

· 临床论著 ·

补肾清脑破壁饮片治疗 2 型糖尿病合并轻度
认知功能障碍的临床研究甘盼盼^{1,2} 吴东南^{1,3} 纪可¹ 黄亮亮¹ 刘玲^{1,4}

摘要 目的 探讨补肾清脑破壁饮片改善 2 型糖尿病(T2DM)合并轻度认知功能障碍(MCI)的临床疗效及作用机制。方法 将符合 T2DM 合并 MCI 诊断的患者 52 例,采用随机按数字表法分为对照组(26 例)和治疗组(26 例),两组在常规治疗基础上,对照组口服盐酸多奈哌齐片(5 mg/次,1 次/d),治疗组在对照组基础上给予补肾清脑破壁饮片(由太子参破壁饮片 6 g 丹参破壁饮片 4 g 天麻破壁饮片 2 g 五味子破壁饮片 4 g 女贞子破壁饮片 6 g 组成)冲服,每次 150 mL,2 次/日,两组均治疗 12 周。治疗前后,观察两组蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、同型半胱氨酸(Hcy)、血糖水平、炎症因子、血脂水平及不良反应。结果 与治疗前比较,两组治疗后 MoCA 量表总分均升高($P<0.05$, $P<0.01$),Hcy 降低($P<0.05$);治疗组超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)下降($P<0.01$),甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)下降($P<0.05$);与对照组比较,治疗后治疗组总胆固醇(TC)、TG、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)变化差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组出现 2 例胃肠道不适及 1 例头晕、头痛的不良反应。结论 补肾清脑破壁饮片能有效缓解 T2DM 合并 MCI 患者的临床症状,改善认知功能,抑制炎症反应,调节脂质代谢。

关键词 2 型糖尿病;轻度认识功能障碍;补肾清脑破壁饮片;临床研究

Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Mild Cognitive Impairment by Bushen Qingnao Ultrafine Granular Powder GAN Pan-pan^{1,2}, WU Dong-nan^{1,3}, JI Ke¹, HUANG Liang-liang¹, and LIU Ling^{1,4}
1 Clinical Colleges of TCM, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan (430065); 2 Department of TCM, Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430014); 3 Department of TCM, People's Hospital of Northern Guangdong, Guangdong (512400); 4 Department of Encephalopathy, Affiliated Hospital, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan (430061)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect and mechanism of Bushen Qingnao Ultrafine Granular Powder (BQUGP) on treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Totally 52 patients in line with T2DM with MCI were assigned to the control group (26 cases) and the treatment group (26 cases) by random digit table. Besides basic treatment, patients in the control group took Donepezil Hydrochloride Tablets (5 mg each time, once per day), while those in the treatment group took BQUGP (150 mL each time, twice per day; consisting of ultrafine granular powders of *Pseudostellaria Heterophylla* 6 g, *Salvia Miltiorrhiza* 4 g, *Gastrodiae Elata* 2 g, *Schisandra Chinensis* 4 g, *Fructus Ligustri Lucidi* 6 g). Both groups were treated for 12 weeks. Montreal cognitive assessment scale (MoCA), homocystine (Hcy), blood glucose, inflammatory factors, lipoprotein levels, and adverse reactions in the two groups were observed before and after treatment. **Results** The total score of MoCA scale increased ($P<0.05$, $P<0.01$) and Hcy decreased ($P<0.05$) in the two groups more those that before treatment. Levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) decreased ($P<0.01$),

基金项目:湖北省武汉市卫健委青年项目(No. WZ19Q05)

作者单位:1.湖北中医药大学中医临床学院(武汉 430065);2.华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院中医科(武汉 430014);3.粤北人民医院中医科(广东 512400);4.湖北中医药大学附属医院脑病科(武汉 430061)

通讯作者:刘玲, Tel: 027-88929147, E-mail: lingliu07199@aliyun.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20190905. 282

triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreased ($P < 0.05$) in the treatment after treatment. Compared with the control group before treatment, changes of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), LDL-C, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) showed statistical difference ($P < 0.05$). Gastrointestinal discomfort occurred in 2 patients and headache occurred in 1 patient of the control group. **Conclusion** BQUGP effectively relieved clinical symptoms of T2DM patients with MCI, improved cognitive function, inhibited inflammatory reactions, and regulated lipids metabolism.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; mild cognitive impairment; Bushen Qingnao Ultrafine Granular Powder; clinical observation

随着 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率的增高,其导致的认知功能障碍逐渐成为临床研究的热点与难点。既往对阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的治疗主要集中于痴呆期,而事实上 AD 的临床治疗效果收效甚微。轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 作为 AD 前期的可逆性疾病越来越受到重视。

MCI 属发生在老年人群中常见的神经系统退行性病变,是介于正常衰老和痴呆之间的一种临床状态。T2DM 是 MCI 和 AD 重要的独立危险因素,糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者发生认知功能改变的风险较非糖尿病患者的 1.2~1.5 倍^[1]。目前对于 T2DM 导致认知功能障碍的机制主要与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、血清 β 淀粉样蛋白增多、Tau 蛋白过度磷酸化、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 增高、血晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 升高等有关^[2]。T2DM 患者至少存在某些方面的认知障碍,主要表现在近记忆力减退、思维能力低下、运动协调性下降和情绪障碍^[3]。

本病属中医学“消渴”、“呆病”、“健忘”的范畴,其基本病机为消渴日久,耗灼肾精,肾髓空虚,无以充脑,遂致本病。其治之之法,应以补肾益精、清脑通络为主。笔者近年来采用补肾清脑破壁饮片治疗本病,取得较好的疗效,并探讨其作用机制,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 T2DM 诊断标准 参照“中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版)”^[4]进行诊断。

1.2 MCI 诊断标准 参照阿尔兹海默病协会 (Alzheimer's Association) 修订的 AD 相关 MCI 的诊断标准^[5]。具体: (1) 未诊断为痴呆; (2) 完好的生活能力; (3) 受损的客观记忆; (4) 认知功能总体正常; (5) 记忆力障碍; (6) 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) 总分 < 26

分,临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 计分为 0.5 分。

2 中医辨证分型标准 根据《中国痴呆诊疗指南》^[6]中的痴呆证候分型量表辨证分型为脾肾两虚型。症状:智能减退,善忘,表情呆板,沉默寡言,行动迟缓,失语失算,腰膝酸软,肌肉萎缩,食少纳呆,气短懒言,口角流涎,四肢不温,肠鸣泄泻。舌质淡白、胖大,苔白,脉沉细弱,两尺尤甚。以上症状至少具备 4 项以上者 (智能减退必须包含) 即可确诊。

3 纳入标准 (1) 符合 T2DM 诊断标准及 MCI 诊断标准; (2) 符合中医脾肾两虚型; (3) 年龄 45~75 岁; (4) 小学以上文化程度; (5) 积极配合相关检查治疗,签订知情同意书。

4 排除标准 (1) 脑血管病 (包括出血性和梗塞性) 所致认知障碍; (2) 近 3 个月内发生糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷者; (3) 精神病患者; (4) 伴严重肝、肾功能不全; (5) 脑外伤、脑部肿瘤、颅内感染等中枢神经系统疾病。

5 一般资料 52 例均为 2016 年 5 月—2018 年 4 月武汉市中心医院中医科就诊符合 T2DM 合并 MCI 诊断的患者,选择中医辨证属脾肾两虚型的患者采用随机按数字表法分为两组,每组 26 例。其中对照组男性 16 例,女性 10 例;年龄 45~76 岁,平均 (58.0 $\pm$ 2.6) 岁; T2DM 病程 3~28 年,平均 (8.7 $\pm$ 3.6) 年;受教育程度 6~15 年,平均 (9.3 $\pm$ 4.2) 年;合并高血压病 19 例,高脂血症 23 例。治疗组男性 15 例,女性 11 例;年龄 42~78 岁,平均 (57.0 $\pm$ 3.4) 岁; T2DM 病程 5~32 年,平均 (8.5 $\pm$ 4.5) 年;受教育程度 6~16 年,平均 (8.9 $\pm$ 2.6) 年;合并高血压病 17 例,高脂血症 21 例。两组患者性别、年龄、T2DM 病程、受教育程度及合并症比较,差异无统计意义 ($P > 0.05$)。本试验方案通过武汉中心医院医学伦理委员会审查批准 (No. 院伦函 2019-18)。

6 治疗方法 两组均采用基础治疗:调控血糖 (包括口服降糖药物和使用胰岛素)、降压、调脂等对症治疗。配合运动、饮食控制、心理指导及健康教育等

措施。对照组给予盐酸多奈哌齐片(每片 5 mg,卫材(中国)药业有限公司生产,生产批号:1705044),口服,5 mg/次,每天 1 次。治疗组在对照组基础上,给予补肾清脑破壁饮片(药物组成:太子参破壁饮片 6 g,生产批号:20180601;丹参破壁饮片 4 g,生产批号:20180405;天麻破壁饮片 2 g,生产批号:20180502;五味子破壁饮片 4 g,生产批号:20180601;女贞子破壁饮片 6 g,生产批号:20180601。中山市中智中药饮片有限公司生产)冲服,每次 150 mL,每天 2 次。两组均治疗 12 周。

7 观察项目及检测方法

7.1 MoCA 评分 治疗前、治疗 3 个月后对患者进行 MoCA 评分,包括注意与集中、视空间与执行能力、记忆与回忆、语言、命名、抽象思维、定向力,MoCA 评分总分为 30 分, ≥ 26 分为认知正常, < 26 分则存在认知功能障碍。

7.2 Hcy 水平检测 采用循环酶法,用美国贝克曼公司的 DXC 800 自动生化仪及配套试剂测定。

7.3 血糖水平检测 包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)检测。FBG 测定采用葡萄糖氧化酶法,以采用美国贝克曼公司的 DXC 800 型自动生化仪及配套试剂测定。HbA1c 采用用高效液相色谱法检测,以日本京都 HbA1c 测定仪及配套试剂测定。

7.4 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及超敏 C-反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平检测 采用散射比浊法,使用仪器为 Array 360 特定蛋白仪,美国贝克曼公司生产。

7.5 血脂水平检测 包括总胆固醇(total cho-

lesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。采用美国贝克曼公司的 DXC 800 型自动生化仪检测,试剂盒为原装美国贝克曼公司产品。

8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据的统计与分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组治疗前后及组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 MoCA 量表评分比较(表 1) 与本组治疗前比较,对照组记忆与回忆、定向力及 MoCA 量表总分均升高($P < 0.05$)。治疗组视空间与执行能力、命名、记忆与回忆、注意与集中、语言、抽象思维、定向力、MoCA 量表总分均升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组治疗后比较,治疗组视空间与执行能力、记忆与回忆、语言、定向力及 MoCA 量表总分升高更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组治疗前后 Hcy、VEGF 及 hs-CRP 变化比较(表 2) 与本组治疗前比较,对照组 Hcy 降低($P < 0.05$),治疗组 Hcy、hs-CRP 降低($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 Hcy、hs-CRP 降低更明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 两组治疗前后 FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,对照组 HbA1c 下降($P < 0.05$),治疗组 TG、LDL-C 下降($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$);与对照组治疗后比较,治疗组 TC、TG、LDL-C 下降($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。

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

组别	例数	时间	视空间与 执行能力	命名	记忆与回忆	注意与集中	语言	抽象思维	定向力	总分
对照	26	治疗前	3.06 $\pm$ 0.95	2.54 $\pm$ 0.63	2.68 $\pm$ 1.22	5.12 $\pm$ 0.83	1.52 $\pm$ 0.74	1.05 $\pm$ 0.48	5.71 $\pm$ 0.32	21.54 $\pm$ 3.23
		治疗后	3.19 $\pm$ 0.77	2.66 $\pm$ 0.42	2.94 $\pm$ 1.45*	5.26 $\pm$ 0.60	1.56 $\pm$ 0.63	1.66 $\pm$ 0.39	6.33 $\pm$ 0.42*	23.76 $\pm$ 3.18*
治疗	26	治疗前	2.98 $\pm$ 0.83	2.49 $\pm$ 0.73	2.77 $\pm$ 1.36	5.18 $\pm$ 0.74	1.54 $\pm$ 0.78	0.98 $\pm$ 0.31	5.68 $\pm$ 0.27	21.62 $\pm$ 2.97
		治疗后	4.12 $\pm$ 0.94* $\Delta\Delta$	2.72 $\pm$ 0.69*	3.52 $\pm$ 1.28* Δ	5.36 $\pm$ 1.02*	1.78 $\pm$ 0.68* Δ	1.77 $\pm$ 0.45*	6.76 $\pm$ 0.55* Δ	25.93 $\pm$ 3.25** $\Delta\Delta$

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;下表同

表 2 两组治疗前后 Hcy、VEGF 及 hs-CRP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Hcy (μ mol/L)	VEGF (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照	26	治疗前	17.23 $\pm$ 3.23	393.28 $\pm$ 93.9	5.68 $\pm$ 0.98
		治疗后	14.72 $\pm$ 2.16*	386.58 $\pm$ 74.65	5.03 $\pm$ 0.79
治疗	26	治疗前	16.18 $\pm$ 4.09	389.62 $\pm$ 86.23	5.72 $\pm$ 1.06
		治疗后	12.14 $\pm$ 3.18* Δ	385.49 $\pm$ 68.56	3.74 $\pm$ 0.62** $\Delta\Delta$

表 3 两组治疗前后 FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照	26	治疗前	8.48±3.01	8.48±2.07	5.21±1.13	1.88±1.13	2.83±0.52	1.14±0.44
		治疗后	8.37±3.23	8.07±1.28*	5.19±1.17	1.82±1.07	2.79±0.64	1.13±0.51
治疗	26	治疗前	8.55±2.87	8.65±1.96	5.18±1.06	1.76±1.42	3.01±0.71	1.09±0.38
		治疗后	8.28±3.54	7.94±1.33	5.04±1.22 [△]	1.41±0.94* [△]	2.50±0.83* [△]	1.28±0.22* [△]

4 两组不良反应比较 对照组治疗过程中出现胃肠道不适 2 例,头痛、头晕 1 例;治疗组治疗过程中未见明显不良反应。

讨 论

糖尿病性认知功能障碍是一个多因素、多环节、多种机制共同作用的致病过程,可能与高血糖毒性、低血糖损害、胰岛素抵抗、脂毒性、炎症反应有关,血流变能影响大脑供血、供氧,以致神经元损伤,而出现认知功能障碍^[7]。糖尿病中枢神经系统损害多具有长期性、进展性和不可逆性。因此对于 MCI 的论治尤为重要。由于缺乏特异性临床表现和特殊的检查手段,糖尿病性认知功能障碍经常被忽略甚至误诊。相对于简易智力状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE), MoCA 量表是一个有价值的轻度痴呆的筛选工具^[8]。

中医学认为,消渴的基本病机为阴虚燥热。消渴病日久,阴虚之证由肺脾及肾,耗伤肾精,肾精亏虚,无以充髓,髓空脑虚,以致失眠、健忘之症;或肾阴不足,阴虚内热,灼伤肾络,气血运行失司,以致脑络壅塞、脑脉空虚,乃有痴呆之证^[9]。

笔者在通过观察糖尿病性合并认知功能障碍的临床研究,在西医治疗的基础上,以补肾通络为基本法则,运用中药破壁饮片进行治疗。

方中太子参益气养阴,益气以行血通络,养阴能润燥生津;太子参中所含磷脂酰胆碱、磷脂酸具有提高免疫力、降血脂、健脑强精的作用^[10]。丹参凉血活血,清血中之热,除血中之滞;丹参中所含丹酚酸 B 有较好地抑制由 VEGF 引起血管通透性增加的作用^[11]。天麻性平,入肝经,能去头风、安脑神。研究表明,天麻素能减轻神经毒性、提高氧化酶含量及活性从而保护海马神经元,提高 AD 模型大鼠的学习能力^[12]。五味子入肾经,滋阴补肾益脑。五味子具有改善认知功能的机制和调整神经细胞基因—蛋白表达的作用^[13]。女贞子益肝肾,功专“安五脏,养精神”。实验研究表明,女贞子具有降脂、抗动脉粥样硬化、抗炎的作用^[14,15]。另外,与传统饮片比较,破壁饮片对药材实现全成分保留,药材溶出率、利用率提高,同时药效

增强^[16]。

西医对于本病的治疗也仅局限在控制好血糖的基础上使用改善学习记忆能力的药物,并且作用局限。盐酸多奈哌齐是作为治疗 MCI 的临床一线用药,在改善认知障碍的同时,具有增加脑血流量、减轻神经变性、降低神经毒性的作用^[17],然而研究表明:盐酸多奈哌齐并不能改善 MCI 预后^[18]。

李颖等^[19]通过研究发现高 Hcy 是 T2DM 合并 MCI 发生的独立危险因素。炎症反应与糖尿病认知功能障碍密切相关,周晔等^[20]通过研究发现,在糖尿病认知功能障碍的患者中,存在着不同程度的血清 VEGF 水平的升高。糖代谢、脂代谢变化对糖尿病认知功能障碍的影响比较直观,刘志辉等^[21]对 T2DM 的认知功能评分与 HbA1c 水平进行相关性分析,发现韦氏记忆量表中长时记忆、短时记忆中联想学习及理解记忆、总记忆得分与 HbA1c 水平呈负相关。曹喆等^[22]通过研究发现:TC、HDL-C 值越高,认知功能越好;TG、LDL-C 值越高,认知功能越差。本研究中证实:补肾清脑破壁饮片具有能够降低 Hcy 和 hs-CRP、调节脂质代谢,减轻炎症反应、氧化应激反应,从而改善血流变、保护神经元。而本研究对于改善认知功能中视空间与执行能力的明显提升、改善炎症因子中的 hs-CRP 而对 VEGF 无明显作用、能够调节脂代谢而对糖代谢无明显改善的相关作用机制还有待进一步研究论证。

综上,本方从中医学角度能益气活血、滋肾充髓;从现代医学角度可减轻神经毒性、保护神经元、降脂,契合 MCI 的病因、病机,也为本病的论治提供新的方向和思路。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia[J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(5): 356-366.
- [2] 李和教, 周吉银, 刘远志, 等. 2 型糖尿病认知功能障碍的作用机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49

- (2): 110–114.
- [3] Peila R, Rodrigues BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, ApoE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study [J]. *Diabetes*, 2002, 51(4): 1256–1262.
- [4] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1): 81–117.
- [5] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging—Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Association*, 2011, 7(3): 271–279.
- [6] 翟亚东, 孙桂波, 吴咏梅, 等. 糖尿病认知功能障碍的机制及中药干预研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(3): 303–308.
- [7] 田金洲主编. 中国痴呆诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 20–21.
- [8] 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.
- [9] 徐虎军. 糖尿病伴轻度认知功能障碍患者中医证候初探 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(8): 209–210.
- [10] 晏春耕. 药用植物太子参的研究及应用 [J]. *现代中药研究与实践*, 2008, 22(2): 61–65.
- [11] 李强主编. 新编常用中药有效成分手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 49–53.
- [12] Zhao X, Zou Y, Xu H, et al. Gastrodin protects primary cultured rat hippocampal neurons against amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity via ERK1/2-Nrf2 pathway [J]. *Brain Res*, 2012, 148(2): 13–21.
- [13] 张秋池, 顾锡镇, 赏诚. 五味子改善认知功能的实验研究进展 [J]. *西部中医药*, 2014, 27(2): 139–141.
- [14] 俞青芬, 吴启勋. 不同产地女贞子中微量元素的综合评价 [J]. *云南民族大学学报: 自然科学版*, 2008, 17(4): 334.
- [15] 李阳, 孙文基. 女贞子的药理作用研究 [J]. *陕西中医学院学报*, 2006, 29(5): 58.
- [16] 林伟波, 周岱翰. 中药破壁饮片治肠癌化疗后造血抑制临床研究 [J]. *新中医*, 2017, 49(8): 110–113.
- [17] 赵继巍, 赵敬堃. 盐酸多奈哌齐对 MCI 患者 MoCA 评分和认知功能的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(9): 936–938.
- [18] Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(11): 338.
- [19] 李颖, 杜晓红, 王川怡, 等. 2 型糖尿病合并血管性轻度认知功能障碍患者血浆同型半胱氨酸浓度的研究 [J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(5): 86–88.
- [20] 周晔, 余晨欢, 李英棉, 等. 糖尿病患者认知功能障碍与血清 VEGF 水平的相关性研究 [J]. *河北医药*, 2017, 39(24): 3763–3765.
- [21] 刘志辉, 曹卫华, 王唯平. 老年 2 型糖尿病患者认知功能及其与糖化血红蛋白水平的相关性研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 15(12): 1170–1172.
- [22] 曹喆, 陈曼华, 石晶. 老年 2 型糖尿病患者脂代谢水平与认知功能的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(15): 3713–3716.
- (收稿: 2019–05–01 在线: 2019–09–30)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶