

老年 2 型糖尿病患者随访 2 年 认知功能进展及相关因素研究

陈浙丽 倪琳 沈鑫华 雷礼磊 那万秋 潘新根 陈科 何卫亮

【摘要】 目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者随访 2 年期间认知功能进展及相关因素。方法 选取 193 例老年 T2DM 患者进行随访 2 年,期间失访 4 例,获得随访的 189 例患者根据糖尿病病程、用药方法及血糖控制情况分组比较随访前后各项临床指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、TC、LDL、HDL、TG]、认知功能量表测评结果的差值。结果 新诊断、<1 年、1~5 年、>5 年的 4 组患者随访前后发生认知障碍的比例比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),随着病程延长,发生认知障碍的比例明显增加;除 HbA_{1c} 外,4 组患者随访前后其余 7 项临床指标差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。采用降糖药物或胰岛素治疗的两组患者随访前发生认知障碍的比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),随访 2 年后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);随访前后临床指标差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。血糖控制或控制不良的两组患者随访前后发生认知障碍的比例比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中控制不良组高于血糖控制组;除 FPG 外,随访前后其余 7 项临床指标差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 随访 2 年期间,包含胰岛素治疗、血糖控制良好等有利于避免或减少老年 T2DM 患者出现认知障碍。

【关键词】 2 型糖尿病 认知障碍 相关因素 随访

Progress of decreased cognitive function and risk factors in elderly patients with type 2 diabetes: a 2-year follow up CHEN Zheli, NI Lin, SHEN Xinhua, et al. Department of Geriatric Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the progress of cognitive function impairment and risk factors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a 2-year follow-up study. **Methods** One hundred and ninety-three elderly patients with T2DM were recruited in a 2-year follow-up study. The clinical parameters [systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose(FPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), Low density lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG)] were measured and the cognitive function was assessed before and after follow-up. **Results** Four patients were lost during the follow-up. The proportion of cognitive dysfunction in patients with different diabetes courses (newly diagnosed, <1 year, 1~5 years, >5 years) before and after follow-up was significantly different ($P < 0.05$). The proportion of patients with cognitive dysfunction increased significantly as the disease progressed. The difference of above clinical parameters except HbA_{1c} was not significantly different before and after follow-up ($P > 0.05$). There was no significant difference in the proportion of cognitive impairment between patients with different treatment methods(hypoglycemic drug therapy, insulin therapy) before follow-up ($P > 0.05$), and the difference was statistically significant after 2 years follow-up ($P < 0.05$). The proportion of cognitive dysfunction in patients with well controlled blood glucose was significantly lower than those with poorly controlled before and after follow-up ($P < 0.05$). The difference in above clinical indicators, except for FPG, between the patients with different glycemic control before and after follow-up was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** During the 2 years of follow-up, insulin therapy and good glycemic control are beneficial to reduce cognitive dysfunction in elderly T2DM patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus Cognitive dysfunction Risk factors Follow-up studies

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.13.2018-3078

基金项目:湖州市科技局公益性技术应用研究项目(2014GY17)

作者单位:313000 湖州市第三人民医院老年精神科(陈浙丽、雷礼磊、那万秋、潘新根、陈科、何卫亮),心身障碍科(沈鑫华);湖州市第一人民医院内分泌科(倪琳)

通信作者:陈浙丽, E-mail: 22009061@qq.com

在糖尿病所致的所有并发症中,认知功能障碍最受关注。目前研究证实,糖尿病会使患者中枢神经系统受到损害,脑组织功能及完整性被破坏^[1-2]。早发现、早治疗,对降低糖尿病患者认知功能损害、提高其生活质量有着重要意义。本研究对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者进行 2 年随访研究,探讨老年 T2DM 患者认知功能

进展情况及相关因素,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014 年 11 月至 2015 年 11 月内分泌科就诊的 193 例老年 T2MD 患者为研究对象,其中湖州市第三人民医院 121 例、湖州市第一人民医院 72 例;男 93 例,女 100 例;年龄 60~84(69.45±5.40)岁。排除患有严重视力、听力障碍、运动障碍或其他严重影响进一步检查情况的患者,慢性酒精中毒或药物成瘾者,患有急性或难以控制疾病、甲状腺功能减退、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、精神分裂症、抑郁症的患者。根据糖尿病病程长短分为 4 组,即新诊断组 21 例、病程 <1 年组 30 例、病程 1~5 年组 37 例、病程 >5 年组 105 例(随访期间失访 4 例);根据治疗糖尿病的不同用药方法分为两组,即降糖药物组(口服降糖药物)71 例,胰岛素组(胰岛素治疗或胰岛素联合降糖药物治疗)118 例;根据血糖控制情况分为两组,即血糖控制组[随访 2 年后糖化血红蛋白(HbA_{1c})<6%]97 例,控制不良组(随访 2 年后 HbA_{1c}≥6%)92 例。所有患者签署知情同意书,本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查 一般情况包括患者性别、年龄、受教育程度、吸烟情况、高血压患病情况、总病程、合并躯体疾病数量(包括冠心病、脑卒中、动脉粥样硬化、心房颤动、慢性肺部疾病等)。

1.2.2 临床指标检测 随访前、随访 2 年后分别检测患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、TC、LDL、HDL、TG、HbA_{1c},计算随访前后以上指标的差值。要求患者禁食 8~12h,取空腹静脉血,使用全自动 HbA_{1c} 分析仪检测 HbA_{1c},使用雅培全自动生化分析仪检测 TC,采用直接法-过氧化氢酶清除法检测 HDL、LDL,采用己糖激酶法检测 FPG。

1.2.3 认知功能量表测评 对所有患者进行认知功能量表测评,主要有简易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、老年抑郁量表(GDS)、数字广度测验(顺背、倒背、总数)、连线测验 A(TMT-A)、TMT-B。

1.2.4 相关定义 (1)T2MD:根据美国糖尿病协会制定的诊疗标准,8h FPG≥7.0mmol/L 和(或)餐后 2h 静脉血糖≥11.1mmol/L,或有明确的 T2MD 病史^[3]。(2)高血压:根据美国高血压指南(美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告,JNC-VII),在静息状态下连续两次收缩压≥140mmHg 和(或)舒张

压≥90mmHg,或有明确的高血压病史^[4]。(3)认知障碍:依据 MMSE 评分进行判定,总分 30 分;不同文化程度者的认知障碍标准不同:文盲≤19 分,小学文化≤22 分,初中及以上文化≤26 分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料用率表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病程 4 组患者随访前一般情况比较 随访前,不同病程 4 组患者在性别、受教育程度、吸烟情况、BMI、高血压患病情况、合并躯体疾病数量等方面比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05);而在年龄方面比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

2.2 不同病程 4 组患者随访前后临床指标差值比较 随访 2 年期间有 4 例患者失访,最终有 189 例老年 T2MD 患者完成随访。不同病程 4 组患者随访前后 SBP、DBP、FPG、TC、LDL、HDL、TG 差值比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05);而随访前后 HbA_{1c} 差值比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),其中病程 <1 年组患者 HbA_{1c} 水平降低幅度最大,见表 2。

2.3 不同病程 4 组患者随访前后认知功能量表测评结果的差值比较 随访前,不同病程 4 组患者发生认知障碍比例分别为 19.0%(4/21)、30.0%(9/30)、45.9%(17/37)、78.1%(82/105),差异有统计学意义($\chi^2=42.36, P<0.05$);随访 2 年后,4 组患者发生认知障碍比例分别为 23.8%(5/21)、26.7%(8/30)、54.1%(20/37)和 79.2%(80/101),差异亦有统计学意义($\chi^2=41.35, P<0.05$)。4 组患者随访前后 MMSE、MoCA、GDS 评分的差值以及数字广度测验(顺背)个数的差值比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。4 组患者随访前后数字广度测验(倒背)个数的差值比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),其中新诊断组、病程 <1 年组患者随访 2 年后数字广度测验(倒背)个数有所增加,病程 1~5 年、病程 >5 年组患者有所减少;TMT-A、TMT-B 的差值比较,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),随着病程延长,TMT-A、TMT-B 所需时间延长,见表 3。

2.4 不同用药方法两组患者随访前后临床指标差值比较 不同用药方法两组患者随访前后临床指标差值比较,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 4。

2.5 不同用药方法两组患者随访前后认知功能量表测评结果差值比较 随访前,不同用药方法两组患者发

表 1 不同病程 4 组患者随访前一般情况比较($n=193$)

一般情况	n	新诊断($n=21$)	病程<1年($n=30$)	病程 1~5 年($n=37$)	病程>5 年($n=105$)	u/F 值	P 值
性别[$n(\%)$]							
男	93	11(52.4)	17(56.7)	18(48.6)	47(44.8)	-1.11	>0.05
女	100	10(47.6)	13(43.3)	19(51.4)	58(55.2)		
年龄(岁)	193	68.38 ± 4.81	67.76 ± 4.65	68.46 ± 4.78	70.40 ± 5.73	3.00	<0.05
BMI(kg/m^2)	193	25.09 ± 3.41	23.62 ± 4.32	24.21 ± 3.13	23.90 ± 4.16	0.68	>0.05
受教育程度[$n(\%)$]							
文盲	22	3(14.3)	4(13.3)	2(5.4)	13(12.4)		
小学	60	8(38.1)	11(36.7)	11(29.7)	30(28.6)	0.05	>0.05
中学	73	7(33.3)	9(30.0)	18(48.6)	39(37.1)		
大学及以上	38	3(14.3)	6(20.0)	6(16.2)	23(21.9)		
吸烟[$n(\%)$]							
是	52	5(23.8)	11(36.7)	10(27.0)	26(24.8)	-0.82	>0.05
否	141	16(76.2)	19(63.3)	27(73.0)	79(75.2)		
高血压[$n(\%)$]							
有	129	15(71.4)	21(70.0)	18(48.6)	75(71.4)	-0.76	>0.05
无	64	6(28.6)	9(51.4)	19(51.4)	30(28.6)		
合并躯体疾病数量[$n(\%)$]							
0 个	30	4(19.1)	3(10.0)	8(21.6)	15(14.3)		
1 个	79	7(33.3)	17(56.7)	15(40.5)	40(38.1)	0.04	>0.05
2 个	48	3(14.3)	6(20.0)	10(27.0)	29(27.6)		
≥3 个	36	7(33.3)	4(13.3)	4(10.8)	21(20.0)		

表 2 不同病程 4 组患者随访前后临床指标差值比较($n=189$)

临床指标	新诊断($n=21$)	病程<1年($n=30$)	病程 1~5 年($n=37$)	病程>5 年($n=101$)	F 值	P 值
SBP(mmHg)	-14.86 ± 25.40	4.20 ± 23.43	-4.49 ± 19.61	-5.45 ± 28.30	2.31	>0.05
DBP(mmHg)	-1.48 ± 16.02	6.67 ± 18.07	-1.24 ± 14.18	-0.18 ± 15.68	1.83	>0.05
FPG(mmol/L)	-0.70 ± 3.26	-2.42 ± 4.62	0.69 ± 3.44	-0.88 ± 5.22	2.49	>0.05
TC(mmol/L)	-0.19 ± 1.23	-0.67 ± 1.23	0.22 ± 1.60	-0.30 ± 1.72	1.84	>0.05
LDL(mmol/L)	0.08 ± 0.88	-0.45 ± 0.91	0.92 ± 5.38	-0.13 ± 1.63	1.77	>0.05
HDL(mmol/L)	0.05 ± 0.29	0.58 ± 2.99	0.59 ± 2.79	-0.04 ± 0.69	1.72	>0.05
TG(mmol/L)	0.02 ± 1.06	-0.71 ± 1.20	0.37 ± 2.17	0.43 ± 3.39	1.42	>0.05
HBA _{1c} (mmol/L)	-1.10 ± 1.89	-2.39 ± 3.28	-0.67 ± 3.06	-0.81 ± 2.75	2.72	<0.05

表 3 不同病程 4 组患者随访前后认知功能量表测评结果的差值比较($n=189$)

量表	新诊断($n=21$)	病程<1年($n=30$)	病程 1~5 年($n=37$)	病程>5 年($n=101$)	F 值	P 值
MMSE(分)	-0.24 ± 0.62	-0.07 ± 0.87	-0.29 ± 0.78	-0.24 ± 0.93	0.43	>0.05
MoCA(分)	-1.19 ± 1.33	-0.90 ± 1.32	-1.68 ± 1.67	-1.67 ± 1.64	2.30	>0.05
GDS(分)	0.95 ± 2.46	0.93 ± 2.68	1.05 ± 3.02	0.08 ± 3.67	1.21	>0.05
数字广度测验(个)						
顺背	-0.14 ± 0.91	-0.10 ± 0.76	-0.24 ± 0.72	-0.09 ± 0.78	0.37	>0.05
倒背	0.19 ± 0.93	0.20 ± 0.92	-0.05 ± 0.94	-0.38 ± 0.91	4.77	<0.05
总数	10.19 ± 1.47	10.33 ± 1.54	10.00 ± 1.20	9.43 ± 1.73	3.62	<0.05
TMT-A(s)	64.81 ± 13.28	67.27 ± 13.58	72.00 ± 24.82	95.18 ± 24.56	22.83	<0.05
TMT-B(s)	93.90 ± 18.13	93.33 ± 15.80	101.57 ± 31.32	134.09 ± 40.79	18.98	<0.05

生认知障碍比例分别为 64.8% (48/74)、53.8% (64/119), 差异无统计学意义($\chi^2=2.30, P>0.05$); 随访 2 年后, 两组患者发生认知障碍比例分别为 70.4% (50/71)、

53.4% (63/118), 差异有统计学意义($\chi^2=5.35, P<0.05$)。两组患者随访前后 MMSE、GDS 评分的差值, 数字广度测验(顺背)个数的差值, TMT-A 差值比较, 差异均无统

计学意义(均 $P > 0.05$)。不同用药方法的患者随访前后 MoCA 评分的差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),即降糖药物组降低幅度大于胰岛素组;数字广度测验(倒背、总数)个数的比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),即降糖药物组倒背、总数减少幅度均大于胰岛素组,见表 5。

表 4 不同用药方法两组患者随访前后临床指标差值比较($n=189$)

临床指标	降糖药物组($n=71$)	胰岛素组($n=118$)	t 值	P 值
SBP(mmHg)	-5.06 ± 3.45	-4.60 ± 24.16	-0.12	>0.05
DBP(mmHg)	0.59 ± 17.38	0.53 ± 15.10	0.02	>0.05
FPG(mmol/L)	-0.25 ± 3.91	-1.12 ± 5.10	1.24	>0.05
TC(mmol/L)	-0.48 ± 1.73	-0.11 ± 1.49	-1.56	>0.05
LDL(mmol/L)	-0.18 ± 1.67	0.19 ± 3.18	-0.90	>0.05
HDL(mmol/L)	0.49 ± 2.85	0.01 ± 0.48	1.42	>0.05
TG(mmol/L)	0.46 ± 3.92	0.03 ± 1.69	1.03	>0.05
HBA _{1c} (mmol/L)	-0.94 ± 2.57	-1.14 ± 3.03	0.46	>0.05

表 5 不同用药方法两组患者随访前后认知功能量表测评结果差值比较($n=189$)

量表	降糖药物组($n=71$)	胰岛素组($n=118$)	t 值	P 值
MMSE(分)	-0.37 ± 0.88	-0.14 ± 0.84	-1.80	>0.05
MoCA(分)	-1.85 ± 1.54	-1.29 ± 1.59	-2.37	<0.05
GDS(分)	0.45 ± 3.38	0.53 ± 3.25	-0.17	>0.05
数字广度测验(个)				
顺背	-0.23 ± 0.70	-0.07 ± 0.81	-1.37	>0.05
倒背	-0.34 ± 0.98	-0.06 ± 0.91	-1.98	<0.05
总数	-0.56 ± 1.23	-0.06 ± 0.91	-2.36	<0.05
TMT-A(s)	6.51 ± 11.21	7.53 ± 11.16	-0.61	>0.05
TMT-B(s)	10.63 ± 9.53	7.32 ± 7.93	2.58	<0.05

2.6 不同血糖控制情况两组患者随访前后临床指标差值比较 不同血糖控制情况两组患者随访前后 SBP、DBP、TC、LDL、HDL、TG 差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);而 FPG 差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中血糖控制组随访 2 年后 FPG 有所降低,控制不良组有所增加,见表 6。

表 6 不同血糖控制情况两组患者随访前后临床指标差值比较($n=189$)

临床指标	血糖控制组($n=97$)	控制不良组($n=92$)	t 值	P 值
SBP(mmHg)	-2.37 ± 23.33	-7.30 ± 28.50	1.31	>0.05
DBP(mmHg)	0.78 ± 15.39	0.32 ± 16.60	0.20	>0.05
FPG(mmol/L)	-2.25 ± 4.64	0.73 ± 4.27	-4.59	<0.05
TC(mmol/L)	-0.35 ± 1.51	-0.14 ± 1.66	-0.91	>0.05
LDL(mmol/L)	0.13 ± 3.45	-0.03 ± 1.63	0.39	>0.05
HDL(mmol/L)	0.15 ± 1.70	0.24 ± 1.90	-0.36	>0.05
TG(mmol/L)	0.18 ± 2.73	0.21 ± 2.77	-0.08	>0.05

2.7 不同血糖控制情况两组患者随访前后认知功能量表测评结果差值比较 随访前,不同血糖控制情况两组患者发生认知障碍比例分别为 49.5%(48/97)、66.7%(64/96),差异有统计学意义($\chi^2=4.18, P < 0.05$);随访 2 年后,两组患者发生认知障碍比例分别为 46.4%(45/97)、73.9%(68/92),差异有统计学意义($\chi^2=14.88, P < 0.05$)。不同血糖控制情况的患者随访前后 GDS 评分的差值,数字广度测验(顺背、倒背)个数的差值,TMT-A、TMT-B 的差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。不同血糖控制情况的患者随访前后 MMSE、MoCA 评分的差值以及数字广度测验(总数)个数的差值比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中控制不良组随访后 MMSE、MoCA 评分降低幅度均大于血糖控制组,见表 7。

表 7 不同血糖控制情况两组患者随访前后认知功能量表测评结果差值比较($n=189$)

量表	血糖控制组($n=97$)	控制不良组($n=92$)	t 值	P 值
MMSE(分)	-0.01 ± 0.85	-0.45 ± 0.82	3.59	<0.05
MoCA(分)	-1.01 ± 1.56	-2.01 ± 1.46	4.56	<0.05
GDS(分)	0.77 ± 3.11	0.77 ± 3.47	1.16	>0.05
数字广度测验(个)				
顺背	-0.02 ± 1.56	-0.24 ± 0.78	1.95	>0.05
倒背	-0.05 ± 0.95	-0.28 ± 0.93	1.69	>0.05
总数	-0.72 ± 1.26	-0.52 ± 1.19	2.52	<0.05
TMT-A(s)	7.21 ± 11.34	7.08 ± 11.02	0.08	>0.05
TMT-B(s)	8.85 ± 8.56	8.27 ± 8.86	0.45	>0.05

3 讨论

T2MD 的并发症累及患者全身多个组织器官,其中对脑组织的影响被广泛关注。目前已证实糖尿病与认知功能障碍之间存在一定的关系,但其具体机制尚未明确。糖尿病患者发生认知功能障碍是一个多因素、多环节的致病过程,糖尿病患者的年龄、病程、治疗方式、血糖控制水平、高血压、高血脂等因素都会增加认知障碍的发生风险。因此,探讨糖尿病患者认知障碍发生的病理、生理学变化及相关因素有着重要意义。本研究对老年 T2MD 患者进行 2 年随访,通过分析各项临床指标及认知功能量表测评结果的变化来探讨其发生认知障碍的相关因素,以期为临床护理与治疗提供依据。

Callisaya 等^[5]一项综述表明,糖尿病患者发生认知功能减退的比例是无糖尿病者的 1.5 倍,发生痴呆的比例是无糖尿病者的 1.6 倍。该综述各项研究使用了不同

事物分析方法和认知功能测评工具,但都得出相似程度的认知功能降低。目前,临床上诊断认知障碍尚无统一的临床标准。本研究主要使用以下量表评估认知障碍,包括 MMSE、MoCA 等。MMSE 是目前临床上应用最广泛、最具有影响力的筛查工具,能在较短时间内完成,其结果能反映患者认知障碍程度^[6]。但是 MMSE 对识别认知障碍早期患者不适用。有研究证实,MoCA 较 MMSE 具有更高的灵敏度和特异度^[7-8]。本研究结果显示,不同用药方法的患者随访前后 MMSE 评分的差值比较差异无统计学意义,但 MoCA 评分的差值比较差异有统计学意义。对不同病程 4 组患者进行认知功能量表测评,结果显示随访前后 TMT-A、TMT-B 差值比较差异均有统计学意义;随着病程延长,TMT-A、TMT-B 所需时间有所延长。随访 2 年后,除病程 <1 年的患者,其余组别患者发生认知障碍的比例较随访前均有所上升,且随着病程延长,发生认知障碍的比例明显增加。Demakakos 等^[9]研究表明,糖尿病病程是发生认知障碍的危险因素。但李妍平^[10]研究结果表明,糖尿病病程不是认知障碍的危险因素;分析原因,可能由于该研究主要纳入的是轻度认知障碍患者且样本量较小,因此影响了该研究结果的准确性。然而,本研究病程 <1 年组随访 2 年后发生认知功能障碍的比例较随访前有所降低,而其余 3 个病程组的结果与之相反;这说明病程 <1 年的老年 T2DM 患者发生认知功能障碍的可能性较小。分析原因,可能是病程 <1 年的患者较病程长者更能控制饮食、加强锻炼,而新诊断 T2DM 的患者可能尚未适应糖尿病患者的生活方式或治疗。

目前临床上治疗糖尿病的药物主要有二甲双胍、胰岛素、 α -糖苷酶抑制剂等。其中胰岛素治疗能有效控制患者血糖水平^[11]。本研究根据治疗是否包含胰岛素分为两组,随访前两组患者发生认知障碍的比例差异无统计学意义;随访 2 年后两组比较差异有统计学意义,其中降糖药物组发生认知障碍的比例高于胰岛素组。可见,胰岛素治疗更有利于控制老年 T2DM 患者认知障碍的发生。T2DM 患者存在胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足、胰岛素抵抗的现象。有研究表明,认知障碍患者脑组织中也存在相似的胰岛素抵抗过程^[12-13]。胰岛素信号转导异常会导致葡萄糖代谢障碍,而循环系统中葡萄糖水平会间接影响患者的认知功能。因此,包含胰岛素的治疗方法可在一定程度上改善患者的认知功能。

本研究结果显示,不同病程 4 组患者 HbA_{1c} 降低幅度比较,差异有统计学意义;其中病程 <1 年组 HbA_{1c} 降低幅度最大。这说明病程 <1 年患者的血糖控

制情况优于其他 3 个病程组。这与病程 <1 年组患者 2 年随访时发生认知障碍的比例较随访前有所降低的结论一致。血糖控制良好是糖尿病患者发生认知障碍的保护因素^[14-16]。T2DM 患者长期代谢异常会导致认知障碍,这与其胆碱神经系统功能受损、钙稳态被破坏、神经内源性腺苷调节增强等因素有关^[17-18]。本研究按随访时 HbA_{1c} 含量分为两组,结果显示除 FPG 外,其他临床指标随访前后差值比较差异均无统计学意义;而 MMSE、MoCA 评分的差值比较差异均有统计学意义,其中控制不良组随访前后 MMSE、MoCA 评分的降低幅度大于血糖控制组。Yaffe 等^[19]研究表明,糖尿病患者血糖控制状况会影响患者的记忆功能,与本研究结果相符。因此,笔者初步认为血糖控制不良对糖尿病患者的记忆功能有着负面影响,可能是导致认知功能障碍的主要原因。相关研究结果表明,大脑胰岛素信号通路异常会使患者出现胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗则是认知障碍的根本原因,与血管和神经元蜕变等有关^[20-21]。

综上所述,胰岛素治疗、血糖控制良好等有利于避免或减少老年 T2DM 患者出现认知障碍,临床上可以早期干预 T2DM 患者的认知障碍,以减缓疾病的进展。但本研究也存在一定的局限性,如随访时间不够长而不足以全面反映病情进展。

4 参考文献

- [1] Jin HY, Baek HS, Park TS. Morphologic changes in autonomic nerves in diabetic autonomic neuropathy[J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2015, 39(6):461-467. DOI:10.4093/dmj.2015.39.6.461.
- [2] Jin L, Li YP, Feng Q, et al. Cognitive deficits and Alzheimer-like neuropathological impairments during adolescence in a rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13(11):1995. DOI:10.4103/1673-5374.239448.
- [3] Ono S, Ono Y, Matsui H, et al. Impact of clinic follow-up visits on body weight control in people with prediabetes or diabetes mellitus: Japanese nonelderly cohort study[J]. *Family Practice*, 2017, 34(5): 552-557. DOI:10.1093/fampra/cmx016.
- [4] Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre AD, et al. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial results and seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure guidelines[J]. *Hypertension (Dallas, Tex:1979)*, 2009, 53(4):617-623. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.120154.
- [5] Callisaya ML, Beare R, Moran C, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study[J]. *Diabetologia*, 2018:1-11. DOI:10.1007/s00125-018-4778-9.
- [6] 田荣,贾秀丽. 简易智能精神状态检查量表检测对痴呆患者临床护理

- 的指导作用[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(17): 159-160.
- [7] 郁芳芳, 王兰, 刘澄英, 等. 蒙特利尔认知评估量表在筛查 COPD 患者轻度认知功能障碍的价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 1(11): 2045-2047.
- [8] 张扬, 毕涌, 陈为安, 等. 蒙特利尔认知量表评估帕金森病患者认知功能障碍的信度和效度[C]. 丽水: 2014 年浙江省神经病学学术年会, 2014.
- [9] Demakakos P, Muniz-Terrera G, Nouwen A. Type 2 diabetes, depressive symptoms and trajectories of cognitive decline in a national sample of community-dwellers: A prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175827. DOI: 10.1371/journal.pone.0175827.
- [10] 李妍平. 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的随访研究[C]. 昆明: 昆明医学院, 2008.
- [11] Chen J, Zhang J, Liu X, et al. Abnormal subcortical nuclei shapes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *European Radiology*, 2017, 27(10): 4247-4256. DOI: 10.1007/s00330-017-4790-3.
- [12] Ben AE, Eldor R, Korczyn AD, et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired renal function are associated with brain alterations and poststroke cognitive decline[J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2368-2374. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017709.
- [13] Demakakos P, Muniz-Terrera G, Nouwen A. Type 2 diabetes, depressive symptoms and trajectories of cognitive decline in a national sample of community-dwellers: A prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175827. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017709.
- [14] Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): e3306. DOI: 10.3390/ijms19113306.
- [15] Palta P, Carlson MC, Crum RM, et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study[J]. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2017, 73(1): 123-130. DOI: 10.1093/gerona/glx076.
- [16] 张蕾, 刘军, 严翠丽. 老年 2 型糖尿病患者胰岛素治疗护理管理[C]. 上海: 第三届上海国际护理大会, 2017.
- [17] 赵鹤, 邵华, 牛一民, 等. 糖尿病治疗药物改善阿尔兹海默病患者认知障碍的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(23): 2493-2496.
- [18] Groeneveld O, Reijmer Y, Heinen R, et al. Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2018, 8(2): 1253-1260. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.07.008.
- [19] Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, et al. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women[J]. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2006, 10(4): 293-295.
- [20] Zhang JZ, Jing L, Ma AL, et al. Hyperglycemia increased brain ischemia injury through extracellular signal-regulated protein Kinase[J]. *Pathology, Research and Practice*, 2006, 202(1): 31-36. DOI: 10.1016/j.prp.2005.10.002.
- [21] Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, et al. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction[J]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2018, 46(3-4): 193-206. DOI: 10.1159/000492962.

(收稿日期: 2018-12-10)

(本文编辑: 陈丹)

(上接第 1376 页)

- tures and microsatellite instability of sporadic colorectal carcinoma: An analysis of 400 cases[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2013, 21(12): 1080-1089. DOI: 10.11569/wcj.v21.i12.1080.
- [18] Mohan HM, Ryan E, Balasubramanian I, et al. Microsatellite instability is associated with reduced disease specific survival in stage III colon cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(11): 1680-1686. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.013.
- [19] 秦琼, 应建明, 吕宁, 等. DNA 错配修复与结肠癌预后和疗效预测的相关性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(11): 844-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.009.
- [20] Whitehall VH, Wynter CV, Walsh MD, et al. Morphological and molecular heterogeneity within nonmicrosatellite instability-high colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(23): 6011-6014. DOI: 10.1046/j.1523-5394.2002.106009.x.
- [21] Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, et al. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery[J]. *Oncologist*, 2010, 15(4): 390-404. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0233.
- [22] Le DT, Uram J, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with Mismatch-Repair Deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2509-2520. DOI: 10.1007/s11725-015-0588-4.

(收稿日期: 2019-01-25)

(本文编辑: 陈丹)