



脂肪因子在糖尿病认知功能障碍中的 调控作用及运动干预机制*

宗博艺^{1,2)} 李琳^{1,2)**} 李世昌^{1,2)} 孙朋^{1,2)}

(¹⁾ 华东师范大学青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241; ²⁾ 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241)

摘要 糖尿病认知功能障碍指糖尿病患者伴有认知功能损伤, 是一种常见的糖尿病并发症, 尤其高发于老年2型糖尿病患者。研究表明, 脂肪组织分泌的细胞因子, 如脂联素(adiponectin, APN)和瘦素(leptin, LEP)等不仅能够调节能量代谢, 还与糖尿病认知功能障碍的发生发展密切相关, 可能作为糖尿病相关认知功能障碍的生物标志物。APN和LEP能够穿过血脑屏障进入大脑, 通过结合神经元或神经胶质细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞)上的受体, 激活或抑制胞内下游的p38 MAPK、AMPK、ERK、JAK2/STAT3、PI3K/AKT和SIRT1/PGC-1 α 等信号通路, 调节海马神经发生、突触可塑性、神经炎症、氧化应激和神经元凋亡等生理进程, 进而调控认知功能。重要的是, APN和LEP还可能作为运动改善糖尿病认知功能障碍的重要介质。通过剖析APN和LEP与糖尿病认知功能障碍之间的关系, 梳理APN和LEP调控认知功能的潜在生物学机制, 探讨运动介导APN和LEP改善糖尿病认知功能障碍的可能机制, 旨在为进一步丰富“脂-脑”crosstalk理论体系, 制定并完善糖尿病认知功能障碍的诊疗策略开拓思路。

关键词 糖尿病, 认知功能障碍, 运动, 脂联素, 瘦素

中图分类号 R749.16, Q71

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0109

《美国医学会杂志》(JAMA)发表的最新研究数据显示, 在2013~2018年, 中国成年人糖尿病的患病率已从10.9%增至12.4%。其中, 70岁以上老年人糖尿病的患病率已从20.7%增至27.3%^[1]。除增加患心血管疾病、肾病和癌症的风险外^[2], 老年人罹患糖尿病尤其是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)还可诱发认知功能障碍^[3-4], 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)等疾病的发生风险增加有关^[5-6]。T2DM诱发认知功能障碍的潜在机制包括高血糖、胰岛素抵抗、慢性低度炎症和氧化应激等^[3, 7]。随着中国人口老龄化进程加快, 老年人患T2DM合并认知功能障碍将给社会和家庭带来沉重负担。因此, 迫切需要推进糖尿病认知功能障碍诊疗策略的制定与实施。

脂肪因子(adipokine)是主要由白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)合成并分泌的一类细胞因子, 可随血液循环进入大脑、骨骼肌和肝脏等组织器官, 发挥调节食欲、胰岛素敏感性和炎症等

多种生物学功能^[8]。有研究发现, 脂肪因子尤其是脂联素(adiponectin, APN)和瘦素(leptin, LEP)还可参与调控个体认知功能, 并可能是糖尿病认知功能障碍的生物标志物^[9]。运动作为一种见效快、操作简便且无副作用的非药物干预手段, 能够通过调节脂肪因子的生理水平改善肥胖和糖尿病等代谢综合征的能量代谢紊乱^[10]。值得注意的是, 适度运动也能够缓解糖尿病诱发的认知功能障碍, 但具体机制尚不明确。本研究以“脂-脑”轴理论为切入点, 深入探讨运动通过调节脂肪因子改善糖尿病认知功能障碍的可能性, 为后续治疗靶点的筛选以及运动疗法的施用提供理论依据。

* 青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室建设项目(40500-22203-542500/001/007/003), 华东师范大学优秀博士生学术创新能力提升计划(YBNLTS2022-034)和中央高校基本科研业务费(43800-20102-222000/003/015)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 13661878972, E-mail: Lilin.xtt@163.com

收稿日期: 2022-03-23, 接受日期: 2022-08-30

1 脂肪因子与糖尿病认知功能障碍的关系

1.1 脂联素与糖尿病认知功能障碍

APN是人体血浆中含量最丰富的脂肪因子,属于补体1q家族,包含244个氨基酸,主要由WAT合成并分泌,在循环中以高、中和低分子质量异构体的形式存在^[11]。目前,已发现的脂联素受体(adiponectin receptor, AdipoR)包括AdipoR1、AdipoR2和T-cadherin。其中,AdipoR1和AdipoR2广泛分布于中枢神经系统内的下丘脑、皮层和海马等部位,在神经干细胞(neural stem cell, NSC)、神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中均有表达^[12]。

人体研究发现,循环APN的水平与老年人的整体认知功能、海马体积和脑白质病变的严重程度呈显著相关^[13-15],并可作为老年T2DM患者认知功能障碍的早期诊断和治疗特异性和敏感性的生物标志物^[16]。与对照组相比,T2DM患者体内循环APN的水平显著降低,而且与海马体积、灰质体积和脑葡萄糖代谢等指标^[17-18]以及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的发生发展紧密相关^[9, 19-20]。动物研究发现,APN基因敲除(*APN^{-/-}*)的老年小鼠出现脑胰岛素抵抗、认知缺陷和AD样病理^[21-22]。而APN干预(0.1 μg/g)可通过激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/磷酸激酶B(phosphorylase kinase B, PKB, 也称AKT)/糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β)信号通路以发挥神经保护作用,减弱tau蛋白过度磷酸化,改善糖尿病大鼠的认知缺陷^[23]。综上,APN可能作为认知功能的重要调控器,缓解糖尿病相关的认知功能障碍。

1.2 瘦素与糖尿病认知功能障碍

LEP是由*ob*基因编码的一种含167个氨基酸的分泌型蛋白质,分子质量为14~16 ku,主要由WAT合成并分泌。目前,已发现的瘦素受体(leptin receptor, LepR)有6种,分别为LepRa、LepRb、LepRc、LepRd、LepRe和LepRf。它们在中枢神经系统内多分布于下丘脑、海马、杏仁核和小脑等部位^[24]。LEP与LepR结合后,磷酸化激活Janus蛋白酪氨酸激酶2(Janus kinase 2, JAK2),进而活化下游的信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、PI3K和细胞外信号调节激酶

(extracellular regulated protein kinase, ERK)等信号^[25]。

在正常生理状态下,LEP是海马中重要的认知增强剂^[26]。动物研究发现,LEP和LepR基因缺失(如*ob/ob*、*db/db*和*fa/fa*)的啮齿类动物表现出明显的海马依赖性认知缺陷^[27]。然而,在T2DM的病理状态下,LEP水平异常升高导致其敏感性降低,造成中枢和外周瘦素抵抗,促进糖尿病认知功能障碍发展。与对照者相比,老年男性T2DM患者循环LEP的水平显著升高,且与认知功能呈显著负相关^[28],循环LEP水平异常升高以及LEP/APN的比值增加是T2DM患者合并MCI的危险因素^[29]。此外,也有研究发现,老年T2DM合并MCI患者循环LEP的水平与白介素-1β(interleukin 1β, IL-1β)的水平有关^[9],这提示过高水平的LEP可能参与介导T2DM相关的炎症。综合上述证据表明,尽管LEP也能够调控认知功能,但在不同生理状态下的情况有所不同。LEP的水平过低可能难以发挥神经保护作用,而水平过高则可导致瘦素抵抗和胰岛素抵抗,增加患认知功能障碍的风险。

2 脂肪因子调控认知功能的生物学机制

糖尿病导致的大脑微环境变化可能是认知功能障碍的重要诱因。APN和LEP不仅能调节血糖和胰岛素敏感性,也可穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入大脑^[12, 30],直接结合神经元和神经胶质细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞)膜上的受体,激活或抑制胞内下游信号通路,调节海马神经发生、突触可塑性、神经炎症、氧化应激和神经元凋亡等进程,进而调控认知功能(图1)。

2.1 海马神经发生

海马神经发生(hippocampal neurogenesis)在学习和记忆过程中扮演重要角色。研究认为,糖尿病认知功能障碍可能是由于海马神经发生受损,海马新生神经元的数量减少导致的^[31]。与对照组相比,高脂饮食(high-fat diet, HFD)结合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的T2DM小鼠皮层和海马内Ki67、双皮质素(doublecortin, DCX)和神经元特异性核蛋白(neuron-specific nuclear protein, NeuN)的表达量减少,行为学表现出空间学习和记忆能力显著下降^[32]。研究表明,与野生型小鼠相比,*APN^{-/-}*小鼠海马齿状回(dentate gyrus, DG)内NSC增殖和分化受到抑制,成年新

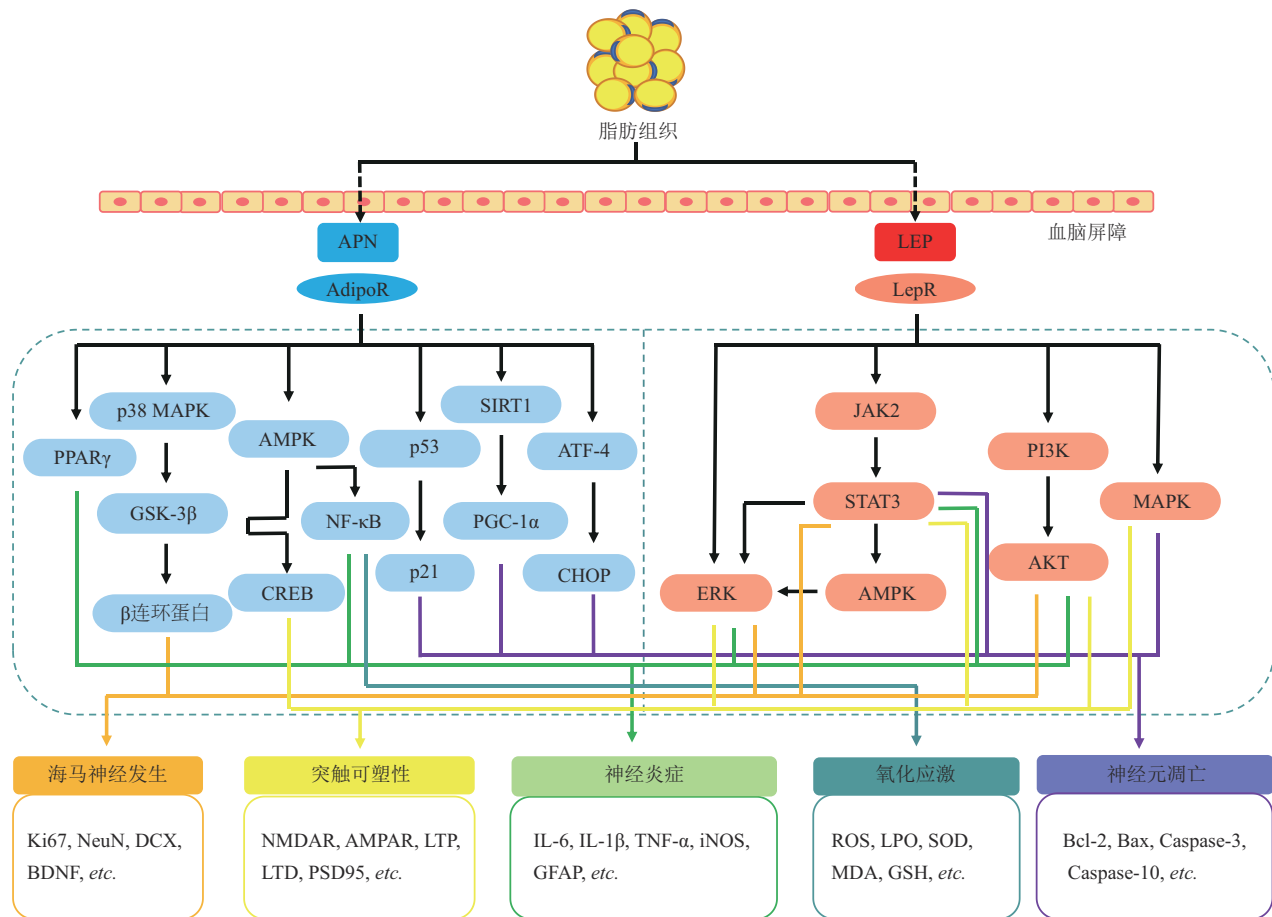


Fig. 1 The biological mechanism of adiponectin and leptin in regulating cognitive function

图1 脂联素和瘦素调控认知功能的生物学机制

AdipoR: 脂联素受体; AMPAR: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体; AKT: 磷酸激酶B; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; ATF-4: 激活转录因子4; Bax: Bcl-2相关蛋白x; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; BDNF: 脑源性神经营养因子; CHOP: 增强子结合蛋白同源蛋白; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; DCX: 双皮质素; ERK: 细胞外信号调节激酶; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; GSH: 谷胱甘肽; GSK-3 β : 糖原合酶激酶3 β ; IL-6: 白介素-6; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; JAK2: Janus蛋白酪氨酸激酶2; Ki67: 细胞增殖指数; LepR: 瘦素受体; LPO: 脂质过氧化物; LTD: 长时程抑制; LTP: 长时程增强; MAPK: 有丝分裂原活化蛋白激酶; MDA: 丙二醛; NeuN: 神经元特异性核蛋白; NF- κ B: 核因子 κ B; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PSD-95: 突触后致密蛋白95; ROS: 活性氧; SIRT1: 沉默信息调节因子2相关酶1; SOD: 超氧化物歧化酶; STAT3: 信号转导和转录激活因子3; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。

生颗粒神经元数量减少, 而 APN 干预 (0.5 g/L) 则能有效促进 NSC 增殖^[33]。由此可见, APN 能够参与促进海马神经发生。APN 可激活 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /GSK-3 β / β 连环蛋白 (β -catenin) 信号通路, 以剂量和时间依赖性的方式促进海马 NSC 增殖^[34]。对雄性小鼠进行 AdipoRon (一种 AdipoR1 和 AdipoR2 激动剂) 干预后的结果显示, 低剂量 (20 mg/kg) 的 AdipoRon 干预可提高血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平, 促进海马神经元增殖, 而高剂量

(50 mg/kg) 的 AdipoRon 干预则抑制海马神经元增殖、分化与存活, 损害小鼠空间识别记忆能力^[35]。在另一项研究中, Song 等^[36]发现, APN 干预 (30 mg/L) 能够逆转高糖环境对 NSC 内 AdipoR1 表达的抑制, 维持 NSC 的神经球大小, 促进 NSC 增殖与分化。综上可推断, 适宜剂量的 APN 能够对糖尿病相关的大脑神经发生受损起到保护作用。

LEP 也可调节海马神经发生。研究表明, LEP 干预 (1 mg/kg) 能促进成年和老年小鼠海马 DG 和侧脑室室下区的 NSC 增殖, 促进新生神经元的增殖与分化^[37]。Garza 等^[38]研究证实, LEP 干预

(1 mg/kg) 对于小鼠海马 DG 内 NSC 增殖的促进作用与 PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 信号通路的活化有关。HFD 诱导人胰岛淀粉样多肽 (human islet amyloid polypeptide, hIAPP) 在胰岛内累积能促进 T2DM 发展。研究发现, HFD 诱导的 hIAPP 转基因小鼠海马内胰淀素累积显著增加, 且社会认知能力和被动学习能力显著下降^[39]。高浓度 (50~100 $\mu\text{g/L}$) 的胰淀素抑制神经元增殖, 而 LEP 干预 (10~100 $\mu\text{g/L}$) 通过激活 STAT3/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/ERK 信号通路, 逆转过量胰淀素对海马神经发生的抑制作用^[40]。由此, LEP 可能缓解胰淀素累积导致的海马神经发生受损。

2.2 突触可塑性

突触可塑性 (synaptic plasticity) 是高级认知功能的神经结构基础, 而高糖环境能损害海马突触可塑性, 结构方面主要表现为突触结构损伤, 功能方面主要表现为长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 异常, 源于 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptor, AMPAR) 和钾离子通道等功能紊乱^[41]。对 KK 小鼠 (一种 T2DM 小鼠模型) 的研究发现, 其认知缺陷和 LTP 异常可能是由突触后谷氨酸能受体亚基的异常表达或磷酸化导致的^[42]。该动物模型 NMDAR 的 NR1、NR2A 和 NR2B 亚基的表达水平无异常, 但 NR2A 和 NR2B 亚基的酪氨酸磷酸化水平显著降低, 介导该过程的 p-Src 表达水平降低, α 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α , CaMKII α) 自身磷酸化水平降低, AMPAR 的 GluR1 亚基减少, GluR2 亚基显著增加^[42]。作为一种多功能的胰岛素增敏剂, APN 能有效增强啮齿类动物海马 DG 高频刺激后的 LTP, 抑制低频刺激诱导的长时程抑制^[43]。此外, 从结构上看, $APN^{-/-}$ 小鼠颗粒神经元的树突长度、分支和棘密度较对照组显著减少, 而侧脑室注射 APN (0.5 g/L) 能增加新生颗粒神经元的树突棘和树突复杂性^[44]。从功能上看, $APN^{-/-}$ 小鼠海马 Schaefer 侧支通路的基础传递效能显著降低, 突触前谷氨酸释放效率增加, 谷氨酸能受体 AMPAR 的 GluA1 亚基以及 NMDAR 的 GluN1 和 GluN2A 亚基水平减少, LTP 受损, AdipoR1/AMPK/GSK-3 β /环磷腺苷效应元件结合蛋

白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 信号通路活性受到抑制, 同时空间学习和识别记忆能力显著降低^[21]。Song 等^[36] 研究发现, HFD 可抑制小鼠皮层、纹状体和海马内的 AdipoR1 和突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 以及皮层和海马内 DCX 表达, 导致突触功能障碍, 而 APN 干预 (30 mg/L) 能通过维持 AdipoR1 的正常表达, 保护突触免受脑内高糖环境的侵害。

研究发现, 高水平的 LepR 在海马的兴奋性突触处表达, 且根据其在突触的定位, LEP 能够调节 SC-CA1 和 TA-CA1 突触可塑性。LEP 缺乏或不敏感的啮齿类动物出现海马突触可塑性障碍和认知缺陷, 而 LEP 干预能增强 NMDAR 功能, 将海马短期增强转化为 LTP, 提高其记忆功能^[44]。Hamilton 等^[45] 认为, 在不同生命阶段, LEP 对 SC-CA1 和 TA-CA1 突触发挥双重调控作用。对于 SC-CA1 突触, 在幼年期, LEP 干预能够导致突触传递出现短暂或者持续的抑制, 该过程涉及 GluN2B 亚基和 ERK 信号的活化, 在成年期, LEP 通过选择性激活含有 GluN2A 的 NMDAR, 诱导 NMDA 依赖性 LTP。该过程涉及蛋白酪氨酸磷酸酶的活性抑制, 三磷酸磷脂酰肌醇表达水平升高以及缺乏 GluA2 亚基的 AMPAR 的突触插入。对于 TA-CA1 突触, 在幼年期, LEP 干预能够通过刺激 NMDA 受体亚基 GluN2B, 并涉及 PI3K 驱动的缺乏 GluA2 的 AMPAR 的突触插入诱导 LTP, 在成年期, LEP 干预依赖于 GluN2A、JAK2/STAT3 信号传导以及从突触中去除缺乏 GluA2 的 AMPAR 诱导 LTP。事实上, 早在 2001 年, 便有研究认为, LEP 可通过激活 PI3K、MAPK 和 Src 酪氨酸激酶增强 NMDAR 介导的 Ca^{2+} 流入, 提高突触可塑性, 且该过程的紊乱可能与糖尿病认知功能障碍的发生有关^[46]。后续在糖尿病模型中进一步验证 LEP 在调节突触功能中的作用及机制对于理解糖尿病与认知功能障碍间的关系具有重要意义。

2.3 神经炎症

神经炎症 (neuroinflammation) 也是糖尿病诱发认知功能障碍的机制之一。研究表明, T2DM 小鼠的认知缺陷与其海马内 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等促炎细胞因子的表达水平升高有关。高糖环境可通过活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/核因子- κB (nuclear factor

kappa B, NF- κ B) 信号通路, 上调 HT-22 海马神经元 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达^[47]。不仅如此, 高糖环境下小胶质细胞的过度激活和星形胶质细胞增生也是诱发神经炎症的重要途径^[48-49]。而 APN 可能通过调节小胶质细胞和星形胶质细胞的生理活性, 进而调控神经炎症。与对照组相比, APN^{-/-}小鼠海马内小胶质细胞/巨噬细胞过度活化可诱发神经炎症和海马依赖性认知缺陷, 而 AdipoRon 干预 (5 mg/kg) 可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 信号, 逆转这些不良后果^[50]。APN 也可缓解脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小胶质细胞炎症反应, 该过程涉及 AdipoR1/NF- κ B 和 A20/Nod 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3/半胱氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1) 等信号通路的活化或抑制^[51-52]。此外, APN 预处理 (10 mg/L) 能减少 A β 寡聚体诱导的 BV2 细胞 IL-1 β 和 TNF- α 释放, 恢复 AMPK 磷酸化水平, 抑制 NF- κ B 核转位。敲除 AdipoR1 而非 AdipoR2, 可致该生理效应消失^[53]。由此可见, APN 介导的小胶质细胞抗炎反应至少部分由 AdipoR1 介导。在另一项研究中, APN 转染的内皮祖细胞干预能够限制星形胶质细胞活化, 下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等表达, 改善 D-gal 诱导的认知缺陷^[54]。由此可见, 基于 APN 基因修饰的细胞疗法也可能是缓解神经炎症以改善认知功能的有效方法。

LepR 也在小胶质细胞和星形胶质细胞表达, 研究发现, LepR^{-/-}大鼠脑内小胶质细胞的活化程度和吞噬能力较对照组显著增强, 且在 LPS 刺激下 IL-6、IL-1 β 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的分泌量显著增加, 该生理现象与 PI3K/AKT 信号通路的活性抑制有关^[55]。由此可见, LepR 信号的紊乱与神经炎症导致的认知功能障碍有关。张博等^[56-57]研究表明, LEP 在神经炎症中也可能发挥双向调节作用。正常生理状态下, 过量 LEP 可激活 JAK2/STAT3 信号通路, 促进 BV2 细胞炎症反应; 而在 LPS 诱导下, 适量的 LEP 干预又可缓解小胶质细胞炎症反应。此外, 在星形胶质细胞中, LPS 诱导 LepR 表达增加, 使 IL-1 β 、环氧化酶 2、Toll 样受体 4 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 含量增多, 表明 LEP 和 LepR 可能调节星形胶质细胞的活化与增生^[58]。Koga 等^[59]对 HFD 诱导的肥胖 PS19 小鼠进行的研究结果显示, 肥胖引起的高

瘦素血症可导致星形胶质细胞活化、LEP 超敏反应和 LepR 表达水平过高, 以加速 PS19 小鼠的 tau 病理。综上可知, LEP 对小胶质细胞和星形胶质细胞的调控作用具有复杂性, 且 T2DM 相关的高 LEP 水平可能诱发神经炎症。

2.4 氧化应激

高糖自氧化能够引起自由基过度产生, 诱发氧化应激, 损害脑组织结构, 进而导致认知缺陷。对糖尿病前期和 T2DM 患者进行磁共振波谱检查的结果显示, 血糖和糖化血红蛋白水平的升高与前扣带回谷胱甘肽 (L-glutathione, GSH) 水平降低有关^[60]。此外, T2DM 患者体内氧化应激标志物 8-异前列腺素 F2 α 的水平升高与其精神灵活性和注意力的降低呈相关关系^[61]。在动物研究中, 王春等^[62]表明, 海马组织的氧化应激是诱发糖尿病认知功能障碍的重要因素。糖尿病大鼠的海马内脂质过氧化物 (lipid peroxidation, LPO) 增加, 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性降低, 以及亚硝酸盐的水平升高^[49]。

研究表明, 长期 HFD 可通过抑制神经元内 AdipoR1/AMPK 信号的活化, 提高小鼠脑内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) /LPO 水平, 减少 GSH 含量, 降低 GSH/氧化型谷胱甘肽 (GSSH) 比值, 进而增强氧化应激并导致认知缺陷。对胚胎小鼠海马细胞系 mHippoE-14 进行的体外实验结果显示, AdipoR1 基因缺失可导致 ROS/LPO 水平升高, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf-2) 和血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的蛋白质表达水平降低^[63]。由此可见, APN 及其受体相关信号可能与海马神经元氧化应激有关。近年在氧和葡萄糖剥夺诱导的海马 HT22 神经元^[64]、Sw-APP 转染的 SH-SY5Y 细胞^[65] 和红藻氨酸诱导的海马神经元^[66] 中均已证实 APN 具有抗氧化效应, 然而 APN 能否缓解高糖环境诱导的氧化应激需进一步验证。另有研究表明, 在高糖环境中, PC12 细胞内 ROS 和丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 的水平显著升高, 而 LEP 干预 (12 或 24 nmol/L) 可降低 ROS 和 MDA 水平, 增加 GSH 含量, 缓解高糖环境 PC12 细胞的氧化损伤^[67]。由此可见, 适量的 LEP 能够保护高糖环境下氧化应激诱导的神经损伤。

2.5 神经元凋亡

高糖环境诱导的神经元凋亡 (neuronal apoptosis) 是糖尿病神经病变的重要原因之一。研

究利用原代海马神经元、Neuro-2a 和 SH-SY5Y 等多种细胞进行的实验结果证实, 高糖环境能够诱导神经元凋亡^[68-69]。Shi 等^[69]研究表明, 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 的表达抑制以及 p53 乙酰化过度增加等信号的异常变化能够介导神经元凋亡, 促进糖尿病认知功能障碍。

研究发现, APN 能够减轻糖尿病小鼠脑出血后的神经元凋亡、神经功能缺损和脑水肿。在体外高糖环境中, AdipoR1 活化后通过激活 p53/p21 和 c-Myc 信号调节 NSC 存活^[36]。APN 不仅以 Smad3 依赖性方式促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 相关的线粒体功能恢复, 限制激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)-CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 信号诱导的神经元凋亡^[70], 也能够激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 上调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 表达, 下调剪切型 Caspase-3 (Cleaved-Caspase-3) 和 Bax 表达, 进而抑制神经元凋亡^[65]。此外, 电针对糖尿病小鼠脑缺血损伤的改善也与 APN 有关。APN 可通过促进神经元 AdipoR1 介导的 GSK-3 β 磷酸化, 从而对糖尿病小鼠脑缺血再灌注损伤发挥保护作用^[71]。另有研究报道, LEP 也参与调节神经元凋亡, LEP 能够以时间和剂量依赖性的方式激活 JAK/STAT、PI3K 和 MAPK 信号, 下调凋亡因子 Caspase-10 和 TNF 相关的凋亡诱导配体表达, 以抑制神经元凋亡^[72]。在高糖环境诱导的 PC12 细胞中, LEP 干预 (12 或 24 nmol/L) 可抑制细胞毒性和 Caspase-3 激活, 降低 Bax/Bcl-2 比值, 缓解 PC12 细胞损伤^[67]。深入探索 LEP 在改善糖尿病相关的神经元凋亡中的作用对于防治糖尿病认知功能障碍具有重要性和必要性。

3 运动介导脂肪因子改善糖尿病认知功能障碍的潜在机制

研究认为, 缺乏运动是导致糖尿病认知功能障碍的危险因素之一^[73], 而适度运动能够改善糖尿病动物模型和患者的认知功能^[74-75]。主要机制包括运动激活胰岛素信号、降低炎症、减少神经元凋亡和减轻血管损伤等^[76]。此外, 运动还是调控脂

肪功能的重要方式, 不仅能有效调节脂肪细胞内的转录因子表达、线粒体生物发生、葡萄糖转运和巨噬细胞浸润等, 调控脂质分解、产热、胰岛素抵抗和炎症反应^[77], 也能调节脂肪组织的分泌功能, 影响脂肪因子的合成与释放^[78]。值得关注的是, 运动可能介导脂肪因子改善糖尿病认知功能障碍。

3.1 运动、脂联素与认知功能

3.1.1 运动对脂联素合成与分泌的影响

n-3 多不饱和脂肪酸膳食摄入、噻唑烷二酮类给药和运动等干预方式能激活 PPAR γ 和 AMPK 等信号并调节翻译后修饰、脂肪组织形态和巨噬细胞浸润等, 增加 APN 合成与释放^[79]。其中, 运动促进 APN 合成与分泌的可能机制包括以下几个方面。

a. 运动激活 PPAR γ 信号。PPAR γ 是调控脂肪细胞分化的重要转录因子之一, 也参与调节 APN 表达^[80]。陈霓等^[81]研究发现, 有氧运动可通过调节 PPAR γ 下游的 APN 和 TNF- α 表达, 间接调控脂肪组织对胰岛素的敏感性。夏书宇等^[82]研究报道, 适宜强度的跑台运动能够改善肥胖大鼠脂肪代谢, 上调脂肪组织 PPAR γ 和 APN 的 mRNA 表达, 下调 TNF- α 表达, 提高血清 APN 水平。因此, PPAR γ 可能是运动影响脂肪组织 APN 合成与分泌的关键信号。

b. 运动对“肝脏-脂肪”轴的调节作用。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 是机体内重要的肝脏因子之一, 通过与 FGF 受体 (FGF receptor, FGFR) 和辅助受体 β -klotho (KLB) 结合形成受体复合物发挥生物学功能^[83]。有研究发现, FGF-21 干预能有效刺激脂肪组织分泌 APN, 且 FGF-21 对糖尿病和肥胖小鼠血糖和胰岛素敏感性的影响由 APN 介导^[84-85]。运动可预防 HFD 诱发的 FGF-21-APN 信号损伤, 增强 FGF-21 促进 APN 分泌的能力, 提高肥胖小鼠血清 APN 水平, 改善糖代谢^[86]。此外, PPAR γ 信号也可能在 FGF-21-APN 轴中发挥有效的调节作用^[87]。长期 HFD 能够抑制小鼠脂肪组织 FGFR1 和 KLB 表达, 导致 APN 生成过少以及脂肪酸释放过多, 而跑台运动可通过 PPAR γ 介导的转录激活上调脂肪组织 FGFR1 和 KLB 表达, 增强 FGF-21 信号的活性^[88]。

c. 运动降低脂肪组织炎症。研究发现, 肥胖个体脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATMs) 异常累积, 表现为促炎的 M1 型 ATMs 增加, 抗炎的 M2 型 ATMs 减少。脂肪组织炎症致使 APN 表达和分泌量显著减少, 而适

度运动能减轻肥胖导致的脂肪组织炎症,减少M1型ATMs并增加M2型ATMs,促进APN分泌且抑制IL-6和TNF- α 分泌^[89]。综上,运动促进脂肪组

织APN合成与分泌的作用可能与PPAR γ 信号激活、FGF-21-APN轴活化以及脂肪组织炎症水平降低有关(图2)。

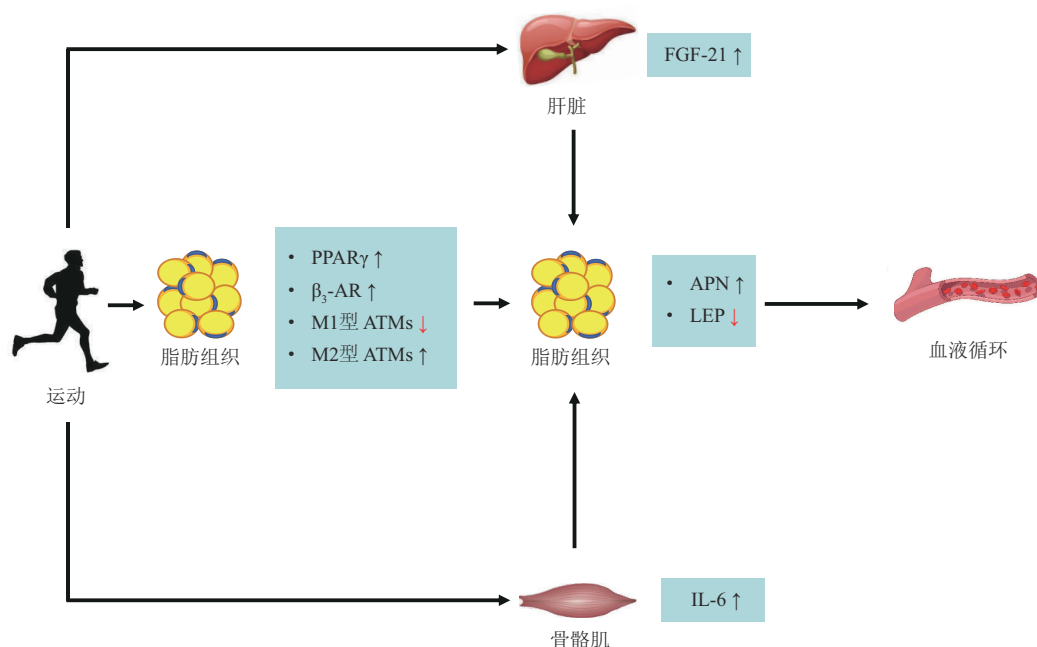


Fig. 2 Mechanism of exercise regulating adiponectin and leptin secretion in adipose tissue

图2 运动调控脂肪组织脂联素和瘦素分泌的机制

APN: 脂联素; ATMs: 脂肪组织巨噬细胞; β_3 -AR: β_3 肾上腺素能受体; FGF-21: 成纤维细胞生长因子21; IL-6: 白介素-6; LEP: 瘦素; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 。

3.1.2 运动介导脂联素改善糖尿病认知功能障碍的潜在作用

综合表1中研究结果发现,持续8~12周、每周3~5次、每次20 min以上的有氧运动(以跑台运动为主)能显著提高糖尿病动物模型体内的APN水平,且有氧运动的效果要优于抗阻运动或者联合运动^[90]。除调节机体能量代谢外,有氧运动也可介导APN改善啮齿类动物的空间学习和记忆能力。具体而言,有氧运动能增加小鼠海马组织APN含量,激活APN-Notch信号通路,促进海马神经发生,改善空间学习和记忆能力^[91-93]。与对照组相比,糖尿病小鼠海马APN水平显著降低,成年海马神经发生受到抑制。为期2周的自主跑轮运动能有效促进糖尿病小鼠海马神经发生,但对于APN缺乏的小鼠却无此效应^[94]。由此可见,运动对糖尿病动物模型海马神经发生的促进作用至少部分是由APN及相关信号介导的。此外, Lee等^[95]研究

证实,慢性AdipoRon干预(20 mg/kg)能够模拟自主跑轮运动对于海马神经可塑性的提高效应,促进糖尿病小鼠海马DG内NSC增殖和分化,也可通过激活AMPK/PGC-1 α 信号通路,提高海马DG的树突复杂性、棘密度和NMDAR依赖性LTP,增加BDNF含量,增强小鼠空间识别记忆能力。综上所述,运动介导APN改善糖尿病动物模型的认知功能与海马神经发生和突触可塑性的增强有关。

人体研究表明,运动对认知功能的改善作用也与APN的水平升高有关。针对瘦体型年轻受试者的研究发现,急性高强度(75%~80% HR_{max})有氧运动能够增强大脑对脑脊液APN的摄取作用,提高大脑可塑性^[96]。对于老年糖尿病患者而言,为期3个月、每周5次、每次40~60 min的有氧运动能显著提高老年糖尿病合并MCI患者的认知功能,尤其是延迟记忆、视空间能力和执行功能等,且该效应与血清APN的水平升高,血糖、血脂以及胰

胰岛素抵抗的水平降低有关^[97]。此外, 韦忠培等^[98]研究表明, 为期3个月、每周5次、每次40~60 min 的低至中等强度(50%~70% HR_{max}) 有氧运动可显著提高老年糖尿病合并MCI患者血清APN的水平以及视空间能力、执行功能、注意力、语言和延迟记忆等功能。由此, 运动可能通过提高APN水平改善老年糖尿病合并MCI患者的认知功能。然而, 由于受试者异质性以及运动干预要素的差异, 不同研究中运动对糖尿病患者体内APN水平的影响出现差异结果。综合表1中研究结果发现, 尽管规律

性的有氧运动、抗阻运动和瑜伽等不同模式的运动干预均能提高糖尿病患者体内APN水平^[99-101], 但运动强度可能影响运动效果。低至中等强度的间歇性步行运动对糖尿病患者体内APN水平的影响并不显著^[102]。此外, 在Heiston等^[103]的研究中, 仅高强度间歇运动而非中等强度持续运动能显著提高糖尿病前期患者血清APN的水平。因此, 强度可能是运动影响糖尿病患者体内APN水平重点关注的要素之一。

Table 1 Effects of exercise on adiponectin levels in diabetic animal models and patients
表1 运动对糖尿病动物模型和患者脂联素水平的影响

研究者 (年份)	实验对象			运动干预方案			结果
	群体	性别	年龄	类型	强度	时间 (周期/频次/时长)	
De Castro等 (2019 ^[90])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	6周龄	有氧运动, 抗阻运动, 抗阻结合有氧运动	20 m/min, 50%、75%、90%和100% load _{max}	12周, 3次/周, 30 min/次	APN ↑
Parastesh等 (2019 ^[104])	NA+STZ诱导的大鼠	未报道	8周龄	有氧运动	27 m/min	10周, 5次/周, 20~60 min/次	APN ↑
王小梅等 (2019 ^[105])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	6周龄	有氧运动	10~24 m/min	8周, 5次/周, 60 min/次	APN ↑
Wang等 (2020 ^[106])	db/db小鼠	未报道	5周龄	有氧运动	10 m/min	8周, 5次/周, 60 min/次	APN ↑
Abd El-kader等 (2020 ^[99])	T2DM患者	男/女	(41.53±5.18) 岁	饮食控制结合有氧运动	60%~70% HR _{max}	12周, 3次/周, 30 min/次	APN ↑
Dunnwald等 (2019 ^[107])	T2DM患者	男/女	(59.5±6.0) 岁 (59.6±5.7) 岁	中等强度持续运动, 高强度间歇运动	70% HR _{max} , 70%、90%~95% HR _{max}	4周, 3次/周, 42 min/次 4周, 3次/周, 50.3 min/次	APN→
Heiston等 (2020 ^[103])	糖尿病前期患者	男/女	(61.0±9.4) 岁 (60.0±7.6) 岁	中等强度持续运动, 高强度间歇运动	70% HR _{peak} , 50%、90% HR _{peak}	13天, 1次/d, 60 min/次	APN→, APN ↑
Petschnig等 (2020 ^[100])	T1DM患者	男/女	(11.0±0.8) 岁	渐进性抗阻运动	70% 1RM	32周, 2次/周, 50 min/次	APN ↑
Sokolovska等 (2020 ^[102])	T2DM患者	男/女	(60.64±7.4) 岁	间歇步行运动	40%~70% PEE	12周, 5次/周, 60 min/次	APN→
Viswanathan等 (2021 ^[101])	T2DM患者	男/女	(50.8±8.3) 岁	瑜伽运动	未报道	12周, 5次/周, 50 min/次	APN ↑
Zaidi等 (2021 ^[108])	T2DM合并冠心病患者	男/女	(65.0±8.0) 岁	抗阻结合有氧运动	未报道	12月, 150 min/周	APN→

APN: 脂联素; HFD: 高脂饮食; HR_{max}: 最大心率; HR_{peak}: 峰值心率; load_{max}: 最大负荷; NA: 烟酰胺; 1 RM: 1次重复最大力量; PEE: 能量消耗峰值; STZ: 链脲佐菌素; T1DM: 1型糖尿病; T2DM: 2型糖尿病; VOL_{max}: 最大跑速; →: 水平无显著变化; ↑: 水平显著升高。

3.2 运动、瘦素与认知功能

3.2.1 运动对瘦素合成与分泌的影响

研究表明, 脂肪组织 LEP 合成与分泌受运动和碳水化合物补充等干预的影响^[109]。长期缺乏运动可导致个体血浆 LEP 的浓度显著增加^[110], 而适度运动则能降低循环 LEP 的水平^[111]。运动影响 LEP 合成与分泌的可能机制体现在以下几个方面。

a. 运动激活 β 肾上腺素能受体 (β -adrenergic receptor, β -AR)。研究认为, 白色脂肪细胞 LEP 的合成受交感神经系统调节, 且 β -AR 参与介导这种调节作用^[112]。其中, β_3 -AR 的激活不仅能够介导能量消耗、棕色脂肪产热和白色脂肪分解, 也抑制 LEP 基因表达并降低血清 LEP 水平^[113]。人体研究中, β_3 -AR 基因多态性被证实与规律性运动对葡萄糖耐量和瘦素抵抗的改善作用有关^[114]。动物研究也发现, 急性运动能通过激活 β_3 -AR 下调雄性大鼠腹膜后脂肪组织 LEP 的 mRNA 表达^[115]。b. 运动对“肌肉-脂肪”轴的调节作用。IL-6 是经典的肌肉因子之一。Brandt 等^[116] 动物研究表明, 运动能通过增加肌肉来源的 IL-6 含量, 调节小鼠皮下脂肪组织的代谢适应, 下调脂肪组织 LEP 的 mRNA 表达。c. 运动降低脂肪组织炎症。缺乏运动或肥胖影响脂肪组织的免疫代谢, 导致血浆 LEP 浓度显著增加^[117]。而适度运动能有效抑制肝脏脂肪变性以及白色脂肪组织巨噬细胞浸润, 促进 IL-10 等抗炎细胞因子分泌, 限制 LEP 的分泌^[118-119]。上述证据表明, 运动对脂肪组织 LEP 合成与分泌的影响与 β_3 -AR 信号激活、IL-6-LEP 轴活化以及脂肪组织炎症水平降低有关 (图 2)。

3.2.2 运动介导瘦素改善糖尿病认知功能障碍的潜在作用

正常生理状态下, 有氧运动能通过增加 LEP 的水平和 LepR 的活性以发挥促认知效应。动物研究表明, 母体在孕期进行有氧运动可上调子代小鼠海马 LepR 表达, 提高海马神经元存活率, 同时行为学表现出空间学习和记忆能力增强^[120]。在另一项研究中, 低强度的有氧运动和/或天然抗氧化剂虾青素干预能够增加小鼠海马 LEP 含量, 激活 AKT/STAT3 信号通路, 促进海马神经发生, 提高小鼠认知功能, 且当两者联合时干预效果更

佳^[121]。Uysal 等^[122] 研究表明, 有氧运动可显著上调雄性大鼠皮层和海马内 LEP、LepR 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 的表达, 且 LEP、LepR 与 IGF-1 的水平呈显著正相关。综上可知, 正常生理状态下的运动刺激可能通过增强 LEP 相关信号提高个体认知。然而, 对衰老 F344 大鼠进行的研究发现, 运动能够降低其皮质内的 LEP 水平, 促进海马神经发生, 缓解神经炎症, 改善衰老大鼠的认知缺陷^[123]。在肥胖 PS19 小鼠中, 高瘦素血症导致脑内 LEP 信号紊乱, 而自主跑轮运动可提高 LEP 敏感性, 缓解高胰岛素诱导的神经炎症^[59]。因此, 在体内 LEP 的水平异常升高时, 适度运动又可能通过降低 LEP 水平并提高瘦素敏感性, 以调节海马神经发生和神经炎症, 进而改善认知功能。综合表 2 中研究结果发现, 持续 4~8 周、每周 3~5 次、每次 30~60 min 的跑台运动或爬梯运动能够显著降低糖尿病大鼠体内 LEP 水平。然而李寿邦等^[124] 研究结果显示, 游泳运动和/或魔芋多糖干预可提高糖尿病大鼠血清 LEP 水平。未来仍需对现有研究中矛盾结果出现的原因进行深入剖析。

尽管人体研究证实, 肥胖个体定期运动获得的促认知效应与血清 LEP 的水平降低有关^[125], 然而, 当前关于运动通过调节 LEP 水平改善糖尿病患者认知功能的研究较为匮乏。此外, 与 APN 情况相似, 不同研究中运动对糖尿病患者体内 LEP 水平的影响效果也存在差异。例如, Dunnwald 等^[107] 研究发现, 规律性的中等强度持续性运动和高强度间歇性运动均未显著改变糖尿病患者体内 LEP 水平, 这与 Heiston 等^[103] 研究结果不一致。然而, 在这两项研究中, 由于受试者的病程以及运动干预的周期、频次、时间和强度等要素均不相同, 因而难以明确结果不一致的原因。此外, 尽管运动周期长达 16 周, 但体育舞蹈训练和间歇步行运动难以显著改变糖尿病患者体内 LEP 水平^[102, 126]。因此, 后续在控制不同变量的条件下进一步探索运动干预要素对糖尿病患者体内 LEP 水平的影响对于运动干预方案的优化与应用至关重要。

Table 2 Effects of exercise on leptin levels in diabetic animal models and patients
表2 运动对糖尿病动物模型和患者瘦素水平的影响

研究者 (年份)	实验对象			运动干预方案			结果
	群体	性别	年龄	类型	强度	时间 (周期/频次/时长)	
李寿邦等 (2019 ^[124])	HFD+STZ诱导的大鼠	雌性	未报道	游泳运动或/和魔芋多糖	未报道	8周, 5次/周, 60 min/次	LEP ↑
王小梅等 (2019 ^[105])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	6周龄	有氧运动	10~24 m/min	8周, 5次/周, 60 min/次	LEP ↓
金银哲等 (2020 ^[127])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	未报道	抗阻运动	50%、75%和100% 1RM	4周, 5次/周	LEP ↓
刘卢 (2020 ^[128])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	未报道	有氧运动	15 m/min	4周, 5次/周, 30 min/次	LEP ↓
Dinari Ghozhdi等 (2021 ^[129])	HFD+STZ诱导的大鼠	雄性	未报道	有氧运动, 抗阻运动	26 m/min, 50%、70%、80%和100% 1RM	12周, 3次/周, 60 min/次	LEP ↓
Borges等 (2019 ^[126])	T2DM患者	男/女	(70.0±3.0) 岁	有氧运动	55%~60% HRR	16周, 2次/周, 60 min/次	LEP→
Dunnwald等 (2019 ^[107])	T2DM患者	男/女	(59.5±6.0) 岁 (59.6±5.7) 岁	中等强度持续运动, 高强度间歇运动	70% HR _{max} , 70%、90%~95% HR _{max}	4周, 3次/周, 42 min/次 4周, 3次/周, 50.3 min/次	LEP→
De Sousa等 (2019 ^[130])	T2DM患者	男/女	(61.1±6.4) 岁	足球运动	50%~100% HR _{max}	12周, 3次/周, 40 min/次	LEP ↓
Abd El-kader等 (2020 ^[99])	T2DM患者	男/女	(41.53±5.18) 岁	饮食控制结合有氧运动	60%~70% HR _{max}	12周, 3次/周, 30 min/次	LEP ↓
Heiston等 (2020 ^[103])	糖尿病前期患者	男/女	(61.0±9.4) 岁 (60.0±7.6) 岁	中等强度持续运动, 高强度间歇运动	70% HR _{peak} , 50%、90% HR _{peak}	13天, 1次/d, 60 min/次	LEP ↓
Sokolovska等 (2020 ^[102])	T2DM患者	男/女	(60.64±7.4) 岁	间歇步行运动	40%~70% PEE	16周, 5次/周, 60 min/次	LEP→

HFD: 高脂饮食; HR_{max}: 最大心率; HRR: 心力储备; LEP: 瘦素; 1 RM: 1次重复最大力量; PEE: 能量消耗峰值; STZ: 链脲佐菌素; T2DM: 2型糖尿病; VO_{2max}: 最大摄氧量; “→”: 水平无显著变化; “↓”: 水平显著降低; “↑”: 水平显著升高。

4 总结与展望

随着生活方式的改变, 糖尿病和肥胖等代谢综合征成为认知功能障碍的重要诱因。研究表明, APN 和 LEP 等脂肪因子对糖尿病认知功能障碍的早期诊断与干预具有重要价值。APN 和 LEP 不仅能通过调节血糖和胰岛素敏感性间接影响个体认知功能, 也可穿过 BBB 进入大脑, 通过结合其受体, 激活或抑制神经元或神经胶质细胞中的 p38 MAPK、AMPK、ERK、JAK2/STAT3、PI3K/AKT 和 SIRT1/PGC-1α 等信号通路, 以调节神经发生、突触可塑性、神经炎症、氧化应激和神经元凋亡等进程, 进而调控认知功能 (图 1)。此外, APN 和 LEP 还可作为运动改善糖尿病认知功能障碍的重要介质。对于糖尿病动物模型和糖尿病患者而言, 运

动可能通过提高循环 APN 的水平, 降低 LEP 水平并提高 LEP 敏感性, 以促进海马神经发生, 提高突触可塑性, 降低神经炎症, 从而改善认知功能。

相关领域的后续研究可致力于解决如下问题:

a. 虽然大量研究已证实, 维持体内适宜浓度的 APN 和 LEP 可能是改善糖尿病认知功能障碍的关键, 但其间的“剂量-效应”关系尚未完全建立;

b. 除 APN 和 LEP 外, 近年研究发现, 其他脂肪因子如鸢尾素、爱帕琳肽、抵抗素和脂质运载蛋白 2 等也可能与糖尿病认知功能障碍之间存在紧密关联^[131-135], 但具体关系及其内在机制仍有待进一步揭示;

c. 未来关于运动介导脂肪因子改善糖尿病认知功能障碍的最佳类型、强度、频次和周期等要素的确立, 将有助于推动“运动+药物”精准医疗的发展。

参 考 文 献

- [1] Wang L, Peng W, Zhao Z, *et al.* Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018. *JAMA*, 2021, **326**(24): 2498-2506
- [2] Chan J C N, Lim L L, Wareham N J. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*, 2020, **396**(10267): 2019-2082
- [3] Srikanth V, Sinclair A J, Hill-Briggs F, *et al.* Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, **8**(6): 535-545
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识. *中华糖尿病杂志*, 2021, **13**(7): 678-694
Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2021, **13**(7): 678-694
- [5] Pereira J D, Fraga V G, Santos A L M, *et al.* Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of proteomic studies. *J Neurochem*, 2021, **156**(6): 753-776
- [6] Biessels G J, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, **14**(10): 591-604
- [7] Little K, Llorian-Salvador M, Scullion S, *et al.* Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, **33**(1): 50-71
- [8] Pogodzinski D, Ostrowska L, Smarkusz-Zarzecka J, *et al.* Secretome of adipose tissue as the key to understanding the endocrine function of adipose tissue. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(4): 2309
- [9] Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, *et al.* Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment. *Metab Brain Dis*, 2016, **31**(2): 257-266
- [10] Khalafi M, Symonds M E. The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders: a meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, **30**(11): 2020-2036
- [11] Choi H M, Doss H M, Kim K S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(4): 1219
- [12] Bloemer J, Pinky P D, Govindarajulu M, *et al.* Role of adiponectin in central nervous system disorders. *Neural Plast*, 2018, **2018**: 4593530
- [13] Wennberg A M, Gustafson D, Hagen C E, *et al.* Serum adiponectin levels, neuroimaging, and cognition in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis*, 2016, **53**(2): 573-581
- [14] Quan H, Yu T, Lin Y, *et al.* Adiponectin levels are associated with white matter lesions (WMLs) and cognitive impairment. *Biomed Res Int*, 2022, **2022**: 9943250
- [15] Fujita Y, Toyomoto T, Sakoh-Goshima T, *et al.* Increased adiponectin is associated with cerebral white matter lesions in the elderly with cognitive impairment. *Metab Brain Dis*, 2018, **33**(4): 1385-1388
- [16] Huang T F, Tang Z P, Wang S, *et al.* Decrease in serum levels of adiponectin and increase in 8-OHdG: a culprit for cognitive impairment in the elderly patients with type 2 diabetes. *Curr Mol Med*, 2019, **20**(1): 44-50
- [17] Masaki T, Anan F, Shimomura T, *et al.* Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2012, **61**(8): 1197-1200
- [18] Garcia-Casares N, Garcia-Arnes J A, Rioja J, *et al.* Alzheimer's like brain changes correlate with low adiponectin plasma levels in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 2016, **30**(2): 281-286
- [19] Liu Z Q, Zhang M X, Wang J, *et al.* Analysis of correlation between the mild cognitive impairment (MCI) and level of adiponectin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, **21**(23): 5471-5477
- [20] Liu H J, Ma J, Sun L, *et al.* Relationship between cognitive impairment and serum amyloid β -protein, adiponectin, and C-reactive protein levels in type II diabetes patients. *Ann Palliat Med*, 2021, **10**(6): 6502-6509
- [21] Bloemer J, Pinky P D, Smith W D, *et al.* Adiponectin knockout mice display cognitive and synaptic deficits. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, **10**: 819
- [22] Ng R C L, Cheng O Y, Jian M, *et al.* Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Mol Neurodegener*, 2016, **11**(1): 71
- [23] Xu Z P, Gan G S, Liu Y M, *et al.* Adiponectin attenuates streptozotocin-induced tau hyperphosphorylation and cognitive deficits by rescuing PI3K/Akt/GSK-3 β pathway. *Neurochem Res*, 2018, **43**(2): 316-323
- [24] Irving A, Harvey J. Regulation of hippocampal synaptic function by the metabolic hormone leptin: implications for health and disease. *Prog Lipid Res*, 2021, **82**: 101098
- [25] Sweeney G. Leptin signalling. *Cell Signal*, 2002, **14**(8): 655-663
- [26] Harvey J, Shanley L J, O'malley D, *et al.* Leptin: a potential cognitive enhancer?. *Biochem Soc Trans*, 2005, **33**(Pt 5): 1029-1032
- [27] Watanabe T, Sakamoto K. Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice. *Neurosci Res*, 2021, **170**: 217-235
- [28] Labad J, Price J F, Strachan M W, *et al.* Serum leptin and cognitive function in people with type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*, 2012, **33**(12): 2938-2941.e2932
- [29] 李远, 章秋, 刘安诺, 等. 血清瘦素/脂联素比值与2型糖尿病患者轻度认知功能障碍相关性研究. *中国全科医学*, 2017, **20**(8): 928-933
Li Y, Zhang Q, Liu A N, *et al.* *Chinese General Practice*, 2017, **20**(8): 928-933
- [30] Schwartz M W, Peskind E, Raskind M, *et al.* Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*, 1996, **2**(5): 589-593
- [31] Stranahan A M, Arumugam T V, Cutler R G, *et al.* Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on

- new and mature neurons. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(3): 309-317
- [32] Noor A, Zahid S. Alterations in adult hippocampal neurogenesis, aberrant protein s-nitrosylation, and associated spatial memory loss in streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, **20**(10): 1159-1165
- [33] Zhang D, Wang X, Lu X Y. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. *Endocrinology*, 2016, **157**(7): 2853-2869
- [34] Zhang D, Guo M, Zhang W, *et al.* Adiponectin stimulates proliferation of adult hippocampal neural stem/progenitor cells through activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β)/ β -catenin signaling cascade. *J Biol Chem*, 2011, **286**(52): 44913-44920
- [35] Lee T H, Christie B R, Van Praag H, *et al.* AdipoRon treatment induces a dose-dependent response in adult hippocampal neurogenesis. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(4): 2068
- [36] Song J, Kang S M, Kim E, *et al.* Adiponectin receptor-mediated signaling ameliorates cerebral cell damage and regulates the neurogenesis of neural stem cells at high glucose concentrations: an *in vivo* and *in vitro* study. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(8): e1844
- [37] Calio M L, Mosini A C, Marinho D S, *et al.* Leptin enhances adult neurogenesis and reduces pathological features in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2021, **148**: 105219
- [38] Garza J C, Guo M, Zhang W, *et al.* Leptin increases adult hippocampal neurogenesis *in vivo* and *in vitro*. *J Biol Chem*, 2008, **283**(26): 18238-18247
- [39] Xi X X, Sun J, Chen H C, *et al.* High-fat diet increases amylin accumulation in the hippocampus and accelerates brain aging in hIAPP transgenic mice. *Front Aging Neurosci*, 2019, **11**: 225
- [40] Moon H S, Dincer F, Mantzoros C S. Amylin-induced downregulation of hippocampal neurogenesis is attenuated by leptin in a STAT3/AMPK/ERK-dependent manner in mice. *Diabetologia*, 2013, **56**(3): 627-634
- [41] 尹华静, 王伟平, 王晓良. 糖尿病脑病突触可塑性损伤的研究进展. *中国药理学杂志*, 2018, **53**(21): 1805-1809
Yin H J, Wang W P, Wang X L. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2018, **53**(21): 1805-1809
- [42] Yin H, Wang W, Yu W, *et al.* Changes in synaptic plasticity and glutamate receptors in type 2 diabetic KK-Ay mice. *J Alzheimers Dis*, 2017, **57**(4): 1207-1220
- [43] Pousti F, Ahmadi R, Mirahmadi F, *et al.* Adiponectin modulates synaptic plasticity in hippocampal dentate gyrus. *Neurosci Lett*, 2018, **662**: 227-232
- [44] Harvey J, Solovyova N, Irving A. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Prog Lipid Res*, 2006, **45**(5): 369-378
- [45] Hamilton K, Harvey J. Leptin regulation of hippocampal synaptic function in health and disease. *Vitam Horm*, 2021, **115**: 105-127
- [46] Shanley L J, Irving A J, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2001, **21**(24): RC186
- [47] Xu T, Liu J, Li X R, *et al.* The mTOR/NF- κ B pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(8): 3848-3862
- [48] Satrom K M, Ennis K, Sweis B M, *et al.* Neonatal hyperglycemia induces CXCL10/CXCR3 signaling and microglial activation and impairs long-term synaptogenesis in the hippocampus and alters behavior in rats. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1): 82
- [49] Moghaddam H K, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, *et al.* Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats. *Mol Neurobiol*, 2014, **49**(2): 820-826
- [50] Miao W, Jiang L, Xu F, *et al.* Adiponectin ameliorates hypoperfusive cognitive deficits by boosting a neuroprotective microglial response. *Prog Neurobiol*, 2021, **205**: 102125
- [51] Nicolas S, Cazareth J, Zarif H, *et al.* Globular adiponectin limits microglia pro-inflammatory phenotype through an AdipoR1/NF- κ B signaling pathway. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**: 352
- [52] 王辉, 陈强, 李海波, 等. 脂联素通过 A20/NLRP3/caspase-1 途径抑制脂多糖诱导的小胶质细胞炎症反应. *西安交通大学学报(医学版)*, 2021, **42**(4): 529-533
Wang H, Chen Q, Li H B, *et al.* *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*, 2021, **42**(4): 529-533
- [53] Jian M, Kwan J S, Bunting M, *et al.* Adiponectin suppresses amyloid- β oligomer (A β O)-induced inflammatory response of microglia via AdipoR1-AMPK-NF- κ B signaling pathway. *J Neuroinflammation*, 2019, **16**(1): 110
- [54] Huang J, Hou B, Zhang S, *et al.* The protective effect of adiponectin-transfected endothelial progenitor cells on cognitive function in D-Galactose-induced aging rats. *Neural Plasticity*, 2020, **2020**: 1273198
- [55] 丁登峰, 高翔, 张旭, 等. 瘦素受体敲除引起大鼠脑组织小胶质细胞活化. *中国比较医学杂志*, 2021, **31**(5): 7-14
Ding D F, Gao X, Zhang X, *et al.* *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2021, **31**(5): 7-14
- [56] 张博, 王宏, 刘保龙, 等. 蛋白质酪氨酸激酶 2/信号传导与转录激活因子 3 通路在瘦素调节小胶质细胞炎症反应中的作用. *中华实验外科杂志*, 2015, **32**(9): 2296
Zhang B, Wang H, Liu B L. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, **32**(9): 2296
- [57] 张博, 叶雨, 王宏, 等. 瘦素对 BV2 小胶质细胞株炎症反应的双向调节作用. *中华实验外科杂志*, 2015, **32**(9): 2088-2091
Zhang B, Ye Y, Wang H, *et al.* *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, **32**(9): 2088-2091
- [58] Da Re C, Souza J M, Froes F, *et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide leads to memory impairment and alterations in hippocampal leptin signaling. *Behav Brain Res*, 2020, **379**: 112360
- [59] Koga S, Kojima A, Ishikawa C, *et al.* Effects of diet-induced obesity and voluntary exercise in a tauopathy mouse model: implications of persistent hyperleptinemia and enhanced astrocytic leptin receptor expression. *Neurobiol Dis*, 2014, **71**: 180-192

- [60] Hoyos C M, Stephen C, Turner A, *et al.* Brain oxidative stress and cognitive function in older adults with diabetes and pre-diabetes who are at risk for dementia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, **184**: 109178
- [61] Groeneveld O N, Van Den Berg E, Johansen O E, *et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction are associated with reduced cognition in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, **16**(6): 577-581
- [62] 王春, 吕高友, 李言, 等. 1 型糖尿病模型小鼠空间学习记忆障碍及海马组织氧化应激的变化. *中南大学学报(医学版)*, 2018, **43**(5): 469-474
Wang C, Lü G Y, Li Y, *et al.* *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2018, **43**(5): 469-474
- [63] Hahm J R, Jo M H, Ullah R, *et al.* Metabolic stress alters antioxidant systems, suppresses the adiponectin receptor 1 and induces Alzheimer's like pathology in mice brain. *Cells*, 2020, **9**(1): 249
- [64] Wang B, Guo H, Li X, *et al.* Adiponectin attenuates oxygen-glucose deprivation-induced mitochondrial oxidative injury and apoptosis in hippocampal HT22 cells *via* the JAK2/STAT3 pathway. *Cell Transplant*, 2018, **27**(12): 1731-1743
- [65] Yue L, Zhao L, Liu H, *et al.* Adiponectin protects against glutamate-induced excitotoxicity *via* activating SIRT1-dependent PGC-1 α expression in HT22 hippocampal neurons. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**: 2957354
- [66] Qiu G, Wan R, Hu J, *et al.* Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity. *Age (Dordr)*, 2011, **33**(2): 155-165
- [67] Kaeidi A, Hajializadeh Z, Jahandari F, *et al.* Leptin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in hyperglycemic condition. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, **33**(1): 75-83
- [68] Zhou W, Yao Y, Li J, *et al.* TIGAR attenuates high glucose-induced neuronal apoptosis *via* an autophagy pathway. *Front Mol Neurosci*, 2019, **12**: 193
- [69] Shi X, Pi L, Zhou S, *et al.* Activation of sirtuin 1 attenuates high glucose-induced neuronal apoptosis by deacetylating p53. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, **9**: 274
- [70] Wu X, Luo J, Liu H, *et al.* Recombinant adiponectin peptide promotes neuronal survival after intracerebral haemorrhage by suppressing mitochondrial and ATF4-CHOP apoptosis pathways in diabetic mice *via* Smad3 signalling inhibition. *Cell Prolif*, 2020, **53**(2): e12759
- [71] Guo F, Jiang T, Song W, *et al.* Electroacupuncture attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in diabetic mice through adiponectin receptor 1-mediated phosphorylation of GSK-3 β . *Mol Neurobiol*, 2015, **51**(2): 685-695
- [72] Russo V C, Metaxas S, Kobayashi K, *et al.* Antiapoptotic effects of leptin in human neuroblastoma cells. *Endocrinology*, 2004, **145**(9): 4103-4112
- [73] Zabetian-Targhi F, Srikanth V K, Beare R, *et al.* The association between physical activity intensity, cognition, and brain structure in people with type 2 diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, **76**(11): 2047-2053
- [74] Jesmin S, Shima T, Soya M, *et al.* Long-term light and moderate exercise intervention similarly prevent both hippocampal and glycemic dysfunction in presymptomatic type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, **322**(3): E219-E230
- [75] Leischik R, Schwarz K, Bank P, *et al.* Exercise improves cognitive function-a randomized trial on the effects of physical activity on cognition in type 2 diabetes patients. *J Pers Med*, 2021, **11**(6): 530
- [76] 张颖, 陈宁, 寇现娟. 运动干预改善 2 型糖尿病导致的认知功能障碍及潜在机制. *中国慢性病预防与控制*, 2021, **29**(11): 869-873
Zhang Y, Chen N, Kou X J. *Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases*, 2021, **29**(11): 869-873
- [77] 宗博艺, 李世昌, 孙朋, 等. 肌骨系统在运动调控脂肪代谢中的作用机制研究进展. *体育科学*, 2019, **39**(5): 61-69
Zong B Y, Li S C, Sun P, *et al.* *China Sport Science*, 2019, **39**(5): 61-69
- [78] Gonzalez-Gil A M, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: a review. *Nutrients*, 2020, **12**(6): 1899
- [79] Tishinsky J M, Dyck D J, Robinson L E. Lifestyle factors increasing adiponectin synthesis and secretion. *Vitam Horm*, 2012, **90**: 1-30
- [80] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, *et al.* Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003, **52**(7): 1655-1663
- [81] 陈霓, 牛燕媚, 苏照鹏, 等. 胰岛素抵抗小鼠脂肪组织肿瘤坏死因子 α 和脂联素 mRNA 表达与有氧运动的影响. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, **15**(2): 273-276
Chen N, Niu Y M, Su Z P, *et al.* *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, **15**(2): 273-276
- [82] 夏书宇. 不同强度跑台运动对高脂饮食大鼠脂肪组织 PPAR γ /脂联素/TNF- α mRNA 的影响. *成都体育学院学报*, 2015, **41**(3): 98-102
Xia S Y. *Journal of Chengdu Sport University*, 2015, **41**(3): 98-102
- [83] Ding X, Boney-Montoya J, Owen B M, *et al.* β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab*, 2012, **16**(3): 387-393
- [84] Holland W L, Adams A C, Brozinick J T, *et al.* An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*, 2013, **17**(5): 790-797
- [85] Lin Z, Tian H, Lam K S, *et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, **17**(5): 779-789
- [86] Yang W, Liu L, Wei Y, *et al.* Exercise ameliorates the FGF21-adiponectin axis impairment in diet-induced obese mice. *Endocr Connect*, 2019, **8**(5): 596-604
- [87] Dutchak P A, Katafuchi T, Bookout A L, *et al.* Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*, 2012, **148**(3): 556-567
- [88] Geng L, Liao B, Jin L, *et al.* Exercise alleviates obesity-induced

- metabolic dysfunction *via* enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*, 2019, **26**(10): 2738-2752.e2734
- [89] Dieli-Conwright C M, Parmentier J H, Sami N, *et al.* Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, **168**(1): 147-157
- [90] De Castro C A, Da Silva K A, Rocha M C, *et al.* Exercise and omentin: their role in the crosstalk between muscle and adipose tissues in type 2 diabetes mellitus rat models. *Front Physiol*, 2019, **9**: 1881
- [91] Yau S Y, Li A, Hoo R L, *et al.* Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(44): 15810-15815
- [92] Wang P, Liang Y, Chen K, *et al.* Potential involvement of adiponectin signaling in regulating physical exercise-elicited hippocampal neurogenesis and dendritic morphology in stressed mice. *Front Cell Neurosci*, 2020, **14**: 189
- [93] You J, Sun L, Wang J, *et al.* Role of Adiponectin-Notch pathway in cognitive dysfunction associated with depression and in the therapeutic effect of physical exercise. *Aging Cell*, 2021, **20**(6): e13387
- [94] Yau S Y, Lee T H, Li A, *et al.* Adiponectin mediates running-restored hippocampal neurogenesis in streptozotocin-induced type 1 diabetes in mice. *Front Neurosci*, 2018, **12**: 679
- [95] Lee T H, Ahadullah, Christie B R, *et al.* Chronic adipoRon treatment mimics the effects of physical exercise on restoring hippocampal neuroplasticity in diabetic mice. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(9): 4666-4681
- [96] Schon M, Kovanicova Z, Kosutzka Z, *et al.* Effects of running on adiponectin, insulin and cytokines in cerebrospinal fluid in healthy young individuals. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 1959
- [97] 虎子颖, 张会峰, 秦灵芝, 等. 有氧运动对2型糖尿病患者认知功能及其相关危险因素的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, **41**(1): 64-67
- Hu Z Y, Zhang H F, Qin L Z, *et al.* *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2019, **41**(1): 64-67
- [98] 韦忠培, 华丽, 张慧, 等. 有氧运动对老年糖尿病合并轻度认知功能障碍的干预作用. *中华保健医学杂志*, 2021, **23**(5): 510-512
- Wei Z P, Hua L, Zhang H, *et al.* *Chinese Journal of Health Care and Medicine*, 2021, **23**(5): 510-512
- [99] Abd El-Kader S M, Al-Jiffri O H, Neamatallah Z A, *et al.* Weight reduction ameliorates inflammatory cytokines, adipocytokines and endothelial dysfunction biomarkers among Saudi patients with type 2 diabetes. *Afr Health Sci*, 2020, **20**(3): 1329-1336
- [100] Petschnig R, Wagner T, Robubi A, *et al.* Effect of strength training on glycemic control and adiponectin in diabetic children. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, **52**(10): 2172-2178
- [101] Viswanathan V, Sivakumar S, Prathiba A S, *et al.* Effect of yoga intervention on biochemical, oxidative stress markers, inflammatory markers and sleep quality among subjects with type 2 diabetes in South India: results from the SATYAM project. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, **172**: 108644
- [102] Sokolovska J, Ostrovska K, Pahirko L, *et al.* Impact of interval walking training managed through smart mobile devices on albuminuria and leptin/adiponectin ratio in patients with type 2 diabetes. *Physiol Rep*, 2020, **8**(13): e14506
- [103] Heiston E M, Eichner N Z, Gilbertson N M, *et al.* Exercise improves adiposopathy, insulin sensitivity and metabolic syndrome severity independent of intensity. *Exp Physiol*, 2020, **105**(4): 632-640
- [104] Parastesh M, Saremi A, Ahmadi A, *et al.* The effect of aerobic training on serum levels of adiponectin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis and sperm quality in diabetic rats. *Urol J*, 2019, **16**(6): 592-597
- [105] 王小梅, 景会峰. 有氧运动和谷氨酰胺对二型糖尿病大鼠氧化应激及相关因子表达的影响. *中国应用生理学杂志*, 2019, **35**(2): 150-154
- Wang X M, Jing H F. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2019, **35**(2): 150-154
- [106] Wang J, Polaki V, Chen S, *et al.* Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**: 8830537
- [107] Dunnwald T, Melmer A, Gatterer H, *et al.* Supervised short-term high-intensity training on plasma irisin concentrations in type 2 diabetic patients. *Int J Sports Med*, 2019, **40**(3): 158-164
- [108] Zaidi H, Byrkjeland R, Njerve I U, *et al.* Adiponectin in relation to exercise and physical performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Adipocyte*, 2021, **10**(1): 612-620
- [109] Keller P, Keller C, Steensberg A, *et al.* Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. *J Appl Physiol* (1985), 2005, **98**(5): 1805-1812
- [110] Hojbjerg L, Sonne M P, Alibegovic A C, *et al.* Impact of physical inactivity on adipose tissue low-grade inflammation in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011, **34**(10): 2265-2272
- [111] Fedewa M V, Hathaway E D, Ward-Ritacco C L, *et al.* The effect of chronic exercise training on leptin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*, 2018, **48**(6): 1437-1450
- [112] Evans B A, Agar L, Summers R J. The role of the sympathetic nervous system in the regulation of leptin synthesis in C57BL/6 mice. *FEBS Lett*, 1999, **444**(2-3): 149-154
- [113] Kumar M V, Moore R L, Scarpance P J. β 3-Adrenergic regulation of leptin, food intake, and adiposity is impaired with age. *Pflugers Arch*, 1999, **438**(5): 681-688
- [114] Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, *et al.* Prediction of exercise-mediated changes in metabolic markers by gene polymorphism. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, **57**(2): 105-110
- [115] Bramlett S B, Zhou J, Harris R B, *et al.* Does beta(3) -adrenoreceptor blockade attenuate acute exercise-induced

- reductions in leptin mRNA?. J Appl Physiol (1985), 1999, **87**(5): 1678-1683
- [116] Brandt C, Jakobsen A H, Adser H, *et al.* IL-6 regulates exercise and training-induced adaptations in subcutaneous adipose tissue in mice. Acta Physiol (Oxf), 2012, **205**(2): 224-235
- [117] Trim W V, Walhin J P, Koumanov F, *et al.* The impact of long-term physical inactivity on adipose tissue immunometabolism. J Clin Endocrinol Metab, 2022, **107**(1): 177-191
- [118] Jenkins N T, Padilla J, Arce-Esquivel A A, *et al.* Effects of endurance exercise training, metformin, and their combination on adipose tissue leptin and IL-10 secretion in OLETF rats. J Appl Physiol (1985), 2012, **113**(12): 1873-1883
- [119] Baynard T, Vieira-Potter V J, Valentine R J, *et al.* Exercise training effects on inflammatory gene expression in white adipose tissue of young mice. Mediators Inflamm, 2012, **2012**: 767953
- [120] Dayi A, Agilkaya S, Ozbal S, *et al.* Maternal aerobic exercise during pregnancy can increase spatial learning by affecting leptin expression on offspring's early and late period in life depending on gender. Scientific World Journal, 2012, **2012**: 429803
- [121] Yook J S, Rakwal R, Shibato J, *et al.* Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, **116**(22): 10988-10993
- [122] Uysal N, Agilkaya S, Sisman A R, *et al.* Exercise increases leptin levels correlated with IGF-1 in hippocampus and prefrontal cortex of adolescent male and female rats. J Chem Neuroanat, 2017, **81**: 27-33
- [123] Speisman R B, Kumar A, Rani A, *et al.* Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. Brain Behav Immun, 2013, **28**: 25-43
- [124] 李寿邦, 阮凌. 运动和魔芋多糖对改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢异常及骨代谢的机制研究. 首都体育学院学报, 2019, **31**(6): 484-489
- Li S B, Ruan L. Journal of Capital University of Physical Education and Sports, 2019, **31**(6): 484-489
- [125] Tsai C L, Pan C Y, Chen F C, *et al.* Differences in neurocognitive performance and metabolic and inflammatory indices in male adults with obesity as a function of regular exercise. Exp Physiol, 2019, **104**(11): 1650-1660
- [126] Borges L, Passos M E P, Silva M B B, *et al.* Dance training improves cytokine secretion and viability of neutrophils in diabetic patients. Mediators Inflamm, 2019, **2019**: 2924818
- [127] 金银哲. 抗阻运动对2型糖尿病大鼠模型血脂代谢和胰岛素抵抗的影响. 基因组学与应用生物学, 2020, **39**(9): 4235-4242
- Jin Y Z. Genomics and Applied Biology, 2020, **39**(9): 4235-4242
- [128] 刘卢. 餐后运动时间对II型糖尿病能量和脂代谢的影响. 基因组学与应用生物学, 2020, **39**(5): 2346-2352
- Liu L. Genomics and Applied Biology, 2020, **39**(5): 2346-2352
- [129] Dinari Ghazdhi H, Heidarianpour A, Keshvari M, *et al.* Exercise training and de-training effects on serum leptin and TNF- α in high fat induced diabetic rats. Diabetol Metab Syndr, 2021, **13**(1): 57
- [130] De Sousa M V, Fukui R, Dagogo-Jack S, *et al.* Biomarkers of insulin action during single soccer sessions before and after a 12-week training period in type 2 diabetes patients on a caloric-restricted diet. Physiol Behav, 2019, **209**: 112618
- [131] Lin H, Yuan Y, Tian S, *et al.* In addition to poor glycemic control, a high level of irisin in the plasma portends early cognitive deficits clinically in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, **10**: 634
- [132] Wang K, Song F, Xu K, *et al.* Irisin attenuates neuroinflammation and prevents the memory and cognitive deterioration in streptozotocin-induced diabetic mice. Mediators Inflamm, 2019, **2019**: 1567179
- [133] Wang C, Huang X, Tian S, *et al.* High plasma resistin levels portend the insulin resistance-associated susceptibility to early cognitive decline in patients with type 2 diabetes mellitus. J Alzheimers Dis, 2020, **75**(3): 807-815
- [134] Diba R, Mohaddes G, Mirzaie Babil F, *et al.* Protective effects of troxerutin on maternal high-fat diet-induced impairments of spatial memory and apelin in the male offspring. Iran J Basic Med Sci, 2018, **21**(7): 682-687
- [135] Jeong E A, Lee J, Shin H J, *et al.* Tonicity-responsive enhancer-binding protein promotes diabetic neuroinflammation and cognitive impairment via upregulation of lipocalin-2. J Neuroinflammation, 2021, **18**(1): 278

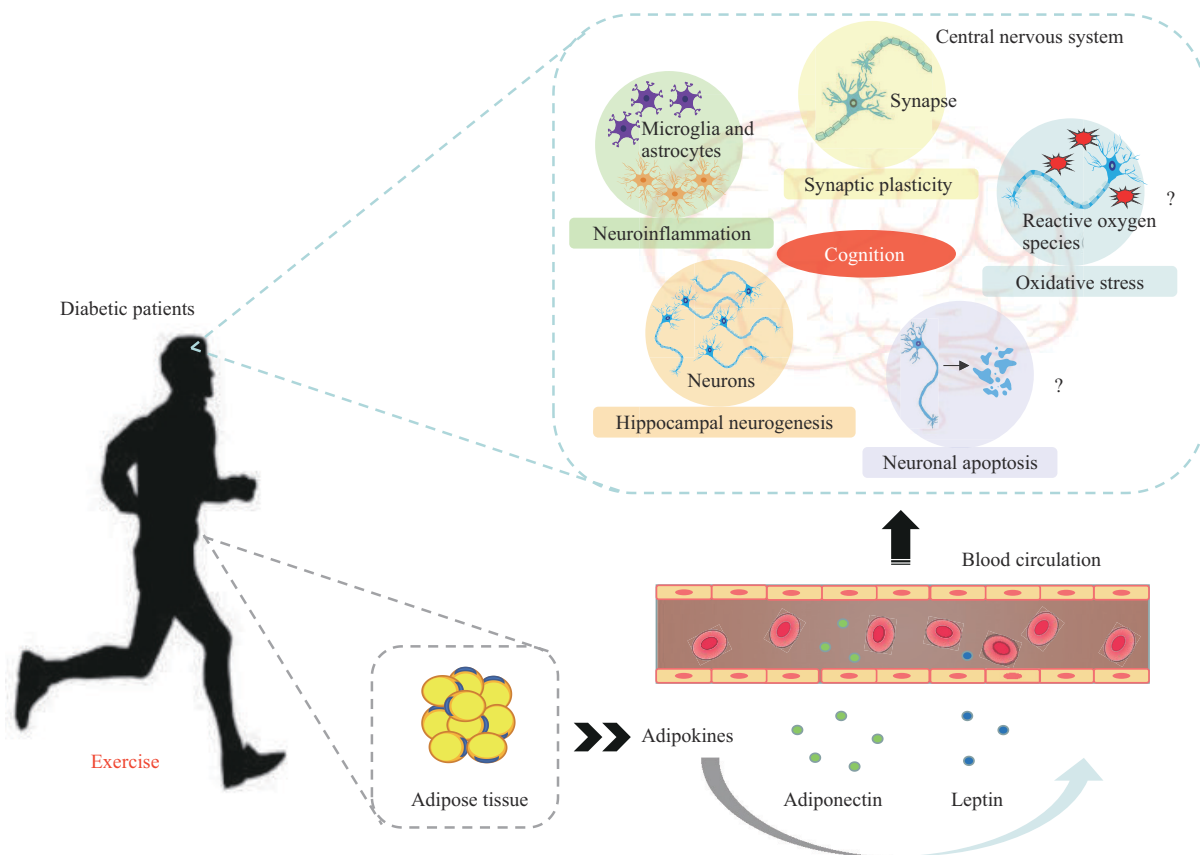
The Regulatory Role of Adipokines in Diabetic Cognitive Dysfunction and Mechanism of Exercise Intervention*

ZONG Bo-Yi^{1,2)}, LI Lin^{1,2)**}, LI Shi-Chang^{1,2)}, SUN Peng^{1,2)}

⁽¹⁾Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China;

²⁾College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Graphical abstract



Abstract Diabetic cognitive dysfunction refers to the impairment of cognitive function in diabetic patients, which is a common complication of diabetes. This is especially true for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Studies have shown that adipokines, such as adiponectin (APN) and leptin (LEP) secreted from adipose

* This work was supported by grants from Key Laboratory Construction Project of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of the Ministry of Education (40500-22203-542500/001/007/003), Academic Innovation Ability Improvement Program for Outstanding Doctoral Students of East China Normal University (YBNLTS2022-034), and Fundamental Research Funds for the Central Universities (43800-20102-222000/003/015).

** Corresponding author.

Tel: 86-13661878972, E-mail: Lilin.xtt@163.com

Received: March 23, 2022 Accepted: August 30, 2022

tissue are implicated not only in the regulation of energy metabolism, but also in the development and progression of diabetic cognitive dysfunction. APN and LEP may serve as biomarkers for diabetes-related cognitive dysfunction. They can cross the blood-brain barrier, enter the brain, and regulate multiple physiological processes such as hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis by binding to the receptors on neurons or glial cells (*e.g.*, microglia and astrocytes), and activating or inhibiting downstream intracellular signaling pathways, including p38MAPK, AMPK, ERK, JAK2/STAT3, PI3K/AKT, and SIRT1/PGC-1 α , *etc.*, and subsequently regulate cognitive function. Importantly, APN and LEP may also act as key mediators in the improvement of diabetic cognitive dysfunction by physical exercise. This study aimed to open up ideas for further enriching the theoretical system of “fat-brain” crosstalk, and developing and refining the diagnosis and treatment strategies of diabetic cognitive dysfunction through analyzing the relationship between APN or LEP and diabetic cognitive dysfunction, sorting out the underlying biological mechanism of APN and LEP regulating cognitive function, and exploring the possible mechanism of exercise-mediated APN and LEP in improving diabetic cognitive dysfunction.

Key words diabetes mellitus, cognitive dysfunction, exercise, adiponectin, leptin

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0109