

• 综 述 •

2型糖尿病患者中枢神经系统损害的影响研究进展

谷 爽 综述 何悦明, 庄晓明, 盛树力 审校

【关键词】 2型糖尿病; 中枢神经系统; 影像学

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)05-0477-04

2型糖尿病是一组以慢性血糖水平升高为特征的代谢疾病群,会导致多系统的损害,上世纪20年代,Mile和Root首先报道糖尿病影响认知功能,1965年Nielsen提出“糖尿病性脑病”的概念,进一步阐述糖尿病会影响神经系统。

2型糖尿病对神经系统损害的机制尚不明确,目前研究认为是多因素多环节的相互作用。高血糖是导致组织损伤的共同作用机制^[1];微血管及大血管的内皮功能和血小板凝集功能障碍,糖基化终末产物在血管壁堆积导致动脉粥样硬化损伤,及低密度脂蛋白氧化修饰作用导致其水平升高而增加脑血管疾病发生的风险;除此之外,还存在胰岛素在外周及中枢的作用以及海马突触可塑性的变化等机制。近年国内外作者采用多种影像检查方法对糖尿病患者神经系统进行了研究,主要分为结构性及功能性两种。

1 结构影像学检查

结构性检查方法包括计算机断层摄影(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),主要用于脑梗塞、脑白质病变及脑萎缩的检出。

1.1 脑白质病变 MRI及CT扫描可以发现脑白质病变(white matter lesions, WMLs), WMLs在磁共振T2WI、T2Flair图像上表现为脑白质高信号,而在T1WI没有显示明显的低信号改变或者仅有模糊的低信号改变,CT扫描图像表现为低密度,与按照动脉供血区分布的脑梗死不同。MRI检查在WMLs的检出及定量分析中优于CT。在WMLs的影像研究中,各项研究多将脑白质病变分为深部脑白质病变/深部脑白质高信号(deep white matter lesions, DWMLs/DWH)和室周脑白质病变/室周脑白质高信号(periventricular white matter lesions, PWMLs/PVH)。有研究指出,2型糖尿病患者发生WMLs的概率较高^[2],且2型糖尿病患者WMLs的严重程度相对增加^[3]。Manschot等^[4]进行的MRI横断面研究指出,2型糖尿病与DWMLs

有关,具有明显统计学意义,而PWMLs在糖尿病组与非糖尿病组却无明显差异。Lazarus等^[5]及David等^[1]研究得出同样的结论。亦有研究认为在生活自理的老年患者中2型糖尿病是DWMLs的独立危险因素^[6]。

目前在研究脑白质损伤方面并没有一致性的结论,也有研究认为2型糖尿病与WMLs无关,这可能与各项研究的设计及方法学的不同有关,例如样本的选择、数据分析及统计学方法、WMLs评定方法等。多数研究根据次序评定量表对WMLs的程度进行评定,另有研究采用等距量表或容积测量法。虽然认为2型糖尿病与WMLs无关的研究占多数,但因为各种量表在评定WMLs程度时是相对粗糙且不灵敏的,特别是在应用二分法进行统计学检验时,将WMLs仅区分为有或无,并不能真正意义上体现二者的相关性。因此,真正的容积测量法的应用,在今后的研究中可能会提供更多有意义的结果^[7]。

1.2 腔隙性脑梗塞 腔隙性脑梗塞常提示微血管和小血管疾病,大的血管病变会导致皮质或皮质下梗塞。腔隙性脑梗塞的MRI表现在T2WI像局部高信号病灶,而在T1WI呈低信号改变(或Flair中央低信号,外周高信号环),CT表现为局部低密度病灶,MRI检查在观察小的梗塞灶方面比CT具有优势。对1077例研究对象进行的定群研究指出,2型糖尿病与症状性脑梗塞具有相关性,而与无症状性腔隙性脑梗塞无相关^[8]。在另几项研究对象为脑卒中或有心血管疾病的研究中指出,2型糖尿病与症状性腔隙性脑梗塞存在明显相关性^[9,10],而有前瞻性研究指出,初始时2型糖尿病与无症状梗塞无明显相关,但在经过平均3.4年随访后的统计显示,2型糖尿病与无症状腔隙性脑梗塞具有相关性^[11]。其后Arauz等^[12]进行的关于脑梗塞危险因素及复发的前瞻性研究显示,初始时2型糖尿病与无症状腔隙性脑梗塞具有明显相关。Manschot等^[4]的研究虽然并没有得出有意义的统计学结果,但指出2型糖尿病组比正常对照组发生脑梗塞情况更多。

作者单位:100038 北京市 首都医科大学附属复兴医院放射科(谷爽,何悦明);内分泌科(庄晓明);100053 北京市 首都医科大学宣武医院中心实验室(盛树力)

通讯作者:何悦明, Tel:010-88062914, E-mail:hym9906@sina.com

1.3 脑萎缩 各项研究应用 MRI 对脑萎缩进行测量,但研究的具体部位存在差异,一些仅测量皮质、皮质下萎缩或海马萎缩^[4,13-15],一部分研究则测量这两部分^[16,17],也有研究对广泛脑萎缩和内侧颞叶萎缩进行测量^[1,6,18]。尽管上述各项研究中测量的部位及方法不完全相同,但是多数研究指出 2 型糖尿病与脑萎缩存在相关性。其中 den Heijer 等^[13]用 MRI 图像人工计算测量海马及杏仁核体积,在 2 型糖尿病组海马体积只有约 6.12 ml,杏仁核体积不到 4.3 ml,而对照组海马体积约 6.41 ml,杏仁核体积约 4.6 ml,并且两组间有明显差异,说明 2 型糖尿病患者与正常对照组相比,海马及杏仁核体积萎缩。

1.4 2 型糖尿病脑部 CT、MRI 改变与认知功能的相关研究 糖尿病可导致认知功能减退。多项研究指出,2 型糖尿病主要影响患者学习、注意力、结构功能、整体智能状况、词语记忆、视空间记忆、词语流畅度、精神运动速度及抽象分析能力等^[19,20]。而在词语记忆或复杂信息处理功能方面具有较突出影响^[21],并且流行病学研究指出,糖尿病与痴呆具有相关性^[6]。

在部分研究中,主要通过 MRI 等影像学手段,对糖尿病患者脑组织的影像改变与认知功能方面的关系进行研究分析。Manschot 等^[4]对头部 MRI 异常表现与认知功能的相关研究中,对注意和执行功能、信息处理速度、记忆、抽象推理及视觉构成进行相关性研究,在对年龄、性别及智商进行调整后,认为 DWMLs、皮质萎缩及梗塞与信息处理速度有关($P < 0.01$),而 PWMLs 仅有引起信息处理速度功能障碍的趋势($P < 0.05$);皮质下萎缩与注意力和执行功能相关,并有引起信息处理速度、抽象推理能力及视觉结构功能下降的倾向($P < 0.05$);并在多变量分析模型中指出,信息处理速度与 DWMLs 及梗塞明显相关($P < 0.001$)。Barbera 等^[18]在对年龄、性别、教育程度及高血压进行调整后,认为仅 PVH 与运动速度能力独立相关,而其他脑结构异常改变与认知功能无明显相关性。此外对患 2 型糖尿病日本居民进行的头部 MRI 异常表现与认知功能的相关分析研究表明,认知功能与脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)明显相关($P = 0.004$),数字符号替代测验间及精神状态检查量表(MMSE)和瞬时/延迟词语再认与顶叶、颞叶及总体 WMH 和丘脑高信号呈负相关,而与枕叶 WMH 呈正相关,说明除额叶外 WMHs 越多发生,会出现更多精神处理速度和词语记忆方面认知功能的不完善,经调整了年龄、教育程度及收缩压等影响认知功能及 MRI 表现的相关因素后,指出顶叶 WMH 与精神处理速度相关;另外该项研究指出糖尿病认知功能障碍与皮质下脑萎缩系数有明显相关,特别在词语记忆方面^[15]。

万方数据

2 功能影像学研究

2.1 磁共振波谱研究 磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术是目前唯一的体外检测体内影响神经系统的化学物质的技术,在 2 型糖尿病患者的 MRS 研究中采用的是质子 MRS (¹H MRS),主要测量的有以下几个峰:N-乙酰门冬氨酸(NAA)峰,主要存在神经元内,是神经元的标志;肌醇(mI)峰,其功能尚不明确,有人认为是胶质细胞存在的标志;谷氨酸复合物(Glx)峰,谷氨酸及谷氨酰胺两个代谢物的波峰位置相近,其作为兴奋性神经递质在脑内含量虽然很少,但在维持线粒体的代谢中具有重要功能;肌酸复合物(Cr)峰是总肌酸的甲基组,是能量代谢的物质,在脑内不同代谢条件下,其总量恒定,因此将 Cr 作为参照的波峰,得出其他代谢物质与 Cr 的相对比值;胆碱复合物(Cho)峰,包括磷酸甘油胆碱、磷酸胆碱和磷脂酰胆碱,反映脑内的总胆碱量。MRS 研究发现 2 型糖尿病患者 mI/Cr 值、Glx/(Cho + Cr) 值的升高及 NAA/Cr 值的减低, Glx 增高是慢性神经毒性表现^[22],且 NAA/Cr 值减低表明神经元可塑性的减退^[23]。

最近的相关研究表明,在 2 型糖尿病组脑灰质、白质中 mI/Cr 值及灰质 Cho/Cr 值增加,NAA 比值没有明显的改变^[24]。Olusola 等^[25]研究同样指出,2 型糖尿病组与对照组比额叶白质区 mI 浓度绝对值明显增加。但 Kario 等^[26]研究指 NAA 与 2 型糖尿病独立相关。国内有研究认为,PFC 区 Glx/(Cho + Cr) 值升高,且瞬时记忆功能与该值呈负相关,并认为 NAA/Cr 值与注意力和手眼协调能力呈正相关^[22]。

2.2 磁共振动脉自旋标记成像研究 磁共振动脉自旋标记成像(arterial spin labeling, ASL)是一种以可自由弥散的内在示踪剂的 MR 灌注成像方法,它利用反转脉冲标记上游动脉血中的水质子,将下游成像层所获标记图像与没有标记的对照组减影而获得器官的血流量,分为连续法(CASL)和脉冲法(PASL)。David 等^[1]用高碳酸血症(被认为不会增加皮质的氧消耗)做为随后测量的校准进行 CASL 的研究,评价 2 型糖尿病患者的脑血流量,表明 2 型糖尿病患者存在额区脑血流的减低,且与高水平 A1c 相关;进行相关因素分析后,指出脑微血管疾病及血管内皮功能障碍影响多个脑区及血管分布区,并且在脑萎缩发生前即存在脑血流量的失调。

2.3 单光子发射计算机断层显像及正电子断层扫描研究 单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)及正电子断层扫描(positron emission tomography,

PET)是核医学功能显像的重要手段,通过引入外源性示踪剂进行显像,按核素在脑组织的吸收程度分为正常、放射性稀疏和放射性缺损。既往 SPECT 显像已证实,2 型糖尿病患者存在不同程度的额、颞、顶叶的血流灌注降低,近来通过^{99m}Tc 对临床诊断 2 型糖尿病的 CT 及 MRI 显示正常的老年患者进行 SPECT 扫描,发现左颞叶皮质血流出现不同程度的放射性稀疏区及缺损区,并对其中部分患者进行¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(FDG)脑 PET 显像,发现左颞叶皮质和左侧海马存在不同程度的放射性稀疏区及缺损区^[27],说明尽管尚未出现结构性病变,但患者已有脑血流灌注的减少及脑细胞的糖代谢水平下降。有关血流灌注与认知关系的研究表明,额、颞、顶叶血流灌注降低与记忆力、判断力相关,同时 2 型糖尿病患者在 MRI 扫描及韦氏量表正常情况下,PET 检测发现额颞叶葡萄糖利用率轻度降低,说明在认知功能正常情况下,脑血流及相应脑区代谢已存在轻度改变^[28]。脑皮质血流量降低可致脑功能抑制,使皮层对信息的认知、加工、整合等过程发生障碍,导致认知反应和处理能力降低,即认知功能的下降。

上述灌注影像(ASL、SPECT 及 PET)研究指出,2 型糖尿病患者在神经系统发生结构性改变之前即可存在功能性改变,即存在不同脑叶皮质的血流灌注降低及糖代谢水平下降。虽然研究认为这时认知功能是正常的,却不得不考虑到认知量表的选择,以及认知功能测量与相关功能性影像检查非同步进行的问题。

3 总结

大量神经系统影像研究指出 2 型糖尿病患者神经系统影像表现存在较多的结构及功能性改变。MRI 是检查头部结构性改变的最佳显像方式,可以敏感并精确地显示和测量 2 型糖尿病患者脑部异常改变,包括 WMLs、腔隙性脑梗塞及脑萎缩,进一步提示糖尿病是脑组织血管性病变的危险因素;MRS、ASL、SPECT 及 PET 是目前应用较多的功能性影像学技术,显示 2 型糖尿病患者脑组织生化和脑血流灌注的异常功能性改变,进而提示神经元代谢及血管性机制的异常。

目前的有关研究认为,认知功能障碍与结构性及功能性改变存在不同程度的联系,但是对结构性改变与功能性改变之间的相互关系没有进行更为深入的分析,并且对 2 型糖尿病患者神经系统结构性影像改变发生之前,认知功能改变与神经影像方面的联系研究仍然不足,有待于今后更深入细致的功能影像学方面的研究,为探索未知的病理机制提供更深入的线索。

万方数据

【参考文献】

- [1] Last D, David CA, Amir MA, *et al.* Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity[J]. *Diabetes Care*, 2007,30(5):1193-1199.
- [2] Masana Y, Motozaki T. Emergence and progress of white matter lesion in brain check-up[J]. *Acta Neurol Scand*, 2003,107(3):187-194.
- [3] Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, *et al.* Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease[J]. *Stroke*, 2003,34(8):1913-1916.
- [4] Manschot SM, Brands AM, vander Grond J, *et al.* Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006,55(4):1106-1113.
- [5] Lazarus R, Prettyman R, Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005,20(3):274-279.
- [6] van Harten B, Oosterman JM, Potter van Loon BJ, *et al.* Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(2):70-74.
- [7] Prins ND, van Straaten EC, van Dijk EJ, *et al.* Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics[J]. *Neurology*, 2004, 62(9):1533-1539.
- [8] Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, *et al.* Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study[J]. *Stroke*, 2002,33(1):21-25.
- [9] Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, *et al.* Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus[J]. *Neurology*, 2004, 62(9):1558-1562.
- [10] Sarkar RN, Banerjee S, Basu A. Comparative evaluation of diabetic and non-diabetic stroke: effect of glycaemia on outcome[J]. *J Indian Med Assoc*, 2004, 102(10):551-553.
- [11] Vermeer SE, den Heijer T, Koudstaal PJ, *et al.* Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study[J]. *Stroke*, 2003, 34(2):392-396.
- [12] Arauz A, Murillo L, Cantu C, *et al.* Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases[J]. *Stroke*, 2003, 34(10):2453-2458.
- [13] den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, *et al.* Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12):

- 1604-1610.
- [14] Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, *et al.* Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) study[J]. *Diabetes*, 2004, 53(3): 687-692.
- [15] Akisaki T, Sakurai T, Takata T, *et al.* Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(5): 376-384.
- [16] Biessels GJ, Koffeman A, Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment: clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic[J]. *J Neurol*, 2006, 253(4): 477-482.
- [17] Korf ES, White LR, Scheltens P, *et al.* Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(10): 2268-2274.
- [18] Barbera VH, Joukje O, Dino M, *et al.* Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Age Aging*, 2007, 36(2): 164-170.
- [19] Zoe A, Robert SW. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(5): 661-666.
- [20] 冀瑞俊, 贾建平. 糖尿病患者总体认知功能和认知功能域的研究[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(21): 4133-4135.
- [21] Awad N, Gagnon M, Messier C, *et al.* The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2004, 26(8): 1044-1080.
- [22] 赵燕. 2型糖尿病患者神经心理及功能磁共振的研究[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(8): 695-697.
- [23] Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 44(2-3): 83-102.
- [24] Geissler A, Frund R, Scholmerich J, *et al.* Alterations of cerebral metabolism in patients with diabetes mellitus studied by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(7): 421-427.
- [25] Olusola A, Ebrahim H, Senthil K, *et al.* Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(6): 1224-1231.
- [26] Kario K, Ishikawa J, Hoshide S, *et al.* Diabetic brain damage in hypertension: role of renin-angiotensin system[J]. *Hypertension*, 2005, 45(5): 887-893.
- [27] 齐颖, 张人玲. 糖尿病患者脑血流灌注及糖代谢的临床特点[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(4): 272-273.
- [28] 陈莲珍, 李林, 王育琴. 糖尿病引起脑神经病变的研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2004, 16(6): 474-475.

(收稿日期: 2008-06-04; 修回日期: 2009-01-08)

(上接第 472 页)

极药物治疗成为改善患者心绞痛症状的主要措施。患者症状频发, 病情不稳定时, 给予双联抗血小板治疗加用低分子肝素抗凝治疗; 使用有逆转斑块循证医学证据的瑞舒伐他汀, 使 LDL-C 达到血脂指南推荐的极高危患者目标水平甚至更低, 以期获得稳定斑块减少心血管事件的作用; 合理选择硝酸酯类药物, 避免因持续大量使用导致的耐药, 对改善心肌供血缓解心绞痛症状有良好疗效; β 受体阻滞剂减慢患者心率, 有效降低心肌耗氧量, 根据指南静息心率可降至 50 次/min; ACEI 改善血管内皮功能, 抑制斑块进展, 长期使用对缓解心绞痛症状、改善冠心病患者预后有充分临床证据; 此外, 曲美他嗪等改善心肌细胞代谢, 也有助于缓解患者心肌缺血症状。尽管该患者的冠脉病变非常严重, 经过充分药物治疗, 心绞痛症状明显改善, 可保证患者基本的生活质量。

刘梅林教授: 高龄冠心病患者常同时合并糖尿病、血脂异常、高血压、心功能不全、肾功能损害或呼吸系统疾病等, 病情复杂, 导致诊治困难。高龄

患者常见多支、多处血管病变, 导致罪犯血管识别困难; 血管钙化、迂曲, 使介入治疗手术难度大; 此外, 围手术期及术中、术后出血等并发症发生率增加, 长期双重抗血小板治疗出血危险增加。因此, 高龄冠心病患者治疗方案选择应该高度个体化。尽管对于高龄高危患者血运重建治疗可以使其获益, 但是高龄老年患者更多采用药物保守治疗。对于稳定型冠心病患者, 介入治疗仅在一定时期内改善患者症状, 与积极的药物治疗比较, 介入治疗的优势在于改善心绞痛症状, 而对预后没有显著改善。因此, 无论是否采用血运重建治疗, 合理的药物治疗和生活方式的改变是冠心病治疗的基石。

最后诊断: (1) 急性冠脉综合征 非 ST 段抬高性心肌梗死, (2) 高血压病 3 级 极高危, (3) 血脂异常。

(参加讨论医师: 栗少飞, 田清平, 刘梅林)

(田清平 整理)

(收稿日期: 2010-06-30; 修回日期: 2010-08-30)