

• 综 述 •

糖尿病合并认知功能障碍的研究进展*

李家秀¹综述,郑天鹏^{2△}审校

(1. 桂林医学院广西糖尿病系统医学重点实验室,广西 桂林 541199;
2. 桂林医学院第二附属医院内分泌与代谢科,广西 桂林 541199)

[摘要] 糖尿病(DM)是一种常见且常伴有严重并发症的全球性疾病。DM患病率的增加给患者、家庭和社会带来巨大的心理和经济压力。越来越多的研究发现,DM可能提高认知功能障碍的发生率。DM合并认知功能障碍已成为全球主要的健康挑战,越来越引起人们的重视。该综述对DM合并认知功能障碍的最新进展进行总结,从高血糖及晚期糖基化终产物、低血糖、血糖波动、二肽基肽酶IV、胰高血糖素样肽1及涉及的小胶质细胞、调节性T细胞等多方面出发,揭示DM诱发认知功能障碍可能的发病机制,为早期发现与诊治DM合并认知功能障碍提供参考。

[关键词] 糖尿病; 认知功能障碍; 合并症; 发病机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.025 **中图分类号:**R587.1

文章编号:1009-5519(2023)03-0842-05 **文献标识码:**A

Research progress in diabetes mellitus complicated with cognitive dysfunction*

LI Jiaxiu¹, ZHENG Tianpeng^{2△}

(1. Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China)

[Abstract] Diabetes mellitus (DM) is a common global disease with serious complications. With the increase of DM prevalence, it brings great psychological and economic pressure to patients, families and the society. More and more studies have found that DM may increase the incidence of cognitive dysfunction. DM complicated with cognitive dysfunction has become a major global health challenge, which has attracted more and more attention. The review aimed to summarize the latest progress of DM complicated with cognitive dysfunction, revealed the possible pathogenesis of DM induced cognitive dysfunction from the aspects of hyperglycemia and advanced glycation end products, hypoglycemia, blood glucose fluctuation, dipeptide peptidase IV, glucagon-like peptide-1 and involved microglia, regulatory T cells, and provide reference for early diagnosis and treatment of DM complicated with cognitive dysfunction.

[Key words] Diabetes mellitus; Cognitive dysfunction; Complication; Pathogenesis; Review

糖尿病(DM)是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,可导致多种长期并发症的发生,其中,认知功能障碍是DM的重要并发症,这一观点得到了广泛认可。在患有1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)的患者和动物模型中,DM容易导致认知能力下降,从而导致痴呆。由于生活方式的急剧变化,DM伴认知功能障碍的发病率不断升高,而认知障碍的病理生理学是多因素的,因此,迫切需要了解该疾病的病理生理学,并确定可能改善治疗的途径。

1 DM与认知功能障碍的关系

根据美国精神疾病诊断和统计手册第5版(DSM-5),将认知功能障碍分为认知减退、轻度认知障碍(MCI)、痴呆症。DM认知功能障碍是指DM患者伴有认知能力下降。2005年,全世界估计有2400万例痴呆症患者,这一数字预计在未来20年将增加1倍,到2040年约有8000万例^[1]。根据相关研究,2019年估计有19.3%的65~99岁人群患有DM。预计到2030年,65岁以上的DM患者数将达到

* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(82260171)。

△ 通信作者, E-mail: w19831120@126.com。

1.952 亿例,到 2045 年将达到 2.762 亿例^[2]。在另一项研究中发现,中年(48~67 岁)DM 患者在 20 年内认知能力下降幅度比未患 DM 者高出 19%^[3]。英国建模研究表明,DM 患病率的降低将导致特定年龄的痴呆和残疾发病率下降,并将这些疾病推迟到患者的晚年,因此,预防 DM 可能对痴呆症的人口发病率产生重大影响^[4]。

2 DM 发生认知功能障碍的可能机制

2.1 高血糖及晚期糖基化终产物

高血糖是 T2DM MCI 的一个危险因素。既往研究表明,高糖环境会增加神经元细胞中淀粉样前体蛋白(APP)的积累和淀粉样 β (A β)斑块的形成;另一方面,高血糖引起的氧化应激和炎症放大,通过增加自由基和循环细胞因子的产生,损害抗氧化和先天免疫防御,以及激活 NF- κ B 通路进一步加剧炎症和氧化应激,从而对大脑功能造成有害影响^[5]。

晚期糖基化终产物(AGEs)是一组通过将糖附着到蛋白质、脂质或核酸上以非酶促方式产生的分子,并导致蛋白质的修饰和交联^[6]。AGEs 在各种组织中的形成是一个时间和浓度依赖的过程,虽然 AGEs 的积累是正常衰老过程的一部分,但当 AGEs 的积累显著加速时,会对体内几乎所有类型的细胞和分子产生不利影响,而这种积累在 DM 患者中尤为突出^[7]。慢性高血糖和氧化应激协同增加蛋白质糖基化,促进 AGEs 的形成,而 AGE 受体(RAGE)存在于神经元源性外泌体中,作为 AGE 的结合位点。AGEs 与 RAGE 相互作用并激活 NF- κ B、凋亡调节因子(如 SAPK/JNK/Bax)等多种信号通路,这些信号传导通路会进一步导致氧化应激,促进神经退行性疾病的发展。AGEs 的产物如甲基乙二醛、戊糖苷和 N ϵ -羧甲基赖氨酸等在阿尔兹海默症(AD)和 T2DM 病理中很常见,可能作为 AD 和 T2DM 疾病进展的重要生物标志物。PATEL 等^[8]在为期 4 年的纵向人群研究发现,AD 和 T2DM 患者的认知相关日常生活能力的快速下降与 AGEs 有关,高浓度 AGEs 可能作为 AD 和 DM 患者认知相关日常生活能力长期下降的预测因素。

2.2 低血糖

葡萄糖是人体能量的主要来源,不能在大脑中合成和储存,其正常功能必须从血液中持续供应,因此,持续向大脑供应葡萄糖对于维持认知功能至关重要。由于胰岛素治疗在 70%~80% 的 T1DM 和 40% 的 T2DM 患者中经常观察到中度低血糖反复发作^[9],最近的一项横断面研究发现有低血糖病史和 DM 自我管理较差的 T2DM 患者认知功能障碍的风险增加^[10]。短期轻度低血糖可导致可逆的认

知功能损害,而持续或严重低血糖可扰乱大脑的能量代谢,导致海马萎缩和永久性神经元损伤,进一步损害大脑结构并导致认知功能改变^[11]。

LANGUREN 等^[9]研究发现,与健康成年大鼠相比,发生中度复发性低血糖的大鼠,在顶叶皮层、纹状体,特别是海马体部位发生严重的氧化损伤和神经元死亡。同样的,中度复发性低血糖让 DM 小鼠更容易受到氧化应激和神经元死亡的影响,进一步加剧了 DM 小鼠认知能力的下降。在低血糖应激下,促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的水平上调,导致机体出现急性炎症状态^[12],暴露于复发性低血糖的 DM 大鼠海马线粒体中活性氧(ROS)增加^[13],严重低血糖加剧了 DM 小鼠的组织学损伤、血-脑屏障损伤、脑水肿和周细胞损失,并可进一步降低血-脑屏障紧密连接蛋白闭塞素(occludin)和紧密连接蛋白-5(claudin-5)、周细胞特异性标志物血小板源性生长因子受体- β (PDGFR- β)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,增加炎症因子 MMP9 的表达,并伴有认知功能的明显下降^[14]。

2.3 血糖波动

血糖波动是一种不稳定的状态,血糖升高(餐后)和降低(餐间)的急性变化均可能增强慢性脑炎症期间的神经损伤,从而扩大和加速 DM 患者认知能力的恶化。在一项为期 21 年的纵向研究中,与血糖控制良好的 DM 患者相比,血糖控制不佳的 DM 患者患痴呆症的风险增加,并且在 20 年内的认知能力下降幅度更大^[15]。通过 SNIPER 软件对老年 DM 患者的脑白质病变进行量化显示,认知障碍患者的脑白质病变增加(小型精神状态检查中小于或等于 26 分)或工具性日常生活活动(IADL)能力下降^[16]。在多变量分析中,糖化白蛋白/糖化血红蛋白(HbA1c)比值(血糖波动的指标)与脑白质病变独立相关,表明血糖水平的大幅波动可能导致白质病变、认知功能障碍和 IADL 能力下降^[17]。

大脑环境的改变会引发神经细胞反应,然后是适应或适应不良。一旦血-脑屏障受损,脑血糖变异性就会干扰小胶质细胞的反应性,从正常葡萄糖到高葡萄糖的转变促进了细胞生长并诱导了氧化/炎症应激和小胶质细胞活化,如 MTT 减少增加、pro-炎症因子分泌(即 TNF- α 和氧自由基),以及应激/炎症蛋白(即 HSP70、HO-1、iNOS 和 COX-2)的上调表达,高糖到正常糖的转变使小胶质细胞处于代谢应激状态,从而导致细胞凋亡和自噬,代表了 DM 患者神经功能持续恶化新的致病机制^[18]。ALKETHIRI 等^[19]的横断面研究发现,DM 控制不佳的患者更容易出现与高血糖相关的认知恶化,适当的血糖控制在 T1DM 患者的认

知功能中起重要作用,更好的血糖控制可改善功能,例如精神运动效率、注意力、运动速度、记忆力和学业成绩^[17]。

2.4 二肽基肽酶 IV(DPP4) DPP4 是隶属于 S9B 二肽基肽酶家族的一种 II 型跨膜糖蛋白,广泛表达于各种炎症细胞表面,包括但不限于肠、肝、胰、肾、脾、肺和骨髓,单体 DPP4 包括短 N 端的细胞质区,跨细胞膜区和长 C 端的细胞外区域,胞外区包含 8 叶 β 螺和 1 个 α/β 水解酶区域,DPP4 的可溶性形式缺乏细胞内和跨膜结构域,可在血清/血浆、脑脊液(CSF)和胆汁等体液中检测到,DPP4 可裂解胰高血糖素样肽(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、基质衍生因子-1 α (SDF-1)、胰高血糖素样肽 2(GLP-2)和神经肽 Y(NPY)等多种底物,通过其酶学功能激活多种信号通路在炎症、免疫过程、食物摄入、疼痛和血管调节中发挥多功能作用^[20],DPP4 也可通过与其他分子结合发挥非酶学功能参与机体的多种病理过程(如炎症、胰岛素抵抗、氧化应激等)。临床一项研究发现,血浆 DPP4 活性升高与老年 DM 和非 DM 患者 MCI 的发生存在显著且独立相关性,部分是由于 DPP4 对外周炎症和氧化应激的影响^[21]。DPP4 抑制剂抑制肠促胰岛素、GLP-1 和葡萄糖依赖性 GIP 的降解。多种口服 DPP4 抑制剂间接增加内源性 GLP-1 水平也已被开发用于 T2DM 治疗。一种 DPP4 抑制剂西格列汀已被报道用于治疗 DM 伴或不伴 AD 患者,与仅接受 6 个月二甲双胍治疗的患者相比,接受 6 个月西格列汀治疗的患者的简易精神状态检查(MMSE)得分更高,维格列汀对老年 DM MCI 患者的认知功能也有保护作用,利格列汀也被证明能使 T2DM 对大鼠嗅觉神经可塑性的有害影响正常化,嗅觉神经可塑性的缺陷被认为是认知能力下降的早期标志^[20]。而另一项样本量更大的研究报道称,DPP4 活性抑制剂(利格列汀)不会调节 DM 患者的认知能力下降^[22]。最近一项研究发现,DPP4 可通过非酶学功能与 PAR2 结合,激活 GSK-3 β /PGC-1 α 信号通路促进 T2DM 认知功能障碍的发生、发展^[23]。

2.5 GLP-1 GLP-1 是一种长 30 个氨基酸的肠道分泌肽,由胰高血糖素前体蛋白裂解产生,并在进餐后由小肠 L 细胞分泌,GLP-1 在高血糖条件下刺激胰腺 β 细胞分泌胰岛素并减少 α 细胞分泌胰高血糖素,从而恢复胰岛素敏感性并增强血糖稳态,GLP-1 信号传导是由 G 蛋白偶联受体 GLP-1 受体(GLP-1R)介导的,导致环磷酸腺苷(cAMP)依赖的蛋白激酶 a(PKA)和 cAMP 调节的鸟嘌呤核苷酸交换因子(Ep-ac)激活,Epac 和 PKA 的激活通过 snare 相关蛋白

Snarin 的磷酸化和 I 型电压门控钙通道的激活以协同的方式增强胰腺 β 细胞的胰岛素释放^[24]。GLP-1 也被认为是一种神经保护激素,GLP-1 不仅作用于胰岛降低血糖,还通过进入血-脑屏障保护和滋养神经元,这种作用主要是通过 GLP-1 与 GLP-1R 受体结合而激活 cAMP 第二信使通路介导的,而 GLP-1R 在大脑中广泛分布^[25]。GLP-1 刺激 CNS 神经元中的神经突生长,并对谷氨酸介导的兴奋性毒性、氧化应激、营养因子下调和细胞死亡发挥神经保护作用,在一项动物研究中,已表明 GLP-1 可保护神经元免受氧化应激,减少细胞凋亡、炎症反应和斑块形成,并保持小鼠模型大脑中的突触可塑性^[26]。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RAs)已成为有效的降糖药物,在 DM 动物模型中的神经保护作用可减少由 DM 或肥胖引起的认知障碍。利拉鲁肽对链脲佐菌素(STZ)诱导的 DM 大鼠海马神经退行性病变及认知能力下降相关的神经退行性变有明显的抑制作用。但值得一提的是,利拉鲁肽改善了学习和记忆,减少了海马神经元的死亡^[24]。

2.6 小胶质细胞 小胶质细胞是大脑中高度运动的免疫效应细胞,它们通过静息或生理表型转变为激活或反应性表型来响应神经元感染和损伤。这种反应性表型与形态学变化、迁移、增殖,炎症和神经活性分子的释放,以及最终对受损神经元元件的吞噬作用有关,这种小胶质细胞活化是 AD、帕金森病和肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病发病机制的标志。小胶质细胞神经元接触可以物理地塑造神经回路,通过在发育期间和受伤后吞噬较弱或不活跃的突触,以及通过直接或间接促进神经元突触和(或)棘的形成^[27]。小胶质细胞亦可通过脑源性神经营养因子(BDNF)、转化生长因子- β 等信号分子及 C1q、CR3 等补体蛋白与神经元进行通信,介导神经元功能^[28]。在大脑中,根据周围微环境,小胶质细胞表现出 2 种表型:经典的促炎损伤表型(M1)和抗炎修复表型(M2),活化的小胶质细胞变形为变形虫形态,并显示出促炎能力,导致产生 ROS,并介导炎症因子如 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的释放。活化的小胶质细胞产生过量 ROS 会导致脂质过氧化、线粒体功能障碍和三磷酸腺苷(ATP)耗竭,最终导致细胞凋亡。总的来说,TNF- α 、IL-1 β 和 ROS 的产生和释放导致神经元凋亡和脑损伤,同时持续的小胶质细胞激活通过它们之间的串扰导致神经元凋亡,进而引起认知功能的进行性损害^[29]。

RANA 等^[30]研究表明,高血糖引起的神经炎症与小胶质细胞激活相关,当暴露于高葡萄糖时,小胶

质细胞可能极化进入激活状态,其中 M1 优于 M2,导致氧化应激和炎症因子的产生^[29],从而导致突触可塑性降低和学习及记忆受损,进而引起 DM 认知功能障碍的发生、发展^[31]。体外细胞共培养实验表明,高糖联合间歇性低氧(IH)可激活 BV2 小胶质细胞,导致神经炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、ROS)的释放,并通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路介导海马神经元 HT22 细胞凋亡^[29]。

2.7 调节性 T 细胞(Treg 细胞) Treg 是一类具有免疫抑制功能的 T 淋巴细胞亚群,其高表达 IL-2 受体 α 链(CD25)和叉状头螺旋转录因子(Foxp3),Treg 细胞和 CD4⁺ T 辅助细胞已被证明在炎症和自身免疫性疾病中起关键作用,它们是体内维持免疫稳态最重要的细胞。Treg 细胞通过抑制促炎 T 细胞亚群(Th1 和 Th17 等)的活性发挥作用。Treg 通过释放抗炎细胞因子如 IL-10、IL-35、转化生长因子(TGF) β 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)等方式发挥抑制作用,调节淋巴细胞和其他免疫细胞的分化和增殖以维持免疫耐受。CD4⁺ T 辅助细胞(特别是 Th1 和 Th17)产生多种促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22,有助于炎症和自身免疫疾病的发生和发展^[32]。

适应性免疫可以影响大脑发育和内稳态,新的证据表明,蛋白的错误折叠聚集可以破坏免疫耐受,导致诱导效应 T 细胞(Teffs 细胞),并导致抗炎神经保护 Treg 细胞的相关降低。Teffs 细胞和 Treg 细胞之间的不平衡会导致小胶质细胞激活、炎症和神经损伤^[33]。

目前研究表明,CD4⁺ T 细胞数量和功能的缺乏会导致神经发生和认知功能受损,而 DM 患者表现出先天免疫和后天免疫的免疫细胞数量和功能的改变^[32];研究也发现,与非 DM 小鼠相比,DM 小鼠的 Treg 细胞数量减少,以及使用 DPP4 干预 Treg-小胶质细胞-神经元细胞共培养系统后发现 Treg 细胞功能受损可激活促炎性小胶质细胞,并促进神经元细胞凋亡的发生,进而导致 DM 认知功能障碍的发生^[34]。

3 结语与展望

DM 合并认知功能障碍会降低患者生活质量,并给患者本身和支持他们的家庭带来沉重负担,通过对 DM 合并认知功能障碍机制的研究,可以对其更深入地了解,并有助于尽早发现和干预其疾病的进展,从而延缓认知功能障碍等并发症的发生。

参考文献

[1] FERRI C P, PRINCE M, BRAYNE C, et al.

Global prevalence of dementia; A Delphi consensus study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.

[2] SINCLAIR A, SAEEDI P, KAUNDAL A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults; Findings from the International diabetes federation diabetes atlas, 9(th) edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108078.

[3] RAWLINGS A M, SHARRETT A R, SCHNEIDER A L, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years; A cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(11): 785-793.

[4] BANDOSZ P, AHMADI-ABHARI S, GUZMAN-CASTILLO M, et al. Potential impact of diabetes prevention on mortality and future burden of dementia and disability; A modelling study[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(1): 104-115.

[5] LEE H J, JUNG Y H, CHOI G E, et al. Urolithin a suppresses high glucose-induced neuronal amyloidogenesis by modulating TGM2-dependent ER-mitochondria contacts and calcium homeostasis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 184-202.

[6] CHEN J, MOOLDIJK S S, LICHER S, et al. Assessment of advanced glycation end products and receptors and the risk of dementia[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(1): e2033012.

[7] GIRONES X, GUIMERA A, CRUZ-SANCHEZ C Z, et al. N epsilon-carboxymethyllysine in brain aging, diabetes mellitus, and Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10): 1241-1247.

[8] PATEL V N, CHORAWALA M R, SHAH M B, et al. Emerging pathophysiological mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer's disease; An old wine in a new bottle[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2022, 6(1): 349-357.

[9] LANGUREN G, MONTIEL T, RAMIREZ-LUGO L, et al. Recurrent moderate hypoglycemia exacerbates oxidative damage and neuronal death leading to cognitive dysfunction after the hypoglycemic coma[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5): 808-821.

[10] XU W, HU X, ZHANG X, et al. Cognitive impairment and related factors among middle-

- aged and elderly patients with type 2 diabetes from a bio-psycho-social perspective[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:4361-4369.
- [11] JACKSON D A, MICHAEL T, VIEIRA DE ABREU A, et al. Prevention of severe hypoglycemia-induced brain damage and cognitive impairment with verapamil[J]. *Diabetes*, 2018, 67 (10):2107-2112.
- [12] SOLIS-HERRERA C, SHEIKH O, CHILTON R. A new perspective on lowering CV risk from hypoglycaemia[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (2): 218-220.
- [13] SHUKLA V, FUCHS P, LIU A, et al. Recurrent hypoglycemia exacerbates cerebral ischemic damage in diabetic rats via enhanced post-ischemic mitochondrial dysfunction[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(1):78-90.
- [14] LIN L, WU Y, CHEN Z, et al. Severe hypoglycemia contributing to cognitive dysfunction in diabetic mice is associated with pericyte and blood-brain barrier dysfunction[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:775244.
- [15] RAWLINGS A M, SHARRETT A R, MOSLEY T H, et al. Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (7):879-886.
- [16] TAMURA Y, KIMBARA Y, YAMAOKA T, et al. White matter hyperintensity in elderly patients with diabetes mellitus is associated with cognitive impairment, functional disability, and a high glycoalbumin/glycohemoglobin ratio[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:220.
- [17] KIM H G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus[J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2019, 36(3):183-191.
- [18] HSIEH C F, LIU C K, LEE C T, et al. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):840.
- [19] ALKETHIRI K, ALMTRUDI T, JURAYS A B, et al. The relationship between type 2 diabetes mellitus with cognitive functions[J]. *Helvion*, 2021, 7(3):e06358.
- [20] CHENG Q, CHENG J, CORDATO D, et al. Can dipeptidyl peptidase-4 inhibitors treat cognitive disorders? [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 212:107559.
- [21] ZHENG T, LIU H, QIN L, et al. Oxidative stress-mediated influence of plasma DPP4 activity to BDNF ratio on mild cognitive impairment in elderly type 2 diabetic patients: Results from the GDMD study in China[J]. *Metabolism*, 2018, 87:105-112.
- [22] BIESSELS G J, VERHAGEN C, JANSSEN J, et al. Effect of linagliptin on cognitive performance in patients with type 2 diabetes and cardiorenal comorbidities: The CARMELINA randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (10): 1930-1938.
- [23] SUN C, XIAO Y, LI J, et al. Nonenzymatic function of DPP4 in diabetes-associated mitochondrial dysfunction and cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18 (5):966-987.
- [24] GRIECO M, GIORGI A, GENTILE M C, et al. Glucagon-like peptide-1: A focus on neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1112.
- [25] YU Z W, LIU R, LI X, et al. Potential roles of Glucagon-like peptide-1 and its analogues in cognitive impairment associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 190:111294.
- [26] BOCCARDI V, MURASECCO I, MECOCCHI P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 54: 100936.
- [27] AKIYOSHI R, WAKE H, KATO D, et al. Microglia enhance synapse activity to promote local network synchronization[J]. *ENeuro*, 2018, 5 (5):88-118.
- [28] WANG C, YUE H, HU Z, et al. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination[J]. *Science*, 2020, 367(6478): 688-694.
- [29] SHI Y, GUO X, ZHANG J, et al. DNA binding protein HMGB1 secreted by activated microglia promotes the apoptosis of hippocampal neurons in diabetes complicated with OSA[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73:482-492. (下转第 852 页)

- nea[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(11): 1400-1408.
- [21] COSTANZO M R, PONIKOWSKI P, COATS A, et al. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure[J]. *European journal of heart failure*, 2018, 20(12): 1746-1754.
- [22] FOX H, OLDENBURG O, JAVAHERI S, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea[J]. *Sleep*, 2019, 42(11): 223-229.
- [23] JAVAHERI S, MCKANE S. Transvenous phrenic nerve stimulation to treat idiopathic central sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(12): 2099-2107.
- [24] OLDENBURG O, COSTANZO M R, GERMANNY R, et al. Improving nocturnal hypoxemic burden with transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2): 377-385.
- [25] TECKCHANDANI P H, TRUONG K K, ZEZOFF D, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea; Clinical and billing review[J]. *Chest*, 2022, 161(5): 1330-1337.
- [26] COSTANZO M R. Central sleep apnea in patients with heart failure-how to screen, how to treat[J]. *Curr Heart Fail Reports*, 2020, 17(5): 277-287.
- [27] CONIGLIO A C, MENTZ R J. Sleep breathing disorders in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1): 45-51.
- [28] NAYAK H M, PATEL R, MCKANE S, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea is safe and effective in patients with concomitant cardiac devices [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(12): 2029-2036.
- [29] GUTLEBEN K J, FOX H, SOMMER P, et al. Interventional techniques to increase implantation success of transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea treatment [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(3): 905-912.
- [30] BAPTISTA P M, MARTINEZ RUIZ DE APODACA P, CARRASCO M, et al. Daytime neuromuscular electrical therapy of tongue muscles in improving snoring in individuals with primary snoring and mild obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 231-238.
- (收稿日期: 2022-06-21 修回日期: 2022-10-21)
-
- (上接第 846 页)
- [30] RANA I, BADOER E, ALAHMADI E, et al. Microglia are selectively activated in endocrine and cardiovascular control centres in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(7): 413-425.
- [31] ELMORE M R P, HOHSFIELD L A, KRAMER E A, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6): e12832.
- [32] DE CANDIA P, PRATTICHIZZO F, GARAVELLI S, et al. Type 2 diabetes; How much of an autoimmune disease? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 451.
- [33] MACHHI J, KEVADIYA B D, MUHAMMAD I K, et al. Harnessing regulatory T cell neuroprotective activities for treatment of neurodegenerative disorders [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 32.
- [34] HUI Y, XU Z, LI J, et al. Nonenzymatic function of DPP4 promotes diabetes-associated cognitive dysfunction through IGF-2R/PKA/SP1/ERp29/IP3R2 pathway-mediated impairment of Treg function and M1 microglia polarization [J]. *Metabolism*, 2023, 138: 155340.
- (收稿日期: 2022-08-24 修回日期: 2023-01-11)