

沙格列汀对糖尿病并发抑郁症大鼠认知功能的影响

盛飞 李庭毅 李文辉

432000 湖北省孝感市中心医院神经内科

通信作者: 盛飞, Email: 694826581@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.10.007

【摘要】目的 探讨二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制剂沙格列汀对糖尿病并发抑郁症(DD)大鼠认知功能的影响,以及可能的机制。**方法** 48只无特定病原体级健康雄性SD大鼠随机分为对照组、模型组、阳性药组和沙格列汀组,每组12只。采用高脂乳剂灌胃14 d+经尾静脉注射链脲佐菌素(STZ)+28 d慢性刺激制备DD模型,在接受慢性刺激的同时,阳性药组大鼠给予二甲双胍+氟西汀胶囊灌胃,沙格列汀组大鼠给予沙格列汀灌胃,模型组和对照组则给予等量的生理盐水,每天1次,连续28 d。旷场实验和Morris水迷宫实验检测大鼠对周围陌生环境探索能力和学习记忆能力,苏木素-伊红染色观察大鼠海马组织形态变化,脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)染色检测海马组织中神经细胞凋亡,酶联免疫吸附试验检测海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平。**结果** 与对照组比较,模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠水平穿越格数[(62.25 \pm 5.53)、(85.92 \pm 4.58)、(78.25 \pm 6.02)个比(104.75 \pm 6.11)个]和直立次数[(7.33 \pm 1.97)、(11.17 \pm 1.34)、(9.33 \pm 2.27)次比(17.50 \pm 1.68)次]均减少(均 $P < 0.01$),逃避潜伏期延长[(51.75 \pm 8.01)、(29.58 \pm 5.14)、(35.42 \pm 3.48)s比(18.17 \pm 3.43)s;均 $P < 0.01$],而目标象限记忆时间缩短[(15.00 \pm 3.52)、(26.08 \pm 5.88)、(21.25 \pm 4.35)s比(34.42 \pm 5.28)s;均 $P < 0.01$],大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数[(74.66 \pm 4.62)%、(47.23 \pm 6.24)%和(39.22 \pm 2.80)%比(9.22 \pm 0.87)%]升高(均 $P < 0.01$),IL-1 β [(41.26 \pm 5.82)、(21.01 \pm 3.84)、(29.89 \pm 7.42)ng/g比(12.22 \pm 5.02)ng/g]、IL-6[(80.792 \pm 3.59)、(50.73 \pm 7.18)、(61.69 \pm 6.29)ng/g比(31.90 \pm 4.79)ng/g]和TNF- α [(90.94 \pm 8.72)、(66.57 \pm 9.93)、(77.70 \pm 6.96)ng/g比(49.88 \pm 5.24)ng/g]水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠水平穿越格数和直立次数均升高(均 $P < 0.01$),逃避潜伏期缩短(均 $P < 0.01$),而目标象限记忆时间延长(均 $P < 0.01$),大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数降低(均 $P < 0.01$),IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平降低(均 $P < 0.01$)。**结论** 沙格列汀可改善DD大鼠认知功能损伤,其机制可能是通过减轻海马组织炎症反应,从而减轻海马损伤有关。

【关键词】 糖尿病; 抑郁症; 沙格列汀; 海马; 认知功能

Effects of saxagliptin on cognitive function in rats with diabetes mellitus complicated with depression

Sheng Fei, Li Tingyi, Li Wenhui

Department of Neurology, the Central Hospital of Xiaogan, Xiaogan 432000, China

Corresponding author: Sheng Fei, Email: 694826581@qq.com

【Abstract】Objective To investigate of effects of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitor saxagliptin on cognitive function in rats with diabetes mellitus complicated with depression (DD), and possible mechanisms. **Methods** A total of 48 specific pathogen free (SPF) healthy male SD rats were randomly divided into control group, model group, positive drug group and saxagliptin group, with 12 rats in each group. DD model was established by high-fat emulsion by gavage for 14 days, tail vein injection of streptozotocin (STZ), and chronic stress for 28 days. In the same period of chronic stress, the rats in the positive drug group were given metformin and fluoxetine capsules by gavage, in the saxagliptin group were given saxagliptin by gavage, and in the model group and the control group were given the same amount of normal saline, once a day for 28 days. The open field experiment and the Morris water maze test were used to detect the ability of exploring the unfamiliar environment and the ability of learning and memory. Morphological changes of hippocampus in rats were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The neuronal apoptosis of hippocampus was detected by TdT mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) staining. The levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in hippocampus tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with

the control group, the number of horizontal crossing grids of the rats in the model group, in the positive drug group and in the saxagliptin group [(62.25 ± 5.53), (85.92 ± 4.58) and (78.25 ± 6.02) vs. (104.75 ± 6.11)], and the number of standing vertically [(7.33 ± 1.97), (11.17 ± 1.34) and (9.33 ± 2.27) vs. (17.50 ± 1.68)] were decreased (all $P < 0.05$). The escape latency was prolonged [(51.75 ± 8.01)s, (29.58 ± 5.14)s and (35.42 ± 3.48)s vs. (18.17 ± 3.43)s; all $P < 0.01$], while the target quadrant memory time was shortened [(51.75 ± 8.01)s, (29.58 ± 5.14)s and (35.42 ± 3.48)s vs. (18.17 ± 3.43)s; all $P < 0.01$]. The neuronal apoptosis index in hippocampus tissues were increased [(74.66 ± 4.62)%, (47.23 ± 6.24)% and (39.22 ± 2.80)% vs. (9.22 ± 0.87)%; all $P < 0.01$], and the levels of IL-1 β [(41.26 ± 5.82)ng/g, (21.01 ± 3.84)ng/g and (29.89 ± 7.42)ng/g vs. (12.22 ± 5.02)ng/g], IL-6 [(80.792 ± 3.59)ng/g, (50.73 ± 7.18) ng/g and (61.69 ± 6.29)ng/g vs. (31.90 ± 4.79)ng/g] and TNF- α [(90.94 ± 8.72)ng/g, (66.57 ± 9.93)ng/g and (77.70 ± 6.96)ng/g vs. (49.88 ± 5.24)ng/g] in the hippocampus tissues were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model group, in the positive drug group and the saxagliptin group, the number of horizontal crossing grids and number of standing vertically were increased (all $P < 0.01$). The escape latency was shortened (all $P < 0.01$), while the target quadrant memory time was prolonged (all $P < 0.01$). The neuronal apoptosis index in the hippocampus tissues was decreased (all $P < 0.01$), and the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the hippocampus tissues were decreased ($P < 0.01$). **Conclusions** DPP-4 inhibitor Saxagliptin can improve cognitive impairment in rats with DD, and its mechanism may be related to the reduction of hippocampal damage by reducing the inflammation of hippocampus.

【Key words】 Diabetes mellitus; Depression; Saxagliptin; Hippocampal; Cognitive function

近年来我国居民糖尿病发病率呈逐年升高趋势^[1], 有研究指出^[2], 糖尿病患者更容易并发抑郁症, 且二者呈正相关, 可相互加重病情。研究表明^[3-4], 糖尿病并发抑郁症(diabetes mellitus with depression, DD)患者自杀风险远高于普通人群, 是导致糖尿病人群死亡和残疾的重要原因。然而, 目前对DD的认识有限, 发病机制尚未完全清楚。二肽基肽酶-IV(dipeptidyl peptidase-IV, DPP-4)是近年来发现的2型糖尿病治疗靶点, 其抑制剂沙格列汀降血糖效果已得到临床认可^[5-6]。动物实验表明^[7], DPP-4抑制剂具有免疫调节和抗炎作用, 可抑制糖尿病肾病大鼠的炎症反应及细胞凋亡。有研究指出^[8], 炎症反应与抑郁症发病密切相关。本研究通过构建DD大鼠模型, 观察沙格列汀对DD大鼠认知功能的影响, 并探讨其可能的机制。

一、材料与方法

1. 实验动物: 无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级健康雄性SD大鼠52只(成功造模48只, 剔除4只), 6~8周龄, 体重(220 ± 20)g, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司[合格证号: SYXK(鲁)2014-0007], 饲养于标准实验室, 室温(22 ± 1)°C, 相对湿度(55 ± 5)%, 自由进食、饮水, 适应性饲养7 d, 随机分为对照组、模型组、阳性药组和沙格列汀组, 每组保证12只。

2. 主要试剂和设备: 沙格列汀片(DPP-4抑制剂)购自阿斯利康制药有限公司(批准文号: 国药准字J20160069, 规格5 mg/片), 盐酸二甲双胍购自上海上药信谊药厂有限公司(批准文号: 国药准字H31021130, 规格0.25 g/片), 盐酸氟西汀胶囊购

自山西仟源医药集团股份有限公司(批准文号: 国药准字H20073985, 规格20 mg/粒), 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)购自上海懋康生物科技有限公司, 高脂乳剂(猪油20%、胆酸钠2%、胆固醇10%、吐温-80 20%、丙硫氧嘧啶0.2%、丙二醇20%)购自南通特洛菲饲料科技有限公司, Morris水迷宫实验系统购自武汉一鸿科技有限公司, 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling, TUNEL)凋亡检测试剂盒购自西安百萤生物科技有限公司, 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸盐(4', 6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride, DAPI)染色液购自上海晨易生物科技有限公司, 白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)检测试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司。

3. DD模型构建: (1)糖尿病大鼠模型制备: 模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠采用高脂乳剂灌胃, 10 ml/(kg·d), 1次/d, 连续14 d, 于最后1次灌胃后, 禁食不禁水24 h, 将STZ按38 mg/kg经尾静脉注射, 3 d后, 对大鼠空腹血糖测定, 以空腹血糖值 \geq 16.70 mmol/L作为合格标准^[9], 将不合格大鼠予以剔除, 并补充保证各组大鼠12只。对照组大鼠以同样的方式连续灌胃14 d, 于最后1次灌胃后, 禁食不禁水24 h, 将等量柠檬酸缓冲液经尾静脉注射。(2)糖尿病模型建成功后DD模型构建: 模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠连续给予28 d慢性刺激, 包括4 °C冰水浴、45 °C热水刺激、倾笼45°、昼夜颠倒、噪声、潮湿垫料等, 每天1种刺激且不连续出现^[10]。3组大鼠在接受慢性刺激的同时, 阳性药组

大鼠给予0.18 g/kg的盐酸二甲双胍和1.8 mg/kg的盐酸氟西汀胶囊灌胃,沙格列汀组大鼠给予10 mg/kg沙格列汀灌胃,模型组和对照组则给予等量的生理盐水,每天1次,连续28 d。

4.旷场实验:干预28 d后,用一大小为80 cm × 80 cm × 50 cm的黑色敞箱,底面平分成25个方格,在安静环境下,将大鼠置于中间方格中,观察其在5 min内的活动情况,包括水平穿越格数及直立次数。

5. Morris水迷宫实验:旷场实验完成后,进行Morris水迷宫实验,该实验共进行5 d,前3 d作为训练期,每天让大鼠在水池中寻找固定好位置的平台3次,每次60 s,以爬上平台作为结束,超过时间而未找到平台时,引导其找到平台并停留5 s;第4天,测量大鼠爬上平台的时间,作为逃避潜伏期。第5天,将平台撤去,记录大鼠60 s内在原平台所在区域停留时间,作为目标象限记忆时间。

6. 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察大鼠海马组织形态变化:各组大鼠于评估实验后,每组随机取6只大鼠,用10%水合氯醛麻醉处死,断头取脑组织,于冰上分离前皮质,留取海马组织,10%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,切片(厚度约4 μm),梯度乙醇水化,蒸馏水冲洗,苏木素染色1 min,自来水冲洗,置于1%盐酸乙醇溶液,取出后自来水冲洗,乙醇脱水,置于伊红染料中,脱水,透明,封片观察。

7. TUNEL法染色检测海马组织中神经细胞凋亡:取海马组织,固定、石蜡包埋,切片、脱蜡、梯度乙醇水化,加入胰蛋白酶K反应20 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗2次,置于甲醛中10 min, PBS冲洗3次,于37 °C湿盒内加入末端脱氧核苷酸基转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)工作液,避光室温温育60 min, PBS冲洗3次,加入终止液,摇动15 s, PBS冲洗3次,加入荧光抗体工作液,室温湿盒避光反应25 min, PBS冲洗3次,用DAPI进行复染,抗荧光衰减封片剂封片,荧光显微镜下观察, TUNEL阳性细胞为绿色, DAPI标记细胞核为蓝色,随机取5个高倍视野,计算凋亡指数(TUNEL阳性神经细胞/总神经细胞)。

8. 酶联免疫吸附试验检测海马组织中IL-1 β、IL-6和TNF-α水平:将各组剩余大鼠处死,取海马组织,剪碎,加入生理盐水,匀浆,离心后留取上清液,按照ELISA法检测上清液中IL-1 β、IL-6和TNF-α水平,所有操作在标准实验室按试剂盒说明进行。

9. 统计学方法:利用SPSS 13.0统计软件分析,采用Kolmogorov-Smirnov方法对计量资料进行正态

性分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行方差齐性检验,方差齐性均满足要求,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 旷场实验中4组大鼠水平穿越格数和直立次数:结果显示,模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠水平穿越格数和直立次数均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠水平穿越格数和直立次数均升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表1。

表1 4组大鼠水平旷场实验中穿越格数和直立次数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	水平穿越格数(个)	直立次数(次)
对照组	12	104.75 ± 6.11	17.50 ± 1.68
模型组	12	62.25 ± 5.53 ^a	7.33 ± 1.97 ^a
阳性药组	12	85.92 ± 4.58 ^{ab}	11.17 ± 1.34 ^{ab}
沙格列汀组	12	78.25 ± 6.02 ^{ab}	9.33 ± 2.27 ^{ac}
<i>F</i> 值		119.561	68.119
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

2. Morris水迷宫实验中4组大鼠逃避潜伏期和目标象限记忆时间:与对照组比较,模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠逃避潜伏期延长,而目标象限记忆时间缩短,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠逃避潜伏期缩短,而目标象限记忆时间延长,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表2。

3. 大鼠海马组织病理形态变化:HE染色结果显示,对照组大鼠海马组织中神经细胞排列整齐、紧密规则,细胞结构正常,染色清晰,胞核卵圆形且位于细胞中央;模型组大鼠海马组织中神经细胞出现坏死,细胞出现明显脱失现象,细胞不完整,出现核固缩、胞浆浓缩;阳性药组和沙格列汀组神经细胞坏死较模型组减少,细胞排列趋于整齐,结构较为完整,胞核分布较均匀,位于细胞中央,见图1(见本期封三)。

4. 4组大鼠海马组织中神经细胞凋亡:TUNEL染色结果显示,对照组、模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数分别为(9.22 ± 0.87)%、(74.66 ± 4.62)%、(47.23 ± 6.24)%和(39.22 ± 2.80)%,差异有统计学意义($F=252.464, P < 0.01$);与对照组比较,模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数升高,差异均

有统计学意义(均 $P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见图2(见本期封三)。

5. 4组大鼠海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平:与对照组比较,模型组、阳性药组和沙格列汀组大鼠海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表3。

表2 4组大鼠Morris水迷宫实验中逃避潜伏期和目標象限记忆时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	逃避潜伏期(s)	目标象限记忆时间(s)
对照组	12	18.17 \pm 3.43	34.42 \pm 5.28
模型组	12	51.75 \pm 8.01 ^a	15.00 \pm 3.52 ^a
阳性药组	12	29.58 \pm 5.14 ^{ab}	26.08 \pm 5.88 ^{ab}
沙格列汀组	12	35.42 \pm 3.48 ^{ab}	21.25 \pm 4.35 ^{ab}
F值		82.007	34.322
P值		< 0.01	< 0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.01$

表3 4组大鼠海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平比较(ng/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照组	6	12.22 \pm 5.02	31.90 \pm 4.79	49.88 \pm 5.24
模型组	6	41.26 \pm 5.82 ^a	80.792 \pm 3.59 ^a	90.94 \pm 8.72 ^a
阳性药组	6	21.01 \pm 3.84 ^{bc}	50.73 \pm 7.18 ^{ac}	66.57 \pm 9.93 ^{ac}
沙格列汀组	6	29.89 \pm 7.42 ^{ac}	61.69 \pm 6.29 ^{ac}	77.70 \pm 6.96 ^{ac}
F值		28.686	79.080	29.010
P值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:IL 白细胞介素,TNF- α 肿瘤坏死因子 α ;与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.01$

讨论 研究表明^[11-12],糖尿病特别是2型糖尿病与抑郁症密切相关,约有超过一半的糖尿病患者存在不同程度的抑郁症状。同时,糖尿病与抑郁病程进展中存在相互加重的关系,DD患者除有情绪低落表现外,会出现不同程度认知功能受损,增加患者致残甚至自杀风险^[13]。本研究利用高脂乳剂灌胃和STZ注射复制糖尿病模型,同时,给予慢性应激性刺激复制DD模型。旷场实验和Morris水迷宫实验结果显示,DD模型大鼠对周围陌生环境探索能力下降,学习记忆能力减退,出现明显的抑郁症状(如水平穿越格数和直立次数减少,逃避潜伏期延长而目标象限记忆时间缩短),一方面提示构建

DD模型成功,另一方面也说明认知功能受损是DD的一项重要表现,如何有效治疗或减轻认知功能损伤对DD患者疾病治疗及生活改善具有重要意义。

沙格列汀作为一种DPP-4抑制剂,可选择性抑制DPP-4受体,从而避免内源性胰高糖样肽-1被DPP-4降解,可有效降低血糖水平^[14-15]。近年来研究表明^[16-18],DPP-4抑制剂亦可作用于其他位点,如P物质、神经肽Y、趋化因子等,在免疫调节及改善慢性炎症反应中起到重要作用。动物实验结果显示^[19],DPP-4抑制剂可通过减轻大鼠炎症反应保护肾脏功能。本研究将DPP-4抑制剂沙格列汀给予DD模型大鼠灌胃,同时,将二甲双胍+氟西汀组作为阳性用药组,二甲双胍具有良好的降血糖作用,而氟西汀则是用于各种抑郁性精神障碍的抗抑郁药物,本研究结果显示,与模型组比较,阳性药组和沙格列汀组大鼠水平穿越格数和直立次数均升高,且逃避潜伏期缩短,而目标象限记忆时间延长,说明沙格列汀可有效改善DD大鼠认知能力,减轻认知功能受损程度,且其效果优于阳性药物组。海马作为与学习、记忆功能密切相关的神经中枢组织,在维持正常认知功能中发挥重要作用,其结构及功能受损是抑郁症常见的病理学改变^[20]。有研究指出,炎症反应与海马组织损伤密切相关^[21-22]。本研究结果显示,沙格列汀组神经细胞坏死较模型组减少,细胞排列趋于整齐,结构较为完整,胞核分布较均匀,位于细胞中央,同时,大鼠海马组织中神经细胞凋亡指数降低,海马组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平降低,说明沙格列汀可减轻海马组织损伤,其机制可能与减轻海马组织炎症反应有关。

本研究通过动物实验构建DD大鼠模型,观察到DPP-4抑制剂沙格列汀可改善DD大鼠认知功能,但并未更深入地探讨可能的分子调控机制,这是本研究的不足。

综上所述,DPP-4抑制剂沙格列汀可改善DD大鼠认知功能损伤,减轻海马组织炎症反应。

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 试验设计为盛飞,研究实施,资料收集为盛飞、李庭毅,论文撰写为盛飞,论文修订为李庭毅,李文辉审核

参 考 文 献

- [1] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260. DOI: 10.1007/s00125-018-4557-7.
- [2] Khaledi M, Haghghatdoost F, Feizi A, et al. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies[J]. Acta Diabetol, 2019, 56(6): 631-650. DOI: 10.1007/s00592-019-01295-9.

- [3] Sweileh WM. Analysis of global research output on diabetes depression and suicide[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2018, 17(10): 44-57. DOI: 10.1186/s12991-018-0214-2.
- [4] Azniza MR, Draman N, Siti Suhaila MY, et al. Depression and potential risk factors among the elderly with Type 2 Diabetes Mellitus in Kedah, Malaysia[J]. *Med J Malaysia*, 2019, 74(2): 103-108.
- [5] 任吉霞, 周黎, 方煜, 等. DPP-4 抑制剂治疗糖尿病国内研究现状[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(6): 651-655. DOI: 10.13286/j.cnki.chinpharmj.2019.06.24.
Ren JX, Zhou L, Fang Y, et al. The domestic research status on DPP-4 inhibitor in the Treatment of diabetes[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2019, 39(6): 651-655.
- [6] Wang X, Zheng P, Huang G, et al. Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitors: promising new agents for autoimmune diabetes[J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(4): 473-480.
- [7] 徐灵芝, 任跃忠. 西格列汀抑制糖尿病肾病大鼠肾组织的细胞凋亡和炎症[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(3): 217-222. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.008755.
Xu LZ, Ren YZ. Sitagliptin inhibits cell apoptosis and inflammation of renal tissues in diabetic nephropathy model rats[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2019, 35(3): 217-222.
- [8] Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from?[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(5): 422-428.
- [9] 曾奇虎, 翁静飞, 李小林, 等. 外源性硫化氢对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化及 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(6): 653-657. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.06.003.
Zeng QH, Wong JF, Li XL, et al. Effects of exogenous hydrogen sulfide on myocardial fibrosis and TGF- β 1/Smads signaling pathway in type 2 diabetic rats[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2020, 36(6): 653-657.
- [10] 黄会珍, 柳卓, 韩远山, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马 NVU 连接蛋白表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(5): 396-403. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.05.007.
Huang HZ, Liu Z, Han YS, et al. Influence of Zuogui Jiangtang Jieyu Fang on expressions of hippocampal NVU connexins in rats with diabetes mellitus complicated by depression[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 42(5): 396-403.
- [11] 柳卓, 赵洪庆, 孟盼, 等. Glu-mGluR2/3-ERK 信号通路在糖尿病并发抑郁症大鼠前额叶皮质神经元凋亡中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(12): 1662-1667. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.12.008.
Liu Z, Zhao HQ, Meng P, et al. Role of Glu-mGluR2/3-ERK signaling pathway in apoptosis of neurons in the prefrontal cortex of diabetic rats with depression[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2018, 34(12): 1662-1667.
- [12] Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, et al. Increased prevalence of depression and anxiety among subjects with metabolic syndrome and known type 2 diabetes mellitus—a population-based study[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(2): 251-257. DOI: 10.1080/00325481.2018.1410054.
- [13] Kim GM, Woo JM, Jung SY, et al. Positive association between serious psychiatric outcomes and complications of diabetes mellitus in patients with depressive disorders[J]. *Int J Psychiatry*, 2015, 50(2): 131-146. DOI: 10.1177/0091217415605024.
- [14] Suzuki Y, Tanaka A, Tanaka M, et al. Clinical effectiveness of switching between DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(9): 474-477. DOI: 10.5414/CP203409.
- [15] Rosenstock J, Mathieu C, Chen H, et al. Dapagliflozin versus saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(4): 424-430. DOI: 10.20945/2359-3997000000056.
- [16] 罗惠金, 刘艳, 陈容平, 等. 沙格列汀对糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病大鼠模型肝脏炎症损伤的保护作用及机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(6): 538-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.016.
Luo HJ, Liu Y, Chen RP, et al. Protection of Saxagliptin for liver inflammatory injury in rat model of diabetes complicating with nonalcoholic fatty liver disease and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2015, 31(6): 538-540.
- [17] 马慧梅, 公丕云, 董建军. 二肽基肽酶 4 抑制剂对 2 型糖尿病患者心血管疾病的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(3): 237-240. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.03.018.
Ma HM, Gong PY, Dong JJ. Effect of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2020, 28(3): 237-240.
- [18] Li D, Shi W, Wang T, et al. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8): 1972-1976. DOI: 10.1111/dom.13294.
- [19] Iwakura T, Zhao Z, Marschner JA, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin accelerates recovery from cisplatin-induced acute kidney injury by attenuating inflammation and promoting tubular regeneration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(10): 1669-1680. DOI: 10.1093/ndt/gfy397.
- [20] Tang M, Huang H, Li S, et al. Hippocampal proteomic changes of susceptibility and resilience to depression or anxiety in a rat model of chronic mild stress[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 260-272. DOI: 10.1038/s41398-019-0605-4.
- [21] 陈健民, 谭丽秋, 蒋俊俊, 等. 趋化因子 CCL2 对大鼠学习记忆的影响及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(7): 962-967. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.07.015.
Chen JM, Tan LQ, Jiang JJ, et al. Effects of chemokine CCL2 on learning memory in rats and its mechanisms[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(7): 962-967.
- [22] Attia GM, Elmansy RA, Elsaed WM. Neuroprotective effect of nilotinib on pentylenetetrazol-induced epilepsy in adult rat hippocampus: involvement of oxidative stress, autophagy, inflammation, and apoptosis[J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57(2): 146-160. DOI: 10.5114/fn.2019.84423.

(收稿日期: 2020-09-18)

(本文编辑: 赵金鑫)