

· 临床论著 ·

补肾活血方治疗 2 型糖尿病轻度认知功能障碍的临床研究

富 宏^{1,2} 黎巍威^{1,2} 王 华² 杨金霞² 褚松龄² 洪金妮^{1,2} 王学美^{1,2}

摘要 **目的** 观察自拟补肾活血方对 2 型糖尿病(T2DM)轻度认知功能障碍(MCI)的改善作用。**方法** 将 80 例 T2DM 伴有 MCI 的患者随机(使用 Excel 随机法)分为对照组(40 例)和治疗组(40 例)。治疗组给予自拟补肾活血方加尼莫地平,对照组给予尼莫地平,服用 3 个月。治疗前后,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价认知功能,观察中医临床证候疗效,检测空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的含量。同时观察两组不良反应发生情况。**结果** 两组最终纳入合格病例各 38 例。与本组治疗前比较,治疗组治疗后 MoCA 量表总分及视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆评分均升高,FBG、HbA1c、HCY 和 hs-CRP 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且除命名和注意力外均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗组中医临床证候疗效总有效率为 84.21%(32/38)高于对照组[34.21%(13/38)]($P < 0.01$)。治疗组患者头晕、胃肠不适的发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 补肾活血方能不同程度改善血糖,降低血清中 HCY 及 hs-CRP 的含量,提高糖尿病 MCI 患者的认识功能。

关键词 2 型糖尿病;轻度认知功能障碍;补肾活血方

Effect of Bushen Huoxue Prescription on the Treatment of Mild Cognition Impairment of Type 2 Diabetes FU Hong^{1,2}, LI Wei-wei^{1,2}, WANG Hua², YANG Jing-xia², CHU Song-ling², HONG Jin-ni^{1,2}, and WANG Xue-mei^{1,2} 1 Laboratory of Integrated Chinese Medicine and Western Medicine of Peking University First Hospital, Beijing (100034); 2 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Peking University First Hospital, Beijing (100034)

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of Bushen Huoxue Recipe on type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Totally 80 T2DM patients with MCI were randomly (Random method using Excel) assigned to treatment group (40 cases) and control group (40 cases). Patients in the treatment group were treated with Bushen Huoxue Recipe and nimodipine, while patients in the control group were only given nimodipine, both treatment lasted for 3 months. Before and after the therapy, Montreal cognitive assessment (MoCA) was applied to evaluate cognitive function, clinical symptoms of traditional Chinese medicine (TCM) were observed to evaluate TCM clinical efficacy, while fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homocysteine (HCY) and ultra sensitive C reactive protein (hs-CRP) were also detected to judge the clinical effects of the treatments. **Results** Thirty-eight cases of each group were enrolled by eliminating unqualified cases. After treatment, scores of MoCA, visuospatial executive function, naming, attention, language, abstraction, memory and delayed recall of sub-item scores in the treatment group increased. While the concentration of FBG, HbA1c, HCY and hs-CRP decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). And after the treatment, the effects except naming and attention of treatment group were better than control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The total effective rate of clinical symptoms of TCM in the treatment group was higher than that in

基金项目:国家自然科学基金重点项目资助(No. 81530099)

作者单位:1. 北京大学第一医院中西医结合研究室(北京 100034); 2. 北京大学第一医院中西医结合科(北京 100034)

通讯作者:王学美, Tel: 13651027563, E-mail: wangxuemeibjmu@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170426.077

the control group [84.21% (32/38) vs. 34.21% (13/38), $P < 0.01$]. And the side effects such as dizziness, and gastrointestinal discomfort in the treatment group were milder than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion Bushen Huoxue Recipe can effectively ameliorate blood glucose, HCY and hs-CRP in serum, and improve the cognitive function of diabetic patients with MCI.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; mild cognitive impairment; Bushen Huoxue Recipe

多项流行病学研究发现,糖尿病患者有更高的认知功能障碍发病率^[1,2],尽管老年痴呆的病程是不可逆的,但对糖尿病的认知功能损害的早期诊断并及时干预,进而降低痴呆的发生率有着积极意义^[3]。目前 2 型糖尿病(T2DM)认知障碍的药物治疗仍然处于探索阶段,西医现有的药物对改善 T2DM 认知功能障碍的临床症状和提高生活质量依然有限^[4]。既往研究发现加味五子衍宗方防治老年性痴呆前期有良好的临床疗效^[5],基于肾虚血瘀是糖尿病脑微血管并发症核心病机的理论^[6,7]。本研究在具有补肾温阳疗效的加味五子衍宗方的基础上加破血通经逐瘀之水蛭,组成“补肾活血方”,观察其对 T2DM 轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的认知影响。

资料与方法

1 诊断标准 T2DM 诊断标准参照“中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)”^[8]进行诊断。MCI 诊断标准参考 Petersen^[9]标准,需符合以下 5 项(1)患者自觉存在或由家属或知情人提供记忆力下降;(2)蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)(北京版)^[10,11]评分 < 26 分;(3)日常生活不受影响,排除抑郁以及其他原因而引起的 MCI;(4)达不到阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的确诊标准;(5)病程超过 3 个月。DM 合并 MCI 的诊断标准:询问患者病史,确定患者在诊断为 MCI 时已患有糖尿病。肾虚血瘀证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[12]制定,需具备主症:腰膝酸软,舌质暗或有瘀点、瘀斑,脉沉或细涩或结代。兼有 1 项次症:畏寒肢冷、精神萎靡、夜尿频、唇甲青紫、耳鸣、肌肤甲错、皮肤瘀暗、肢体麻木。

2 纳入标准 (1)符合 T2DM 诊断标准,且符合 MCI 诊断标准;(2)年龄 43 ~ 80 岁;(3)小学以上文化程度;(4)中医证候辨证为肾虚血瘀证;(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)有脑血管疾病史,包括缺血和出血性脑血管病等;(2)先天性智能障碍患者,有痴呆家族史,智能障碍发生于糖尿病之前;(3)中枢神经损伤的疾病及病史,如脑外伤、脑炎、癫痫、瘤、感染等;

(4)汉密尔顿焦虑抑郁量表排除抑郁焦虑等情绪异常引起的假性痴呆;(5)近 3 个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷者;(6)伴有严重心、肾、肝功能障碍者,肿瘤病患者。

4 脱落标准 (1)发生严重躯体疾患及严重影响受试对象的心理和精神活动;(2)改变用药方案。

5 一般资料 182 例为 2014 年 6 月—2016 年 6 月在北京大学第一医院中西医结合科就诊的肾虚血瘀型 T2DM 患者,从中筛查出 MCI 患者 80 例,按照入组前 MoCA 评分输入 Excel 表中,利用 Excel 表进行随机分组为对照组和治疗组,每组 40 例。对照组男性 19 例,女性 21 例;年龄 43 ~ 80 岁,平均 (67.4 ± 9.8) 岁;T2DM 病程 4 ~ 27 年,平均 (15.5 ± 7.8) 年;受教育年限 6 ~ 19 年,平均 (10.4 ± 4.1) 年;合并高血压 21 例;合并高脂血症 29 例。治疗组男性 20 例,女性 20 例;年龄 47 ~ 80 岁,平均 (67.2 ± 8.5) 岁;T2DM 病程 5 ~ 29 年,平均 (17.7 ± 8.4) 年;受教育年限 6 ~ 17 年,平均 (10.9 ± 4.5) 年;合并高血压 21 例;合并高脂血症 28 例。两组患者年龄、性别、T2DM 病程、受教育年限及合并症等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过北京大学第一医院伦理委员会审批(批准号:2015[979])。

6 治疗方法 两组患者实验前后的基础治疗不变(常规控制血糖、运动及调控血压、降脂),不服用其他补肾活血和治疗认知功能障碍的药物。对照组口服尼莫地平片(30 mg/片,拜耳医药保健有限公司生产,生产批号:BJ33150)30 mg/次,3 次/日;治疗组在对照组治疗的基础上加服补肾活血方,药物组成:菟丝子 15 g 枸杞子 15 g 覆盆子 10 g 五味子 6 g 车前子 5 g 淫羊藿 10 g 水蛭 3 g,常规水煎煮,分早晚 2 次服用,中草药由本院中药房提供。两组疗程均为 3 个月。

7 观察指标及评定方法

7.1 认知能力评价 治疗前后采用 MoCA^[10,11],包括视空间与执行能力(交替连线测验、立方体、钟表)、命名、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆、定向力,一共有 30 个单项,每项回答/操作正确记 1 分,回答错误/不知道者记 0 分,总分 30 分,得分越高,说明认知功能

越好, <26 分为认知功能障碍,测试题是在 PROP 心理 CT 仪上完成的(专业心理扫描分析诊断系统,型号: Psychologic CT-2013R,北京普乐普科技有限公司生产),认知能力评价测试人员均接受临床前技术和神经心理学评价一致性检验培训。

7.2 实验室指标检测 治疗前、后检测血清中 FBG、HbA1c、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)和 hs-CRP 含量,检测由北京大学第一医院检验科完成。

7.3 中医临床证候疗效评价判定标准 各项症状按无、轻、中、重分别赋予 0、1、2、3 分的权重,治疗前后各进行 1 次评价。参照《中药新药临床研究指导原则》^[12],以尼莫地平法计算,疗效指数(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。评定标准:临床痊愈: $n > 95\%$;显效: $70\% \leq n \leq 95\%$;有效: $30\% \leq n < 70\%$;无效: $n < 30\%$ 。有效率($\%$)=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。中医辨证统一由 2 位及以上中级中医师完成。

7.4 不良反应 治疗前后检查血、尿、便常规;肝、肾功能;心电图及血压,并观察记录不良事件。

8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行数据整理和统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及组内比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,非正态分布资料用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 对照组有 1 例试验过程中失联,另 1 例患者不愿继续服药而终止试验。治疗组 2 例因离京间断服药而被不纳入最终研究。两组最终纳入合

格病例各 38 例。

2 两组治疗前后 MoCA 量表及各维度评分比较(表 1)与本组治疗前比较,治疗组治疗后 MoCA 量表总分及视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、记忆及延迟回忆评分均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),且治疗组治疗后 MoCA 量表总分及视空间与执行能力、语言、抽象、记忆及延迟回忆评分均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 两组治疗前后 FBG、HbA1c、HCY、hs-CRP 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,治疗组治疗后 FBG、HbA1c、HCY 和 hs-CRP 水平降低,且低于对照组同期($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对照组治疗后 hs-CRP 水平高于治疗前($P < 0.05$)。

4 两组中医临床证候疗效比较(表 3) 治疗组总有效率为 84.21%(32/38),对照组总有效率为 34.21%(13/38),治疗组总有效率优于对照组($P < 0.01$)。

5 两组不良反应发生率比较(表 4) 治疗组患者头晕、胃肠不适的发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病认知功能障碍是糖尿病性脑器质病变的主要临床表现,包括学习能力下降、记忆功能减退、语言、理解、判定等能力受影响。笔者筛查了 182 例前来就诊的肾虚血瘀型 T2DM 患者,有 80 例伴有 MCI,占比

表 1 两组治疗前后 MoCA 量表及各维度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	视空间与 执行能力	命名	注意力	语言	抽象	记忆及延迟回忆	定向力	总分
治疗	38	治疗前	2.92 $\pm$ 1.08	2.58 $\pm$ 0.60	5.18 $\pm$ 0.90	1.42 $\pm$ 0.79	1.21 $\pm$ 0.81	2.74 $\pm$ 1.59	5.74 $\pm$ 0.55	21.79 $\pm$ 3.08
		治疗后	3.74 $\pm$ 1.00 ^{*△}	2.74 $\pm$ 0.45 [*]	5.55 $\pm$ 0.60 ^{**}	1.76 $\pm$ 0.63 ^{*△}	1.45 $\pm$ 0.72 ^{*△△}	3.58 $\pm$ 1.24 ^{**△}	5.87 $\pm$ 0.41	24.63 $\pm$ 2.70 ^{**△△}
对照	38	治疗前	3.08 $\pm$ 0.78	2.47 $\pm$ 0.76	5.13 $\pm$ 1.14	1.42 $\pm$ 0.72	1.18 $\pm$ 0.77	2.55 $\pm$ 1.48	5.79 $\pm$ 0.47	21.50 $\pm$ 3.15
		治疗后	3.13 $\pm$ 1.02	2.55 $\pm$ 0.69	5.21 $\pm$ 0.99	1.45 $\pm$ 0.65	0.63 $\pm$ 0.71 ^{**}	2.84 $\pm$ 1.28	5.95 $\pm$ 0.23	21.76 $\pm$ 3.43

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 FBG、HbA1c、HCY、hs-CRP 变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	HCY (μ mol/L)	hs-CRP (mg/L)
治疗	38	治疗前	8.36 $\pm$ 2.75	7.52 $\pm$ 1.26	15.08 $\pm$ 9.44	3.30 $\pm$ 3.20
		治疗后	7.26 $\pm$ 1.43 ^{**△△}	6.90 $\pm$ 1.00 ^{**△}	12.09 $\pm$ 4.18 ^{*△△}	1.70 $\pm$ 1.67 ^{**△△}
对照	38	治疗前	8.24 $\pm$ 2.80	7.68 $\pm$ 2.01	14.64 $\pm$ 8.43	3.53 $\pm$ 6.67
		治疗后	8.68 $\pm$ 2.64	7.59 $\pm$ 1.40	18.15 $\pm$ 14.48	8.30 $\pm$ 16.80 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 4 两组不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	头晕	头痛	胃肠不适	血压下降
治疗	38	1(2.6)*	0(0.0)	2(5.3)*	0(0.0)
对照	38	8(21.1)	5(13.2)	10(26.3)	2(5.3)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

43.96%,比文献报道的检出高^[13-15],可能与病例来源有关,入选者中有部分是以往参加过笔者有关 MCI 课题的患者,发现有不少伴有糖尿病,他们在被检出有 MCI 时,已患糖尿病数年,造成符合入选标准的患者相对集中;并且 MoCA 量表比简易精神状态检查表 MMSE (Minimum Mental State Examination) 对患者有更高的敏感性和特异性^[16],使得检出率增高。糖尿病患者中 MCI 的发病率究竟有多少,还有待于进一步大样本的研究。同时笔者还发现患糖尿病病程越长,占比越高,这和 Logroscino G 等^[17] 研究报道的认知功能减退程度与病程呈正相关一致。

认知功能障碍迄今缺乏一种行之有效、全面评估、国际公认的测量工具。相比较而言,量表是目前常用的神经心理学检测手段^[4]。MoCA 可以筛选出 MMSE 正常范围内的 MCI 患者^[18],与 MMSE 比较,MoCA 记忆测试方面包括更多的词语,较少的学习测试和更长的再次回忆时间延搁,这一特点特别适合于以记忆功能损害为核心的 MCI 患者。另外,MoCA 评分含有更多的命令性任务,对于在执行功能,高级语言运用能力以及复杂视觉空间处理方面有功能障碍的 MCI 患者也有独特优势^[19]。本研究以 MoCA 量表作为诊断疗效量表,对不同的认知领域,包括注意与集中、记忆、语言、视空间与执行能力、抽象思维、计算和定向力来进行综合评价。

高糖可导致脑内葡萄糖含量增高,从而对神经系统产生直接毒性作用^[20]。Ebady SA 等^[21] 通过调查分析得出持续的慢性高血糖对患者的语言能力、记忆力、定向能力、注意力产生影响并最终引起认知功能的损伤。Cukierman-Yaffe T 等^[22] 的研究中显示认知功能减低和高 HbA1c 水平相关。Greenwood CE 等^[23] 也发现 HbA1c 与词语相似性、即刻记忆、延时记忆、视空间能力以及图片命名呈负相关。本研究结果显示糖尿病患者比健康人更容易发生认知功能障碍,MoCA 检测中以语言功能下降最为明显,记忆与回忆功能次之,然后是视空间与执行和抽象能力接下来依次为注意力、命名和定向力,说明高血糖能使人的语言、记忆与回忆、视空间与执行和抽象能力受到损伤,由此控制血糖,减轻其对脑微血管的伤害,及时干预因微血管病变造成的认知功能下降尤为必要。鲁瑾

等^[24] 研究发现 T2DM 患者的胰岛素抵抗程度与血清 hs-CRP 水平呈正相关。笔者在研究中也发现尽管糖尿病患者血清中的 hs-CRP 含量个体相差较大,但总体上是偏高的(均值血清含量 3.4 mg/L 高于正常值)。王晓楠等^[25] 研究证实老年 2 型糖尿病患者合并高 HCY 血症患者 MCI 的发病率显著增高,MCI 的发病率随着 HCY 水平的升高而增高,周广举^[26] 的研究报道血浆 HCY 水平升高与血管病变密切相关,也是认知功能损害的独立危险因素,试验过程中笔者发现有近三分之一的患者伴有高 HCY 血症,但由于个体差异的原因使得实验结果的标准差较大。

中医学现代研究认为,肾精亏虚,瘀血阻络是 DM 认知障碍的核心病机,而肾虚、血瘀协同致病是该病的临床特点,认知功能障碍患者多伴有肾虚血瘀的症状^[27],因此笔者提出以补肾填精,活血化瘀的治法治疗糖尿病认知功能障碍,以补肾填精治则为主通过营养脑髓以治本,以活血化瘀治则为辅通过改善血供以治标。补肾活血方是在经典补肾益精方五子衍宗丸(菟丝子、枸杞子、覆盆子、五味子、车前子)的基础上加味温补肾阳的淫羊藿和破血通经逐瘀的水蛭组成,意在补肾的基础上增加活血通络之功,改善脑微血管环境,提高认知功能。实验结果显示此方能改善肾虚血瘀的症状,与单纯服用尼莫地平片组比较有显著差异。目前许多研究都证实糖尿病是所有类型 MCI 的危险因素^[28-31]。因此,控制血糖对防治糖尿病患者并发 MCI 尤其重要。补肾活血方不仅能改善患者认知功能,还能在实验前后不改变降糖药物基础治疗的前提下,降低患者的 HbA1c 含量,控制血糖。同时降低血清中 HCY 和 hs-CRP 的含量,防治高 HCY 血症和 hs-CRP 引发的对心脑血管的损害,在治疗糖尿病认知功能障碍方面是个可供选择的方药。

参 考 文 献

- [1] Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(2): 108-114.
- [2] Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, et al. Diabetes, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study [J]. Neurology, 2010, 75(13): 1195-1202.
- [3] 苏杰英,李宏亮,杨文英.糖尿病性认知功能障碍:一个不容忽视的问题[J].中华内分泌代谢杂志,2008,24(5): 476-479.
- [4] 陈文静,黄小波.2 型糖尿病认知功能障碍中西医结合研究进

- 展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 106-110.
- [5] 富宏, 王学美, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者记忆功能及血清淀粉样蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 715-717.
 - [6] 田国庆. 糖尿病脑病的中西医治疗[J]. 中国临床医生, 2011, 39(11): 13-15.
 - [7] 吕智燚. 糖尿病认知功能障碍研究进展及脑复聪对糖尿病大鼠认知功能的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
 - [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-497.
 - [9] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurologia*, 2000, 15(3): 93-101.
 - [10] 孙洪吉, 谢越, 张晓红, 等. 蒙特利尔认知评估量表的条目分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(4): 387-390.
 - [11] 景珩, 韩涛, 郭炜, 等. 蒙特利尔认知评估量表的应用及华语版本评述[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 432-434.
 - [12] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383-390.
 - [13] Shang YC, Wang SH, Gao ZB, et al. Correlation between diabetes and cognitive dysfunction in the aged population[J]. *J Mol Imaging*, 2014, 37(4): 221-224.
 - [14] 孙文兰, 倪秀石. 糖尿病与阿尔茨海默病的相关性[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(2): 209-217.
 - [15] 赵晓红, 谈跃, 鲍娟, 等. 胰岛素抵抗与轻度认知功能障碍关系的临床研究[J]. 卒中与神经疾病, 2009, 16(3): 155-158.
 - [16] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal cognitive assessment: validity and utility in a memory clinic setting[J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52(5): 329-332.
 - [17] Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-80 years[J]. *BMJ*, 2004, 328(7439): 548.
 - [18] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
 - [19] 陈刚, 傅飞还, 梁继兴, 等. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的筛查及相关危险因素的分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(1): 22-26.
 - [20] Vincent AM, McLean LL, Backus C, et al. Short-term hyperglycemia 17 produces oxidative damage and apoptosis[J]. *FASEB J*, 2005, 19(6): 638-640.
 - [21] Ebady SA, Arami MA, Shafigh MH. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(3): 305-309.
 - [22] Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 221-226.
 - [23] Greenwood CE, Kaplan RJ, Hebblethwaite S, et al. Carbohydrate-induced memory impairment in adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 1961-1966.
 - [24] 鲁瑾, 周大进, 郭品娥. 2 型糖尿病患者血清 c 反应蛋白水平的研究[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(1): 1268-1270.
 - [25] 王晓楠, 白小涓, 王春雷. 老年 2 型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(5): 485-487.
 - [26] 周广举. 高 Hcy 血症对高龄 2 型糖尿病患者认知功能的影[J]. 安徽医药, 2014, 18(8): 1505-1507.
 - [27] 赵明星, 李亚明. 轻度认知功能障碍中医证素分布规律的文献研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 19(7): 825-827.
 - [28] Liolitsa D, Powell J, Lovestone S. Genetic variability in the insulin signalling pathway may contribute to the risk of late onset Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(3): 261-266.
 - [29] Luchinger JA, Reitz C, Patel B, et al. Relation of diabetes to mind cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(4): 570-575.
 - [30] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2460-2469.
 - [31] Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance affective disorders and Alzheimer's disease: review and hypothesis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(2): 178-183.

(收稿:2016-10-13 修回:2017-03-13)

责任编辑: 汤 静