 2007, 244(3): 875-882.
- [11] Bray T, Mortensen KH, Gopalan D. Multimodality imaging of pulmonary infarction [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(12): 2240-2254.
- [12] Mansella G, Keil C, Nickel C H, et al. Delayed Diagnosis in Pulmonary Embolism: Frequency, Patient Characteristics, and Outcome [J]. *Respiration*, 2020, 99(7): 589-597.
- [13] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study [J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(6): 585-593.
- [14] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism; the Worcester Venous Thromboembolism Study [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(4): 425-430.
- [15] van Maanen R, Trinks-Roerdink EM, Rutten FH, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic delay in pulmonary embolism [J]. *Eur J Gen Pract*, 2022, 28(1): 165-172.
- [16] Smith SB, Geske JB, Morgenthaler TI. Risk factors associated with delayed diagnosis of acute pulmonary embolism [J]. *J Emerg Med*, 2012, 42(1): 1-6.
- [17] Kocijancic I, Vidmar J, Kastelic M. Dynamics of CT visible pleural effusion in patients with pulmonary infarction [J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(3): 245-249.
- [18] Torres P, Mancano AD, Zanetti G, et al. Multimodal indirect imaging signs of pulmonary embolism [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1108): 20190635.
- [19] Ates H, Ates I, Bozkurt B, et al. What is the most reliable marker in the differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia? [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(3): 252-258.
- [20] Kaptein F, Kroft L, Hammerschlag G, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism [J]. *Thromb Res*, 2021, 202: 162-169.
- [21] 薛菲, 周超, 魏丽. 呼吸内科肺血栓栓塞 68 例临床分析 [J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(2): 125-126.
- [22] Aydogdu M, Dogan NO, Sinanoglu NT, et al. Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department; is it still a problem? [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(4): 402-409.

(收稿日期:2023-07-16)

(本文编辑:余晓曼)

To study the mechanism of liraglutide improving cognitive impairment in alzheimer's disease rats by affecting nuclear factor erythroid 2-related factor 2/glutathione peroxidase 4 signaling pathway and ferroptosis activity in hippocampus

Bao Dandan, Cao Jundong, Yu Dongqing, Zhu Jin, Li Guolian.

Department of neurology, the 904 Hospital of the Joint Support Force of People's Liberation Army, Wuxi 241000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of liraglutide improving cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD) rats by affecting nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/glutathione peroxidase 4 (GPX4) signaling pathway and ferroptosis activity in hippocampus. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into control group, model group, liraglutide group and liraglutide + ferroptosis inducer erastin group, with 10 rats in each group. The AD model was established by intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ). The liraglutide group was intraperitoneally injected with liraglutide (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) daily for 28 consecutive days. In the liraglutide + erastin group, intracerebroventricular injection of erastin (2.5 nmol/g) was performed simultaneously, followed by intraperitoneal injection of liraglutide (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) for 28 consecutive days. Morris water maze was used to detect cognitive function, ELISA was used to detect the levels of A β 42 and glutathione (GSH) in the hippocampus, and Western blot was used to detect the expression levels of phosphorylated Tau protein, Nrf2 and GPX4 protein. **Results** The escape latency time of rats in control group, liraglutide group, liraglutide + erastin group and model group was successively prolonged on the 3rd, 4th and 5th day, and the frequency of crossing the platform was successively reduced ($P < 0.05$). The level of A β 42 and the expression levels of Nrf2, GPX4 and phosphorylated Tau protein in the hippocampus of control group, liraglutide group, liraglutide + erastin group and model group were increased in turn, the GSH level in hippocampus of control group, liraglutide + erastin group, liraglutide group and model group was decreased sequentially ($P < 0.05$). **Conclusion** Liraglutide may be involved in the improvement of cognitive impairment in AD rats by affecting Nrf2/GPX4 signaling pathway and ferroptosis activity in hippocampus.

[Key words] Liraglutide; Alzheimer's disease; Cognitive impairment; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Glutathione peroxidase 4; Ferroptosis

阿尔茨海默病 (AD) 是全球最常见的老年痴呆类型。随着我国人口老龄化的加剧, AD 的发病率呈逐年上升趋势^[1]。目前针对 AD 病因的治疗方法仍然有限, 寻找新的治疗药物具有重要的临床价值。利拉鲁肽是一种具有抗肥胖和抗高血糖作用的药物, 属于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂, 主要通过模拟人体内天然激素 GLP-1 作用, 增强胰岛素分泌, 抑制胃肠道蠕动和食欲, 降低血糖^[2-4]。利拉鲁肽不仅具有降糖作用, 还具有神经保护、抗炎、抗氧化等多种生物活性^[5-6]。新近研究发现, 铁死亡是参与 AD 以及认知功能障碍发生的重要机制。铁死亡是一种新型的细胞死亡方式, 不同于传统的坏死和凋亡, 其特点是细胞内铁离子过量积累, 导致大量活性氧自由基产生, 引发脂质过氧化, 最终导致细胞膜破坏和细胞死亡^[7]。随着利拉鲁肽在 AD 临床中的应用增多, 利拉鲁肽通过影响铁死亡活性进而改善患者认知功能的机制有待进一步探讨。本研究探讨了利拉鲁肽通过抑制核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 信号通路介导的铁死亡机制, 为临床提供一定的理论基础。

材料与方法

1. 材料: 8 月龄健康 SD 雄性大鼠 40 只 (平均体质量 220 g) 购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2021-0003]; 动物操作符合伦理学要求, 正常饮食和活动, 饲养环境 (包括温度、湿

度以及光照等) 均适宜, 饲养 1 周后进行下一步实验。利拉鲁肽注射液 (诺和诺德制药有限公司, 批号 HP50407), 脲链佐菌素 (STZ, 北京索莱宝科技有限公司, 批号 601P021), 铁死亡诱导剂 erastin (美国 Sigma 公司, 批号 A41526), β 淀粉样蛋白多肽 42 (A β 42) 和谷胱甘肽 (GSH) ELISA 试剂盒 (江苏碧云天科技有限公司, 批号 12654 和 23598), 磷酸化 Tau、Nrf2 和 GPX4 蛋白抗体 (英国 Abcam 公司, 批号 52897、62347 和 02351)。大鼠脑立体定位仪 (北京六一厂), Morris 水迷宫系统 (成都泰盟有限公司)。

2. 方法

(1) 模型建立与分组: 40 只大鼠随机分为对照组、模型组、利拉鲁肽组和利拉鲁肽 + erastin 组, 每组 10 只。除对照组外, 其他 3 组侧脑室均注射 STZ 复制 AD 模型: 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉 (4 ml/kg) 后, 将鼠固定于脑立体定位仪上, 正中矢状切口并分离骨膜, 坐标参数为前囟后 0.8 mm、矢状缝旁开 1.5 mm、深度 3.6 mm。牙科钻自定位点钻开颅骨并暴露硬脑膜, 微量注射器将 STZ 溶液注入右侧脑室约 10 μl (剂量为 3 mg/kg), 根据脑立体定位仪可精确刺入侧脑室。第 3 d 重复注射 1 次, 对照组同样方法注射等量生理盐水。注射时间 5 min, 留针 5 min。结束后缝合伤口、消毒, 红霉素软膏涂抹伤口, 白炽灯照射至苏醒。术后第 3 d 进行 Morris 水迷宫检测认知功能判断: 以大鼠训练 4 次的平均逃避潜伏期作为对照 (A), 测试同一天内

其余大鼠的平均逃避潜伏期(B),若(B-A)/B > 20%,则 AD 大鼠模型建立成功。利拉鲁肽组在 AD 造模同时每日腹腔注射利拉鲁肽(200 μg/kg)连续 28 d,剂量参考文献[4];利拉鲁肽 + erastin 组在 AD 造模同时同期予侧脑室注射 erastin (2.5 nmol/g),然后连续 28 d 腹腔注射利拉鲁肽(200 μg/kg);对照组和模型组给予等量生理盐水腹腔注射连续 28 d。所有动物实验期间无死亡情况。

(2) Morris 水迷宫实验检测大鼠认知功能:①定位航行实验,固定每天上午 10:00 和下午 3:00 开始,共进行 5 d,每个时段训练 4 次。随机选择 1 个象限,逆时针方向将大鼠从象限边缘中点面向池壁放入水中,记录 60 s 内找到平台的时间(即逃避潜伏期)。②空间探索实验,在第 5 d 训练时撤除平台,任选 1 个人水点将大鼠面向池壁放入水中,摄像系统及电脑路径软件自动记录大鼠 60 s 内穿越目标平台次数。

(3) ELISA 法检测大鼠海马组织中 Aβ42 和 GSH 水平:实验结束后将各组大鼠的海马组织匀浆, -80 °C 冻存集中待测,冰浴融化后转移至新的离心管中, 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min,取上清液 50 μl,根据试剂盒说明书步骤严格进行。

(4) Western blot 检测磷酸化 Tau 蛋白、Nrf2、GPX4 蛋白表达水平:大鼠断头取脑,分离海马组织,冰浴后加入 RIPA 裂解液同时进行匀浆处理,充分提取总蛋白,然后 4 °C、12 000 r/min 离心 30 min,取上清液并测量蛋白浓度和纯度。取 30 μg 样品蛋白,电泳转膜后 5% 脱脂牛奶封闭,然后滴加兔抗鼠一抗(1:2 000) 4 °C 孵育过夜;洗膜后用辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗(稀释浓度为 1:2 000)室温下孵育 2 h;电化学发

光液显色后用 BIO RAD Quantity One 4.5.0 软件检测,结果以目的蛋白与内参蛋白条带的比值表示。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素 ANOVA 分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验,多个时间点逃避潜伏期比较采用重复测量的方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠认知功能比较:对照组、利拉鲁肽组、利拉鲁肽 + erastin 组及模型组大鼠第 3 d、4 d 和 5 d 逃避潜伏期时间均依次延长,穿越平台次数依次减少 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 各组大鼠海马组织 Aβ42、GSH 水平和 Nrf2、GPX4、磷酸化 Tau 蛋白表达水平比较:对照组、利拉鲁肽组、利拉鲁肽 + erastin 组及模型组大鼠海马组织 Aβ42 水平和 Nrf2、GPX4、磷酸化 Tau 蛋白表达水平依次升高;对照组、利拉鲁肽 + erastin 组、利拉鲁肽组及模型组大鼠海马组织 GSH 水平依次降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

讨 论

AD 的主要特征是大脑逐步丧失认知功能,伴有记忆力衰退、思维能力下降等^[8]。大量研究发现利拉鲁肽与 AD 之间存在一定的关联。一项 Meta 分析结果显示,利拉鲁肽组较安慰剂组 AD 患者的认知功能评分显著提高^[9]。利拉鲁肽还能改善 AD 患者的日常生活能力,提高生活质量^[10]。研究证实,利拉鲁肽能够降低 AD 模型脑淀粉样蛋白水平,减轻神经炎症,保护

表 1 各组大鼠认知功能比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	逃避潜伏期(s)				穿越平台次数(次)
	2 d	3 d	4 d	5 d	
对照组	39.8 ± 2.2	20.2 ± 1.3	19.2 ± 1.2	17.7 ± 0.9	4.5 ± 0.3
模型组	45.2 ± 3.3	46.6 ± 3.4 ^a	47.5 ± 3.5 ^a	47.9 ± 3.6 ^a	0.5 ± 0.1 ^a
利拉鲁肽组	40.2 ± 2.3	30.2 ± 2.2 ^{ab}	30.9 ± 2.3 ^{ab}	31.3 ± 2.3 ^{ab}	2.6 ± 0.2 ^{ab}
利拉鲁肽 + erastin 组	45.0 ± 3.1	41.2 ± 2.5 ^{abc}	41.5 ± 2.3 ^{abc}	41.9 ± 2.4 ^{abc}	1.3 ± 0.2 ^{abc}
F 值	0.989	15.659	20.032	25.659	12.635
P 值	0.123	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与利拉鲁肽组比较,^c $P < 0.05$

表 2 各组大鼠海马组织 Aβ42、GSH 水平和 Nrf2、GPX4、磷酸化 Tau 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	Aβ42 (pg/ml)	磷酸化 Tau 蛋白	GSH (mg/ml)	Nrf2	GPX4
对照组	134.56 ± 30.52	0.05 ± 0.01	56.42 ± 9.53	0.11 ± 0.02	0.14 ± 0.03
模型组	689.75 ± 76.54 ^a	0.58 ± 0.09 ^a	23.35 ± 4.26 ^a	0.74 ± 0.09 ^a	0.79 ± 0.11 ^a
利拉鲁肽组	452.63 ± 62.58 ^{ab}	0.35 ± 0.04 ^{ab}	42.15 ± 8.76 ^{ab}	0.38 ± 0.04 ^{ab}	0.46 ± 0.04 ^{ab}
利拉鲁肽 + erastin 组	602.35 ± 72.41 ^{abc}	0.42 ± 0.03 ^{abc}	50.06 ± 9.12 ^{abc}	0.53 ± 0.04 ^{abc}	0.62 ± 0.04 ^{abc}
F 值	125.231	45.659	60.529	50.236	29.689
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与利拉鲁肽组比较,^c $P < 0.05$

神经元免受损伤^[11]。此外,利拉鲁肽还能促进神经再生,改善神经可塑性^[12]。氧化应激也是 AD 发病的重要环节,利拉鲁肽能够减轻氧化应激对神经元的损伤^[13]。因此,利拉鲁肽可以通过多种机制发挥抗 AD 作用。本研究显示,模型组从第 3d 逃逸潜伏期延长,穿越平台次数减少,提示 AD 大鼠认知功能下降;利拉鲁肽组从第 3d 逃逸潜伏期缩短,穿越平台次数增多,提示利拉鲁肽治疗 AD 可改善认知功能;与利拉鲁肽组比较,利拉鲁肽 + erastin 组逃逸潜伏期缩短,穿越平台次数增多,提示铁死亡诱导剂 erastin 应用可降低利拉鲁肽对 AD 大鼠认知改善的效果。本研究与前期研究相比,创新点是揭示了利拉鲁肽可能通过影响铁死亡通路活性,继而改善 AD 认知功能。铁死亡在 AD、帕金森病等发病中扮演重要角色^[14]。大脑神经元对氧化应激极为敏感,过量的氧自由基可导致神经细胞大规模死亡,引发一系列神经系统损害,如记忆力下降、认知功能障碍等^[15]。铁离子异常积累还会破坏神经调节物质的平衡,进一步加剧神经系统的病理变化^[16]。本研究显示,模型组大鼠海马组织 A β 42 水平和磷酸化 Tau 蛋白表达增加;海马组织 A β 42 和磷酸化 Tau 蛋白增加是 AD 发生和严重程度的重要标志物^[17-18]。经利拉鲁肽治疗后 A β 42 水平和磷酸化 Tau 蛋白表达减少,是其认知功能改善的重要机制。但是,erastin 可以部分程度上逆转利拉鲁肽对 AD 大鼠海马组织 A β 42 和磷酸化 Tau 蛋白的表达水平,侧面证实铁死亡在 AD 发病以及认知障碍中的重要机制。

本研究进一步发现,模型组海马组织 GSH 水平降低,Nrf2/GPX4 蛋白表达水平增加;提示 Nrf2/GPX4 信号通路介导的铁死亡在 AD 的发生中扮演重要角色^[19-20]。GSH 作为抗氧化系统的重要原材料,其水平降低提示机体氧化系统活性增加。Nrf2 和 GPX4 是反映铁死亡与脂质过氧化的重要指标,其水平升高提示铁死亡与脂质过氧化活性增强。经利拉鲁肽治疗后海马组织 GSH 水平增加,Nrf2/GPX4 蛋白表达水平减少,提示利拉鲁肽可能通过抑制 Nrf2/GPX4 信号通路活性,降低了铁死亡程度,进而改善了 AD 大鼠的认知障碍。但是,erastin 应用可以一定程度上减弱利拉鲁肽的此种效应。与前期研究^[21-22]相比,本研究通过分析与铁死亡密切相关的 Nrf2/GPX4 信号通路活性变化,提示利拉鲁肽在改善铁死亡与认知功能中的重要分子机制。

综上所述,利拉鲁肽可能通过影响海马组织 Nrf2/GPX4 信号通路和铁死亡活性,参与 AD 大鼠认知障碍的改善,也为利拉鲁肽治疗 AD 的临床应用提供了重要理论依据。

参 考 文 献

- [1] 中国老年医学学会精神医学与心理健康分会. 早期阿尔茨海默病诊疗路径的精神科实践指导[J]. 中华精神科杂志, 2024, 57(7): 407-413.
- [2] 周姣姣, 韦玉和, 顾恬, 等. 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液治疗新诊断 2 型糖尿病患者疗效观察[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(1): 148-150.
- [3] 王洪霞, 陈瞳, 张利方, 等. 利拉鲁肽对老年 2 型糖尿病患者左心室重构的影响及其与主要不良心脑血管事件的关系[J]. 中国医药, 2023, 18(7): 1017-1021.
- [4] 庄兰良, 金国玺, 杨青青, 等. 利拉鲁肽对 Kir6.2 基因 E23K 位点突变 β 细胞胰岛素分泌功能的影响[J]. 中华全科医学, 2023, 21(3): 385-388.
- [5] 韩维娜, 徐晓庆, 史晋宁, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗阿尔茨海默病的潜在靶点预测及验证[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(16): 2568-2573.
- [6] 张翼鸿, 徐明艳, 冯琨, 等. 胰高血糖素样肽-1 对糖尿病合并阿尔兹海默症大鼠腺苷活化蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的细胞自噬的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(10): 671-676.
- [7] 郑梅, 陆颖, 木大为. 铁死亡在阿尔茨海默病中的作用机制及研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2024, 30(5): 705-709.
- [8] Du H, Meng X, Yao Y, et al. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(11): 1033479-1033482.
- [9] Bi Z, Wang L, Wang W. Evaluating the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Adv Clin Exp Med, 2023, 32(11): 1223-1231.
- [10] Li QX, Gao H, Guo YX, et al. GLP-1 and Underlying Beneficial Actions in Alzheimer's Disease, Hypertension, and NASH[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(9): 721198-721202.
- [11] 卢冲, 李新宇, 孙宇, 等. 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 改善阿尔兹海默病大鼠模型的认知功能及其机制研究[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 193-197.
- [12] 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(12): 106550-106553.
- [13] Zheng J, Xie Y, Ren L, 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(5): 101180-101183.
- [14] 樊赟, 窦润鹏, 胡久略, 等. 茯苓酸通过 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路调控铁死亡改善阿尔兹海默病大鼠认知障碍的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(2): 177-183.
- [15] 孟炜寒, 杜悦, 朱乐, 等. 线粒体调控在阿尔兹海默病铁死亡中的作用研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(6): 878-884.
- [16] 杨松桦, 张骞, 王雪梅, 等. 阿尔兹海默病中铁死亡途径关键基因挖掘及其药物筛选[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(1): 23-26.
- [17] 赵丽, 王莉, 莫玲, 等. 利拉鲁肽对豚链佐菌素诱导阿尔兹海默病大鼠认知功能及 Tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(4): 280-285.
- [18] 邓佳君, 陶倩, 刘斌, 等. β 淀粉样蛋白 42 寡聚体诱导神经元毒性和阿尔兹海默病病理形成[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(5): 562-566.
- [19] 韩靖, 赵国平. 促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 通过 Nrf2/GPX4 信号通路调控铁死亡[J]. 生物化学杂志, 2023, 40(3): 6-10.
- [20] Wang C, Chen S, Guo H, et al. Forsythoside A Mitigates Alzheimer's-like Pathology by Inhibiting Ferroptosis-mediated Neuroinflammation via Nrf2/GPX4 Axis Activation[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(5): 2075-2090.
- [21] 陈方方, 白杨. 槲皮素调控 Wnt 信号通路对阿尔兹海默病模型小鼠海马神经的影响[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(3): 195-199.
- [22] 赵傲楠, 仇颖慧, 闫艺, 等. 炎症相关标记物在遗忘型轻度认知功能障碍和阿尔兹海默病中诊断价值的初步研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 316-319.

(收稿日期: 2024-07-23)

(本文编辑: 高婷)