

· 临床研究 ·

2型糖尿病患者轻度认知功能改变特点及其相关因素的研究

李 梅, 马 兰*, 范 鹰, 宋志强, 李 静

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科干部二病房, 哈尔滨 150086)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者轻度认知功能障碍(MCI)的特点及其相关影响因素。**方法** 选用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)作为认知功能检测工具, 筛选出T2DM合并MCI患者90例(MCI组)和T2DM无MCI的患者93例(对照组)。对两组患者进行体格检查, 并收集患者的一般资料, 检测血压、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(HCY)以及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 并对两组患者的认知评分和相关因素进行对比分析。**结果** 在MoCA中, MCI组患者的记忆力、注意力、抽象能力、视空间与执行功能及总分显著低于对照组($P < 0.05$); MCI组患者MoCA评分与受教育程度、糖尿病病程、HbA1c、HCY、TC及LDL-C存在相关性; 多因素逐步回归分析显示, 受教育程度、糖尿病病程、HbA1c、HCY是MoCA量表评分的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** T2DM容易并发MCI, 且存在多领域的认知损害。有效地控制血糖、降低HCY、提高受教育程度可能有助于预防或延缓T2DM患者认知功能障碍的发生。

【关键词】 糖尿病, 2型; 轻度认知功能障碍; 蒙特利尔认知评估量表; 相关因素

【中图分类号】 R587.1; R741

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.002

Characteristics of mild cognitive dysfunction in type 2 diabetes patients and its related factors

LI Mei, MA Lan*, FAN Ying, SONG Zhi-Qiang, LI Jing

(The Second Cadre's Ward, Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】Objective To investigate the features of mild cognitive impairment (MCI) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and its related influencing factors. **Methods** Simple Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale was used as a cognitive function testing tool to evaluate 183 T2DM patients, from them 90 cases were determined as MCI group, while the other 93 cases without MCI were assigned as control group. Their general information and clinical data, such as blood pressure, body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homocysteine (HCY), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and cognitive scores were collected after physical check-up. Their MoCA scores and related factors were analyzed. **Results** MCI group had significantly lower total score and scores in memory, attention, abstract ability, visual space and executive functions than the control group ($P < 0.05$). There was correlation between education level, duration of diabetes, plasma levels of HbA1c, HCY, TC, LDL-C and MoCA scores in patients of MCI group. Multivariate stepwise regression analysis showed that the education level, duration of diabetes, and serum levels of HbA1c and HCY were independent risk factors for MoCA rating scale ($P < 0.05$). **Conclusion** T2DM patients are prone to MCI, which may be involved in many aspects of cognitive impairment. Effective control of blood sugar, reduction of HCY level, and higher education level may be beneficial in the prevention or delay of cognitive dysfunction in T2DM patients.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; mild cognitive impairment; Montreal Cognitive Assessment; related factors

This work was supported by the Special Project of Science and Technology Research for Innovative Talents of Harbin City (2013RFXJ052).

Corresponding author: MA Lan, E-mail: hayidamalan@163.com

随着当今世界老龄化趋势的加重, 老年痴呆的患病率日趋上升。轻度认知功能障碍(mild cognitive

impairment, MCI)是一种介于正常老化和早期痴呆之间但不影响日常生活能力的临床状态^[1]。由于痴

收稿日期: 2015-08-29; 修回日期: 2015-10-23

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才研究专项课题(2013RFXJ052)

通信作者: 马 兰, E-mail: hayidamalan@163.com

呆是临床上不能逆转的病程, MCI作为其发生之前的过渡和移行阶段, 已成为干预治疗痴呆的“新靶点”。MCI的发病机制复杂, 多项研究显示, 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者普遍存在认知功能障碍, 并且糖尿病是认知功能障碍和痴呆的重要独立危险因素^[2,3]。因此本文将进一步探讨T2DM患者MCI特点, 及影响认知功能损害的相关因素, 以期减少T2DM患者MCI的发病率, 提供一定的临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对哈尔滨医科大学附属第二医院住院的T2DM患者进行认知功能筛查, 筛选出T2DM合并MCI患者90例 (MCI组) 和T2DM无MCI患者93例 (对照组)。其中MCI组男43例, 女47例, 年龄55~70 (58.34 ± 4.19) 岁, 受教育年限 (8.06 ± 3.72) 年; 对照组男48例, 女45例, 年龄56~73 (59.02 ± 2.35) 岁, 受教育年限 (10.28 ± 4.06) 年。

T2DM符合1999年WHO制定的临床诊断标准。MCI组入选标准以Peterson制订的诊断标准为依据, 具体为: (1) 存在由患者自己、家属或知情人提供的记忆力损害的主诉; (2) 记忆测试成绩低于年龄和文化程度匹配的健康对照1.5个标准差; (3) 总体认知功能正常; (4) 日常生活能力基本保持正常; (5) 不符合痴呆的诊断标准; (6) 总体衰退量表评定为2~3级。排除标准: 脑血管性疾病、低血糖昏迷、甲状腺功能紊乱、肝肾功能异常、感染、电解质紊乱、人类免疫缺陷疾病、毒物或药物接触史以及嗜酒引出的认知功能下降等。

1.2 一般资料采集

对两组患者均详细询问病史, 进行体格检查, 询问年龄、性别、文化程度、糖尿病病程, 计算体质指数 (body mass index, BMI) [$BMI = \text{体质量}/\text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$]。

1.3 检测指标测量

对两组患者均检测收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 以及总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, 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)。

1.4 认知功能测评

蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 是目前公认筛查MCI敏感度较高的测评工具, 总分为30分, 如果受试者受教育年限 ≤ 12 年, 在MoCA评分上加1分, 以校正受教育程度的偏倚。评分越高表示认知功能越好。MCI组患者入选分数为20~26分, 对照组 ≥ 26 分。

1.5 统计学处理

采用SAS9.1统计软件进行统计分析。对于连续型数据, 采用独立样本 t 检验的方法比较两组间的基本资料和血浆各项指标; 对于两组的认知功能评分之间的对比, 采用秩转换的非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。MoCA评分与各因素的关系采用Pearson相关分析和多元逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

T2DM合并MCI的患者受教育程度及糖尿病病程与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而两组患者的年龄、性别、BMI、SBP、DBP比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

2.2 两组患者化验指标的比较

T2DM合并MCI组TC、LDL-C、HbA1c、HCY与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的TG、HDL-C比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 两组患者MoCA评分的比较

T2DM合并MCI组的视空间与执行功能、注意力、抽象能力、记忆力及总分均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表3)。

2.4 MoCA评分与有关因素进行相关分析

将T2DM合并MCI组患者的MoCA评分与受教育年限、糖尿病病程、TC、LDL-C、HbA1c、HCY行Pearson相关分析, 发现T2DM合并MCI的患者MoCA评分与糖尿病病程、TC、LDL-C、HbA1c、HCY呈负相关 ($P < 0.05$), 与受教育年限呈正相关 ($P < 0.05$; 表4)。

2.5 MoCA评分与相关因素多元逐步回归分析

以MoCA评分为因变量, 以受教育年限、糖尿病病程、TC、LDL-C、HbA1c、HCY为自变量, 进行多元逐步回归分析, 发现糖尿病病程、HbA1c、HCY是T2DM患者MCI的危险因素, 而教育程度是其保护因素 (表5)。

表1 两组患者的一般资料比较
Table 1 Comparison of general characteristics of patients between two groups

Group	n	Age (years, $\bar{x} \pm s$)	Male [n(%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	Education duration (years, $\bar{x} \pm s$)	DM duration (years, $\bar{x} \pm s$)	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
MCI	90	58.34 ± 4.19	43 (47.8)	25.03 ± 1.64	8.06 ± 3.72	7.58 ± 2.09	138.38 ± 8.56	72.83 ± 3.62
Control	93	59.02 ± 2.35	48 (51.6)	24.91 ± 3.28	10.28 ± 4.06	5.25 ± 2.81	137.66 ± 8.72	71.39 ± 8.04
t value		-1.141	0.0095	0.624	-2.392	2.461	0.591	0.361
P value		0.193	0.8270	0.381	0.021	0.018	0.409	0.529

MCI: mild cognitive impairment; BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg = 0.133kPa

表2 两组患者的化验指标比较
Table 2 Comparison of biochemical indices of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)	HCY (μmol/L)
MCI	90	4.76 ± 0.88	1.64 ± 0.43	1.31 ± 0.14	2.97 ± 0.56	7.82 ± 0.36	16.02 ± 2.55
Control	93	4.23 ± 0.73	1.59 ± 0.27	1.29 ± 0.39	2.50 ± 0.69	7.07 ± 0.52	14.93 ± 2.37
t value		2.871	0.483	0.573	2.793	4.068	5.930
P value		0.026	0.672	0.659	0.039	0.000	0.000

MCI: mild cognitive impairment; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HCY: homocysteine

表3 两组患者的MoCA评分比较
Table 3 Comparison of MoCA score between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Visual space and executive function	Naming ability	Attention	Language	Abstract ability	Memory	Orientation capacity	Total points
MCI	90	3.11 ± 0.49	2.79 ± 0.63	4.63 ± 0.89	2.09 ± 0.73	1.25 ± 0.41	2.27 ± 0.76	5.69 ± 0.51	22.39 ± 5.98
Control	93	4.36 ± 0.72	2.83 ± 0.46	5.31 ± 0.46	2.18 ± 0.62	1.78 ± 0.50	3.22 ± 1.04	5.76 ± 0.64	26.16 ± 6.11
Z value		-8.591	-0.739	-5.608	-1.085	-4.073	-6.327	-0.893	-10.576
P value		0.000	0.501	0.000	0.416	0.000	0.000	0.481	0.000

MCI: mild cognitive impairment; MoCA: Montreal Cognitive Assessment

表4 MCI组患者的临床指标与MoCA评分的相关性
Table 4 Correlation between clinical characteristics and MoCA scores in patients of MCI group

Clinical indicator	r	P value
Education level	0.287	0.030
DM duration	-0.192	0.028
TC	-0.351	0.005
LDL-C	-0.365	0.002
HCY	-0.453	0.000
HbA1c	-0.428	0.000

MCI: mild cognitive impairment; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; DM: diabetes mellitus; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HCY: homocysteine; HbA1c: glycosylated hemoglobin

3 讨论

2011年美国国立老年研究所和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 协会推荐了新的AD诊断标准^[4], 将AD视为连续的疾病过程, 包括轻度认知功能障碍前期 (pre-MCI)、轻度认知障碍期 (MCI) 和痴呆期3个阶段。由于AD是难以逆转的病程, MCI作为AD的危险因素及前期的临床表现, 就成为干预和逆转AD的切入点。

流行病学及病理生理学证据均表明, 糖尿病是MCI和AD的独立危险因素, 对糖尿病的治疗也有助

于改善认知功能^[5], 并且糖尿病患者认知功能下降速

表5 MoCA评分与相关因素多元逐步回归分析
Table 5 Multivariate stepwise regression analysis of MoCA scores with the related factors

Variable	β	P value
Education level	0.453	0.019
DM duration	-0.574	0.021
HCY	-0.893	0.008
HbA1c	-0.509	0.013

MoCA: Montreal Cognitive Assessment; DM: diabetes mellitus; HCY: homocysteine; HbA1c: glycosylated hemoglobin

度较非糖尿病者更快^[6,7]。本研究也发现T2DM患者普遍存在认知功能损害。在对患者认知功能的检测中, 因为MoCA涉及的认知功能领域较多, 其中包括记忆力、注意力、抽象能力、视空间与执行功能、定向力等方面, 并且Athilingam等^[8]发现, MoCA的特异度为88.4%, 敏感度高达92.4%, 更有助于进行高危人群MCI的筛查。为此我们在试验中选择了轻度认知功能特异度和敏感度均较高的MoCA。

Petersen等将MCI分为单一的非记忆认知领域损害、遗忘型MCI、多个认知领域的轻度损害, 其中后者在MCI中最为常见, 且痴呆转化速度最快。本研究也发现, T2DM可引起患者多领域 (包括记忆力、注意力、计算力、抽象能力及额叶执行功能) 的认知功

能下降,抓住患者每个认知领域损害的特点,更加有助于早期发现AD的高危人群。

在相关因素方面,T2DM合并MCI组患者的糖尿病病程、TC、LDL-C、HbA1c、HCY均高于对照组,而受教育程度低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),经多因素逐步回归分析发现糖尿病病程、HbA1c、HCY是影响T2DM患者MoCA评分的独立危险因素,教育程度高是其保护因素。以下我们对相关因素进行分析和讨论。

3.1 糖化血红蛋白

HbA1c可以用来反映近2~3个月的血糖平均水平,能够较好地体现血糖控制情况。ACCORD研究中显示认知功能减低和高HbA1c水平相关^[9]。在本研究中也发现,MCI组患者的MoCA评分与HbA1c呈负相关,是糖尿病患者发生MCI的危险因素。而且Umegaki等^[10]6年的干预研究也发现HbA1c水平可能与认知功能下降有关。郜振红等^[11]随访1年的研究及牛明佳等^[12]的研究也认为血糖控制不良会增加T2DM患者MCI的发生率。HbA1c升高,说明患者血糖控制欠佳,且长期处于高血糖状态下。而慢性高血糖可以通过氧化应激、糖基化终末产物生成增加等途径,对中枢神经系统直接产生毒性作用。而糖基化终末产物与T2DM的微血管并发症也密切相关^[4],也有可能是认知功能下降的重要原因。慢性高血糖,还可能出现线粒体功能障碍,从而导致神经细胞凋亡^[13],局部神经元受损,进而导致认知功能下降。由此可见,保持良好的血糖水平,可能有助于预防和改善T2DM患者的认知功能。

3.2 同型半胱氨酸

HCY是含硫的非必需氨基酸,是参与血管损伤的反应性氨基酸,也是T2DM的独立危险因素^[14]。HCY可以直接损伤与认知功能相关的神经细胞,引起甚至促进认知功能障碍的发生。

高HCY血症对认知功能损害的可能机制为:高HCY血症可促进动脉粥样硬化的形成;可导致tau蛋白过度磷酸化,增强β淀粉样蛋白的神经毒性;可促使氧自由基和过氧化氢生成,引起血管内皮损伤和毒性作用;可导致海马、脑白质萎缩,从而影响认知水平,导致认知功能障碍发病率升高^[15]。目前研究还显示,血浆HCY水平与糖尿病周围神经病变的分级相关^[16]。另外T2DM患者可能存在胰岛素抵抗,高HCY血症可与胰岛素抵抗互为因果,产生过量的氧自由基,进一步加重认知功能障碍的发生^[17]。

国内外研究表明,高HCY血症也是糖尿病合并MCI患者的独立危险因素^[18,19]。本研究也发现,在

T2DM合并MCI组中,血浆HCY水平高于认知功能正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,高HCY血症是T2DM患者认知功能障碍发生的危险因素。在控制血糖达标的同时,控制HCY水平在正常范围内,可能延缓MCI的发生。

3.3 糖尿病病程

糖尿病病程对T2DM认知功能障碍有重要的影响。美国檀香山亚裔老年人研究(HAAS)发现,糖尿病病程>20年的患者与病程≤5年者相比,脑血管损伤和脑萎缩发生率明显增加^[20],说明糖尿病病程长、病情重是认知功能障碍的危险因素。在本研究中发现,糖尿病合并MCI患者的糖尿病病程长于单纯糖尿病患者,相关分析显示患者的MoCA评分与糖尿病病程呈负相关,提示患者的糖尿病病程越长,认知功能得分越低,患者的脑功能损害越严重,这与既往的研究^[21]相一致。

3.4 受教育程度

既往就有研究表明糖尿病患者认知能力与其受教育程度和文化水平存在正相关^[22],文化程度高是MCI的保护性因素。本研究也显示MoCA评分与受教育程度呈正相关,说明T2DM患者受教育程度越高,认知障碍发生风险越低,与Lim及Cukierman等^[23,24]研究结论一致。其原因可能是受教育过程可增加脑血流量,为神经元活动提供氧及能量,从而降低神经元对神经毒素的敏感性。并且不断学习将有助于促进神经突触发生,增加神经元之间的突触联系,对认知功能有一定保护作用^[25]。同时教育水平高作为一种刺激,可使大脑结构、神经生物结构、多突触联系等复杂程度变化,提高对大脑老化的代偿能力,使认知功能损害的程度有所减轻。因此,在疾病出现以前,我们应鼓励T2DM患者多动手,勤用脑,多运动,多交流等,尽可能增加大脑的认知储备,将有助于延缓认知功能下降的速度。

综上所述,T2DM患者易并发MCI,且存在多领域功能受损。同时我们发现糖尿病患者的病程,高HbA1c、高HCY水平是T2DM患者认知功能障碍的独立危险因素,而教育水平高是其保护因素。因此以相关因素为切入点进行干预,可能减少T2DM患者认知障碍和痴呆的发生。

【参考文献】

- [1] Ringman JM, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, et al. Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimer's

- disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6(4): 341–346.
- [2] Wennberg AM, Gottesman RF, Kaufmann CN, *et al.* Diabetes and cognitive outcomes in a nationally representative sample: the National Health and Aging Trends Study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(10): 1729–1735.
- [3] Su JY, Li HL, Yang WY, *et al.* Diabetes associated cognitive impairment: a problem should not be ignored[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2008, 24(5): 476–479. [苏杰英, 李宏亮, 杨文英, 等. 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] Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(Suppl 2): S185–S198.
- [5] Aiagiakrishnan K, Sankarelingam S, Ghosh M, *et al.* Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Discov Med*, 2013, 16(90): 277–286.
- [6] Xu W, Caracciolo B, Wang HX, *et al.* Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2928–2935.
- [7] Cheng G, Huang C, Deng H, *et al.* Diabetes as risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Intern Med J*, 2012, 42(5): 484–491.
- [8] Athilingam P, King KB, Burgin SW, *et al.* Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental Status Examination compared as cognitive screening tools in heart failure[J]. *Heart Lung*, 2011, 40(6): 521–529.
- [9] 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.
- [10] Umegaki H, Limuro S, Shinozaki T, *et al.* Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12(Suppl 1): 110–116.
- [11] Gao ZH, Liu Y, Wang XP, *et al.* Correlation of blood sugar and related risk factors with the cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients[J]. *Jilin Med J*, 2012, 33(8): 1603–1605. [郭振红, 刘媛, 王新平, 等. 2型糖尿病患者血糖及相关危险因素与认知功能障碍的关系[J]. *吉林医学*, 2012, 33(8): 1603–1605.]
- [12] Niu MJ, Fang Y, Yin FZ, *et al.* Correlation of blood glucose and blood lipid with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients[J]. *J Clin Res*, 2011, 28(11): 2071–2073. [牛明佳, 方元, 尹福在, 等. 2型糖尿病患者血糖、血脂与轻度认知功能损害的关系[J]. *医学临床研究*, 2011, 28(11): 2071–2073.]
- [13] Bai XM. Progress in study on influencing factors of cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. *J Hebei United Univ (Health Sci)*, 2012, 14(4): 486–488. [白雪梅. 2型糖尿病患者认知功能障碍影响因素研究进展[J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2012, 14(4): 486–488.]
- [14] Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, *et al.* Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2012, 41(1): 89–95.
- [15] Feng L, Isaac V, Sim S, *et al.* Associations between elevated homocysteine, cognitive impairment, and reduced white matter volume in healthy old adults[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21(2): 164–172.
- [16] Gonzalez R, Pedro T, Martinez-Hervas S, *et al.* Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2012, 17(2): 192–196.
- [17] Al-Maskari MY, Waly MI, Ali A, *et al.* Folate and vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes[J]. *Nutrition*, 2012, 28(7–8): e23–e26.
- [18] Jin QH, Li TL, Chen HH, *et al.* Relationship between plasma total homocysteine and mild cognitive impairment in senile patients with type 2 diabetes[J]. *Natl Med J China*, 2011, 91(28): 1949–1952. [金启辉, 李天榔, 陈怀红, 等. 老年2型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者血浆同型半胱氨酸水平的变化[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(28): 1949–1952.]
- [19] Robbins MA, Elias MF, Budge MM, *et al.* Homocysteine, type 2 diabetes mellitus, and cognitive performance: the Maine Syracuse Study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(10): 1101–1106.
- [20] 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.
- [21] Li M, Zhang L, Wang MZ. Clinical research on the relationship between type 2 diabetes and mild cognitive impairment[J]. *Chin Gen Pract*, 2011, 14(14): 1537. [李敏, 张丽, 王敏哲. 老年2型糖尿病与轻度认知障碍的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(14): 1537.]
- [22] Yu HY, Xu J, Yang H, *et al.* Effect of health education intervention on type 2 diabetic patients with different education backgrounds in community[J]. *Chin Gen Pract*, 2011, 14(31): 3633–3635. [于海燕, 徐军, 杨华, 等. 健康教育对不同文化程度的社区2型糖尿病患者的干预效果评价[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(31): 3633–3635.]
- [23] Lim JK, Hwang HS, Cho BM, *et al.* Multivariate analysis of risk factors of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Surg Neurol*, 2008, 69(1): 40–45.
- [24] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2015, 48(12): 2460–2469.
- [25] Albertine KH. A rich history of scientific and educational contributions: celebrating 125 years of the American Association of Anatomists[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(6): 900–901.

(编辑: 周宇红)