

阿尔茨海默病

2型糖尿病所致认知功能障碍的研究进展

刘淑玲, 卢言慧, 李明子

(北京大学护理学院内外科教研室, 北京 100083)



【摘要】2 型糖尿病和认知功能障碍是严重威胁人类生存质量的慢性疾病,是老年人群中严重的健康问题,世界大部分地区这 2 种疾病的发病率都在增加。2 型糖尿病引起的认知功能障碍的发病机制尚不清楚。可能的因素和相关机制包括胰岛素抵抗、高胰岛素血症因素、胰岛素与 β -淀粉样蛋白代谢之间的关系、高血糖因素导致的晚期糖基化终末产物生成增多、低血糖因素、脑血管病因素、脂代谢紊乱、炎症因子等有关。本文就 2 型糖尿病致认知功能障碍的多种因素及机制进行综述,以期为认知功能障碍包括阿尔茨海默病的防控及早期干预提供思路。

【关键词】2 型糖尿病; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 机制

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-16

Research advances in cognitive impairment induced by type 2 diabetes

Liu Shuling, Lu Yanhui, Li Mingzi

(Division of Medical & Surgical Nursing, Peking University School of Nursing)

【Abstract】Both type 2 diabetes and cognitive impairment are chronic diseases that greatly threaten the quality of life of human beings, and they are also important health issues in the elderly population. The incidence rates of these two diseases keep increasing in most parts of the world. The pathogenesis of cognitive impairment caused by type 2 diabetes remains unclear, and possible factors and mechanisms include insulin resistance, hyperinsulinemia, association between insulin and β -amyloid metabolism, an increase in advanced glycation end products due to hyperglycemia, hypoglycemia, cerebrovascular diseases, dyslipidemia, and inflammatory factors. This article reviews the various factors and mechanisms of cognitive impairment caused by type 2 diabetes, in order to provide ideas for prevention and early intervention of cognitive impairment including Alzheimer's disease.

【Key words】type 2 diabetes; cognitive impairment; Alzheimer's disease; mechanism

作者简介:刘淑玲, Email: shulingliu2009@126.com, 研究方向: 糖尿病与认知功能障碍。

通信作者:李明子, 博士, 教授, 博士生导师。北京大学护理学院内外科护理学教研室主任, 北京大学医学部学术委员会委员。国际糖尿病联盟糖尿病教育咨询委员会委员、中国医药教育协会糖尿病专业委员会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会糖尿病教育委员会委员、基层教育学组副组长、教育部及北京市护理学科专家,《中华护理教育杂志》、《护理学报》、《护理研究》、《中华护理杂志》、《中国全科医学杂志》等杂志编委、审稿专家。带领的团队依托北京大学国家级慢病中心、教育部分子心血管重点实验室、中国科学院脑与认知科学国家重点实验室等平台, 围绕高血压、糖尿病、脑卒中、慢阻肺等慢性病患者自我管理、智慧综合管理、管理模式创新、卫生经济学评价及临床转化等开展了系列研究, 建立了慢性病研究长期随访队列及 25 家紧密合作临床中心, 承担了国内外 20 余项课题资助。发表近论文 200 篇, 其中 SCI 收录文章 29 篇, 研究团队在慢病患者教育及管理研究处于国内领先水平, 研究成果被推广至全国 29 个省 450 家医院。Email: limingzi@bjmu.edu.cn, 研究方向: 慢性病管理及转化医学研究。

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(编号:7194284)。

随着社会发展、人们生活方式的改变和人口老龄化, 糖尿病(diabetes mellitu, DM)患病率呈逐年增高趋势, 其中 90% 以上的成年人糖尿病是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitu, T2DM)^[1]。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的最新数据显示^[2], 2017 年全球糖尿病患者有 4.51 亿, 预计到 2045 年, 这个数字将增加到 6.93 亿。我国流行病学调查研究显示, 我国的糖尿病患病率从 1980 年的 0.67%^[3]飙升至 2007 至 2008 年的 9.7%^[4], 甚至 2013 年的 10.4%^[5], 估计我国糖尿病患者总数在 1.3 亿左右。

人群队列研究和横断面研究发现^[6-11], DM 患者中发生认知障碍的风险是非 DM 的 1.5~2.5 倍, 并且随着年龄的增长, 这种风险显著增加^[12-14]。这提示糖尿病和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)可能是一组高共病性疾病, 两者之间可能有着共同的发病机制, 甚至有学者称 AD 为 3 型糖尿病^[5]。我国流行病学调查显示, 65 岁及以上人群痴呆总患病率为 5.14%~7.3%^[16], 轻度认知障碍患病率高达 20.8%^[17]。据此推算, 我国老年人群中约有 800 余万 AD 患者, 轻度认知障碍患者约 2 400 万人, 对我国社会 and 经济发展构成了巨大的

挑战^[18]。目前世界范围内对 AD 缺乏有效的治疗,近期多项 AD 药物试验均以失败告终^[19-20],针对 AD 的病因和发病机制尚不清晰是最重要的原因^[21-22]。糖尿病作为 AD 的明确高危因素,其在认知功能损伤和痴呆发生发展过程中的作用已经成为科研和临床关注的热点。本文将对 2 型糖尿病所致认知功能障碍发病机制的研究进展作一综述。

1 胰岛素因素及机制

1.1 胰岛素抵抗

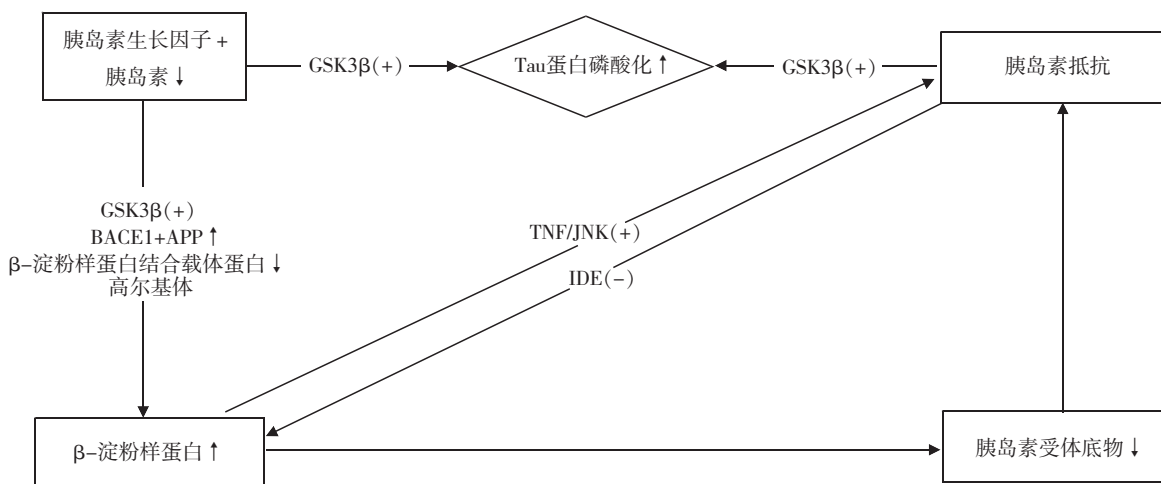
2型糖尿病病理生理基础中的胰岛素抵抗可能是 AD 发病机制中的重要因素。胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)同时参与胰岛素和 A β 的降解和清除,在伴发高胰岛素血症的患者中,胰岛素可能与 A β 竞争胰岛素降解酶的降解作用,从而干扰 A β 从脑内的清除。胰岛素抵抗减少 IDE 的 A β 降解,并影响胰岛素和胰岛素受体的结合。在正常情况下,胰岛素信号通路可通过抑制前体蛋白裂解酶 1(BACE1)及其底物淀粉样蛋白前体(APP)的 β 位致淀粉样蛋白裂解的翻译,抑制糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)的磷酸化来抑制 A β 产生和 Tau 蛋白磷酸化。此外,胰岛素信号传导途径通过加速其从高尔基体和反面膜囊到质膜的转运并增加其细胞外分泌来防止 A β 的异常细胞内积累。然而,胰岛素抵抗使得胰岛素信号传导异常,导致 AD 脑中 A β 产生增加。增加的 A β 单体聚集成寡聚体。A β 寡聚体引起 TNF- α / JNK 途径的异常活化,导致胰岛素抵抗。此外,胰岛素和胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)缺陷通过降低 A β 结合载体蛋白来促进 A β 积聚^[23]。如图 1 所示。

研究认为氧化应激在糖尿病患者向 AD 发展中起着关

键作用。葡萄糖摄取和利用中的胰岛素抵抗相关损伤与内质网(endoplasm, ER)应激增加相关,ER 功能包括蛋白质合成、修饰和折叠,钙信号传导和受葡萄糖代谢的调节脂质生物合成。长期高水平的 ER 应激使脂质代谢失调,引起有毒脂质的积累,例如神经酰胺、促炎症和促凋亡级联的激活。其后果是细胞死亡增加和组织功能受损^[24]。氧化应激增加和氧化损伤以及线粒体功能障碍从而导致神经变性,促进 AD 发展^[25]。

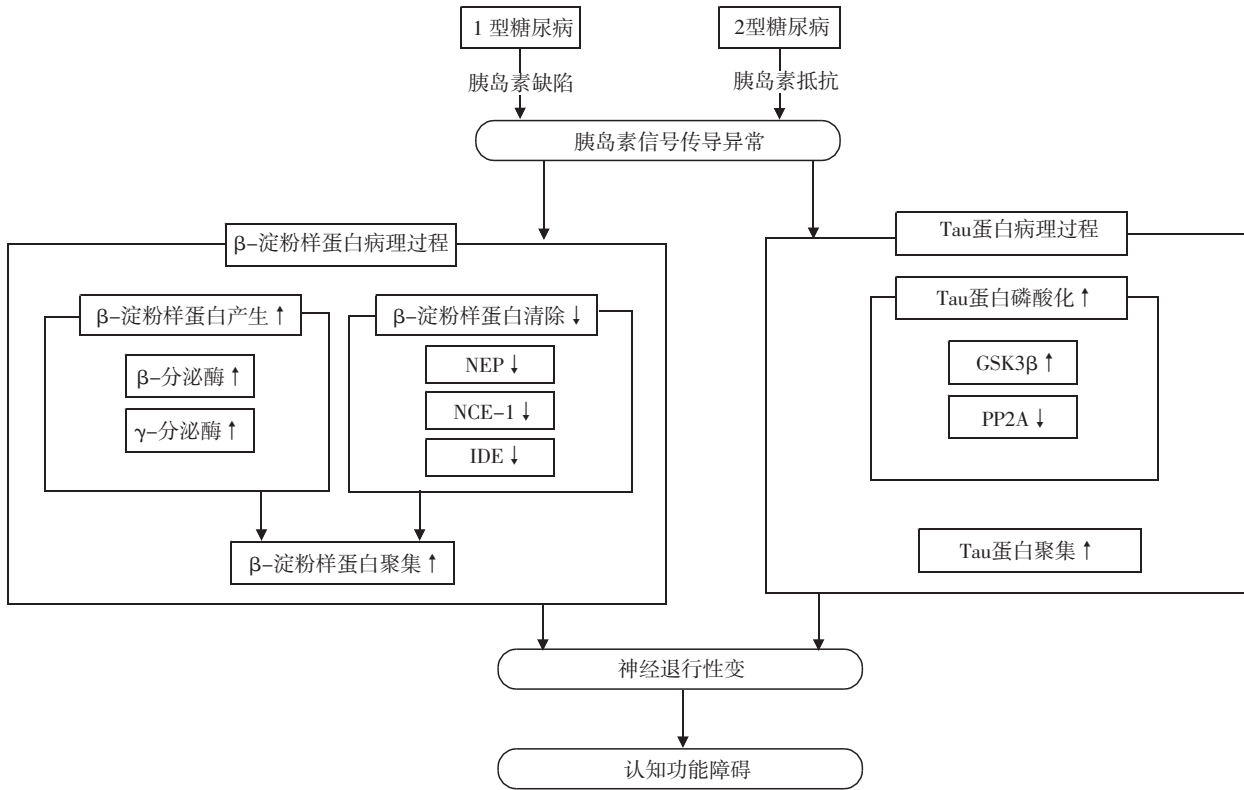
动物模型研究中的组织病理学证据也提示了糖尿病诱发 AD 病理模型。1 型糖尿病和 2 型糖尿病最终都导致胰岛素信号的异常,DM 通过异常的胰岛素信号传导加重了 β -淀粉样蛋白(A β)和 Tau 病理,导致神经变性。胰岛素信号通路的改变有可能是预防 DM 和 AD 患者认知功能障碍的有希望治疗靶点。胰岛素缺乏可以改变 β -和 γ -分泌酶的活性以促进 A β 产生^[26-27];另一方面,几种清除 A β 的降解酶,如中性溶酶(neutral solution, NEP)、内热素转换酶 1(endothermal-converting enzyme 1, ECE-1)和胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)对于调节脑中的 A β 水平也是重要的^[28]。在注射 STZ 的大鼠大脑中, ECE-1 水平在海马和皮质区域均下调,并且 IDE 的水平在脑皮质中也下降^[29]。因此,胰岛素抵抗可能通过增加 A β 产生和减少 A β 清除的组合来诱导 A β 病理学。蛋白磷酸酶的活性对于调节 Tau 蛋白的磷酸化水平也很重要,某些蛋白磷酸酶如蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)的活性在 AD 脑中明显下降^[30]。几项研究表明,DM 在几种动物模型中使 PP2A 活性失调^[31]。这些发现表明异常的胰岛素信号可以改变 GSK3 β 和 PP2A 活性,从而导致 Tau 的过度磷酸化,因而胰岛素抵抗也通过导致 Tau 蛋白过度磷酸化诱导 AD 病理^[32]。如图 2 所示。

1.2 胰岛素分泌不足



BACE1:前体蛋白裂解酶 1;GSK3 β :糖原合成酶激酶 3 β ;IDE:胰岛素降解酶;TNF:肿瘤坏死因子; JNK:c-Jun-N 末端激酶;APP:淀粉样蛋白前体

图 1 胰岛素抵抗在 AD 的病理学中的作用^[23]



NEP: 中性溶酶; ECE-1: 内热素转换酶 1; IDE: 胰岛素降解酶; GSK3β: 糖原合成酶激酶 3β; PP2A: 蛋白磷酸酶 2A

图 2 糖尿病诱发 AD 病理模型^[32]

胰岛素是一种神经营养因子,长时间胰岛素严重不足可造成神经元退行性变。Wang 等^[33]对胰岛素缺乏的糖尿病小鼠研究发现,小鼠空间学习和记忆能力明显减退。Craft 等^[34]研究发现,每日鼻内胰岛素治疗可以改善轻度认知功能障碍症状。

2 血糖因素

2.1 高血糖与认知功能障碍

人群研究表明,糖尿病患者的认知功能下降加速,与血糖水平控制不佳有关^[35]。反应慢性高血糖的指标糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C),其浓度水平较高的糖尿病患者与认知能力较差相关^[13,35-36]。研究发现,餐后高血糖水平与痴呆风险之间也似乎存在很强的相关性^[37]。在一项荟萃分析中,与无糖尿病的人相比,2 型糖尿病患者认知功能障碍的风险增加 1.5 倍,痴呆的风险增加 1.6 倍^[38]。慢性高血糖症可能导致突触可塑性异常继而引起认知障碍。葡萄糖毒性也可能由增加的通量介导的葡萄糖通过多元醇和己糖胺途径,增加氧化应激的产生,并积聚晚期糖基化终产物(end product of glycosylation, AGEs),这些过程可以导致血管损伤,从而导致神经退行性疾病。在高血糖环境中,糖尿病的动物模型 AGEs 增加和其受体(RAGE)上调。RAGE 的表达上调会增强

Aβ 在脑中的沉积^[39]。然而,严格的血糖控制在预防糖尿病认知障碍方面的有效性仍然存在争议。来自糖尿病心血管风险(ACCORD-MIND)的研究^[40]表明,在 40 个月期间,对比严格的血糖控制组与标准的葡萄糖治疗组,评价认知功能的主要结局指标数字符号替代测试评分(DSST),在第 20 个月 2 组患者 DSST 评分为 51.51(51.09~51.93) vs. 50.98(50.57~51.39),*P*=0.075 6; 第 40 个月 2 组患者 DSST 评分为 50.93(50.50~51.35) vs. 50.61(50.19~51.03),*P*=0.299 7,均没有得出明确的认知功能的差异。需要干预试验与更长时间的随访来阐明这一研究问题。

2.2 低血糖与认知功能障碍

低血糖通常被认为是 1 型糖尿病患者中治疗的常见症状^[41],但在 2 型糖尿病患者中并没有引起重视^[42]。这可能低估了 2 型糖尿病患者低血糖的发生率,随着胰岛素用于治疗 2 型糖尿病的增加,低血糖的实际发生率大大增加。一项针对 215 名 2 型糖尿病患者(平均年龄 68 岁,采用胰岛素治疗)的回顾性调查显示,2 型糖尿病低血糖发生率为每名患者每年 0.28 次^[43]。

大脑使用葡萄糖作为能量的主要来源。当血糖下降到低水平时,认知功能就会受损^[44],严重的低血糖可能会引起神经元损伤^[44-46]。尽管低血糖的急性效应已有文献报道,但低血糖的认知效应是否持续尚不清楚。少数低血糖和认知障碍研

究的结果相互矛盾,一些研究^[47-48]报告了低血糖和认知障碍相关,但另一些研究没有发现低血糖和认知障碍的关联^[49-50]。低血糖作为 1 型或 2 型糖尿病患者治疗期间的常见症状,在糖尿病认知障碍发生发展中的作用并不明确。低血糖和认知障碍之间的关联方向也有争议。痴呆患者或更轻微的认知障碍患者可能不能有效地处理复杂的 DM 行为和治疗方案,并识别低血糖症状并适当应对,从而增加发生严重低血糖的风险^[9,50-52]。其中低血糖增加了痴呆症的风险,痴呆症增加了低血糖的风险^[53]。

人群研究中,1 项系统评价纳入 9 个研究^[54],共有 1 439 818 名参与者(平均年龄为 75 岁,来自包括北美、加拿大、欧洲和亚洲的人群)Meta 分析显示,有严重低血糖发作事件的 2 型糖尿病患者发生痴呆的风险明显增加。1 项发表于美国医学杂志(JAMA)的纵向队列研究中^[47],Whitmer 及其同事分析了 Kaiser Permanente 北加州糖尿病登记处的数据,纳入了 16 667 例 2 型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitu, T2DM)(平均年龄为 65 岁),随访 27 年,发现至少发生一次低血糖事件的糖尿病患者患痴呆症的风险高出 44%(HR=1.44,95%CI=1.25~1.66),并且风险随着低血糖事件的次数增加而增加。在控制潜在危险因素后,风险仍然具有统计学意义。但是轻中低血糖发作是否增加痴呆的风险尚不明确。台湾国家健康保险研究数据库的另一项研究^[12]估计,至少有一次低血糖发作的患者痴呆风险高出 60%(HR=1.60,95%CI=1.19~2.14)。前瞻性基于人群的 Health ABC 研究^[53],经历过严重低血糖事件的糖尿病患者与未发生低血糖的患者相比,患痴呆症的风险增加了 2 倍(HR=2.09,95%CI=1.00~4.35)。爱丁堡 2 型糖尿病研究(Edinburgh Type 2 Diabetes Study)^[55]还发现严重的低血糖与较差的初始认知能力和加速的认知能力下降有关。

1 项回顾性纵向队列研究^[56]使用了 2003 年至 2012 年英国电子医疗记录数据临床实践研究数据链(CPRD),纳入年龄 > 65 岁、诊断为 2 型糖尿病非痴呆的患者。从最初的糖尿病诊断之日开始跟踪所有患者。对患者进行了长达 9 年的随访(中位随访时间=3.8 年)。在 53 055 名患者中,5.7%的患者(n=3 018)至少有一次低血糖发作。痴呆症的总发病率为每千人年 12.7。在控制所有混杂因素的完全调整模型中,至少一次低血糖发作的发生与随后痴呆的可能性高(27%)相关(风险比=1.27,95%CI=1.06~1.51)。风险随着低血糖发作次数的增加而增加:一次发作(风险比=1.26,95%CI=1.03~1.54);2 次或更多次(风险比=1.50,95%CI=1.09~2.08)。

另一些研究没有发现低血糖与认知功能障碍之间的关联。澳大利亚的弗里曼特尔糖尿病前瞻性研究^[50]发现,低血糖与老年糖尿病患者的认知障碍无关。该研究的样本量较小(n=205),随访时间较短(中位随访时间=1.8 年)。新英格兰杂志(N Engl J Med)发表的 DCCT/EDIC 研究(糖尿病控制和并发症试验/糖尿病干预和并发症流行病学研究)^[49]对 1 144 名 1 型糖尿病患者(入组平均年龄 27 岁)随访 18 年,结果发现

严重低血糖事件相关的昏迷和癫痫发作病史并不会导致认知功能下降,年轻人中痴呆症的发生率较低。ACCORD-MIND 研究(控制糖尿病心血管风险的行动-糖尿病记忆研究)^[40]和 ADVANCE 研究(糖尿病和血管疾病研究)^[52]结果显示,接受强化血糖控制(HbA1c<6%)的患者具有相似的认知能力结果。与标准对照组相比,强化血糖控制组患者的低血糖发生率也较高。两项试验均未评估低血糖事件对认知障碍的直接影响。

低血糖对人类认知功能的影响仍然存在争议,部分原因可能是由于难以完全控制以前的低血糖史。动物实验研究可以模拟人类糖尿病病程及低血糖史,从而探寻低血糖在糖尿病所致认知功能障碍中的作用。动物实验表明,严重低血糖引起神经元损伤,影响动物认知功能,这与人群研究结果相似。

2013 年美国 1 项动物实验^[57]将 65 只 9 周龄雄性(sprague-dawley,SD)大鼠分成 4 组:对照,非糖尿病;STZ-糖尿病;胰岛素处理的 STZ-糖尿病和 STZ-无低血糖症(STZ-NH)。采用 STZ 腹腔注射方法制备糖尿病大鼠模型,应用高胰岛素血症的低血糖钳夹构建严重低血糖模型,实验结果糖尿病大鼠与非糖尿病大鼠相比,严重低血糖导致 STZ-糖尿病大鼠神经元损伤多 15 倍。

严重的低血糖可导致永久性神经系统后遗症,包括神经细胞死亡在内而导致痴呆^[58],低血糖也会增加血小板聚集和纤维蛋白原的形成^[59],这可能会加速大脑中的血管损伤。动物研究已经说明了低血糖昏迷会对在海马的 CA1 区、海马齿状区和颗粒细胞区域的神经元受体(对于学习和记忆至关重要的区域)产生损伤^[46]。低血糖反复发作可能通过这些损害来影响认知功能,特别是可能因年老而更容易受伤的大脑。

另一方面,由于低血糖是过量外源性或内源性胰岛素的结果,也可能是反映长期或复发性高胰岛素血症影响的关联。一研究发现腹部肥胖症,与高胰岛素血症有关的疾病,与痴呆风险增加有关^[60]。过量的胰岛素也可以通过对海马或皮质神经元的直接作用或能量代谢的变化而引起痴呆^[61]。外周高胰岛素血症是与脑内较低水平的胰岛素相关的。AD 患者外周血清中有较高的胰岛素水平,而患者脑内却是较低的胰岛素水平^[61]。在动物模型中,胰岛素也被证明可以刺激淀粉样 β 蛋白的分泌和通过竞争胰岛素降解酶而抑制细胞外降解淀粉样蛋白-β^[62],提示高胰岛素血症可能导致 AD 的直接病理机制。低血糖也是糖尿病严重程度的标志,低血糖和认知障碍可能与糖尿病的严重程度或持续时间有关。

3 其他因素和可能机制

3.1 高血压因素

高血压是糖尿病患者发生心血管疾病的独立危险因素。有研究显示,2 型糖尿病合并高血压患者的认知功能损害较无高血压的糖尿病患者更严重。这可归因于慢性高血压引起

脑动脉粥样硬化和毛细血管病变,损害脑灌注和脑代谢,最终导致神经元变性细胞死亡,而导致认知功能下降^[63]。

3.2 脑血管病因素

T2DM 可引起脑的大血管病变,促使脑血管动脉硬化斑块形成、动脉内膜增厚及钙化,导致脑组织处于临床或亚临床缺血状态,促使血管性痴呆发生。T2DM 患者发生脑小血管病风险较高,这可能导致血管性痴呆或混合性痴呆^[64]。脑白质病(white matter disease)在脑成像中为脑白质高强度信号(white matter signals of high intensity, WHI)或脑白质疏松,代表在大脑中的微血管疾病或神经脱髓鞘。WHI 是 T2DM 认知功能障碍的常见相关因素^[65]。WHI 在迟发型 AD 中很常见,可能与脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)^[66]有关。

3.3 脂代谢因素

糖尿病患者由于糖脂代谢的紊乱,导致体内产生大量自由基,机体出现抗氧化系统功能减弱,氧化应激状态明显,从而引起微血管病变和血液流变学改变,致使血管中层平滑肌被纤维玻璃样物质替代,管壁不断增厚,引起脑血管其缺血、缺氧变性^[67]。脂蛋白相关蛋白(lipoprotein, LRP)是脂蛋白受体,可以影响脂代谢。在肝脏和其他组织中发现的 LRP-1 可清除血浆中的 A β ,还介导 A β 从脑组织的转运^[68]。可溶性 LRP(sLRP)通过 LRP-1 促进 A β 的清除,可能是治疗迟发型阿尔茨海默病(delayed Alzheimer's disease, LOAD)的候选治疗药物^[68]。LRP-1 是将 T2DM 与 A β 和 LOAD 连接起来的可能机制。

3.4 炎症因素

T2DM 患者也是有较高的炎症标志物水平。一些横断面研究调查了社区居民老年人中炎症标志物与认知损害和衰退之间的关系。证据表明在痴呆患者存在活化的炎症反应小胶质细胞^[69]。在 AD 患者的脑组织中存在升高的白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等^[70]。研究显示糖尿病患者的认知能力下降与炎症标志物水平升高有关。这些发现表明慢性炎症可能在加速糖尿病患者认知功能障碍中起作用。

此外,遗传易感性也可能在 T2DM 与认知功能障碍关系中起作用,如携带载脂蛋白 E ϵ 4(ApoE ϵ 4)等位基因的糖尿病患者中,大脑变化和认知评分的降低最为明显,提示遗传因素可能在这种关联中发挥重要作用^[71]。上海老龄化研究(SAS)和梅奥诊所老龄化研究(MCSA)是两项基于人群的研究,旨在探讨糖尿病与认知功能之间的关系在东方和西方人群中是否不同。与 MCSA 受试者相比,SAS 受试者更年轻,受教育程度更低,血管疾病、ApoE ϵ 4 携带者和肥胖的发生率更低。DM 受试者(与非 DM 受试者相比)在 SAS 和 MCSA 的所有认知域中表现更差。SAS 研究中 DM 与患者的视觉空间能力、语言能力和记忆力表现不佳有关,但在 MCSA 研究中却没有发现。无论种族、年龄和血管危险因素患病率如何,糖

尿病与认知功能障碍相关,特别是都会对患者的执行功能产生负面影响^[72]。

4 总结和展望

总之,T2DM 导致认知功能障碍的因素和可能的机制包括胰岛素抵抗、血糖因素、高血压、血管因素、脂代谢异常及炎症因素等。目前研究大多基于横断面的人群研究,缺乏长期大规模的人群队列研究以及药物干预的随机对照试验。研究干预的靶点如改善胰岛素抵抗、血糖控制、血压控制以及对脂代谢进行调节、减少炎症反应等,对这些可能的因素和机制进一步研究,通过早期管理和控制 T2DM 来降低未来 AD 的发生风险,也将成为未来防控认知功能障碍的重要研究方向,因而具有重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 叶山东. 临床糖尿病学[M]. 安徽合肥:中国科学技术大学出版社,2017:1-2.
- [2] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 138: 271-281.
- [3] 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, 38(1): 4-67.
- [4] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. The New England Journal of Medicine, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [5] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [6] Gao Y, Xiao Y, Miao R, et al. The characteristic of cognitive function in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2015, 109(2): 299-305.
- [7] Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Ciebiada M, et al. Mild cognitive impairment and depressive symptoms in elderly patients with diabetes: prevalence, risk factors, and comorbidity[J]. Journal of Diabetes Research, 2014, 2014: 179648.
- [8] Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults[J]. Diabetes Care, 2006, 29(8): 1794-1799.
- [9] Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial[J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 787-793.
- [10] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study[J]. Neurology, 1999, 53(9): 1937-1942.

- [11] Haroon NN, Austin PC, Shah BR, et al. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1868–1875.
- [12] Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus; 7-year follow-up study[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2013, 273(1): 102–110.
- [13] Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7(2): 108–114.
- [14] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. *The Lancet Neurology*, 2006, 5(1): 64–74.
- [15] 吴硕琳, 王春雪. 认知功能损伤、痴呆与糖尿病[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(6): 424–427.
- [16] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 1–9.
- [17] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 439–447.
- [18] 贾建平. 提高认知障碍疾病的诊治水平任重而道远[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 961–962.
- [19] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(4): 321–330.
- [20] Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2017, 9(1): 95.
- [21] 陈观群, 韩 璎. 阿尔茨海默病临床前期研究的兴起、挑战及思考[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(1): 75–78.
- [22] Sperling RA, Jack CR, Jr Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage[J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(111): 111–133.
- [23] Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 549–560.
- [24] de la Monte SM, Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 88(4): 548–559.
- [25] Saedi E, Gheini MR, Faiz F, et al. Diabetes mellitus and cognitive impairments[J]. *World Journal of Diabetes*, 2016, 7(17): 412–422.
- [26] Lin F, Jia J, Qin W. Enhancement of beta-amyloid oligomer accumulation after intracerebroventricular injection of streptozotocin, which involves central insulin signaling in a transgenic mouse model[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(16): 1289–1295.
- [27] Devi L, Alldred MJ, Ginsberg SD, et al. Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of beta-amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32792.
- [28] Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Identification of the major Abeta1–42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma; suppression leads to biochemical and pathological deposition[J]. *Nature Medicine*, 2000, 6(2): 143–150.
- [29] Liu Y, Liu L, Lu S, et al. Impaired amyloid beta-degrading enzymes in brain of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011, 34(1): 26–31.
- [30] Tanimukai H, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Up-regulation of inhibitors of protein phosphatase-2A in Alzheimer's disease[J]. *The American Journal of Pathology*, 2005, 166(6): 1761–1771.
- [31] Planel E, Tatebayashi Y, Miyasaka T, et al. Insulin dysfunction induces in vivo tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(50): 13635–13648.
- [32] Kimura N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology; histopathological evidence from animal models[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(4): 503.
- [33] Wang X, Zheng W, Xie JW, et al. Insulin deficiency exacerbates cerebral amyloidosis and behavioral deficits in an Alzheimer transgenic mouse model[J]. *Mol Neurodegener*, 2010, 5: 46.
- [34] Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial[J]. *Archives of Neurology*, 2012, 69(1): 29–38.
- [35] 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.
- [36] Strachan MW. R D Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in Type 2 diabetes; exploring the links with cognitive impairment and dementia[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(2): 141–147.
- [37] Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(5): 487.
- [38] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12): 2460–2469.
- [39] Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products; sparking the development of diabetic vascular injury[J]. *Circulation*, 2006, 114(6): 597–605.
- [40] Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy[J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(11): 969–977.
- [41] Cryer PE. Hypoglycaemia; the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 937–948.
- [42] Group UPDSU. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. *Lancet (London, England)*, 1998, 352(9131): 837–853.
- [43] Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, et al. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes; frequency, symptoms and impaired awareness[J]. *Diabet Med*, 2003, 20(12): 1016–1021.
- [44] Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function[J].

- Diabetes, Obesity & Metabolism, 2005, 7(5):493-503.
- [45] Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, et al. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia[J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2009, 297(1):E194-201.
- [46] Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death[J]. Glia, 2007, 55(12):1280-1286.
- [47] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. JAMA, 2009, 301(15):1565-1572.
- [48] Aung PP, Strachan MW, Frier BM, et al. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. Diabet Med, 2012, 29(3):328-336.
- [49] Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function[J]. The New England Journal of Medicine, 2007, 356(18):1842-1852.
- [50] Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study[J]. Diabetologia, 2009, 52(9):1808-1815.
- [51] Bauduceau B, Doucet J, Bordier L, et al. Hypoglycaemia and dementia in diabetic patients[J]. Diabetes & Metabolism, 2010, 36(S3):106-111.
- [52] de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial[J]. Diabetologia, 2009, 52(11):2328-2336.
- [53] Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus[J]. JAMA Internal Medicine, 2013, 173(14):1300-1306.
- [54] Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2016, 18(2):135-141.
- [55] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(2):507-515.
- [56] Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2017, 72(8):1110-1116.
- [57] Reno CM, Tanoli T, Bree A, et al. Antecedent glycemic control reduces severe hypoglycemia-induced neuronal damage in diabetic rats[J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2013, 304(12):E1331-1337.
- [58] Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, et al. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2004, 20(S2):32-42.
- [59] Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?[J]. Diabetes/metabolism research and reviews, 2008, 24(5):353-363.
- [60] Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, et al. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later[J]. Neurology, 2008, 71(14):1057-1064.
- [61] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms[J]. The Lancet Neurology, 2004, 3(3):169-178.
- [62] de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2006, 10(1):89-109.
- [63] Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment[J]. Neurology, 2014, 82(13):1132-1141.
- [64] Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies[J]. Lancet (London, England), 2008, 371(9626):1800-1809.
- [65] Manschot SM, Brands AM, van der 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.
- [66] Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, et al. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2006, 22(1):8-14.
- [67] Carlsson CM. Type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(3):711-722.
- [68] Tamaki C, Ohtsuki S, Terasaki T. Insulin facilitates the hepatic clearance of plasma amyloid beta-peptide (1-40) by intracellular translocation of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) to the plasma membrane in hepatocytes[J]. Molecular Pharmacology, 2007, 72(4):850-855.
- [69] Alley DE, Crimmins EM, Karlamangla A, et al. Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults[J]. The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2008, 63(1):50-55.
- [70] Fuster-Matanzo A, Llorens-Martin M, Hernandez F, et al. Role of neuroinflammation in adult neurogenesis and Alzheimer disease: therapeutic approaches[J]. Mediators of Inflammation, 2013, 2013:260925.
- [71] Dore GA, Elias MF, Robbins MA, et al. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study[J]. Diabetologia, 2009, 52(12):2551-2560.
- [72] Zhao Q, Roberts RO, Ding D, et al. Diabetes is associated with worse executive function in both Eastern and Western Populations: Shanghai Aging Study and Mayo Clinic Study of Aging[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(1):167-176.