

· 临床研究 ·

老年糖尿病患者 $\beta 2$ 微球蛋白的影响因素及其与认知功能的相关性

赵欢, 杨伟*, 王洁妤, 罗鸿宇, 马艺欣, 佘思聪, 诸国华

(首都医科大学宣武医院老年医学科, 北京 100053)

【摘要】 **目的** 探讨老年糖尿病患者 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)的影响因素及其与认知功能的相关性。**方法** 选取2018年5月至2019年5月于宣武医院内分泌科与老年医学科住院诊治的300例老年糖尿病患者为研究对象,收集患者基础临床资料、炎症和生化指标,应用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能。根据 $\beta 2M$ 水平将患者分为高 $\beta 2M$ 组($n=149$)和低 $\beta 2M$ 组($n=151$)。采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验进行组间比较。应用Pearson相关性分析和多元线性回归分析 $\beta 2M$ 与临床指标的相关性。应用logistic回归分析认知功能障碍(CI)的影响因素。**结果** 与高 $\beta 2M$ 组相比,低 $\beta 2M$ 组患者年龄、糖尿病病程、白介素6(IL-6)、同型半胱氨酸(HCY)、甘油三酯(TG)、肌酐、尿素氮(BUN)、尿酸水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。多元逐步线性回归方程显示,肌酐、BUN、IL-6、尿酸与 $\beta 2M$ 呈正相关($P<0.05$)。单因素logistic回归分析结果显示,年龄、 $\beta 2M$ 、合并脑卒中、肌酐、BUN是老年糖尿病患者合并认知障碍的危险因素($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,年龄、 $\beta 2M$ 和脑卒中为老年糖尿病患者认知障碍的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 老年糖尿病患者 $\beta 2M$ 水平不仅与肾功能下降相关,还是认知障碍的独立危险因素。

【关键词】 老年人;糖尿病; $\beta 2$ 微球蛋白;认知功能

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.126

Influencing factors of $\beta 2$ microglobulin and its correlation with cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus

ZHAO Huan, YANG Wei*, WANG Jie-Yu, LUO Hong-Yu, MA Yi-Xin, SI Si-Cong, ZHU Guo-Hua

(Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the influencing factors of $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2M$) and its correlation with cognitive function in the elderly patients with diabetes mellitus. **Methods** A total of 300 elderly diabetic patients hospitalized in the departments of endocrinology and geriatrics of Xuanwu Hospital from May 2018 to May 2019 were recruited in this study. General clinical data, inflammatory indicators, and results of biochemical tests were collected. The cognitive function was evaluated using Montreal cognitive assessment (MoCA). The patients were divided into high and low $\beta 2M$ groups (149 and 151 patients respectively) according to $\beta 2M$ level. Statistical analyses were performed using SPSS statistics 22.0. Data comparison between two groups was performed using t test, Mann-Whitney U test or χ^2 test depending on data types. The correlation of $\beta 2M$ level with clinical indicators was analyzed by Pearson correlation analysis and multiple liner regression analysis. Logistic regression analysis was employed to analyze the affecting factors of cognitive impairment (CI) in the elderly diabetic patients. **Results** Compared with the high $\beta 2M$ group, the low $\beta 2M$ group had younger age, shorter diabetic duration, and lower levels of interleukin 6 (IL-6), homocysteine (HCY), triglyceride (TG), creatine, blood urea nitrogen (BUN) and uric acid ($P<0.05$). Multiple linear stepwise regression equation showed that $\beta 2M$ had positive correlations with creatine, BUN, IL-6 and uric acid ($P<0.05$). Univariate logistic regression analysis indicated that age, $\beta 2M$, stroke, creatine and BUN were risk factors for CI in elderly patients with diabetes mellitus ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that age, $\beta 2M$ and stroke were independent risk factors of CI in the elderly patients with diabetes mellitus ($P<0.05$). **Conclusion** $\beta 2M$ in elderly patients with diabetes mellitus is not only associated with declining renal function, but also an independent risk factor of CI.

【Key words】 aged; diabetes mellitus; $\beta 2$ -microglobulin; cognitive function

This work was supported by the Principal Nurturing Fund of Capital Medical University (PYZ201844) and the Training Project of Beijing Hospital Management Center (PX2022032).

Corresponding author: YANG Wei, E-mail: weiyang79@xwh.ccmu.edu.cn

收稿日期: 2022-02-11; 接受日期: 2022-04-18

基金项目: 首都医科大学校长培育基金(PYZ201844); 北京市医院管理中心培育项目(PX2022032)

通信作者: 杨伟, E-mail: weiyang79@xwh.ccmu.edu.cn

糖尿病是常见慢性疾病,2015年至2017年中华医学会内分泌学分会调查显示我国 ≥ 18 岁人群糖尿病患病率为11.2%,随着老龄化社会的到来,中国老年人糖尿病患病率超过20%^[1]。有研究表明糖尿病及糖尿病前期患者认知功能下降发生率显著升高^[2-4]。 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ microglobulin, $\beta 2M$)是一种非糖基化多肽,其水平升高可能减少神经形成,促进老年相关的认知障碍^[5]。现有研究多探究 $\beta 2M$ 与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的相关性,而对于认知功能方面研究较少。本研究旨在探讨老年糖尿病患者 $\beta 2M$ 水平变化的影响因素及其临床意义,为老年糖尿病患者提供早期靶器官损害监测指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年5月至2019年5月入住首都医科大学宣武医院内分泌科及老年医学科的300例老年2型糖尿病患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合《2017年糖尿病防治指南》中2型糖尿病诊断标准。排除标准:(1)其他类型糖尿病;(2)继发性高血压、甲状腺功能异常;(3)感染性疾病、急性缺血性疾病、肝功能异常、肿瘤等;(4)无法配合。患者及家属对研究内容均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 详细记录患者性别、年龄、学历、身高、体质量、腰围、臀围、吸烟饮酒史、糖尿病病程及有无高血压、脑卒中、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、糖尿病视网膜膜病变(diabetic retinopathy, DR)、DN、下肢动脉狭窄(artery stenosis of lower extremities, LEAS)等基本资料。得到体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)。BMI=体质量(kg)/身高²(m²), WHR=腰围/臀围。

按照 $\beta 2M$ 中位数将患者分为2组。低 $\beta 2M$ 组151例,其中男性77例,女性74例;年龄60~89(67.76 \pm 6.39)岁;糖尿病病程(12.64 \pm 7.68)年。高 $\beta 2M$ 组149例,男性69例,女性80例;年龄60~93(72.74 \pm 8.80)岁;糖尿病病程(15.33 \pm 9.19)年。

1.2.2 实验室检查 所有患者均在空腹8 h后清晨抽取外周血液,应用Beckman Coulter全自动生化分析仪进行生化检查:肌酐(creatinine, Cr)、尿素(blood urea nitrogen, BUN)、尿酸(uric acid, UA)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯

(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、 $\beta 2M$ 、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。血样采集后1 h内送检。

1.2.3 认知功能评估 经过培训的专业人员应用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估患者认知功能,包括视空间/执行能力(visuospatial/executing skills, VS/ES)、命名(naming)、注意力(attention)、语言(language)、抽象能力(abstract)、回忆(recall)、定向力(orientation)7个认知领域,其中VS/ES 5分,命名3分,注意6分,语言3分,抽象2分,回忆5分,定向力6分,受教育年限 ≤ 12 年总分加1,总分最高为30分。分别记录学历校正后MoCA分值及各认知域分值,MoCA < 26 分认为存在认知功能障碍(cognitive impairment, CI)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料使用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析和多元线性回归分析 $\beta 2M$ 与临床指标间的相关性。采用logistic回归分析老年糖尿病患者认知功能障碍的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床指标比较

低 $\beta 2M$ 组年龄、糖尿病病程、TG、BUN、UA、Cr、IL-6、HCY水平低于高 $\beta 2M$ 组;VS/ES和MoCA得分高于高 $\beta 2M$ 组;DR、DN、LEAS、CI的发生率低于高 $\beta 2M$ 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$;表1,表2,表3)。

2.2 老年糖尿病患者 $\beta 2M$ 与临床指标的相关性

Pearson相关性检验结果显示, $\beta 2M$ 与年龄、糖尿病病程、IL-6、HCY、Cr、BUN及UA呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.200, 0.160, 0.215, 0.233, 0.703, 0.566, 0.305; P < 0.01$)。将年龄、糖尿病病程、IL-6、HCY、Cr、BUN与UA应用逐步法纳入多元线性回归方程,结果显示 $\beta 2M$ 与Cr、BUN、UA、IL-6呈正相关($P < 0.05$;表4)。

表 1 2组患者临床指标比较

Table 1 Comparison of clinical indicators between two groups

Group	n	Male [n(%)]	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	WHR ($\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	Diabetes duration (years, $\bar{x}\pm s$)	Hypertension [n(%)]	Stroke [n(%)]	Smoking [n(%)]	Alcohol drinking [n(%)]	FBG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
Low β 2M	151	77(50.9)	67.76 \pm 6.39	0.95 \pm 0.07	25.91 \pm 3.64	12.64 \pm 7.68	111(73.5)	18(11.9)	72(47.7)	24(15.9)	8.05 \pm 2.38
High β 2M	149	69(46.3)	72.74 \pm 8.80**	0.95 \pm 0.07	25.84 \pm 3.38	15.33 \pm 9.19**	120(80.5)	25(16.8)	55(36.9)	22(14.8)	8.16 \pm 3.69

Group	n	HbA1c (%, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	BUN (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	UA (μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	Cr (μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	HCY (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	IL-6 (pg/ml, $\bar{x}\pm s$)
Low β 2M	151	8.05 \pm 2.38	1.61 \pm 1.31	4.17 \pm 1.11	2.45 \pm 0.91	1.24 \pm 0.39	5.74 \pm 1.44	323.39 \pm 79.45	57.35 \pm 12.56	14.58 \pm 6.50	5.36 \pm 6.21
High β 2M	149	8.95 \pm 8.06	2.11 \pm 2.82*	4.22 \pm 1.37	2.31 \pm 1.07	1.28 \pm 0.62	7.36 \pm 2.80**	363.58 \pm 111.54**	77.83 \pm 33.35**	17.15 \pm 10.68*	8.41 \pm 12.08*

WHR: waist hip ratio; BMI: body mass index; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: hemoglobin A1c; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; BUN: blood urea nitrogen; UA: uric acid; Cr: creatine; HCY: homocysteine; IL-6: interleukin 6. Compared with low β 2M group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 2组患者糖尿病并发症情况比较

Table 2 Comparison of diabetic complication between two groups

[n(%)]

Group	n	DR	DN	DPN	LEAS
Low β 2M	151	15(9.9)	7(4.6)	36(23.8)	39(25.8)
High β 2M	149	45(30.2)**	40(26.8)**	43(28.9)	59(39.6)*

DR: diabetic retinopathy; DN: diabetic nephropathy; DPN: diabetic peripheral neuropathy; LEAS: artery stenosis of lower extremities. Compared with low β 2M group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 2组患者认知功能情况比较

Table 3 Comparison of cognitive function between two groups

Group	n	VS/ES	Naming	Attention	Language	Abstract	Recall	Orientation	MoCA	CI[n(%)]
Low β 2M	151	4(3,5)	3(3,3)	6(5,6)	2(1,3)	2(1,2)	3(2,4)	6(6,6)	25(23,28)	54(36.5)
High β 2M	149	3(2,4)**	3(3,3)	6(4,6)	2(1,3)	2(1,2)	3(1,4)	6(5,6)	24(19,27)**	93(61.2)**

VS/ES: visuospatial skills/executing skills; MoCA: Montreal cognitive assessment; CI: cognitive impairment. Compared with low β 2M group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 β 2M 与临床指标的多元线性回归分析

Table 4 Multiple liner regression analysis of β 2M and clinical indicators

Factor	B	SE	β	95%CI	P value
Cr	0.031	0.003	0.557	0.025-0.038	0.000
BUN	0.134	0.034	0.207	0.066-0.202	0.012
IL-6	0.023	0.007	0.141	0.010-0.038	0.001
UA	0.001	0.001	0.092	0.000-0.003	0.035

Cr: creatine; BUN: blood urea nitrogen; IL-6: interleukin 6; UA: uric acid.

2.3 老年糖尿病患者认知功能障碍的影响因素

纳入年龄、性别、糖尿病病程、FBG、HbA1c、血脂水平、HCY、 β 2M、IL-6、Cr、BUN、UA 及有无高血压、脑卒中、吸烟饮酒、DR、DN、DPN、LEAS 病史等变量后,单因素 logistic 回归分析显示年龄、 β 2M、合并脑卒中病史、Cr、BUN 是老年糖尿病患者合并

认知障碍的危险因素($P < 0.05$)。以 β 2M、年龄、脑卒中、Cr、BUN 为自变量,是否合并认知功能障碍为因变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示年龄、 β 2M 与合并脑卒中为老年糖尿病患者认知障碍的独立危险因素($P < 0.05$;表 5)。

3 讨论

β 2 微球蛋白是由人类第 15 号染色体基因编码与主要组织相容性复合物 1 类分子(the major histocompatibility complex 1, MHC-1)和人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相关联的小分子蛋白^[6]。正常情况下只有少于 1% 的 β 2M 经尿液排出,其余经近端肾小管代谢分解或重吸收,有数据表明 β 2M 是评估肾小球和肾小管的标志物,较少受到性别影响^[6]。 β 2M 会随着年龄增长而增加,与许多炎症介质如 IL-6 相关,且与抗氧化应激物呈负相

表5 老年糖尿病患者发生认知功能障碍的单因素及多因素 logistic 回归分析

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analysis of CI in elderly patients with diabetes mellitus

Factor	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age	1.095 (1.056-1.136)	0.000	1.082 (1.041-1.124)	0.000
β 2M	1.481 (1.184-1.854)	0.001	1.322 (1.065-1.640)	0.011
Stroke	3.102 (1.427-6.743)	0.004	2.715 (1.181-6.245)	0.019
Cr	1.011 (1.001-1.022)	0.035	-	-
BUN	1.215 (1.072-1.377)	0.002	-	-

β 2M: β 2-microglobulin; Cr: creatine; BUN: blood urea nitrogen; -: no datum.

关, β 2M 可能在老年人氧化应激状态中发挥作用,进而影响年龄相关性疾病如心血管疾病、糖尿病等^[7]。本研究结果显示,在老年糖尿病患者中, β 2M 水平与年龄、糖尿病病程、肌酐、BUN、IL-6、UA、HCY 呈正相关,与性别无关,与既往研究相似,其中 β 2M 与 Cr、BUN、IL-6 呈线性正相关,可以反映肾功能受损情况。 β 2M 较肌酐能更好地诊断早期糖尿病肾病^[8,9],也能更好地预测死亡率、透析、心血管事件和动脉硬化症状^[10]。

老年认知功能下降与血脑屏障破坏、脑内淀粉样蛋白沉积、突触功能障碍和神经退行性病变相关^[11,12],而 β 2M 可以调节大脑正常发育和突触的可塑性^[13]。脑源性神经营养因子是一种营养神经的蛋白质,可促进神经细胞生存,增加突触可塑性及神经发生。突触后致密蛋白 95 参与突触连接的形成、维持突触的可塑性,两者对学习和记忆功能有重要影响,而 β 2M 可能通过减少两者浓度及增加白细胞介素-1 β 水平来影响认知功能^[14]。既往有研究表明 β 2M 与老年轻度认知功能障碍和缺血性卒中后认知障碍相关^[5,15],但很少在老年糖尿病患者中进一步研究。本研究得出,在老年糖尿病患者中, β 2M 是认知障碍的独立危险因素。有研究表示硫化氢作为一种新型气体信号分子,可以促进海马长期电位增强的形成,并改善 β 2M 导致的认知功能障碍^[16]。目前临床用于辅助诊断认知障碍的检查有脑脊液或血浆 Tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白、磁共振成像等,这些检查繁琐且价格昂贵,而 β 2M 容易获取且价格低廉,不仅能作为重要指标尽早筛选出老年糖尿病合并认知障碍的患者,也可以作为未来可能的改善认知功能的干预靶点。

综上, β 2M 不仅能成为评估老年糖尿病患者肾脏损害和认知障碍筛查的重要提示指标,且可能成为干预靶点。对于 β 2M 升高的患者,应密切监测肾功能、认知功能,严格管控相关危险因素,同时增加认知训练、身体锻炼、鼓励社交等措施促进认知功能

恢复或延缓认知功能下降^[17,18],改善情绪^[19,20],提高生活质量,减轻家庭及社会负担。但本研究为回顾性横断面研究,不能很好地反映 β 2M 升高患者最终糖尿病肾病或认知功能障碍的发生率,可在将来进行随访,进一步行相关分析。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [2] 李好好, 江慧, 徐超, 等. 社区老年人群空腹血糖受损与认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(4): 344-347. DOI: 10.3969/J.issn.1009-0126.2018.04.003.
Li HH, Jiang H, Xu C, et al. Association between impaired fasting glucose and cognitive impairment in community elderly residents[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2018, 20(4): 344-347. DOI: 10.3969/J.issn.1009-0126.2018.04.003.
- [3] 陈建峰, 唐敏. 血糖对轻度认知障碍的影响[J]. 实用老年医学, 2017, 31(11): 1025-1027, 1035. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2017.11.008.
Chen JF, Tang M. Influence of blood glucose on mild cognitive impairment[J]. Pract Geriatr, 2017, 31(11): 1025-1027, 1035. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2017.11.008.
- [4] Xue M, Xu W, Ou Y, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. Ageing Res Rev, 2019, 55: 100944. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100944.
- [5] 李捷思, 潘梓末, 陈陵霞, 等. 血浆 β 2 微球蛋白水平与老年轻度认知障碍的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3878-3881. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.034.
Li JS, Pan ZM, Chen LX, et al. Relationship between plasma β 2 microglobulin level and mild cognitive impairment in the elderly[J].

- Chin Gen Pract, 2021, 24(30): 3878-3881. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.034.
- [6] Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, *et al.* Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4:73. DOI: 10.3389/fmed.2017.00073.
- [7] Althubiti M, Elzubier M, Alotaibi GS, *et al.* Beta 2 microglobulin correlates with oxidative stress in elderly [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 150: 111359. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111359.
- [8] 张关亭. CysC、 β 2 微球蛋白、肌酐、尿素氮在 2 型糖尿病肾病不同阶段的水平变化及诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 850-852. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.037.
- Zhang GT. Change of cystatin C, β 2-microglobulin, creatinine and blood urea nitrogen in different stages of type 2 diabetic nephropathy and their diagnostic value[J]. *Chin J Gen Pract*, 2017, 15(5): 850-852. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.037.
- [9] 王红练. 血清胱抑素 C、 β 2-微球蛋白及传统标志物检测评价糖尿病肾功能损害的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(20): 2528-2530. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.017.
- Wang HL. Clinical value of serum cystatin C, β 2-microglobulin and traditional markers in the detection and evaluation of diabetic renal damage[J]. *Int J Lab Med*, 2018, 39(20): 2528-2530. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.017.
- [10] Wu HC, Lee LC, Wang WJ. Associations among serum Beta 2 microglobulin, malnutrition, inflammation, and advanced cardiovascular event in patients with chronic kidney disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(3): e22056. DOI: 10.1002/jcla.22056.
- [11] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六): 阿尔茨海默病痴呆前阶段[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(19): 1457-1460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.001.
- Writing Group of Chinese Dementia and Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment Guideline, Cognitive Disorders Professional Committee of Neurologist Branch of Chinese Medical Association. 2018 China dementia and cognitive impairment diagnosis and treatment guidelines: pre-stage of Alzheimer's disease dementia[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(19): 1457-1460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.001.
- [12] Leigh SJ, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome; mechanisms for obesity-associated cognitive impairment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165767. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165767.
- [13] Dominici R, Finazzi D, Polito L, *et al.* Comparison of β 2-microglobulin serum level between Alzheimer's patients, cognitive healthy and mild cognitive impaired individuals [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(6): 603-608. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1468825.
- [14] Gao R, Li G, Yang R, *et al.* Hippocampal β 2-microglobulin mediates sepsis-induced cognitive impairment[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 7813-7820. DOI: 10.3892/mmr.2018.8858.
- [15] 李施新, 王莹, 马清科, 等. 老年轻型急性缺血性卒中后认知障碍与血清 β 2 微球蛋白的关系研究[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(1): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.01.006.
- Li SX, Wang Y, Ma QK, *et al.* Correlation between cognitive impairment and serum β 2 microglobulin level in elderly patients with acute minor ischemic stroke[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(1): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.01.006.
- [16] Chen SM, Yi YL, Zeng D, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates β 2-microglobulin-induced cognitive dysfunction: involving recovery of hippocampal autophagic flux [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 244. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00244.
- [17] Leischik R, Schwarz K, Bank P, *et al.* Exercise improves cognitive function — a randomized trial on the effects of physical activity on cognition in type 2 diabetes patients[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 530. DOI: 10.3390/jpm11060530.
- [18] 安淑敏, 高月乔, 方云. 双重任务训练在老年糖尿病伴轻度认知障碍患者中的应用[J]. *中华护理教育*, 2021, 18(9): 777-783. DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2021.09.002.
- An SM, Gao YQ, Fang Y. The effects of physical-cognitive dual-task training based on self-determination theory in older diabetic patients with mild cognitive impairment[J]. *Chin J Nurs Educ*, 2021, 18(9): 777-783. DOI: 10.3761/j.issn.1672-9234.2021.09.002.
- [19] Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, *et al.* Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 535-545. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
- [20] Reynolds GO, Willment K, Gale SA. Mindfulness and cognitive training interventions in mild cognitive impairment: impact on cognition and mood[J]. *Am J Med*, 2021, 134(4): 444-455. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.04.041.