

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.22.011

• 临床研究 •

中青年 2 型糖尿病患者并发轻度认知功能障碍相关影响因素研究 *

黄倩 杜蕾 昌菁 包蓓 刘芳[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院全科医学科 上海 200092)

摘要 目的:探究中青年 2 型糖尿病(T2DM)患者并发轻度认知功能障碍(MCI)的临床特点及相关影响因素。**方法:**选择 2020 年 2 月-2020 年 10 月在上海交通大学医学院附属新华医院收治的中青年(18-60 岁)T2DM 患者,用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对患者进行认知功能测评,根据结果分为认知功能正常组(MoCA $\geq$ 26 分)和 MCI 组(MoCA<26 分)。收集两组患者的一般资料、生化指标以及认知功能量表得分进行两组比较,并采用 Logistic 回归分析中青年 T2DM 患者合并 MCI 的影响因素。**结果:**共收集 161 例中青年 T2DM 患者,其中认知功能正常者 101 例(62.73%),MCI 者 60 例(37.27%)。MCI 组在视空间与执行能力、命名、注意、语言、抽象及延迟回忆各维度的异常率均高于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),其中以延迟回忆受损(98.33%)最常见,其次为语言受损(90.00%)和抽象受损(81.67%)。两组年龄、受教育程度、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);以认知功能障碍作为因变量进行 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程、HbA1c 为中青年 T2DM 患者并发认知功能障碍的危险因素,受教育程度则是保护因素。**结论:**中青年 T2DM 患者认知功能障碍发生率较高,且以延迟回忆受损较为常见,糖尿病病程长、血糖控制不佳的中青年 T2DM 患者尤其需要注意认知功能的筛查。

关键词: 中青年; 2 型糖尿病; 认知功能障碍; 临床特点; 危险因素

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)22-4256-06

Related Factors of Mild Cognitive Impairment in Young and Middle-aged Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

HUANG Qian, DU Lei, CHANG Jing, BAO Bei, LIU Fang[△]

(Department of General Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical characteristics and related influencing factors of mild cognitive impairment (MCI) in young and middle-aged patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Young and middle-aged T2DM patients (18-60 years old) were selected from Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from February 2020 to October 2020. They were assessed with Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). According to the results, they were divided into normal cognitive function group (MoCA $\geq$ 26) and MCI group (MoCA<26). The baseline data, biochemical indexes and cognitive function scale scores of the two groups were collected and compared, and the influencing factors of young and middle-aged T2DM patients with MCI were analyzed by logistic regression. **Result:** A total of 161 young and middle-aged patients with T2DM were collected, including 101 patients with normal cognitive function (62.73%) and 60 patients with MCI (37.27%). The abnormal rates of visual space and executive functions, naming, attention, language, abstract thinking and delayed recall in MCI group were higher than those in normal cognitive function group ($P<0.05$), among which delayed recall impairment (98.33%) was the most common, followed by language impairment (90.00%) and abstract impairment (81.67%). There were significant differences in age, education level, course of diabetes and HbA1c between the two groups ($P<0.05$); The cognitive impairment was the dependent variable in the logistic regression analysis. The results showed that the course of diabetes and HbA1c were the risk factors, while education level was the protective factor of cognitive impairment in young and middle-aged patients with T2DM. **Conclusion:** The incidence of cognitive dysfunction in young and middle-aged patients with T2DM is high, and delayed memory impairment is more common. Young and middle-aged T2DM patients with long course of diabetes and poor blood glucose control need to pay more attention to the screening of cognitive function.

Key words: Young and middle-aged; Type 2 diabetes mellitus; Cognitive impairment; Clinical features; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)22-4256-06

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81974219)

作者简介:黄倩(1994-),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:糖尿病与认知功能障碍,E-mail: huangqian1109@126.com

[△] 通讯作者:刘芳(1975-),女,硕士,主任医师,研究方向:糖代谢异常与动脉硬化,E-mail: liufang@xinhua.com.cn

(收稿日期:2021-05-10 接受日期:2021-05-30)

前言

近年来,随着人们生活方式的转变,糖尿病患者人数在逐年增加且呈年轻化趋势,据国际糖尿病联盟(IDF)最新数据统计,全球有4.63亿糖尿病患者,预计到2030年患病率将上升到10.2%(5.78亿人),到2045年将达到10.9%(7亿人)^[1]。中国的成年人糖尿病患病率现高达12.8%,总数约为1.298亿,其中主要为2型糖尿病(T2DM)^[2]。T2DM患者可引起各种慢性并发症,不仅会对心血管、肾脏、视网膜等器官产生损害,还对患者的大脑结构和功能产生影响,最终导致认知功能出现障碍^[3]。认知功能出现障碍程度轻者表现为轻度认知功能障碍(MCI),重者可发展为痴呆。MCI是痴呆前期的一个阶段,也就是阿尔茨海默病(AD)的前期阶段。已有多项研究表明,糖尿病是MCI的高风险因素,可使成人患MCI的风险明显增加^[4,5]。目前国内、外研究T2DM患者认知状况多集中于老年人群,对中青年T2DM患者认知功能障碍的发生情况及相关因素关注较少。本研究旨在探讨中青年T2DM患者认知功能损害情况及相关危险因素的影响,以期为中青年T2DM患者MCI的防治提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2020年2月-2020年10月在上海交通大学医学院附属新华医院就诊的中青年T2DM患者161例作为研究对象,其中男性患者108例,女性患者53例。诊断标准:糖尿病的诊断及分型符合1999年世界卫生组织糖尿病专家咨询委员会提出的T2DM诊断和分类标准^[6]。患者年龄18~60岁,平均(50.82±9.34)岁;小学及以上文化程度;简易精神状态量表(MMSE)评分≥24分。在病情许可情况下经患者或其家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)有糖尿病急性并发症,如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态;(2)有中枢神经损伤的疾病与病史,如脑血管疾病、阿尔茨海默病、颅内感染、颅脑外伤、颅内肿瘤、癫痫、帕金森病等;(3)恶性肿瘤患者,或伴有严重心、肺、肾疾病患者;(4)有视力、听力、阅读、语言表达障碍或其他严重影响检查的情况,如精神发育迟滞、精神分裂症、重度抑郁症患者;(5)其他影响认知功能的疾病,如酒精依赖、服用影响认知的药物、甲状腺功能减退等。此项研究通过我院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集研究对象的姓名、年龄、性别、婚姻状况、受教育程度、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、糖尿病家族史、合并症(包括冠心病、高血压及高脂血症)、并发症(包括糖尿病周围神经病变、糖尿病周围血管疾病、糖尿病性视网膜病变及糖尿病肾病)等一般资料。

1.2.2 实验室检查 研究对象至少禁食8 h后才开始抽取空腹静脉血,分别检测患者的空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等实验室相关指标。

1.2.3 认知功能相关量表评估 本研究采用蒙特利尔评估量表(MoCA)^[7,8]评估研究对象认知功能,量表内容包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆及定向力以上7

个项目;量表总分30分,≥26分为正常,而分数越高说明研究对象认知功能越强。本研究校正了受教育程度偏倚,即若研究对象接受教育程度≤12年,则量表总分加1分。

1.3 统计学方法

研究数据分析采用SPSS 25.0统计软件完成。首先对连续计量资料采用正态性检验。对服从正态分布的资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;对非正态分布的资料中位数(四分位间距)[M(Q1, Q3)]表示,组间比较予以秩和检验;对计数资料采用卡方检验,采用频数加百分比[n(%)]进行描述;予以Logistic回归分析与认知功能障碍相关的潜在危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基础资料

本研究中青年T2DM患者共161例,年龄18~60岁,平均(50.82±9.34)岁;男108例(67.08%),女53例(32.92%);已婚143例(88.80%),未婚18例(11.20%);BMI 17.37~43.26 kg/m²,平均(25.36±4.10) kg/m²。受教育程度分布从小学到大学及以上,其中初中及以下51例(31.70%),高中和中专68例(42.20%),大专及以上42例(26.10%)。有吸烟史56例(34.80%),有饮酒史32例(19.90%),有糖尿病家族史96例(59.60%)。糖尿病病程为0~32年,平均(7.59±7.22)年;FPG为3.98~18.46 mmol/L,平均(8.20±2.81) mmol/L;2hPBG为5.15~27.43 mmol/L,平均(13.08±4.31) mmol/L;HbA1c为4.90%~15.80%,平均(9.14±2.36)%;存在合并症或并发症者142例(88.20%),其中高血压68例(42.20%),冠心病17例(10.60%),高脂血症45例(28.00%),糖尿病周围神经病变126例(78.30%),糖尿病周围血管病变80例(49.70%),糖尿病视网膜病变11例(6.80%),糖尿病肾病11例(6.80%),糖尿病足1例(0.60%)。

2.2 研究对象的认知功能水平特点

根据认知功能量表得分情况看,该研究患者的MoCA总分为17~30分,平均(25.72±2.56)分,其中认知功能正常者101例,MCI者60例,MCI的患病率为37.30%。MCI组MoCA量表视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆及定向力7个维度的异常率均高于认知功能正常组,除定向力外,其他各维度的差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中以延迟回忆受损(98.33%)最常见,其次为语言受损(90.00%)和抽象受损(81.67%),见表1。

2.3 认知功能正常组和MCI组不同特征间的比较

认知功能正常组和MCI组在年龄、教育程度、糖尿病病程、HbA1c间进行比较可发现,MCI组患者的年龄、糖尿病病程及HbA1c水平平均高于认知功能正常组,受教育程度则较低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组的性别、婚姻状态、吸烟史、饮酒史、糖尿病家族史、FPG、2hPBG、各项合并症及并发症比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.4 影响中青年T2DM患者认知功能的因素分析

以MCI(否=0,是=1)作为因变量,以年龄(<45岁=0,45~60岁=1)、受教育程度(初中及以下=0,高中及以上=1)、病程(<10年=0,≥10年=1)、HbA1c(<9.0%=0,≥9.0%=1)为自

变量,以 0.05 为入选标准,进行 Logistic 回归分析。Logistic 结果 障碍的危险因素,受教育程度则是保护因素($P<0.05$),见表 3。显示,糖尿病病程、HbA1c 为中青年 T2DM 患者并发认知功能

表 1 T2DM 患者蒙特利尔认知评估量表各维度异常率比较

Table 1 Comparison of abnormal rate of each dimension of Montreal Cognitive Assessment Scale for T2DM patient

Dimensions	Normal group(n=101)	MCI group(n=60)	χ^2	P
Visual space and executive functions	28(27.72)	51(85.00)	49.411	0.000
Naming	2(1.98)	13(21.67)	17.266	0.000
Attention	12(11.88)	46(76.67)	68.547	0.000
Language	71(70.30)	54(90.00)	8.417	0.004
Abstract thinking	39(38.61)	49(81.67)	28.151	0.000
Delayed recall	83(82.18)	59(98.33)	9.438	0.002
Orientation	3(2.97)	7(11.67)	3.508	0.061

表 2 认知功能正常组和 MCI 组患者不同特征间的比较

Table 2 Comparison of different characteristics between normal cognitive function group and MCI group

Items	Normal group (n=101)	MCI group(n=60)	χ^2	P
Age(years)			9.106	0.003
<45	31(30.69)	6(10.00)		
45~60	70(69.31)	54(90.00)		
Gender			0.007	0.931
Male	68(67.32)	40(66.67)		
Female	33(32.68)	20(33.33)		
Marital status			0.781	0.377
Unmarried	13(12.87)	5(8.33)		
Married	88(87.13)	55(91.67)		
Education level			11.899	0.003
Junior high school and below	25(24.75)	26(43.33)		
High school and technical secondary school	41(40.59)	27(45.00)		
Junior college or above	35(34.65)	7(11.67)		
BMI(kg/m ²)			1.005	0.316
<24	39(38.61)	28(46.67)		
≥ 24	62(61.39)	32(53.33)		
Smoking	36(35.64)	20(33.33)	0.089	0.766
Drinking	20(19.80)	12(20.00)	0.001	0.976
Family history of diabetes	60(59.40)	36(60.00)	0.006	0.941
Duration of T2DM(years)			12.973	0.002
< 5	52(51.48)	22(36.67)		
5~10	34(33.67)	14(23.33)		
≥ 10	15(14.85)	24(40.00)		
FPG (mmol/L)			3.011	0.083
< 7.0	46(45.54)	19(31.67)		
≥ 7.0	55(54.46)	41(68.33)		

2hPBG (mmol/L)			0.769	0.381
< 10.0	30(29.70)	14(23.33)		
≥ 10.0	71(70.29)	46(76.67)		
HbA1c(%)			9.036	0.011
< 7.0	25(24.75)	8(13.33)		
7.0~9.0	35(34.65)	13(21.67)		
≥ 9.0	41(40.59)	39(65.00)		
Comorbidity	80(79.21)	51(85.00)	0.833	0.361
Hypertension	46(45.54)	22(36.67)	1.216	0.270
Coronary heart disease	9(8.91)	8(13.33)	0.779	0.377
Hyperlipemia	28(27.72)	17(28.33)	0.007	0.933
Complication				
Diabetic peripheral neuropathy	76(75.25)	50(83.33)	1.446	0.229
Diabetic peripheral vascular disease	45(44.55)	35(58.33)	2.859	0.091
Diabetic retinopathy	7(6.93)	4(6.67)	0.004	0.949
Diabetic nephropathy	6(5.94)	5(8.33)	0.339	0.561

表 3 中青年 T2DM 患者轻度认知功能障碍影响因素的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the factors influencing mild cognitive dysfunction in young T2DM patients

Variables	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Duration of T2DM	1.030	0.405	6.478	0.011	2.802	1.267~6.197
Education level	-0.841	0.402	4.390	0.036	0.431	0.196~0.947
HbA1c	1.415	0.385	13.487	0.000	4.115	1.934~8.756

3 讨论

目前 2 型糖尿病患者出现认知功能损害的发生率已在逐年增加, MCI 和 AD 已被公认为 2 型糖尿病的临床重要并发症^[9]。有研究表明, 患有 T2DM 的患者其认知功能障碍的发生率是无 T2DM 患者的 2.6 倍^[10]。一项 meta 分析结果显示, 全球的 T2DM 患者 MCI 的综合患病率约为 45.0%, 在成年人中, 其患病率最高可达 67.5%^[11]。同时有报道指出, 糖尿病伴发认知能力下降并不局限于老年人, 而是可能在中青年时就开始出现^[12]。国外一项关于中青年 T2DM 患者的研究显示, 认知功能障碍的发生率为 19.5%^[8], 而本研究结果为 37.3%, 这可能与本研究纳入的人群为住院患者相关。MCI 是与年龄相关的疾病, 虽说在成年人当中老年 T2DM 患者 MCI 的发病率要高于中青年患者, 但从目前糖尿病的日益年轻化趋势及中青年的发病率看, 其认知功能的受损已不容忽视。

当 2 型糖尿病患者的认知功能受到影响时, 神经系统受的影响是广泛的, 大脑大部分的认知领域都会出现一定程度的减退表现^[13]。本研究发现, 中青年 T2DM 患者 MCI 组与非 MCI 组在视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆等认知领域存在明显差异, 与 Lalithambika 等研究结果基本一致^[14]。其中认知功能损伤最为常见的是延迟回忆, MCI 组延迟回忆的异常率高达 98.3%。可见延迟回忆是最容易受损的领域。国外

有相关研究提示, 延迟回忆是 T2DM 合并 MCI 患者中认知领域受损最严重的, 这一点在不同年龄阶段的表现较为一致^[15]。研究证实, 海马体是糖尿病患者并发脑功能障碍最早损伤的部位, T2DM 患者海马体的容量较正常人的小^[16]。而且在认知功能出现明显衰退之前, 由于长期高血糖等刺激因素, 海马体的萎缩就已经开始发生^[17]。其次认知受损较为严重的为语言受损和抽象受损。语言功能的受损可能与额叶区相关语言中枢功能受影响相关, 抽象受损可能与脑部左侧额中回、颞上回等区域的灰质体积减少而导致抽象功能受损相关。另外, 本研究显示中青年 T2DM 中 MCI 患者的视空间与执行功能、命名、注意等功能领域也有一定的异常表现, 这也证实了认知功能损害的广泛性。

近年来, 有关 T2DM 并发认知功能障碍的影响因素研究逐渐增多, 年龄、性别、病程、文化程度、FPG 水平、HbA1c 水平等因素都可能对患者的认知功能存在一定影响^[18,19]。本研究显示中青年 T2DM 患者的年龄、糖尿病病程、HbA1c 水平以及文化程度与认知水平密切相关。随着年龄的增长, 认知功能许多相关领域的性能本就会逐渐减退, 而 2 型糖尿病可以加速年龄相关的认知衰退, 使患者更加容易出现认知障碍和痴呆症^[20]。T2DM 患者的病程越长, 认知功能的减退表现也就越显著。本研究中, 糖尿病病程年数大于 10 年的中青年患者中 MCI 的发生率为 61.54%, 可见糖尿病病程长的患者更容易出现认知功

能的减退。一项国外研究发现,与没有 T2DM 的个体相比,病程 12 年后,T2DM 与认知功能下降有关,特别是在信息处理速度和执行功能方面^[21]。研究表明,糖尿病病程越长的患者出现神经元损伤和脑萎缩的概率要明显高于病程短者,对于糖尿病患者来说病程时间越长,出现高血糖的次数会相对更多,高血糖状态可通过增加氧化应激和产生葡萄糖和谷氨酸毒性直接影响认知功能,直接损害神经元^[22]。这种慢性刺激对脑组织的损害会逐渐累积,认知功能的减退也会随着病程的延长而日益严重。因此,对于 T2DM 患者来说,要关注糖尿病病程的时间,定期进行认知功能的测评来评估自我认知水平。

我们的研究结果还表明,HbA1c 水平越高的患者其认知的表现越差,在 HbA1c 超过 9% 的患者中有将近 50% 都出现了认知功能的减退表现,可见血糖控制不良对认知水平造成的严重影响。Luchsinger 等人采用横断面设计发现,HbA1c 水平的升高与记忆和执行功能的降低有关^[23]。张玲等人对 2 型糖尿病受试者进行的试验发现,在认知测试中的得分水平与 HbA1c 呈负相关^[24]。在 T2DM 患者体内,HbA1c 水平越高反映血糖控制越差,长期的高血糖可通过多种机制来改变大脑的代谢状态。血糖升高后机体内的蛋白质等物质发生非酶糖基化,形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)。AGEs 的堆积可使胶质细胞炎症反应扩大,氧化应激反应增加,加重淀粉样蛋白(A β)变性,最终改变认知功能。其他还包括多元醇旁路的激活、蛋白激酶 C(PKC)异构体的激活、己糖胺途径中葡萄糖分流的增加等^[25,26]。这些机制在大脑各个代谢过程中起着作用,最终导致糖尿病患者认知功能的改变。但本研究未发现 FPG 水平与认知功能障碍之间的联系,可能与一次空腹血糖值的参考价值较低相关。

此外,本研究结果显示教育程度是认知功能的一项保护因素。Nurrika D 等人的研究也证实,与受过高等教育的人相比,受过较低教育的人患痴呆症的风险更大^[27]。Sattler C 等发现高水平的认知活动是防止 MCI 和 AD 发展的独立保护因素^[28]。高教育水平对人的神经系统有着良性的刺激,可使大脑皮层的突触密度更高,活性更强,增加信号传导能力,也可增强神经元细胞的代偿修复能力,提高大脑整体的代谢水平,从而减轻认知功能损害的程度。另外,教育程度较高患者的依从性以及自我管理学习能力较强,相对于教育程度低的患者能更好地执行医嘱,更合理地控制血糖,同时自我学习能力也较强,会通过主动学习相关知识对疾病本身进行深入了解,更能采取科学的方法来维持血糖水平的稳定。

一项关于中年 T2DM 患者的研究表明,T2DM 合并 MCI 的患病率在女性患者中更高,而且女性受影响的认知领域更多^[29]。但目前具体机制尚不明确,许多学者认为女性更易出现认知功能减退是由于其体内雌激素水平降低后减少了对认知领域神经元的保护作用^[30]。但本研究未发现性别与认知功能障碍之间的联系,可能与本研究群体以中青年为主,其中的绝经女性较少相关。因此对于中青年 T2DM 患者来说,其性别与认知的关系及具体的影响机制仍有待进一步的探讨。

综上所述,中青年 2 型糖尿病患者认知功能障碍发生率较高,而且认知功能损害的方面较广,其中以延迟回忆领域的受损最为常见。糖尿病病程长、HbA1c 水平高、教育程度低都是相

关的危险因素。今后在临床工作中,我们应更加重视对中青年 T2DM 患者认知功能的早筛查、早诊断和早干预,有效提高患者后期的生活质量。

参考文献(References)

- [1] Aschner P, Karuranga S, James S, et al. The International Diabetes Federation's guide for diabetes epidemiological studies [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172: 108630
- [2] 李咏泽,滕笛,史晓光,等.根据 2018 年美国糖尿病学会标准诊断中国糖尿病的患病率:全国横断面研究 [J]. *英国医学杂志中文版*, 2020, 23(9): 494-504
- [3] Meyhofer S, Schmid SM. Diabetes complications - diabetes and the nervous system [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145 (22): 1599-1605
- [4] Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3): 329-340
- [5] Groeneveld O, Reijmer Y, Heinen R, et al. Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28 (12): 1253-1260
- [6] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553
- [7] Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(4): 491-504
- [8] Roy S, Kim N, Desai A, et al. Cognitive Function and Control of Type 2 Diabetes Mellitus in Young Adults [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(5): 220-226
- [9] Mankovsky B, Zherdova N, van den Berg E, et al. Cognitive functioning and structural brain abnormalities in people with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2018, 35(12): 1663-1670
- [10] Teixeira MM, Passos VMA, Barreto SM, et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1596
- [11] You Y, Liu Z, Chen Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Diabetol*, 2021;10.1007/s00592-020-01648-9
- [12] Pelimanni E, Jehkonen M. Type 2 Diabetes and Cognitive Functions in Middle Age: A Meta-Analysis [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2018: 1-16
- [13] Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10): 591-604
- [14] Lalithambika CV, Arun CS, Saraswathy LA, et al. Cognitive Impairment and its Association with Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2019, 23(3): 353-356
- [15] Zhang Y, Zhang X, Ma G, et al. Neurovascular coupling alterations in type 2 diabetes: a 5-year longitudinal MRI study [J]. *BMJ Open Dia-*

- betes Res Care, 2021, 9(1): e001433
- [16] Sun Q, Chen GQ, Wang XB, et al. Alterations of White Matter Integrity and Hippocampal Functional Connectivity in Type 2 Diabetes Without Mild Cognitive Impairment[J]. Front Neuroanat, 2018, 12: 21
- [17] Li M, Huang L, Yang D, et al. Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment [J]. Endocrine, 2020, 68(3): 536-548
- [18] Wennberg AMV, Hagen CE, Gottesman RF, et al. Longitudinal association between diabetes and cognitive decline: The National Health and Aging Trends Study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2017, 72: 39-44
- [19] Yuan XY, Wang XG. Mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus and related risk factors: a review [J]. Rev Neurosci, 2017, 28(7): 715-723
- [20] Dyer AH, McKenna L, Gamage G, et al. Cognitive performance in midlife type 2 diabetes: results from the ENBIND study [J]. Diabet Med, 2020, e14412
- [21] Spauwen PJ, Kohler S, Verhey FR, et al. Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study [J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1554-1561
- [22] Vincent AM, McLean LL, Backus C, et al. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons [J]. FASEB J, 2005, 19(6): 638-640
- [23] Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline[J]. J Nutr Health Aging, 2011, 15(6): 445-449
- [24] 张玲,木亚斯沙尔,蓓里·加帕尔,等. 2型糖尿病血糖控制水平及其相关因素与维族老年人认知功能障碍的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(4): 353-357
- [25] Wang M, Liu Y, Liang Y, et al. Systematic Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Oxidative Stress-Related Conditions-Diabetes Mellitus, Cardiovascular Diseases, and Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 649785
- [26] 王晴,杨淑娜,胡文立. 2型糖尿病对脑白质高信号影响的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(3): 335-336
- [27] Nurrika D, Zhang S, Tomata Y, et al. Education level and incident functional disability in elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 study[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213386
- [28] Sattler C, Toro P, Schonknecht P, et al. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Psychiatry Res, 2012, 196(1): 90-95
- [29] Winkler A, Dlugaj M, Weimar C, et al. Association of Diabetes Mellitus and Mild Cognitive Impairment in Middle-Aged Men and Women [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(4): 1269-1277
- [30] Gurvich C, Le J, Thomas N, et al. Sex hormones and cognition in aging[J]. Vitam Horm, 2021, 115: 511-533

(上接第 4222 页)

- [21] 雷升萍,王靛,龙子江,等. 黄精多糖通过 TLR4-MyD88-NF- κ B 通路抑制缺氧/复氧 H9c2 心肌细胞炎症因子释放 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 255-259, 260
- [22] 吉芳,伊合山·艾尼瓦尔,张静静,等. NF- κ B 信号通路在大鼠肾缺血再灌注损伤致心肌损伤中的作用[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(11): 1404-1408, 1413
- [23] 卜雕雕,苏卓,柏希慧,等. 复方龙脉宁对急性心肌梗死模型大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B p65 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 67-73
- [24] 杨丹阳,姜涛,周径. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨大蒜素对大鼠冠状动脉微栓塞的影响及作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(12): 1252-1258
- [25] Su Q, Li L, Sun Y, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B Signaling Pathway on NLRP3 Inflammasome in Coronary Microembolization-Induced Myocardial Injury [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4): 1497-1508
- [26] 黄政,方存明,马小林,等. 芪苈强心胶囊通过 TLR4/NF- κ B 通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎症反应的研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 183-187
- [27] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the Transcriptional Control of Inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 335: 41-84
- [28] 张红利,贾春新,李海鹏,等. 参芍口服液调控 TLR4/MyD88 通路改善糖尿病大鼠心肌炎症损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 28-33
- [29] 朱怡,李毅,张楠,等. 电针预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠 "内关" 穴区 Toll 样受体 4、髓样分化因子 88 及核转录因子 - κ B 基因表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(5): 302-306, 329
- [30] Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration [J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3): 563-581