

GLP-1受体激动剂在帕金森病疾病修饰治疗中的转化研究进展

魏裴瑶¹, 黄山^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院神经内三科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病, 现有以多巴胺能药物为主的疗法仅能缓解症状, 无法延缓或阻止疾病进展, 因此开发有效的疾病修饰疗法是当前临床的迫切需求。近年研究揭示, 脑胰岛素抵抗与神经退行性变过程密切相关, 为PD治疗提供了新的干预靶点。胰高血糖素样肽-1受体激动剂(Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1RAs)作为一类成熟的降糖药物, 在大量临床前研究中已显示出显著的神经保护潜力, 并已迈入临床转化探索阶段。本综述系统梳理了以艾塞那肽、利司那肽、司美格鲁肽为代表的GLP-1RAs, 从动物模型研究到最新临床试验的核心进展, 重点分析了其在改善PD患者运动与非运动症状、以及潜在的疾病修饰效应方面的有效性与安全性证据, 并深入探讨了当前临床转化过程中面临的关键挑战与未来的研究方向。

关键词

帕金森病, 胰高血糖素样肽-1受体激动剂, 疾病修饰治疗, 神经保护

Advances in Translational Research on GLP-1 Receptor Agonists for Disease-Modifying Therapy of Parkinson's Disease

Peiyao Wei¹, Shan Huang^{2*}

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurology (III), Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

*通讯作者。

文章引用: 魏裴瑶, 黄山. GLP-1受体激动剂在帕金森病疾病修饰治疗中的转化研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1055-1063. DOI: 10.12677/acm.2026.1651903

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a prevalent neurodegenerative disorder. Current therapies, predominantly relying on dopaminergic agents, offer merely symptomatic relief and fail to delay or halt disease progression; thus, the development of efficacious disease-modifying therapies remains an urgent clinical imperative. Recent studies have elucidated that brain insulin resistance is closely associated with the neurodegenerative process, providing novel therapeutic targets for PD intervention. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), an established class of antidiabetic agents, have demonstrated robust neuroprotective potential in extensive preclinical studies and have subsequently advanced into the exploratory phase of clinical translation. This review systematically delineates the pivotal advancements of representative GLP-1RAs—namely exenatide, lixisenatide, and semaglutide—spanning from animal models to the latest clinical trials. It comprehensively analyzes the evidence regarding their efficacy and safety in ameliorating both motor and non-motor symptoms in PD patients, alongside their potential disease-modifying effects. Furthermore, this review provides an in-depth discussion on the critical challenges currently encountered in clinical translation and outlines future research directions.

Keywords

Parkinson's Disease, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Disease-Modifying Therapy, Neuroprotection

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(PD)作为全球范围内仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病,其核心病理特征在于中脑黑质区域多巴胺能神经元发生不可逆的进行性丢失,这一过程直接导致了患者运动功能的逐步衰退。该疾病的病理机制极为复杂,涉及多个相互关联的病理生理过程,主要包括 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的异常聚集与扩散形成路易小体、持续性的神经炎症反应激活小胶质细胞与星形胶质细胞,以及广泛的代谢功能障碍(如脑胰岛素抵抗引发的能量危机)等多种因素共同作用,构成了一个错综复杂的致病网络[1][2]。

目前,PD的临床治疗主要依赖以左旋多巴为代表的多巴胺能药物,旨在补充脑内多巴胺不足,缓解运动症状。然而,传统疗法存在明显局限性:它们无法延缓或阻止神经元的进行性变性,因此不具备疾病修饰作用;长期使用常导致疗效波动、异动症等运动并发症;并且对非运动症状(如认知障碍、自主神经功能障碍等)的改善效果有限。这些局限性凸显了开发能够干预疾病根本进程的新疗法的迫切性。

GLP-1RAs 作为一类成熟的口服或注射用降糖药,因其受体在中枢神经系统(如下丘脑、海马、黑质等)广泛表达,并参与调节能量代谢、抑制神经炎症和促进细胞存活,而被重新定位为极具潜力的PD疾病修饰治疗候选药物[3][4]。临床前研究显示,单GLP-1RAs及胰高血糖素样肽-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucagon-Like Peptide-1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide, GLP-1/GIP)双受体激动剂 DA5-CH 可穿越血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB),在PD动物模型中展现出神经保护作用,包括改善运动功

能、保护多巴胺能神经元、减轻神经炎症等[5]。这些发现正推动相关转化研究从基础实验快速走向临床验证,一系列临床试验已经或正在评估 GLP-1RAs 对 PD 患者症状的改善效果。现有 Meta 分析结果显示, GLP-1RAs 整体对运动症状的改善未达统计学显著性,仅短效制剂可显著改善运动症状,且对非运动症状无统计学意义的改善[6][7]。尽管早期临床研究释放了积极信号,但结果的不一致性也凸显了在 PD 这种具有高度异质性的复杂疾病中,实现临床转化仍面临严峻挑战。本文将系统阐述 GLP-1RAs 在 PD 中的神经保护机制及临床研究进展,并剖析其临床转化中的关键问题,以期能为开发能够延缓或逆转神经元变性的疾病修饰疗法提供新视域。

2. GLP-1RAs 发挥神经保护作用的潜在机制

2.1. 改善脑胰岛素抵抗与能量代谢稳态

脑胰岛素抵抗所引发的氧化应激、线粒体功能障碍、炎症及能量代谢紊乱,是 PD 与 2 型糖尿病共享的关键致病机制[8]。研究表明,PD 患者脑内胰岛素、胰岛素样生长因子 1 及其他生长因子的信号传导在疾病早期即出现下调,直接导致葡萄糖利用率降低和线粒体受损[9]。为了代偿能量不足,神经元会转而更多地利用星形胶质细胞从脂肪酸产生的酮体以及氨基酸来供能,但总体能量生成仍持续下降,最终损害突触活动、细胞修复和自噬功能,并促进错误折叠蛋白的积累[9]。GLP-1RAs 作为治疗 2 型糖尿病的常规药物,可影响神经修复,现有研究从大脑胰岛素信号通路角度探讨了其在 PD 治疗中的潜在价值[8]。它们可以增强胰岛素受体信号转导的敏感性,恢复受损的神经元能量代谢。临床前研究表明, GLP-1RAs 能够减轻 PD 模型中的胰岛素抵抗,在 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的大鼠模型中, GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 和司美格鲁肽均能降低磷酸化 IRS-1ser312(胰岛素抵抗的标志物)的水平[10]。此外, GLP-1RAs 可改善胰岛素信号,还可能促进线粒体生物合成和功能,为神经元提供更充足的能量支持,从而对抗因能量耗竭导致的神经元功能障碍和死亡[9]。

2.2. 抑制神经炎症反应

神经炎症,特别是小胶质细胞的过度活化,在 PD 的疾病进展中扮演着至关重要的角色。研究表明,在 α -syn 病理传播的 PD 小鼠模型中,炎症反应(包括小胶质细胞和星形胶质细胞的激活)最早出现,随后才是磷酸化 α -syn 的积累和神经退行性变[11]。这种小胶质细胞的反应加剧了 α -syn 的传播和神经退行性变,而抑制小胶质细胞活性则可以减轻这些病理效应[12]。GLP-1RAs 能够显著调节这一过程。它们可将小胶质细胞表型重编程为抗炎状态,发挥调节神经炎症的作用[13]。在 6-OHDA 诱导的大鼠 PD 模型中, GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 和司美格鲁肽均能降低损伤纹状体中 IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子的水平[10]。结合胶质细胞源性神经营养因子(Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF)对 α -syn 积累的保护及神经营养支持作用, GLP-1RAs 实现了对神经胶质细胞的双向调节:既抑制有害的促炎级联反应,又协同促进营养支持,从而有效减轻炎症微环境对多巴胺能神经元的继发性损伤[14]。针对外周脂质代谢和胰岛素信号通路的临床前干预措施也进一步显示出减轻神经炎症的潜力[15]。因此,通过抑制神经炎症, GLP-1RAs 成为延缓 PD 疾病进展的一个重要策略。

2.3. 抗细胞凋亡与减轻蛋白质病理

GLP-1RAs 能够通过多条途径直接干预 PD 的核心病理——蛋白质异常聚集与细胞凋亡。在抗凋亡方面, GLP-1RAs 通过激活 Akt 等生存信号通路并抑制促凋亡通路,来调节凋亡相关蛋白的表达。在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 能够降低线粒体途径中 Bax/Bcl-2 的比例,从而抑制细胞凋亡[5]。在清除病理蛋白方面, GLP-1RAs 能够减少 α -syn 的异常聚集和磷酸化。在 6-OHDA

大鼠模型中, GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 和司美格鲁肽治疗降低了单体和聚集形式的 α -syn 水平[10]。这种作用可能通过增强自噬 - 溶酶体途径的清除能力来实现, DA5-CH 在 MPTP 模型中就被发现可以调节自噬相关蛋白 LC3 和 p62 的表达, 使自噬功能正常化[5]。鉴于 α -syn 的病理形式(如淀粉样聚集体)本身具有神经毒性, 甚至被发现可以催化降解 ATP 和其他核苷酸, 直接破坏细胞的能量代谢[16], 清除毒性蛋白的作用具有重要意义。此外, 研究表明, GLP-1RAs 如利拉鲁肽和利司那肽能够减少 ROS 的产生并改善线粒体功能[17]。GLP-1RAs 通过上述机制多维度维系多巴胺能神经元存活并减缓 PD 病理进程。

3. GLP-1RAs 在帕金森病中的临床研究进展

3.1. 艾塞那肽

一项早期单中心、双盲、安慰剂对照的二期临床试验(NCT01971242) [18]结果显示, 在 60 周的双盲治疗后艾塞那肽组患者的运动功能(UPDRS-III 评分)较基线平均改善 1.0 分, 而安慰剂组则恶化 2.1 分, 两组间调整后的评分差异达 4.3 分(95%CI 2.3~6.3, $P < 0.0001$), 表明其能带来具有高度统计学意义和临床意义的运动症状改善(约 4 分)。在为期 60 周的双盲试验结束后进行了一个长期随访[19], 先让所有参与者(包括原安慰剂组)都接受艾塞那肽治疗, 随后安排了关键的 12 周药物洗脱期以清除体内药物。洗脱期结束时评估发现, 早期(即在最初 60 周)即接受艾塞那肽治疗的患者, 其运动功能(UPDRS-III 评分)持续显著优于后期才换药的患者。具体而言, 在 60 周时艾塞那肽组较基线改善约 2.7 分, 而安慰剂组恶化约 2.2 分, 组间差异约 4.9 分, 更重要的是, 这种约 4.9 分的优势在停药 12 周后依然存在, 这一结果强有力地表明, 艾塞那肽对 PD 患者的运动改善具有持续性, 这种“遗留效应”强烈提示其可能不止单纯缓解症状, 也有潜在疾病修饰作用。尽管 GLP-1RAs 在二期试验中表现出色, 但三期临床试验(EXENATIDE-PD3 试验)结果却不尽如人意, 艾塞那肽在 96 周的观察期内未能显著减缓 PD 患者的运动障碍进展[20]。这可能归因于药物对 BBB 穿透力有限以及给药剂量的局限。未来研究应聚焦于开发具有更高入脑效率及多通路调节作用的药物, 以寻求更确切的疾病修饰效应。

3.2. 利司那肽

2025 年发表于《Expert Opinion on Investigational Drugs》的一篇文章讨论了利司那肽在早期 PD 患者中的潜在作用, 结果显示, 在标准治疗基础上每日加用 1.8 mg 利司那肽治疗 12 个月, 能显著延缓运动功能恶化: 治疗组患者的运动评分(MDS-UPDRS 第 III 部分)平均改善 2.1 分, 而安慰剂组则恶化 2.6 分, 两组间存在 4.7 分(95%CI: -6.3, -3.1; $P < 0.001$)的显著差异, 且在非运动症状和日常生活能力方面, 利司那肽组也显示出统计学上的显著优势。然而, 由于洗脱期较短、主要终点仍基于 ON 状态评估且缺乏生物标志物支持, 目前证据尚不足以完全证实其神经保护效应, 仍需更大规模和长期随访的研究进一步验证。

3.3. 司美格鲁肽

一项大型回顾性队列研究发现, 在肥胖患者群体中, 司美格鲁肽使 PD 发生风险降低约 42.6% ($RR = 0.574$, 95%CI 0.369~0.893), 尽管这一保护效应在全体 GLP-1RAs 使用者中并未表现出统计学差异($RR = 0.784$, 95%CI 0.580~1.058) [21]。这为 GLP-1RAs 的神经保护作用提供了重要的流行病学支持, 提示其在人群水平上可能具有预防或延缓神经退行性疾病发生的潜力[22]。此外, 一项 Meta 分析指出, GLP-1RAs 可改善 PD 患者的运动和认知功能, 具体而言, 运动功能(MDS-UPDRS 第三部分)在“关期”较安慰剂组呈下降趋势($MD \approx -2.00$, 95%CI -4.12~0.11, $P = 0.06$), 而在“开期”下改善幅度较小($MD \approx -1.40$, 95%CI -3.42~0.62, $P = 0.17$), 尽管总体未达到统计学显著性。除运动症状外, GLP-1RAs 对认知功能亦显示潜在

获益, 在认知量表(Mattis Dementia Rating Scale-2, MDRS-2)中较对照组显著改善(MD = +1.32, 95%CI 0.16~2.52, P=0.03) [23]。这提示其获益可能不局限于运动领域, 而是可能广泛影响 PD 的多种临床表现。GLP-1 类似物已被列为女性 PD 的潜在在研治疗策略之一[24]。这些证据表明 GLP-1RAs 有望作为一种多靶点干预手段, 全面覆盖 PD 复杂的运动及非运动临床表型。

3.4. 靶向多受体激动剂

随着对 GLP-1 通路在 PD 中神经保护作用认识的不断深入, 靶向多受体的激动策略逐渐成为新一代疾病修饰治疗的重要方向。既往研究表明, GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 及 DA5-CH 在 MPTP 模型中可显著改善运动功能、保护黑质多巴胺能神经元, 并在抑制神经炎症、氧化应激及凋亡方面均优于单一 GLP-1 受体激动剂[5] [25]。在机制层面, GLP-1 主要通过 cAMP/PKA-PI3K/Akt-CREB 信号轴发挥抗凋亡与抗炎作用, 抑制 NF- κ B 介导的炎症级联反应并增强神经营养因子表达, 从而维持神经元存活[26]。值得注意的是, GIP 受体的同时激活并非简单的信号叠加, 而是通过与 GLP-1 通路具有部分独立性的下游机制产生额外的神经保护效应。研究提示, GIP 信号更显著地调控线粒体稳态与细胞能量代谢, 其通过增强 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生、降低 ROS 生成并激活 Nrf2 抗氧化防御系统, 从源头改善氧化应激负荷[26]。此外, GIP 还可促进小胶质细胞由促炎 M1 型向抗炎修复 M2 型表型转化, 从而削弱慢性神经炎症的自维持循环[25] [26]。在信号整合层面, GLP-1 与 GIP 均可汇聚于 Akt、ERK 及 CREB 等关键生存信号节点, 但 GIP 更偏向于“能量代谢-线粒体功能轴”的强化, 而 GLP-1 主要作用于“炎症抑制-细胞存活轴”, 两者形成互补性调控网络。因此, 多受体激动剂的优势并非简单增强单一路径, 而是通过同时调控炎症反应、线粒体功能、自噬稳态及神经营养支持等多个关键病理环节, 实现对 PD “炎症-氧化应激-能量衰竭”病理循环的系统性干预。除此之外, 多受体激动剂在 BBB 通透性方面亦显示出潜在优势。相比单一 GLP-1 类似物, 新型双、三受体激动剂通常通过结构优化(如脂肪酸修饰、分子构象稳定化等)提高分子稳定性和脑内暴露水平, 从而增强其进入中枢神经系统的能力[27]。总之, 这些多靶点药物可能通过同时调节多个与细胞存活、能量代谢和炎症相关的通路, 提供比单一受体激动剂更全面和强大的疾病修饰效果, 代表了 PD 疾病修饰疗法演进的重要方向。

4. 临床转化面临的关键问题与挑战

4.1. 血脑屏障通透性的差异与优化

不同 GLP-1RAs 的分子特性决定了其穿越 BBB 的能力, 这是影响其在中枢神经系统发挥神经保护作用的关键因素。传统 GLP-1RAs 如艾塞那肽和利拉鲁肽的 BBB 通透性相对有限, 这在一定程度上制约了其中枢的暴露水平和潜在疗效[5]。相比之下, 新型长效 GLP-1RAs 如司美格鲁肽, 以及为增强中枢递送而设计的双受体激动剂, 在 BBB 穿透方面展现出优势。GLP-1/GIP 双受体激动剂 DA5-CH 在动物模型中表现出比艾塞那肽和利拉鲁肽更强的 BBB 穿透能力[5]。此外, 双激动剂 DA5-CH 也被证明比司美格鲁肽更容易穿过 BBB, 从而在 PD 动物模型中实现了更有效的神经保护[10]。这些差异提示, 通过药物化学修饰(如脂肪酸侧链修饰或构建双/多靶点激动剂)来优化药物的药代动力学特性, 是提高其脑内分布和浓度的核心策略[27]。未来的转化研究亟需结合脑脊液药物浓度检测与 PET 示踪成像等先进技术, 精准定量评估药物的脑内分布, 为中枢递送策略的优化提供直接证据。

4.2. 安全性与特殊人群耐受性评估

在 PD 患者中应用 GLP-1RAs, 必须审慎评估其安全性, 尤其是胃肠道不良反应与 PD 本身病理生理特征的叠加效应。GLP-1RAs 在 PD 中可发挥神经保护作用, 但是显著的减重效应是一把双刃剑[28]。针

对肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)患者的研究也警示, GLP-1RAs 会引起体重减轻、肌肉量减少以及葡萄糖调节改变, 而这些因素往往与 ALS 预后变差直接相关。这一风险在消耗性神经退行性疾病中需高度警惕[29]。因此, 在临床实践中必须进行个体化的风险评估。制定缓慢的剂量滴定方案至关重要, 这有助于患者逐渐适应药物, 减轻初始的胃肠道反应。同时, 治疗过程中需密切监测患者的体重变化、营养状况、吞咽功能以及整体生活质量, 确保治疗获益大于风险。对于基线体重偏低或已有明显消耗迹象的患者, 可能需要更谨慎地权衡 GLP-1RAs 的使用。

4.3. 最佳干预时机与生物标志物指导的患者选择

确定 GLP-1RAs 在 PD 病程中的最佳干预时机是当前研究的核心争议点。理论上, 在运动症状出现前的“前驱期”(例如伴有快速眼动睡眠行为障碍的个体)进行干预, 可能具有预防或延迟疾病临床转化的潜力[30]。然而, 现有临床证据主要来自对已确诊患者的试验。针对早期 PD 患者的利司那肽二期临床试验显示, 治疗 12 个月后在用药状态下运动功能有改善, 但该效应在 6 个月时并未显现, 提示长期治疗可能是观察疗效的必要条件[31]。这引出了一个关键问题: GLP-1RAs 应在临床确诊后尽早使用以延缓进展, 还是更适用于前驱期干预? 这迫切需要针对不同疾病阶段设计临床试验来回答。与此同时, 缺乏能够精准预测和动态监测 GLP-1RA 疗效的生物标志物, 是阻碍患者精准分层的另一大挑战。在未来的临床试验中, 实现个体化精准医疗将是提高研发成功率的关键。这要求我们必须明确哪些特征的 PD 患者群体(如伴有胰岛素抵抗、具有特定基因型或高炎症标志物表达等)能够从 GLP-1RAs 的治疗中获得最大程度的临床获益。

5. 未来研究方向与策略

5.1. 深化机制研究与寻找新型生物标志物

未来需深入探索 GLP-1RAs 在不同脑区对神经元与胶质细胞的细胞特异性调控网络。同时, 应在试验中系统采集体液样本并整合多模态脑成像数据, 寻找灵敏的生物标志物。例如, 唾液中异常升高的寡聚体 α -syn 水平已显示出作为生物标志物的潜力[32]。关注与 GLP-1RAs 作用机制密切相关的候选分子: 例如, α -syn 及其磷酸化形式(p- α -syn)可反映蛋白聚集与神经毒性负荷, GLP-1RAs 通过激活 PI3K/Akt 通路抑制 GSK-3 β 活性, 从而降低 α -syn 毒性与异常聚集; 炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 可作为神经炎症状态的指标, 而 GLP-1RAs 已被证实能够抑制小胶质细胞活化并下调上述炎症介质[33][34]; 此外, 神经营养相关分子, 如脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF)及脑源性多巴胺神经营养因子(Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor, CDNF)以及突触功能相关蛋白亦具有潜在价值[33], 其变化可反映 GLP-1RAs 介导的神经营养与突触可塑性改善作用。通过整合这些数据, 有望开发客观、动态的疗效监测工具, 推动 PD 病理亚型的精准诊断与个性化治疗。

5.2. 优化临床试验设计与推进联合治疗策略

为确证 GLP-1RAs 的疾病修饰效应, 未来的三期临床试验设计需进行优化。首先, 应采用更长的治疗周期和随访时间, 以捕捉药物对疾病缓慢进展的潜在影响。其次, 需纳入更敏感的临床终点, 以及反映病理进程的生物学终点, 例如基于 α -syn 的分子成像相关指标[35]。尽管早期临床试验如使用利拉鲁肽或利司那肽的研究显示出改善运动症状的潜力, 但结果并不完全一致, 且长期疗效尚需验证[7][23]。另一个重要的研究方向是探索 GLP-1RAs 与现有 PD 对症治疗药物或其他在研疾病修饰疗法的联合应用策略。鉴于 PD 病理的复杂性, 单一靶点治疗可能不足[36]。探索 GLP-1RAs 与靶向 α -syn 的寡核苷酸或神

经营养因子(BDNF、GDNF 和 CDNF)的联合治疗策略极具前景。系统评估此类联合策略,有望为 PD 患者带来“1 + 1 > 2”的疾病修饰效应。

5.3. 构建多学科融合的慢病管理新模式

GLP-1RAs 在 PD 中的转化研究凸显了代谢紊乱与神经退行性疾病之间的紧密内在联系。大量证据表明,胰岛素抵抗、2 型糖尿病和肥胖是 PD 发生与发展的重要风险因素,它们共享氧化应激、线粒体功能障碍和慢性炎症等病理机制[8] [37]。脑胰岛素抵抗不仅促进炎症,还会损害突触可塑性[38]。因此,未来 PD 的临床管理迫切需要打破学科壁垒,推动内分泌科、神经内科、营养科及康复科等多学科团队的深度协作。通过定期监测患者的血糖、胰岛素敏感性及血脂等代谢指标,结合神经心理学评估和运动功能量表,全面评价患者的病情,为 PD 患者制定更全面、个体化的治疗选择。此外,营养干预和定制化康复训练也应纳入整体管理计划,以改善患者的长期预后和生活质量。通过构建这种以患者为中心、多学科融合的慢病管理新模式,有望实现对 PD 这一复杂疾病更有效的全程管理。

6. 总结与展望

GLP-1RAs 在 PD 疾病修饰治疗领域的研究,标志着从代谢治疗到神经保护的“老药新用”取得了突破性进展。这一转化并非偶然,而是基于其改善脑胰岛素抵抗、抑制神经炎症和保护线粒体功能等多靶点神经保护机制的坚实科学基础。以艾塞那肽和利司那肽为代表的临床试验,特别是那些显示停药后持续获益的研究,为 GLP-1RAs 可能干预 PD 自然病程提供了极具说服力的初步证据。司美格鲁肽的研究数据以及替尔泊肽等多受体激动剂的临床前探索,进一步拓宽了其应用前景,以上研究预示着通过重塑全身代谢稳态来捍卫脑健康的治疗新范式已具雏形。

然而,面对 BBB 通透性差异、虚弱人群减重风险及疾病修饰最佳时间窗未明等严峻挑战,我们不能将糖尿病的治疗经验简单照搬。未来的研究必须高度聚焦:依托生物标志物实现患者精准分层,优化中枢靶向递送系统,设计以硬终点为准绳的大规模确证性临床试验,并推动多学科深度融合的管理策略。

总体而言,GLP-1RAs 在 PD 领域的探索深刻揭示了代谢失调与神经退行性病变间的双向联系。这一研究浪潮不仅为理解疾病本质开辟了新径,更为突破 PD 治疗瓶颈、实现真正的疾病修饰带来了曙光。

参考文献

- [1] Bittencourt, A., Brum, P.O., Ribeiro, C.T., Gasparotto, J., Bortolin, R.C., de Vargas, A.R., *et al.* (2022) High Fat Diet-Induced Obesity Causes a Reduction in Brain Tyrosine Hydroxylase Levels and Non-Motor Features in Rats through Metabolic Dysfunction, Neuroinflammation and Oxidative Stress. *Nutritional Neuroscience*, **25**, 1026-1040. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2020.1831261>
- [2] Lv, Y.Q., Yuan, L., Sun, Y., Dou, H.W., Su, J.H., Hou, Z.P., *et al.* (2022) Long-Term Hyperglycemia Aggravates A-Synuclein Aggregation and Dopaminergic Neuronal Loss in a Parkinson's Disease Mouse Model. *Translational Neurodegeneration*, **11**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00288-z>
- [3] Monney, M., Jornayvaz, F.R. and Gariani, K. (2023) GLP-1 Receptor Agonists Effect on Cognitive Function in Patients with and without Type 2 Diabetes. *Diabetes & Metabolism*, **49**, Article 101470. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101470>
- [4] Chen, J., Dong, X., Lin, Y. and Lv, C. (2025) The Critical Role of GLP-1 Signaling Pathways in the Pathology of Parkinson's Disease and Diabetes. *Pathology—Research and Practice*, **270**, Article 155985. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.155985>
- [5] Zhang, L., Zhang, L., Li, Y., Li, L., Melchiorson, J.U., Rosenkilde, M., *et al.* (2020) The Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist DA-CH5 Is Superior to Single GLP-1 Receptor Agonists in the MPTP Model of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **10**, 523-542. <https://doi.org/10.3233/jpd-191768>
- [6] Verma, A. and Goyal, A. (2024) Beyond Insulin: The Intriguing Role of GLP-1 in Parkinson's Disease. *European Journal of Pharmacology*, **982**, Article 176936. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176936>

- [7] Zhang, Y., Wang, C., Wang, Y. and Wang, T. (2025) Clinical Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Neurology*, **272**, Article No. 555. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13301-y>
- [8] Liu, S., Liu, T., Li, J., Hong, J., Moosavi-Movahedi, A.A. and Wei, J. (2025) Type 2 Diabetes Mellitus Exacerbates Pathological Processes of Parkinson's Disease: Insights from Signaling Pathways Mediated by Insulin Receptors. *Neuroscience Bulletin*, **41**, 676-690. <https://doi.org/10.1007/s12264-024-01342-8>
- [9] Hölscher, C. (2025) Incretin Hormones GLP-1 and GIP Normalize Energy Utilization and Reduce Inflammation in the Brain in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: From Repurposed GLP-1 Receptor Agonists to Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists as Potential Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*, **39**, 1201-1220. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01226-z>
- [10] Zhang, L., Li, C., Zhang, Z., Zhang, Z., Jin, Q., Li, L., et al. (2022) DA5-CH and Semaglutide Protect against Neurodegeneration and Reduce α -Synuclein Levels in the 6-OHDA Parkinson's Disease Rat Model. *Parkinson's Disease*, **2022**, Article 1428817. <https://doi.org/10.1155/2022/1428817>
- [11] Lai, T.T., Kim, Y.J., Nguyen, P.T., Koh, Y.H., Nguyen, T.T., Ma, H., et al. (2021) Temporal Evolution of Inflammation and Neurodegeneration with Alpha-Synuclein Propagation in Parkinson's Disease Mouse Model. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, **15**, Article 715190. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.715190>
- [12] Lai, T.T., Kim, Y.E., Nguyen, L.T.N., Thi Nguyen, T., Kwak, I.H., Richter, F., et al. (2024) Microglial Inhibition Alleviates Alpha-Synuclein Propagation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease Mouse Model. *npj Parkinson's Disease*, **10**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1038/s41531-024-00640-2>
- [13] Moaket, O.S., Obaid, S.E., Obaid, F.E., Shakeeb, Y.A., Elsharief, S.M., Tania, A., et al. (2025) GLP-1 and the Degrading Brain: Exploring Mechanistic Insights and Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 10743. <https://doi.org/10.3390/ijms262110743>
- [14] Er, S. and Airavaara, M. (2023) Protective Mechanisms by Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor and Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor against the *A*-Synuclein Accumulation in Parkinson's Disease. *Biochemical Society Transactions*, **51**, 245-257. <https://doi.org/10.1042/bst20220770>
- [15] Asimakidou, E., Saipuljumri, E.N., Lo, C.H. and Zeng, J. (2025) Role of Metabolic Dysfunction and Inflammation along the Liver-Brain Axis in Animal Models with Obesity-Induced Neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, **20**, 1069-1076. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-23-01770>
- [16] Castillo-Cáceres, C., Nova, E. and Diaz-Espinoza, R. (2025) Alpha-Synuclein Amyloids Catalyze the Degradation of ATP and Other Nucleotides. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 2921. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-32888-w>
- [17] Ghosh, P., Fontanella, R.A., Scisciola, L., Pesapane, A., Taktaz, F., Franzese, M., et al. (2023) Targeting Redox Imbalance in Neurodegeneration: Characterizing the Role of GLP-1 Receptor Agonists. *Theranostics*, **13**, 4872-4884. <https://doi.org/10.7150/thno.86831>
- [18] Athauda, D., Maclagan, K., Skene, S.S., Bajwa-Joseph, M., Letchford, D., Chowdhury, K., et al. (2017) Exenatide Once Weekly versus Placebo in Parkinson's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **390**, 1664-1675. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31585-4)
- [19] Foltynie, T. and Athauda, D. (2020) Repurposing Anti-Diabetic Drugs for the Treatment of Parkinson's Disease: Rationale and Clinical Experience. *Progress in Brain Research*, **252**, 493-523.
- [20] Bloem, B.R., Macklin, E.A. and Schwarzschild, M.A. (2025) GLP-1 Agonists to Slow down Parkinson's Progression? The Quest Continues. *Med*, **6**, Article 100645. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100645>
- [21] Siddeeqe, N., Hussein, M.H., Abdelmaksoud, A., Bishop, J., Attia, A.S., Elshazli, R.M., et al. (2024) Neuroprotective Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched Cohort Study. *International Immunopharmacology*, **143**, Article 113537. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113537>
- [22] Gamborg, M., Grand, M.K., Arvedsen, J., Meaidi, A. and Mørch, L.S. (2025) GLP-1 Agonists as Potential Neuromodulators in Development of Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. *European Journal of Neurology*, **32**, e70075. <https://doi.org/10.1111/ene.70075>
- [23] Albuquerque, M.B.D., Nunes, L.E.D.B., Oliveira Maldonado, J.V.D., Melo Ferreira, D.G., Margato, M.M., Rabelo, L.V., et al. (2025) GLP-1 Receptor Agonists for Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, **130**, Article 107220. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107220>
- [24] Vaidya, B., Dharnija, K., Guru, P. and Sharma, S.S. (2021) Parkinson's Disease in Women: Mechanisms Underlying Sex Differences. *European Journal of Pharmacology*, **895**, Article 173862. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173862>
- [25] Glotfelty, E.J., Olson, L., Karlsson, T.E., Li, Y. and Greig, N.H. (2020) Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Receptor Agonists as a Treatment for Parkinson's Disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 595-602. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1764534>
- [26] Hölscher, C. (2022) Protective Properties of GLP-1 and Associated Peptide Hormones in Neurodegenerative Disorders.

- British Journal of Pharmacology*, **179**, 695-714. <https://doi.org/10.1111/bph.15508>
- [27] Mohammed, O. and Kelemu, T. (2025) Incretin-Based Therapies in Alzheimer's and Parkinson's Disease: Advancing Neuroprotection with Dual and Triple Agonists—A Review. *Health Science Reports*, **8**, e71065. <https://doi.org/10.1002/hsr2.71065>
- [28] Aviles-Olmos, I., Espinoza-Vinces, C., Portugal, L.R. and Luquin, M.R. (2025) Targeting Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of GLP-1 Agonists in Body Weight Regulation and Neuroprotection. *Current Diabetes Reports*, **25**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1007/s11892-025-01606-1>
- [29] Helal, M.M., Almosilhy, N.A., Abo-Elnour, D.E., Jaffal, R.S.Y., Allam, E.G., Almosilhy, M.A., *et al.* (2026) Targeting Metabolic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, **2026**, 1-27. <https://doi.org/10.1080/21678421.2026.2627901>
- [30] Calabresi, P., Mechelli, A., Natale, G., Volpicelli-Daley, L., Di Lazzaro, G. and Ghiglieri, V. (2023) Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies: From Overt Neurodegeneration Back to Early Synaptic Dysfunction. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>
- [31] Doggrel, S.A. (2025) Are Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists Useful in Treating Parkinson's Disease (PD)? Does the Clinical Trial with Lixisenatide Add Anything? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **34**, 11-15. <https://doi.org/10.1080/13543784.2025.2459409>
- [32] De Bartolo, M.I., Belvisi, D., Mancinelli, R., Costanzo, M., Caturano, C., Leodori, G., *et al.* (2024) A Systematic Review of Salivary Biomarkers in Parkinson's Disease. *Neural Regeneration Research*, **19**, 2613-2625. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-23-01677>
- [33] Zhao, X., Wang, M., Wen, Z., Lu, Z., Cui, L., Fu, C., *et al.* (2021) GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
- [34] Bendotti, G., Montefusco, L., Lunati, M.E., Usuelli, V., Pastore, I., Lazzaroni, E., *et al.* (2022) The Anti-Inflammatory and Immunological Properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacological Research*, **182**, Article 106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>
- [35] Nwabufo, C.K. and Aigbogun, O.P. (2022) Diagnostic and Therapeutic Agents That Target Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **269**, 5762-5786. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11267-9>
- [36] Calabresi, P., Di Lazzaro, G., Marino, G., Campanelli, F. and Ghiglieri, V. (2023) Advances in Understanding the Function of Alpha-Synuclein: Implications for Parkinson's Disease. *Brain*, **146**, 3587-3597. <https://doi.org/10.1093/brain/awad150>
- [37] Kueck, P.J., Morris, J.K. and Stanford, J.A. (2023) Current Perspectives: Obesity and Neurodegeneration—Links and Risks. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, **13**, 111-129. <https://doi.org/10.2147/dmnd.s388579>
- [38] Atar, A. and Şahin Anılğan, İ.N. (2026) Insulin Resistance as a Shared Pathophysiological Driver in Neurological Disorders: A Narrative Review. *Current Nutrition Reports*, **15**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1007/s13668-026-00743-7>