·综述·

中药治疗糖尿病认知功能障碍相关信号通路研究进展

李鑫蕊[1,2]，王玉清[1,2]，苏酩[1,2,3*]，孙新茹[1,2]，张慧[1,2]，肖康宁[1,2]，刘善新[1,2]，张新军[1,2*]
（1. 山东省中医药研究院，济南 250014；
2. 国家中医药管理局 中药分析学高水平重点学科，济南 250014；
3. 山东中医药大学 第一临床医学院，济南 250014）

［摘要］ 糖尿病认知功能障碍（DCD）是糖尿病的并发症之一，表现为大脑结构受损和进行性的学习记忆能力下降。随着糖尿病在世界范围内发病率的增加，DCD已成为一个严重的医学和社会问题，但其病理生理机制尚不清楚。DCD的发生发展涉及多个病理环节和机制，防治需要采取多环节、多靶点的治疗措施，目前还没有特定药物可供预防或改善DCD。临床治疗多采用二甲双胍、维格列汀等降糖药或抗痴呆药多奈哌齐，延缓认知障碍的发生和进展，但这些药物作用靶点单一且有明显的不良反应。中药在防治糖尿病及中枢认知疾病方面历史悠久，且具有多成分、多靶点、不良反应作用小、价位低廉等独特的优势。大量研究证实了中药对DCD具有显著的防治效果，可以通过调控磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）/蛋白激酶B（Akt）、晚期糖基化终末产物（AGEs）/晚期糖基化终末产物受体（RAGE）/核转录因子-κB（NF-κB）、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3）炎症小体、内质网应激和核因子E_2相关因子2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）等信号通路改善胰岛素抵抗、突触可塑性，发挥抗炎、抗氧化应激、抗内质网应激、抗神经细胞凋亡等作用。该文综述了近年来中药对糖尿病认知功能障碍的作用及相关机制，以期为中药防治糖尿病认知功能障碍提供参考。

［关键词］ 糖尿病；认知功能障碍；中药；信号通路
［中图分类号］ R284；R285；R289；R287；R22；R2-031；R33；R24 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2024）19-0225-08
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20231717
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20231213.1559.005
［网络出版日期］ 2023-12-14 11:11:03

Research Progress on Signaling Pathways Related to Treatment of Diabetic Cognitive Dysfunction with Traditional Chinese Medicine: A Review

LI Xinrui[1,2], WANG Yuqing[1,2], SU Ming[1,2,3*], SUN Xinru[1,2], ZHANG Hui[1,2], XIAO Kangning[1,2], LIU Shanxin[1,2], ZHANG Xinjun[1,2*]
(1. *Shandong Academy of Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*; 2. *Traditional Chinese Medicine* (*TCM*) *Analysis of Key Disciplines of State Administration of TCM*, *Jinan* 250014, *China*;
3. *The First Clinical Medical College*, *Shandong University of Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*)

［**Abstract**］ Diabetic cognitive dysfunction (DCD) is one of the complications of diabetes, which is characterized by impaired brain structure and progressively decreased learning and memory ability. With the increasing incidence of diabetes worldwide, DCD has become a serious medical and social problem. However, its pathophysiological mechanisms are not well understood. The occurrence and development of DCD involve

［收稿日期］ 2023-08-18
［基金项目］ 山东省中医药科技发展计划项目（2019-0289）；山东省中医药科技项目（Q-2023169，Q-2023179，Q-2023022）
［第一作者］ 李鑫蕊，硕士，研究实习员，从事中药制剂、药效物质基础研究，Tel：0531-82949813，E-mail：lxr1506@163.com
［通信作者］ *苏酩，硕士，副研究员，从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究，E-mail：suming0926@163.com；
*张新军，副研究员，从事中药制剂研究，Tel：0531-82949813，E-mail：82603664@qq.com

multiple pathological links and mechanisms, and the prevention and treatment require multi-link and multi-target therapeutic measures. At present, there is no specific drug to prevent or improve DCD. Hypoglycemic drugs such as metformin and vigagliptin or anti-dementia drug including Donepezil are commonly used in clinical treatment to delay the occurrence and progression of cognitive dysfunction, but these drugs have a single target and obvious side effects. Traditional Chinese medicine has a long history in the prevention and treatment of diabetes and central cognitive diseases, and it has many unique advantages such as multiple components, multiple targets, side effects, and low price. A large number of studies have confirmed that traditional Chinese medicine has a significant prevention and treatment effect on DCD, which can improve insulin resistance, synaptic dysfunction, inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and neuronal apoptosis by regulating phosphatidylin-ositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), advanced glycation end products (AGEs)/advanced glycation end products receptor (RAGE)/nuclear transcription factor-κB (NF-κB), NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome, and endoplasmic reticulum stress and nuclear factor E_2 related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathways. This article reviewed the effects and related mechanisms of traditional Chinese medicine on DCD in recent years, so as to provide a reference for the prevention and treatment of DCD by traditional Chinese medicine.

[**Keywords**] diabetes; cognitive dysfunction; traditional Chinese medicine; signaling pathway

糖尿病(DM)是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,已成为人类健康的主要威胁之一。研究表明,2021年,20~79岁人群的全球糖尿病患病率估计为10.5%(5.366亿人),全球糖尿病相关卫生支出估计为9 660亿美元,到2045年全球糖尿病患病率将上升至12.2%(7.832亿人),相关卫生支出将达到10 540亿美元[1]。糖尿病可能对中枢神经系统产生负面影响,导致大脑结构和功能受损。糖尿病如果得不到控制,可能会增加认知障碍和痴呆的风险[2-3]。目前,临床、流行病学和实验研究表明糖尿病和认知功能障碍之间存在因果关系。持续高血糖引起的直接神经元损伤、胰岛素分泌减少、神经炎症、氧化应激等多种因素引起糖尿病认知功能障碍(DCD),具体表现为患者的整体记忆、注意力、推理能力、学习能力等方面受损。范金等[4]通过Meta分析发现,截止到2021年1月20日,中国2型糖尿病(T2DM)患者认知障碍的检出率43.2%。如果不在早期进行有效干预治疗,很大可能进展为痴呆。

随着糖尿病在世界范围内发病率的增加,DCD已成为一个严重的医学和社会问题,但其病理生理机制尚不清楚。临床治疗多采用二甲双胍、维格列汀等降糖药或抗痴呆药多奈哌齐,延缓认知障碍的发生和进展,但这些药物作用靶点单一且有明显的不良反应。DCD的发生发展涉及多个病理环节和机制,防治需要采取多环节、多靶点的治疗措施,目前还没有特定药物可供预防或改善DCD。DCD应归属于中医学的“消渴病”合并“痴呆”“呆病”“健忘”范畴。“消渴病”一词作为病名最早见于《古今录验方》,“痴呆”首见于《华佗神医秘传》。中药在防治糖尿病及中枢认知疾病方面有悠久的历史,中药具有多成分、多靶点、不良反应小、价位低廉等独特的优势,而且大量研究证实了中药对DCD具有显著的防治效果。本文综述了近年来中药治疗DCD及相关信号通路研究进展,主要机制见增强出版附加材料,为中医药防治该病提供依据和理论参考。

1 治疗糖尿病认知功能障碍的中药

1.1 中药活性成分 大量研究表明,中药活性成分如生物碱类、多酚类、黄酮类能有效改善糖尿病认知功能障碍。小檗碱[5-6]、甲基莲心碱[7]、苦参碱[8]、川芎嗪[9]等生物碱类,姜黄素[10]、白藜芦醇[11]、鞣花酸[12]等多酚类,葛根素[13]、漆黄素[14]、毛蕊异黄酮[15]、槲皮素[16]、芦丁[17]、肉桂黄酮[18]、芒柄花黄素[19]等黄酮类,芍药苷[20]等萜类,丹参酮ⅡA[21]等醌类,人参皂苷Rb_1[22]、黄芪甲苷Ⅳ[23]、薯蓣皂苷[24]等皂苷类主要通过调控相关信号通路抑制氧化应激、神经炎症、细胞凋亡、内质网应激和胰岛素抵抗等发挥作用。见增强出版附加材料[25-35]。

1.2 中药复方 醒脑益智方[36]、滋补脾阴方药[37]、加味苓桂术甘汤[38]等中药复方由2味或2味以上的药味组成,依据中医药理论进行配伍,可以通过改善糖脂代谢、改善胆碱能神经功能、改善脑微血管病变等途径,多组分多靶点协同发挥改善糖尿病认知障碍作用,见增强出版附加材料。临床上多采用简易精神状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔

认知评估量表(MoCA)、总体衰退量表(GDS)等评价患者认知功能。例如,李全等[39]将64例肾虚髓减型T2DM合并轻度认知功能障碍患者随机分为地黄饮子辅助治疗组和多奈哌齐对照组,治疗8周,两组患者MMSE、MoCA量表评分均明显改善,且地黄饮子辅助组总有效率优于多奈哌齐组。脑灵汤联合盐酸多奈哌齐治疗也可提高MMSE、MoCA量表评分、改善T2DM认知障碍患者的临床症状和认知功能[40]。经过长期的临床实践发现,中成药具有疗效确切、疗效持久、不良反应少、安全性高等优点[41]。其中,舒脑欣滴丸、津力达颗粒、金芪降糖片和七十味珍珠丸等中成药可以改善糖尿病认知功能障碍。GUO等[42]利用网络药理学发现舒脑欣滴丸的活性成分可能通过靶向蛋白阿片受体kappa 1(OPRK1)、γ-氨基丁酸A型受体亚基α5(GABRA5)、γ-氨基丁酸A型受体亚基pi(GABRP)和钠电压门控通道β亚基3(SCN3B)来缓解糖尿病患者的认知障碍。津力达颗粒治疗明显改善T2DM轻度认知功能障碍患者认知功能,表现为MMSE、MoCA评分升高[43]。杨丽等[44]发现金芪降糖片可能通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)含量和海马突触核蛋白(SYN)mRNA表达,改善糖尿病小鼠的学习记忆能力。YAN等[45]发现七十味珍珠丸治疗可以改善db/db小鼠的糖尿病相关认知障碍行为和病理改变。见增强出版附加材料[46-57]。

2 中药治疗DCD相关信号通路

2.1 磷脂酰基醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路 海马组织是记忆参与形成、组织和存储的关键部位,DCD与海马神经元的变性和凋亡密切相关。PI3K/Akt不仅是体内经典的抗凋亡/促增殖信号通路,参与细胞生长、存活、增殖及凋亡等生理过程,同时是胰岛素信息传导的主要通路,参与调节血糖水平、胰岛素水平,值得注意的是PI3K/Akt信号通路参与调节海马突触可塑性,影响SYN和突触后密度蛋白95(PSD95)的表达。此外,PI3K/Akt信号通路受胰岛素受体底物(IRS)调控,通路受损会影响糖原合酶激酶-3(GSK-3)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)等下游信号分子,引起大脑中β淀粉样蛋白(Aβ)沉积、微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化、氧化应激、神经炎症、线粒体和自噬功能障碍[58]。

中药活性成分青蒿素[25]、紫檀芪[26]激活海马PI3K/Akt通路;葛根素[13]、芍药苷[20]、阿魏酸[27]通过降低IRS-1活性,提高Akt和GSK-3β的磷酸化水平;小檗碱[5]、鞣花酸[12]、毛蕊异黄酮[15]调控PI3K/Akt/GSK-3β信号通路改善认知功能;橄榄苦苷[28]调控PI3K/Akt/mTOR通路,改善氧化应激、炎症和糖尿病引起的认知损伤;川芎嗪增加磷酸化(p)-Akt、p-CREB和BDNF水平[9];漆黄素激活PI3K/Akt/CREB信号通路[14]。中药复方醒脑益智方[36]激活海马PI3K/Akt通路;滋补脾阴方药[37]调节PI3K/Akt/GSK-3β通路;加味苓桂术甘汤联合限食[38]调节PI3K/Akt/mTOR,改善认知功能;加味生脉散[46]激活Akt和CREB蛋白;黄蒲通窍方[47]提高p-CREB、BDNF、TrkB和p-Akt的表达,发挥神经保护作用。

综上所述,PI3K/Akt信号通路是中药活性成分或中药复方改善糖尿病认知功能的重要调控通路。中药活性成分或中药复方可以通过调控PI3K/Akt信号通路影响Aβ水平、BDNF水平、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等,改善糖尿病引起的认知损伤。

2.2 晚期糖基化终末产物(AGEs)/晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路 高血糖是引起DCD的原因之一,长期高血糖水平使得体内AGEs生成异常增加并大量堆积,AGEs增多往往伴随着RAGE表达的增加,AGEs与特异性配体-晚期RAGE结合,诱导细胞内的氧化应激,导致活性氧(ROS)产生增加,进而活化细胞内NF-κB,释放细胞因子或炎症因子,扩大炎症反应和氧化应激,导致细胞凋亡。此外,AGEs触发Tau蛋白过度磷酸化、Aβ肽的形成和修饰,RAGE与AGEs和Aβ结合,传递Aβ通过血脑屏障,进一步加重Aβ对神经元的损伤。因此,AGEs/RAGE/NF-κB是DCD的发生发展中占有重要地位的通路之一。

中药复方如补肾活血方[48]、七福饮[49]、生慧汤[50]等均可降低海马组织中AGEs、RAGE和NF-κB表达水平,发挥脑保护作用。补肾活血方可以显著改善葡萄糖和脂质代谢功能障碍,减少海马组织的形态变化,并改善KK-Ay小鼠的认知功能。七福饮是张景岳治疗痴呆的经典名方,研究表明七福饮可能通过降血糖、调控AGEs/RAGE/NF-κB信号通路、改善胆碱能神经功能,改善糖尿病大鼠认知障碍。生慧汤(熟地黄、山茱萸、远志、酸枣仁、柏子仁等)降低糖尿病大鼠海马齿状回(DG)区RAGE和NF-κB的表达,增加乙酰胆碱(Ach)的合成,明显改善学习记忆能力。

综上所述,中药可以通过调控AGEs/RAGE/NF-κB信号通路,减轻高血糖诱导AGEs聚集引起的毒性反应、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡。

2.3 NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3）炎症小体信号通路　免疫系统激活和神经炎症参与了DCD的发病机制。先天免疫系统通过模式识别受体[如Toll样受体（TLR）和NOD样受体（NLR）]被激活。NLR的激活有助于炎性小体复合物的形成和激活。其中，NLRP3是研究最广泛的炎症小体，多种刺激可激活NLRP3炎症小体，诱导炎症级联反应，导致白细胞介素（IL）-6、IL-1β和肿瘤坏死因子（TNF）-α等促炎因子水平升高，此外，IL-1β可通过降低BDNF水平和促进磷酸化Tau的形成来损害认知功能[59]。研究表明，使用NLRP3炎症小体抑制剂MCC950治疗可以逆转NLRP3炎症小体的活性，并改善db/db小鼠的认知功能障碍[60]。值得注意的是，自噬负向调节NLRP3炎症小体的激活，改善认知功能障碍[61]。

黄连解毒汤是一种经典的清热解毒方剂，由黄连、黄芩、黄柏、栀子4种中药组成，可以进一步诱导DCD大鼠自噬，抑制NLRP3炎性小体的激活，减轻神经炎症，增加BDNF的表达，减轻突触损伤，改善认知功能障碍[51]。益智解毒汤具有清热解毒、补气益智的功效，可下调DCD大鼠海马组织中NLRP3及下游相关分子IL-1β、IL-18蛋白的表达，抑制炎症反应；抑制胱天蛋白酶（Caspase）-3的活化，增加细胞凋亡基因B细胞淋巴瘤（Bcl）-2的表达，调控细胞凋亡，发挥保护作用，改善糖尿病大鼠的学习记忆能力[52]。此外，中药活性成分如甲基莲心碱[7]、槲皮素[16]、薯蓣皂苷[24]和天麻素[29]通过NLRP3炎症小体信号通路发挥对DCD的保护作用。

综上所述，NLRP3炎症小体是诱导神经炎症的核心位点，采用具有清热解毒功效的中药方剂或具有抗炎活性的中药活性成分调控NLRP3炎症小体信号通路，能够通过抑制炎症反应、减少细胞凋亡和减轻突触损伤等途径，发挥神经保护作用，改善认知功能障碍。

2.4 内质网应激通路　大量研究强调了糖尿病诱导的神经元内质网应激在DCD的发展中的关键作用。长期的高血糖刺激可导致未折叠或错误折叠蛋白在内质网（ER）腔内积累，导致内质网功能障碍，这种情况被称为“内质网应激”（ERS）。值得注意的是，高血糖可引发内质网应激介导海马细胞凋亡[62]。C/EBP同源蛋白（CHOP）依赖的内质网应激介导的细胞死亡可能是与高血糖相关的海马突触病理改变和认知功能障碍的潜在机制。为了缓解内质网应激，细胞通过肌醇需求因子1α（IRE1α）、类蛋白激酶R样内质网激酶（PERK）和活化转录因子6（ATF6）这3个内质网跨膜感应蛋白进行介导启动保护机制—未折叠蛋白反应（UPR）。UPR通过激活分子伴侣表达、调控脂质合成、促进内质网相关降解等方式减少未折叠或错误折叠的蛋白，对维持细胞内稳态至关重要[63]。

小檗碱通过SIRT1/内质网应激信号通路发挥神经保护作用，缓解糖尿病大鼠的记忆缺陷[6]。苦参碱下调内质网应激相关蛋白[葡萄糖调节蛋白78（GRP78）、CHOP、ATF6和Caspase-12]水平，减轻内质网应激诱导的海马超结构损伤[8]。运动加姜黄素降低炎症反应的指标（IL-6、TNF-α和IL-10）和内质网应激标志物（BiP和CHOP）水平，改善自发性T2DM模型大鼠逃逸延迟和记忆保持[10]。丹参酮$\mathrm{\text{Ⅱ}_A}$降低糖尿病大鼠海马超氧化物歧化酶（SOD）、ROS、丙二醛（MDA）及GRP78和CHOP的表达[21]。人参皂苷Rb_1降低CHOP蛋白来保护神经元[22]。

综上所述，糖尿病认知障碍可导致海马组织中p-IRE1α、p-PERK、ATF、CHOP和GRP78等内质网应激标志性蛋白表达上调。中药活性成分能够抑制内质网应激，下调相关蛋白水平，改善认知损伤。

2.5 核因子E_2相关因子2（Nrf2）/ARE信号通路　Nrf2/ARE是人体维持细胞内氧化还原稳态的重要信号转导途径之一，可以消除细胞内ROS，并通过调节转运蛋白谷胱甘肽（GSH）和血红素氧合酶-1（HO-1）等抗氧化酶来抑制氧化应激。在生理条件下，Nrf2与Kelch样ECH关联蛋白1（KEAP1）结合，在细胞质中形成复合物。相反，在ROS或亲电基团等应激条件下，Nrf2与Keap1分离，更多的Nrf2进入细胞核与ARE结合并启动抗氧化基因的转录[64]。

Nrf2/ARE信号通路在改善认知功能障碍动物的空间学习与记忆能力中发挥重要作用。白藜芦醇提高Nrf2及其下游靶基因的表达，降低海马神经元破坏、突触超微结构损伤、炎症因子和氧化应激相关指标的表达水平[11]。芦丁通过Nrf-2/HO-1通路抑制氧化应激和炎症反应[17]。黄芪甲苷Ⅳ静脉给药可能通过调节Nrf2/Keap1/HO-1/醌氧化还原酶1（NQO1）通路，减轻氧化应激和神经炎症，改善T2DM小鼠的神经元损伤和认知功能障碍[23]。夹竹桃麻素增强Nrf-2和HO-1蛋白的表达，缓解氧化应激和炎症反应[30]。芒果苷和槲皮素均能激活HG培养的神经元的Nrf2/ARE通路，芒果苷可以提高乙二醛酶（Glo）-1活性和GSH的水平，槲皮素可以激活蛋白激酶C（PKC）、抑制GSK-3β、增强Glo-1功能，

改善神经元功能，发挥对糖尿病相关认知功能下降的保护作用[65-66]。

综上所述，氧化应激是糖尿病认知障碍的重要发病机制，中药活性成分通过Nrf2/ARE信号通路，影响HO-1等抗氧化酶的表达，抑制氧化应激，改善糖尿病引起的神经元损伤和认知功能障碍。

2.6 其他 何首乌[31]、栀子苷[32]、芦荟苷[33]、红景天苷[34]、绞股蓝皂苷LXXV[35]等中药及其活性成分或提取物，滋肾丸方[53]、补肾活血方[54]、归脾汤[55]、健脾清化方[56]、黄连温胆汤[57]等中药复方通过多种调控方式改善DCD，具体情况见增强出版附加材料。

3 总结与展望

糖尿病是阿尔茨海默病（AD）的危险因素之一，可直接或间接促进认知障碍的发生。糖尿病患者发生认知障碍甚至痴呆的风险远高于正常人。流行病学研究表明，T2DM患者经常会出现认知功能显着下降，其中大约70%最终发展为AD[67]。糖尿病引起认知功能障碍甚至痴呆的潜在原因包括中枢神经系统中Aβ异常沉积、Tau过度磷酸化、氧化应激、胰岛素信号障碍、线粒体功能障碍、神经炎症、AGEs等[68]。这些因素也与AD发病密切相关，因此，有人称AD为“DM脑病”或“3型DM”[69-70]。在影像学上，与单纯AD患者相比，T2DM患者的大脑皮层萎缩更为明显[71]。认知障碍患者的自我管理能力降低，血糖控制不佳，进一步加重认知障碍，形成恶性循环，给患者带来长期困扰。

中药具有多成分、多靶点等独特的优势，可以通过调控PI3K/Akt、AGEs/RAGE/NF-κB、NLRP3炎症小体、内质网应激和Nrf2/ARE等信号通路发挥改善认知作用。LIU等[72]运用循证方法证实中药辅助治疗T2DM合并轻度认知损伤患者，可提高整体临床疗效，改善认知功能，降低中医症状评分及不良反应的发生，从而控制病情进展。值得关注的是“肠道菌群-肠-脑轴”是研究认知功能障碍的新兴方向[73]。丹参酮$\mathrm{II_A}$、黄芪多糖、黄芪总黄酮、半夏泻心汤、复方丹参滴丸、滋肾丸方、滋补脾阴方等中药活性成分及中药复方均可以靶向肠道菌群改善DCD[74-79]。肠道菌群紊乱可能引起肠道激素水平改变、胰岛素抵抗、全身慢性炎症、免疫屏障损伤、BDNF表达降低等，影响认知功能和学习记忆能力。

由于DCD起病隐匿且机制复杂，机制之间存在的关联性还有待阐明。目前尚无特异性治疗药物，相关研究主要集中于动物模型，需要开展更多高质量的临床试验，探讨DCD的具体发病机制和病理生理特点及肠道菌群与认知障碍的关系，针对Aβ、Tau、BDNF、AGEs、PI3K及炎症因子IL-6、TNF-α等生物标志物和危险因素进行早期干预和治疗，深入挖掘中医药防治糖尿病相关认知功能障碍新思路。

［参考文献］

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119.

[2] PIGNALOSA F C, DESIDERIO A, MIRRA P, et al. Diabetes and cognitive impairment: A role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12366.

[3] BIESSELS G J, DESPA F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: Mechanisms and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(10): 591-604.

[4] 范金，钟冬灵，李涓，等. 中国2型糖尿病患者认知障碍检出率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志，2021，21(7)：787-795.

[5] WANG S, HE B, HANG W, et al. Berberine alleviates Tau hyperphosphorylation and axonopathy-associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK-3β pathway[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 65(4): 1385-1400.

[6] LI H Y, WANG X C, XU Y M, et al. Berberine improves diabetic encephalopathy through the SIRT1/ER stress pathway in db/db mice[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(3): 200-209.

[7] WU X L, DENG M Z, GAO Z J, et al. Neferine alleviates memory and cognitive dysfunction in diabetic mice through modulation of the NLRP3 inflammasome pathway and alleviation of endoplasmic-reticulum stress [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106559.

[8] ZHANG R, LIAO W, WU K, et al. Matrine alleviates spatial learning and memory impairment in diabetic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress and through modulation of PK2/PKRs pathway [J]. Neurochem Int, 2022, 154: 105289.

[9] DHALIWAL J, DHALIWAL N, AKHTAR A, et al. Tetramethylpyrazine attenuates cognitive impairment via suppressing oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis in type 2 diabetic rats[J]. Neurochem Res, 2022, 47(8): 2431-2444.

[10] CHO J A, PARK S H, CHO J, et al. Exercise and curcumin in combination improves cognitive function

and attenuates ER stress in diabetic rats[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1309.

[11] WANG X, FANG H, XU G, et al. Resveratrol prevents cognitive impairment in type 2 diabetic mice by upregulating Nrf2 expression and transcriptional level [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1061-1075.

[12] ALFARIS N V A, ALSHAMMARI G V M, ALTAMIMI J Z, et al. Ellagic acid prevents streptozotocin-induced hippocampal damage and memory loss in rats by stimulating Nrf2 and nuclear factor-κB, and activating insulin receptor substrate/PI3K/Akt axis [J]. J Physiol Pharmacol, 2021, 72(4): 503-515.

[13] 郝宏铮, 王爱平, 王丽, 等. 基于IRS-1/PI3K/Akt通路探讨葛根素对糖尿病大鼠认知功能障碍的保护作用[J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1220-1226.

[14] ZHANG S, XUE R, GENG Y, et al. Fisetin prevents HT22 cells from high glucose-induced neurotoxicity via PI3K/Akt/CREB signaling pathway [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 241.

[15] WANG X, ZHAO L. Calycosin ameliorates diabetes-induced cognitive impairments in rats by reducing oxidative stress via the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(2): 428-434.

[16] HU T, LU X Y, SHI J J, et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1/NLRP3 pathway in db/db mice[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(6): 3449-3459.

[17] LIU X C, PENG H, LIU K, et al. Protective effect of rutin against diabetes-associated cognitive decline in rats[J]. Pak J Pharm Sci. 2022, 35(3): 769-775.

[18] LI H, ZHOU J, LIU S, et al. *Cinnamomum cassia* Presl flavonoids prevent hyperglycemia-induced cognitive impairment via inhibiting of AGEs accumulation and oxidative stress[J]. J Func Foods, 2023, 100: 105374.

[19] WANG J, WANG L, ZHOU J, et al. The protective effect of formononetin on cognitive impairment in streptozotocin (STZ) -induced diabetic mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1250-1257.

[20] SUN X, LI S, XU L, et al. Paeoniflorin ameliorates cognitive dysfunction via regulating SOCS2/IRS-1 pathway in diabetic rats[J]. Physiol Behav, 2017, 174: 162-169.

[21] CHEN J, BI Y, CHEN L, et al. Tanshinone ⅡA exerts neuroprotective effects on hippocampus-dependent cognitive impairments in diabetic rats by attenuating ER stress-induced apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 530-536.

[22] LIU D, ZHANG H, GU W, et al. Ginsenoside Rb_1 protects hippocampal neurons from high glucose-induced neurotoxicity by inhibiting GSK3β-mediated CHOP induction[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(4): 1434-1438.

[23] ZHANG Y, YUAN Y, ZHANG J, et al. Astragaloside Ⅳ supplementation attenuates cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in type 2 diabetic mice[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1004557.

[24] LU Z, YAO Y, WANG J, et al. Dioscin ameliorates diabetes cognitive dysfunction via adjusting P2X7R/NLRP3 signal [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101 (Pt B): 108314.

[25] 邱明月, 罗焱, 李绍合, 等. 青蒿素经PI3K/Akt通路改善突触可塑性减轻糖尿病小鼠认知障碍(英文)[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(8): 1530-1542.

[26] 汪小雪, 梁红玉, 刘贝贝, 等. 紫檀芪对2型糖尿病大鼠认知功能的改善作用[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2022, 57(3): 314-318.

[27] WANG H, SUN X, ZHANG N, et al. Ferulic acid attenuates diabetes-induced cognitive impairment in rats via regulation of PTP1B and insulin signaling pathway[J]. Physiol Behav, 2017, 182: 93-100.

[28] SHANG J, CHE S, ZHU M. Oleuropein improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in diabetic rats through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Appl Bionics Biomech, 2022, 2022: 5892463.

[29] YE T, MENG X, ZHAI Y, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in diabetes rat model via the suppression of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasome activation [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1346.

[30] XIANCHU L, KANG L, BEIWAN D, et al. Apocynin ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(1): 78-84.

[31] XU Y, LI H, CHEN G, et al. Radix polygoni multiflori protects against hippocampal neuronal apoptosis in diabetic encephalopathy by inhibiting the HDAC4/JNK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113427.

[32] LIU S, ZHENG M, LI Y, et al. The protective effect of geniposide on diabetic cognitive impairment through BTK/TLR4/NF-κB pathway[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237(2): 465-477.

[33] OMER A B, AFZAL O, ALTAMIMI A, et al. Neuroprotective effect of barbaloin on streptozotocin-induced cognitive dysfunction in rats via inhibiting cholinergic and neuroinflammatory cytokines pathway-

TNF-α/IL-1β/IL-6/NF-κB[J]. ACS Omega, 2023, 8(8): 8110-8118.

[34] LV P, ZUO Z, LIU W, et al. Salidroside alleviates diabetic cognitive dysfunction via B3galt2/F3/contactin signaling pathway in mice[J]. Neuroscience, 2023, 512: 47-58.

[35] MENG X, ZHANG Y, LI Z, et al. Increasing brain glucose uptake by gypenoside LXXV ameliorates cognitive deficits in a mouse model of diabetic Alzheimer's disease[J]. Phytother Res, 2023, 37(2): 611-626.

[36] 徐萌,岳仁宋,杨茂艺,等. 基于PI3K-Akt途径探讨醒脑益智方对2型糖尿病认知功能障碍小鼠性激素及Erα、Erβ的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6): 2577-2580.

[37] REN W M, WENG Z B, LI X, et al. Neuroprotective effects of ZiBuPiYin recipe on db/db Mice via PI3K-Akt signaling pathway by activating Grb2[J]. Neural Plast, 2021, 2021: 8825698.

[38] 师林,柯斌,杨玉彬,等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织PI3K/Akt/mTOR通路的影响[J]. 中药材,2018,41(5):1186-1190.

[39] 李全,贾斯婷,关慧波. 地黄饮子辅助治疗肾虚髓减型2型糖尿病合并轻度认知功能障碍的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药,2022,33(2):410-412.

[40] 陈伟铭,李静,霍莲莲,等. 脑灵汤治疗糖尿病认知障碍的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2021, 38(3):449-454.

[41] WANG K, JIANG Z, YU X, et al. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine for cognitive dysfunction in diabetic cognitive dysfunction: A protocol for systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(10): e28946.

[42] GUO Y, LUO N, KANG X. Potential mechanism of the Shunaoxin pill for preventing cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus[J]. Front Neurol, 2022, 13: 977953.

[43] 李晓玲,朱艳霞,胡丽叶,等. 津力达颗粒对2型糖尿病轻度认知功能障碍患者血管内皮功能及认知功能的影响[J]. 疑难病杂志,2021,20(8):765-769.

[44] 杨丽,徐利满,朱晓丹,等. 金芪降糖片对糖尿病引发的认知功能障碍的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(1):146-152.

[45] YAN Z, ZONG Y, ZHANG C, et al. Exploring the role of Tibetan medicinal formula Qishiwei Zhenzhu pills (Ranasampel) against diabetes mellitus-linked cognitive impairment of db/db mice through serum pharmacochemistry and microarray data analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1033128.

[46] AHMED A, ZENG G, AZHAR M, et al. Jiawei Shengmai San herbal formula ameliorates diabetic associate cognitive decline by modulating Akt and CREB in rats[J]. Phytother Res, 2020, 34(12): 3249-3261.

[47] YE S, XIE D J, ZHOU P, et al. Huang-Pu-Tong-Qiao formula ameliorates the hippocampus apoptosis in diabetic cognitive dysfunction mice by activating CREB/BDNF/TrkB signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5514175.

[48] ZHAO S Y, ZHAO H H, HAO T T, et al. Effect of Bushen Huoxue prescription on cognitive dysfunction of KK-Ay type 2 diabetic mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6656362.

[49] 刘继平,程玥,关建建,等. 七福饮对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(5):15-19.

[50] 程玥,陈淑娴,张雪,等. 生慧汤对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响[J]. 中成药, 2015,37(12):2579-2584.

[51] TIAN R, LIU X, JING L, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction attenuates cognitive dysfunction of rats with type 2 diabetes by regulating autophagy and NLRP3 inflammasome activation[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115196.

[52] 张健,谭丽,唐铭,等. 益智解毒汤对糖尿病认知功能障碍大鼠NLRP3炎症途径及细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4423-4427.

[53] YIN Q, ZHANG L, HAN X, et al. Zi Shen Wan Fang regulates kynurenine metabolism to alleviate diabetes-associated cognitive impairment via activating the skeletal muscle PGC1α -PPARα signaling [J]. Phytomedicine, 2022, 99: 154000.

[54] LI Y, LI Q, PAN C S, et al. Bushen Huoxue attenuates diabetes-induced cognitive impairment by improvement of cerebral microcirculation: Involvement of RhoA/ROCK/moesin and Src signaling pathways[J]. Front Physiol, 2018, 9: 527.

[55] 冯晓帆,王艳杰,刘羽茜,等. 在补脾益气法调节PKB/GSK-3β信号通路缓解糖尿病脑病中沉默LncRNA MALAT1的研究[J]. 时珍国医国药,2022, 33(7):1597-1601.

[56] 郭秋月,耿艳娜,韩煦,等. 健脾清化方对糖尿病大鼠认知功能障碍的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):195-202.

[57] LI Y B, ZHANG W H, LIU H D, et al. Protective effects of Huanglian Wendan decoction aganist

cognitive deficits and neuronal damages in rats with diabetic encephalopathy by inhibiting the release of inflammatory cytokines and repairing insulin signaling pathway in hippocampus[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(11): 813-822.

[58] 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.

[59] WARD R, LI W, ABDUL Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 237-250.

[60] ZHAI Y, MENG X, YE T, et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome activation with MCC950 ameliorates diabetic encephalopathy in db/db mice[J]. Molecules, 2018, 23(3): 522.

[61] LIU Y, ZHANG Y, PENG J, et al. Autophagy alleviates ethanol-induced memory impairment in association with anti-apoptotic and anti-inflammatory pathways[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 63-75.

[62] ZHANG X, XU L, HE D, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated hippocampal neuron apoptosis involved in diabetic cognitive impairment[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 924327.

[63] ZHU Q. The ER stress-autophagy axis: Implications for cognitive dysfunction in diabetes mellitus[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(11): 1255-1258.

[64] DODSON M, DE LA VEGA M R, CHOLANIANS A B, et al. Modulating NRF2 in disease: Timing is everything[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2019, 59: 555-575.

[65] LIU Y W, CHENG Y Q, LIU X L, et al. Mangiferin upregulates glyoxalase 1 through activation of Nrf2/ARE signaling in central neurons cultured with high glucose[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(6): 4060-4070.

[66] LIU Y W, LIU X L, KONG L, et al. Neuroprotection of quercetin on central neurons against chronic high glucose through enhancement of Nrf2/ARE/glyoxalase-1 pathway mediated by phosphorylation regulation[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2145-2154.

[67] ZHANG Y, SONG W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer's pathogenesis?[J]. Prog Neurobiol, 2017, 153: 100-120.

[68] MICHAILIDIS M, MORAITOU D, TATA D A, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5): 2687.

[69] JASH K, GONDALIYA P, KIRAVE P, et al. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. Drug Dev Res, 2020, 81(2): 144-164.

[70] 刘艳丽, 钱晓, 张艳. 糖尿病与阿尔茨海默病发病机制的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3885-3887.

[71] BIESSELS G J, DE LEEUW F E, LINDEBOOM J, et al. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(3): 304-307.

[72] LIU C, GUO X. Adjuvant Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes mellitus combined with mild cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis of a randomised controlled trial[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(11): 1424.

[73] 丁元清, 曾洁, 储玮, 等. 肠道菌群与糖尿病认知功能障碍的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(10): 790-795.

[74] ZHENG Y, ZHOU X, WANG C, et al. Effect of tanshinone Ⅱ_{A} on Gut microbiome in diabetes-induced cognitive impairment[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 890444.

[75] LIU Y, LIU W, LI J, et al. A polysaccharide extracted from *Astragalus membranaceus* residue improves cognitive dysfunction by altering gut microbiota in diabetic mice[J]. Carbohydr Polym, 2019, 205: 500-512.

[76] LI X, ZHAO T, GU J, et al. Intake of flavonoids from *Astragalus membranaceus* ameliorated brain impairment in diabetic mice via modulating brain-gut axis[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 22.

[77] 徐欢, 刘燕凤, 杨超茅, 等. 基于"肠道菌群-肠-脑轴"探讨半夏泻心汤改善大鼠糖尿病认知功能障碍作用机制[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(9): 2115-2122.

[78] FAN X, ZHANG Y, SONG Y, et al. Compound Danshen dripping pills moderate intestinal flora and the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in alleviating cognitive dysfunction in type 2 diabetic KK-Ay mice[J]. Phytomedicine, 2023, 111: 154656.

[79] SHI J, YIN Q, ZHANG L, et al. Zi Shen Wan Fang attenuates neuroinflammation and cognitive function via remodeling the gut microbiota in diabetes-induced cognitive impairment mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 898360.

[责任编辑 顾雪竹]