

# 胰岛淀粉样多肽在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展

张国新 彭琴玉 郭笑迪 张振涛

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)03-0291-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.03.019

流行病学研究发现 2 型糖尿病(Diabetes mellitus type 2, T2DM)患者认知功能障碍风险增加,但分子机制尚不明确。胰岛淀粉样多肽(Islet amyloid polypeptide, IAPP)是胰岛  $\beta$  细胞分泌的一种多肽,在 T2DM 患者胰岛内异常聚集而发挥损伤作用,近期有研究在人脑组织中检测到了 IAPP 蛋白的存在,并且与认知能力下降和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生密切相关。IAPP 和淀粉样蛋白  $\beta$  具有许多相似的生物学特性,发挥相似的细胞毒性机制。明确 IAPP 在 AD 发病机制中的可能作用对探讨两种疾病的潜在联系、寻找新的治疗策略具有重要意义。本研究系统论述了 IAPP 诱导 AD 发生发展的分子机制,并总结了相应的治疗策略,以期优化 T2DM 患者的 AD 预防和治疗提供证据支持。

AD 是最常见的神经退行性疾病,主要的临床表现是认知功能障碍和精神行为异常,其病理特征为脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白(Amyloid- $\beta$ , A  $\beta$ )聚集形成神经炎性斑, Tau 蛋白聚集形成神经原纤维缠结。T2DM 是一种代谢紊乱性疾病,表现为胰岛素分泌相对不足或胰岛素抵抗引起的高血糖症。AD 和 T2DM 两种疾病具有多种共同的危险因素和相似的病理表现。流行病学证据表明, T2DM 患者的认知功能障碍风险增加<sup>[1-2]</sup>, 发生 AD 的风险较正常人增高 2~5 倍, 因此 T2DM 可能为 AD 潜在的危险因素<sup>[3]</sup>。轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)是从正常认知衰退到痴呆的过渡阶段。有研究表明, 非糖尿病人群的 MCI 患病率为 16%~20%, 而 T2DM 患者 MCI 患病率可达 45%<sup>[4-5]</sup>。尽管 AD 和 T2DM 存在相关性, 但两种疾病之间的分子联系仍不清楚。

## 1 胰岛淀粉样多肽是 T2DM 和 AD 病理联系的新分子

T2DM 患者大脑结构改变和认知能力下降的病理生理学机制尚未明确。有研究认为高血糖症和胰岛素信号受损作为 T2DM 的主要病理特征, 是诱发 T2DM 患者认知功能障碍的病理机制。但临床证据发现血糖控制严格的 T2DM 患者的认知功能仍未见改善<sup>[6-7]</sup>, 这意味着高血糖本身可能不是减轻 T2DM 患者认知功能障碍的唯一因素。更为重要的是, Zucker 糖尿病肥胖大鼠模型存在高血糖症和胰岛素

抵抗<sup>[8]</sup>, 但认知功能未见损伤。同样, 并非所有的高血糖症和胰岛素信号异常的 T2DM 患者都会出现认知功能障碍, 这表明 T2DM 患者认知能力下降可能另有原因, 一种可能的因素是 IAPP。成熟 IAPP 是一种 37 个氨基酸组成的多肽, 与胰岛素共同储存在分泌颗粒中(与胰岛素的比例为 1:100), 共同分泌到血液中<sup>[9]</sup>。但在 T2DM 患者的胰岛内 IAPP 形成蛋白聚集体损伤细胞。IAPP 和 A  $\beta$  蛋白共有 40% 氨基酸同源序列, 彼此具有高结合亲和力, 聚集时发挥类似的细胞毒性机制<sup>[10]</sup>。冷冻电镜发现 IAPP 与 A  $\beta$  原纤维的结构相似<sup>[11]</sup>。更为重要的是, T2DM 患者胰腺中存在 A  $\beta$  蛋白沉积, 而 AD 患者的脑组织中也发现了 IAPP 沉积物, 这为 IAPP 聚集在 AD 发病机制中的作用提供了理论基础<sup>[12-13]</sup>。有文献报道, 血浆 IAPP 水平与 AD 发病率呈 U 型相关<sup>[14]</sup>。IAPP 可能在 AD 的病理变化中发挥了重要的作用<sup>[15-16]</sup>。

## 2 IAPP 在 T2DM 发病中的作用

IAPP 是一种进化上高度保守的分子, 但在不同物种中 IAPP 肽中间段(aa. 20-29)的氨基酸序列存在一定的差异。与人类的 IAPP 序列相比, 啮齿类动物 IAPP 因中间段有 3 个脯氨酸残基, 破坏了 IAPP 聚集所需的  $\beta$ -折叠构象而不会发生聚集。相比之下, 人类 IAPP 分子中的这一部分没有脯氨酸残基, 能自发聚集为有毒性的淀粉样沉积物<sup>[17]</sup>。超过 95% 的 T2DM 患者胰岛细胞内存在 IAPP 聚集体<sup>[18]</sup>。临床研究表明, T2DM 胰岛  $\beta$  细胞的减少仅发生在具有 IAPP 聚集体的胰岛中<sup>[19]</sup>。T2DM 患者因存在胰岛素抵抗, 需产生过量的胰岛素, 同时伴随 IAPP 分泌增加, 这会导致功能失调的胰岛中 IAPP 前体加工受损, 导致 IAPP 前体水平增加, 后者通过肝素结合域与硫酸乙酰肝素蛋白多糖的结合来促进 IAPP 的形成<sup>[20]</sup>。此外, 高脂肪水平是 T2DM 患者 IAPP 形成的另 1 个重要因素<sup>[21]</sup>。IAPP 高表达和聚集会诱导内质网应激、线粒体功能障碍和胰岛细胞自噬受损, 从而促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[22-23]</sup>。因此, IAPP 的异常生成和聚集是 T2DM 发病的重要分子机制。

## 3 IAPP 在 AD 发病中的分子机制

在 T2DM 患者的大脑中观察到 IAPP 寡聚体和成熟原纤维<sup>[24]</sup>。IAPP 可在脑内沉积, 也可与 A  $\beta$  共沉淀, 形成弥漫性的神经炎性斑<sup>[10, 24]</sup>。有研究发现视网膜 IAPP 水平与海马 A  $\beta$  和 Tau 蛋白磷酸化水平呈正相关, 特别是在携带

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFE0115900)、国家自然科学基金(81822016)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院神经内科[张国新 彭琴玉 郭笑迪 张振涛(通信作者)]

脂蛋白 E4(Apolipoprotein E4, ApoE4)位点的 AD 患者中两者联系更为密切<sup>[25]</sup>。高脂肪饮食加重 AD 小鼠模型海马 IAPP 和 A $\beta$  蛋白的沉积<sup>[26-27]</sup>。AD 患者大脑中未检测到 IAPP 基因的转录<sup>[24,28]</sup>, 这表明脑内的 IAPP 可能来源于胰岛 $\beta$ 细胞<sup>[24]</sup>。此外, IAPP 寡聚体可以通过诱导炎症性细胞因子的高表达来破坏血脑屏障的完整性和促进 IAPP 进入中枢神经系统。这些证据提示 IAPP 聚集体可能通过血脑屏障进入脑内来促进认知功能障碍的发生。

### 3.1 IAPP 与 A $\beta$ 相互作用

A $\beta$  和 IAPP 的氨基酸序列具有相似性, 两者均可在病理状态下发生聚集, 形成淀粉样斑块。有研究发现两者存在直接结合, 表明这两种淀粉样蛋白可以相互作用并协同发挥其毒性<sup>[10,12]</sup>。IAPP 的 2 个区域(aa. 8-20 和 aa. 21-37)对 A $\beta$  具有高结合亲和力; 相应地, A $\beta$  有 2 个对 IAPP 具有高结合亲和力的区域(aa. 11-21 和 aa. 23-37)<sup>[29]</sup>。A $\beta$  和 IAPP 都可以错误折叠并聚集成富含 $\beta$ 片层的 U 型纤维结构<sup>[30]</sup>。APP<sup>swe</sup>, PSEN1dE9(APP/PS1)大鼠分泌过多或静脉注射 IAPP 通过破坏脑-脑脊液 A $\beta$  交换和 IAPP-A $\beta$  交叉接种来加重 AD 样病理<sup>[31]</sup>。IAPP 敲除小鼠可以减少 A $\beta$  蛋白的沉积和传播<sup>[32]</sup>。这些相容性可能在启动和促进 A $\beta$  与 IAPP 相互作用以及形成淀粉样蛋白方面发挥关键作用。

### 3.2 IAPP 聚集体独立发挥细胞毒性作用

不同的淀粉样蛋白聚集体都会引发细胞毒性反应, 导致细胞功能障碍。IAPP 可以独立于 A $\beta$  形成淀粉样蛋白沉积而对神经元产生直接毒性作用<sup>[24]</sup>。有研究发现, 即使在糖尿病前期糖尿病大鼠模型的脑内也有 IAPP 沉积物, 与探索性驱动和前庭运动性功能降低有关; 随着疾病的进展, IAPP 诱导的脑功能损害逐渐加重, 导致记忆缺陷<sup>[28]</sup>。

### 3.3 IAPP 与细胞膜的脂质成分相互作用

在 T2DM 中 IAPP 聚集体能够直接破坏胰岛 $\beta$ 细胞膜, 导致细胞损伤<sup>[33]</sup>。IAPP 聚集体与细胞膜的脂质成分相互作用, 整合在胰岛 $\beta$ 细胞膜表面, 使细胞膜的非选择性离子通道开放, 细胞膜的通透性增加而损伤胰岛 $\beta$ 细胞<sup>[34-35]</sup>。除了对胰岛 $\beta$ 细胞的毒性作用外, IAPP 寡聚体还可以改变体外培养的星形胶质细胞和神经元中 Ca<sup>2+</sup> 的稳态, 导致细胞凋亡<sup>[36]</sup>。

### 3.4 IAPP 诱发炎症反应

IAPP 聚集体可以诱发炎症反应。促炎性白细胞介素 1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )信号激活, 是 T2DM 胰岛 $\beta$ 细胞死亡的重要机制<sup>[37-38]</sup>。此外, IAPP 会诱导 Fas 基因表达上调, IL-1 $\beta$ 水平升高, 导致人胰岛 $\beta$ 细胞死亡和功能障碍<sup>[39]</sup>。AD 患者和动物模型 IL-1 $\beta$ 表达水平的升高会增加 $\beta$ 分泌酶 1( $\beta$ -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)的活性和表达以刺激 A $\beta$  的产生<sup>[40]</sup>。IL-1 $\beta$ 抑制海马神经元的电生理功能, 导致大鼠学习和记忆缺陷<sup>[41]</sup>。IAPP 转基因大鼠脑内淀粉样蛋白沉积部位常伴随小胶质细胞的大量活化<sup>[28]</sup>。因此, 由 IAPP 聚集体诱导的炎症过程可能影响认知功能, 促进 AD 进展。

### 3.5 IAPP 诱发氧化应激和线粒体功能障碍

IAPP 聚集体可诱导大鼠皮层神经元的氧化应激相关基因的激活, 促进 A $\beta$  的产生<sup>[42]</sup>, 进一步导致神经细胞死亡。

T2DM 早期阶段 IAPP 前体和成熟 IAPP 水平的增高会导致 IAPP 寡聚体的产生, 通过干扰神经元和神经胶质细胞诱导氧化应激和线粒体功能障碍, 导致突触可塑性缺陷<sup>[43-44]</sup>。

### 3.6 IAPP 激活凋亡信号通路

C-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路是 IAPP 诱导胰腺 $\beta$ 细胞死亡的重要分子通路<sup>[45]</sup>。AD 患者脑内 JNK 活化水平升高是导致神经元胰岛素抵抗的重要因素<sup>[46]</sup>。抑制 JNK 通路激活能够减少 A $\beta$  的生成<sup>[47]</sup>。此外, 胰岛 $\beta$ 细胞中 IAPP 诱导 Fas 上调可以促进半胱氨酸蛋白酶(Cysteine-aspartic proteases, Caspase)-8 和 Caspase-3 的激活, 导致 $\beta$ 细胞凋亡, Fas 与 AD 风险增加之间存在正相关<sup>[48-49]</sup>。因此, 凋亡信号通路如 JNK 和 Fas 信号通路的激活可能是 IAPP 聚集体促进 AD 发展的机制之一。

### 3.7 可溶性 IAPP 生理功能的丧失

IAPP 重要的生理功能是作为中枢饱腹激素而发挥作用<sup>[50]</sup>。IAPP 和胰岛素通过抑制餐后胰高血糖素分泌来促进葡萄糖稳态<sup>[51]</sup>。IAPP 聚集体诱导胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍有多种机制, 包括细胞膜透化、内质网应激、自噬缺陷。受体介导的机制涉及氧化应激和细胞死亡信号通路的激活<sup>[52]</sup>。与同龄组的健康人相比, MCI 或 AD 的老年人血浆中可溶性 IAPP 的水平较低<sup>[53]</sup>。T2DM 的进展过程中胰岛 $\beta$ 细胞进行性死亡和功能障碍, 分泌 IAPP 减少, 而可溶性 IAPP 发生聚集导致血清中可溶性 IAPP 水平降低<sup>[17]</sup>。这种可溶性 IAPP 的减少可能导致 IAPP 对大脑的保护作用减弱并促进认知功能损伤的进展。

## 4 针对 IAPP 的治疗措施

AD 是一种蛋白沉积性疾病, 既往研究重点关注 A $\beta$  和 Tau, 但近期研究提示 IAPP 也可在脑内聚集, 是 AD 发病机制中的重要分子。探索针对 IAPP 聚集的策略如抑制 IAPP 聚集和/或加速 IAPP 的消除可以改善认知功能<sup>[54]</sup>。由于循环 IAPP 寡聚体通过破坏血脑屏障来进入中枢神经系统, 因此通过保护血脑屏障来减少 IAPP 进入脑内也可能具有保护作用。

### 4.1 靶向 IAPP 聚集及其病理效应

#### 4.1.1 人胰高血糖素样肽-1 受体(Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂

胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)通过与胰岛 $\beta$ 细胞膜上的特定 G 蛋白偶联受体(GLP-1R)结合来发挥其促胰岛素活性。因此, GLP-1R 是治疗由 T2DM 引起的高血糖症的潜在靶标。GLP-1R 激动剂如艾塞那肽能够恢复受损的人前胰淀粉样蛋白(Pro-Islet amyloid polypeptide, proIAPP)加工, 以减少胰岛中 IAPP 的聚集<sup>[55]</sup>。此外, 艾塞那肽可以通过改善线粒体功能来保护胰岛 $\beta$ 细胞免受 IAPP 聚集体诱导的细胞毒性<sup>[56]</sup>。有研究发现, GLP-1R 激动剂可调节一系列病理过程, 包括炎症<sup>[57]</sup>和氧化应激<sup>[58]</sup>。有研究表明 GLP-1R 激动剂能够逆转神经元胰岛素抵抗并减少 A $\beta$  生成。将利拉鲁肽注射到 APP/PS1 小鼠, 小鼠皮层中的 A $\beta$  寡聚体和斑块数量都显著减少, AD 小鼠模型的

认知功能改善<sup>[59-60]</sup>。

#### 4.1.2 IL-1R 拮抗剂

IL-1  $\beta$  在 IAPP 毒性作用中起核心作用,阻断 IL-1  $\beta$  信号通路似乎是改善 T2DM 认知功能的有效方法。IL-1  $\beta$  通过与 IL-1 受体(Interleukin-1 receptor, IL-1R)结合而发挥作用。体内各型细胞分泌的 IL-1 受体拮抗剂(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)可以竞争性与 IL-1R 结合而拮抗其促炎作用。IL-1  $\beta$  阻断对改善胰岛素分泌和抑制全身炎症作用明显<sup>[61-62]</sup>。与健康对照相比,AD 患者脑脊液中的 IL-1Ra 水平显著降低<sup>[63]</sup>。IL-1Ra 敲除小鼠出现小胶质细胞激活和神经元损伤<sup>[64]</sup>。IL-1Ra 可以通过减少胶质细胞中 IL-1  $\beta$  诱导的 II 型一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase type II, NOSII)表达来提高皮质神经元的活力<sup>[65]</sup>。此外,小鼠体内高表达 IL-1Ra 可阻断大鼠的内源性 IL-1  $\beta$  分泌,改善短期和长期记忆<sup>[66]</sup>。

#### 4.1.3 其他抗糖尿病药物

炎症和氧化应激是 IAPP 促进 AD 发展的重要机制。具有抗炎和/或抗氧化作用的抗糖尿病药物在认知功能保护方面有很好的潜力。二甲双胍通过减少 IL-1  $\beta$  诱导的促炎细胞因子包括 IL-6, IL-8 和核因子  $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 而发挥保护作用<sup>[67]</sup>。二甲双胍可以显著降低 BACE1 蛋白的表达和活性,控制 A $\beta$  的生成<sup>[68]</sup>。格列本脲可以抑制含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体的激活以及 IL-1  $\beta$  的分泌<sup>[69]</sup>。吡格列酮选择性刺激过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (Peroxisome proliferators-activated receptor  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ),参与影响葡萄糖和脂质代谢的基因转录<sup>[70]</sup>。吡格列酮还可以调节与氧化应激相关酶的活性,以减少活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的过度产生<sup>[71]</sup>。此外,PPAR- $\gamma$  的激活可以抑制炎症反应和促凋亡信号通路如 JNK 信号通路<sup>[72]</sup>。大脑神经元和星形胶质细胞 PPAR- $\gamma$  激活对学习和记忆具有保护作用<sup>[73]</sup>。作为 PPAR- $\gamma$  激动剂,罗格列酮通过增强神经元中的胰岛素信号传导来保护突触免受 A  $\beta$  毒性损伤<sup>[74]</sup>。最近有文献报道,青蒿素可能通过抑制 IAPP 和 A $\beta$  的寡聚化而减少细胞毒性<sup>[75]</sup>。

### 4.2 靶向可溶性 IAPP 的生理效应

#### 4.2.1 普兰林肽

有研究发现可溶性 IAPP 具有重要的神经保护作用,但人 IAPP(Human islet amyloid polypeptide, hIAPP)由于其自发聚集倾向而在医学应用中受到限制。普兰林肽是 IAPP 类似物,以脯氨酸取代了 hIAPP 的 25、28 和 29 位氨基酸,更稳定且不易聚集。普兰林肽可以模拟天然 IAPP 的生理活性,于 5x FAD 小鼠中长期注射普兰林肽可以通过与 A  $\beta$  聚集体竞争结合 IAPP 受体而减少 A  $\beta$  的毒性作用,降低小鼠大脑中淀粉样蛋白负荷<sup>[76-77]</sup>。另外,普兰林肽通过减少自由基的生成和脂质过氧化来改善 APP/PS1 小鼠的认知功能<sup>[78]</sup>。用普兰林肽治疗快速老化小鼠(Senescence accelerated-prone mouse 8, SAMP8)可以改善小鼠新物体识别测试中的识别学习和记忆<sup>[53]</sup>。此外,普兰林肽提高了海马突触蛋白 I 的水平<sup>[79]</sup>。普兰林肽也能够提高细胞周期蛋白依赖

性激酶 5(Cyclin dependent kinase, CDK5)的表达,促进神经递质合成、神经元存活和海马神经发生<sup>[80]</sup>。

#### 4.2.2 IAPP 受体拮抗剂

A  $\beta$  可以与 IAPP 竞争结合 IAPP 受体以发挥其毒性作用<sup>[77,81]</sup>。在过表达 A  $\beta$  的 AD 转基因小鼠中 IAPP 受体在一些具有高水平淀粉样蛋白负荷的脑区(皮质、海马和基底前脑)表达上调。A  $\beta$  可通过结合 IAPP 受体来抑制海马长时程增强(Long-term potentiation, LTP)<sup>[82]</sup>,而 IAPP 受体的阻断会减轻脑淀粉样蛋白负荷。IAPP 受体拮抗剂 AC253 和 AC187 能够显著改善小胶质细胞介导的 A  $\beta$  毒性,并增加了抗凋亡蛋白的表达,改善 AD 小鼠模型的空间记忆功能<sup>[83-84]</sup>。因此,IAPP 受体拮抗剂具有与可溶性 IAPP 类似的作用,可以阻断 A  $\beta$  与 IAPP 受体的结合而抑制 A  $\beta$  的潜在毒性。

### 5 结束语

越来越多的证据表明 AD 和 T2DM 具有明显的相关性,但确切的分子机制尚未完全阐明。最近的研究提示 IAPP 聚集在 T2DM 患者认知功能障碍的发生发展中发挥重要作用。本研究讨论了 IAPP 聚集体促进 AD 发生发展的潜在机制,并总结了相应的治疗策略。进一步阐明 IAPP 在 AD 和 T2DM 中的病理机制对理解 AD 的发病机制及寻找新的治疗方法具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, et al. Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant alzheimer disease; a retrospective cohort study[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(4): 431-438.
- [2] Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults[J]. Neurology, 2015, 84(23): 2329-2337.
- [3] Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort[J]. Am J Epidemiol, 2001, 154(7): 635-641.
- [4] Alagiakrishnan K, Zhao N, Mereu L, et al. Montreal cognitive assessment is superior to standardized Mini-Mental status exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Biomed Res Int, 2013; 186106.
- [5] Rasool M, Malik A, Waquar S, et al. Cellular and molecular mechanisms of Dementia: Decoding the causal Link of Diabetes Mellitus in Alzheimer's disease[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2021.
- [6] Lenore JL, Michael EM, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in People with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(11): 969-977.
- [7] Strachan MW, Price JF. Diabetes, cognitive decline and T2DM—a disconnect in the evidence? [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(5): 258-260.
- [8] Gj B, Gispén WH. The impact of diabetes on cognition: what

- can be learned from rodent models? [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26( Suppl 1): 36-41.
- [9] Roesti ES, Boyle CN, Zeman DT, et al. Vaccination against amyloidogenic aggregates in pancreatic islets prevents development of type 2 diabetes mellitus[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(1): 116.
  - [10] Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, et al. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular Link between type 2 diabetes and Alzheimer disease[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(3): 834-846.
  - [11] Röder C, Kupreichyk T, Gremer L, et al. Cryo-EM structure of islet amyloid polypeptide fibrils reveals similarities with amyloid- $\beta$  fibrils[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(7): 660-667.
  - [12] Wijesekara, N, Ahrens R, Sabale M, et al. Amyloid-beta and islet amyloid pathologies Link Alzheimer's disease and type 2 diabetes in a transgenic model[J]. *FASEB J*, 2017, 31(12): 5409-5418.
  - [13] Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, Amat-Villegas I, et al. Amylin as a potential Link between type 2 diabetes and alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 539-551.
  - [14] Zhu H, Tao Q, Ang T, et al. Association of plasma amylin concentration with alzheimer disease and brain structure in older adults[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e199826.
  - [15] Raimundo AF, Ferreira S, Martins IC, et al. Islet amyloid polypeptide; a partner in crime with A $\beta$  in the pathology of alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 35.
  - [16] Ferreira S, Raimundo AF, Menezes R, et al. Islet amyloid polypeptide& amyloid beta peptide roles in Alzheimer's disease; two triggers, one disease[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1127-1130.
  - [17] Abedini A, Schmidt AM. Mechanisms of islet amyloidosis toxicity in type 2 diabetes[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(8): 1119-1127.
  - [18] Westermark P, Andersson A, Westermarkm GT, et al. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(3): 795-826.
  - [19] Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, et al.  $\beta$ -cell loss and  $\beta$ -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2632-2640.
  - [20] Park K, Verchere CB. Identification of a heparin binding domain in the N-terminal cleavage site of pro-islet amyloid polypeptide. Implications for islet amyloid formation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 16611-16616.
  - [21] Hull LR, Andrikopoulos S, Verchere CB, et al. Increased dietary fat promotes islet amyloid formation and beta-cell secretory dysfunction in a transgenic mouse model of islet amyloid[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 372-379.
  - [22] Shigihara N, Fukunaka A, Hara A, et al. Human IAPP-induced pancreatic  $\beta$  cell toxicity and its regulation by autophagy[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3634-3644.
  - [23] Caberlotto L, Nguyen TP, Lauria M, et al. Cross-disease analysis of Alzheimer's disease and type-2 Diabetes highlights the role of autophagy in the pathophysiology of two highly comorbid diseases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3965.
  - [24] Jackson K, Barisone GA, Diaz E, et al. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 517-526.
  - [25] Schultz N, Byman E, Netherlands Brain Bank, et al. Levels of retinal amyloid- $\beta$  correlate with levels of retinal IAPP and hippocampal amyloid- $\beta$  in neuropathologically evaluated individuals[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1201-1209.
  - [26] Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, et al. Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 15.
  - [27] Xi XX, Sun J, Chen HC, et al. High-Fat Diet increases amylin accumulation in the hippocampus and accelerates brain aging in hIAPP transgenic mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 225.
  - [28] Srodulski S, Sharma S, Bachstetter AB, et al. Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 30.
  - [29] Andreetto E, Yan LM, Taterek-Nossol M, et al. Identification of hot regions of the Abeta-IAPP interaction interface as high-affinity binding sites in both cross- and self-association [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(17): 3081-3085.
  - [30] Hu R, Zhang M, Chen H, et al. Cross-Seeding interaction between  $\beta$ -Amyloid and human islet amyloid polypeptide[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(10): 1759-1768.
  - [31] Ly H, Verma N, Sharma S, et al. The association of circulating amylin with  $\beta$ -amyloid in familial Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, 7(1): e12130.
  - [32] Chen HC, Cao JX, Cai YT, et al. Interaction of human IAPP and Abeta1-42 aggravated the AD-related pathology and impaired the cognition in mice [J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113490.
  - [33] Brender JR, Ramamoorthy A. Membrane disruption and early events in the aggregation of the diabetes related peptide IAPP from a molecular perspective[J]. *Acc Chem Res*, 2012, 45(3): 454-462.
  - [34] Brender JR, Lee EL, Hartman K, et al. Biphasic effects of insulin on islet amyloid polypeptide membrane disruption[J]. *Biophys J*, 2011, 100(3): 685-692.
  - [35] Zhang M, Hu R, Ren B, et al. Molecular understanding of A $\beta$ -hIAPP Cross-Seeding assemblies on lipid membranes[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(3): 524-537.
  - [36] Fu W, Ruangkittisakul A, Mactavish D, et al. Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) peptide directly activates amylin-3 receptor subtype by triggering multiple intracellular signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18820-18830.
  - [37] Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 897-904.
  - [38] Westwell-Roper CY, Verchere CB. Resident macrophages mediate islet amyloid polypeptide-induced islet IL-1 $\beta$  production and beta-cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1698-1711.
  - [39] Park YJ, Lee S, Kieffer TJ, et al. Deletion of Fas protects islet beta cells from cytotoxic effects of human islet amyloid polypeptide[J]. *Diabetologia*, 2012.
  - [40] Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and

- precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2(1): 22.
- [41] Tanaka S, Ide M, Shibutani T, et al. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(4): 557-566.
- [42] Paola D, Domenicotti C, Nitti M, et al. Oxidative stress induces increase in intracellular amyloid beta-protein production and selective activation of betaI and betaII PKCs in NT2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268(2): 642-646.
- [43] De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, et al. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11590-11601.
- [44] Paula-Lima AC, Adasme T, SanMartín C, et al. Amyloid beta-peptide oligomers stimulate RyR-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  release inducing mitochondrial fragmentation in hippocampal neurons and prevent RyR-mediated dendritic spine remodeling produced by BDNF[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1209-1223.
- [45] Subramanian SL, Hull RL, Zraika S, et al. cJUN n-terminal kinase (JNK) activation mediates islet amyloid-induced beta cell apoptosis in cultured human islet amyloid polypeptide transgenic mouse islets[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 166-174.
- [46] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A $\beta$  oligomers[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1339-1353.
- [47] Colombo A, Bastone A, Ploia C, et al. JNK regulates APP cleavage and degradation in a model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(3): 518-525.
- [48] Feuk L, Prince JA, Breen G, et al. apolipoprotein-E dependent role for the FAS receptor in early onset alzheimer's disease: finding of a positive association for a polymorphism in the TNFRSF6 gene[J]. *Hum Genet*, 2000, 107(4): 391-396.
- [49] Rohn TT, Head E, Nesse WH, et al. Activation of caspase-8 in the Alzheimer's disease brain[J]. *Neurobiol Dis*, 2001, 8(6): 1006-1016.
- [50] Mack CM, Soares CJ, Wilson JK, et al. Divalintide (AC2307), a novel amylin-mimetic peptide: enhanced pharmacological properties over native amylin to reduce food intake and body weight[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(2): 385-395.
- [51] Zhang XX, Pan YH, Huang YM, et al. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(9): 189-197.
- [52] Costes S, Huang CJ, Gurlo T, et al.  $\beta$ -cell dysfunctional ERAD/ubiquitin/proteasome system in type 2 diabetes mediated by islet amyloid polypeptide-induced UCH-L1 deficiency[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1): 227-238.
- [53] Adler BL, Yarchoan M, Hwang HM, et al. Neuroprotective effects of the amylin analogue pramlintide on Alzheimer's disease pathogenesis and cognition[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(4): 793-801.
- [54] Pithadia A, Brender JR, Fierke CA, et al. Inhibition of IAPP aggregation and toxicity by natural products and derivatives [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2046327.
- [55] Park YJ, Ao Z, Kieffer TJ, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide restores impaired pro-islet amyloid polypeptide processing in cultured human islets; implications in type 2 diabetes and islet transplantation[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3): 508-519.
- [56] Fan R, Li X, Gu X, et al. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced cell damage: potential involvement of AKT and mitochondria biogenesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9): 815-824.
- [57] He L, Wong CK, Cheung KK, et al. Anti-inflammatory effects of exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analog, on human peripheral lymphocytes in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(4): 382-392.
- [58] Kim MK, Cho JH, Lee JJ, et al. Differential protective effects of exenatide, an agonist of GLP-1 receptor and Piragliatin, a glucokinase activator in beta cell response to streptozotocin-induced and endoplasmic reticulum stresses[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73340.
- [59] Jantrapirom S, Nimlamool W, Chattipakorn N, et al. Liraglutide suppresses Tau hyperphosphorylation, amyloid beta accumulation through regulating neuronal insulin signaling and BACE-1 activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1725.
- [60] McClean LP, Parthasarathy V, Faivre E, et al. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(17): 6587-6594.
- [61] Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1663-1668.
- [62] Van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB, et al. Treatment with Anakinra improves disposition index but not insulin sensitivity in nondiabetic subjects with the metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 2119-2126.
- [63] Tarkowski E, Liljeroth AM, Nilsson A, et al. Decreased levels of intrathecal interleukin 1 receptor antagonist in Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001, 12(5): 314-317.
- [64] Craft JM, Watterson DM, Hirsch E, et al. Interleukin 1 receptor antagonist knockout mice show enhanced microglial activation and neuronal damage induced by intracerebroventricular infusion of human beta-amyloid[J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 15.
- [65] Thornton P, Pinteaux E, Gibson RM, et al. Interleukin-1-induced neurotoxicity is mediated by glia and requires caspase activation and free radical release[J]. *J Neurochem*, 2006, 98(1): 258-266.
- [66] Depino AM, Alonso M, Ferrari C, et al. Learning modulation by endogenous hippocampal IL-1; blockade of endogenous IL-1 facilitates memory formation[J]. *Hippocampus*, 2004, 14(4): 526-535.
- [67] Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 611-617.