

老年高血压患者血浆同型半胱氨酸对胰岛素抵抗指数及认知功能的影响

赵凤凤¹, 刘怡华¹, 陈亮^{2*}

¹潍坊医学院, 山东 潍坊

²青岛大学附属妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月13日; 发布日期: 2022年5月20日

摘要

目的: 探讨老年高血压患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)对胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR)及认知功能的影响。方法: 选取2020年9月至2021年8月就诊的老年高血压患者86例, 根据血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平将受试者分为单纯高血压组(n = 42)、高Hcy组(n = 50), 以稳态模型HOMA-IR评价胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)水平, 选用蒙特利尔认知评估(MoCA)进行认知功能评估, 相关性分析采用Pearson相关分析。结果: 高Hcy组FINS、HOMA-IR高于单纯高血压组; 高Hcy组认知功能障碍检出27例, 单纯高血压组检出认知功能障碍16例, 高Hcy组在MoCA评分、视空间与执行能力、注意力、计算能力、语言、延迟回忆均低于单纯高血压组, 差异具有统计学意义(P < 0.05); Pearson相关分析显示, Hcy与FINS、HOMA-IR呈正相关(r = 0.438, 0.435, P < 0.05), Hcy与MoCA评分呈负相关。结论: 老年高Hcy组IR、认知功能障碍的发生率明显高于单纯高血压患者, 老年高血压中Hcy是IR、认知功能障碍发生的危险因素之一。

关键词

同型半胱氨酸, 高血压, 胰岛素抵抗, 认知功能障碍, 老年

Effects of Plasma Homocysteine on Insulin Resistance Index and Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension

Fengfeng Zhao¹, Yihua Liu¹, Liang Chen^{2*}

¹Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Women's and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 18th, 2022; accepted: May 13th, 2022; published: May 20th, 2022

*通讯作者 Email: qdfe102777@126.com

文章引用: 赵凤凤, 刘怡华, 陈亮. 老年高血压患者血浆同型半胱氨酸对胰岛素抵抗指数及认知功能的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4303-4311. DOI: 10.12677/acm.2022.125623

Abstract

Objective: To investigate the effects of plasma homocysteine on insulin resistance index (HOMA-IR) and cognitive function in elderly patients with hypertension. **Methods:** The 86 elderly patients with hypertension from September 2020 to August 2021 were selected, according to Hcy, the subjects were divided into simple hypertension group (n = 42) and high Hcy group (n = 44), the level of insulin resistance was evaluated by homeostasis model HOMA-IR, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to evaluate the cognitive function of the subjects, Pearson correlation analysis was used for correlation analysis. **Results:** FINS, HOMA-IR in high Hcy group were higher than that in simple hypertension group; 27 patients with cognitive impairment in high Hcy group and 16 patients with cognitive impairment in simple hypertension group, the MoCA score, visual space and executive ability, attention, computational ability, language and delayed recall of type high Hcy group were lower than those of simple hypertension group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with FINS and HOMA-IR ($r = 0.438, 0.435, P < 0.05$), and Hcy was negatively correlated with MoCA score. **Conclusion:** The incidence of IR and cognitive impairment in the elderly high Hcy group was significantly higher than that in patients with simple hypertension. Hcy is one of the risk factors of IR and cognitive impairment in elderly hypertension.

Keywords

Homocysteine, Hypertension, Insulin Resistance, Cognitive Impairment, Old Age

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性高血压作为老年人常见的慢性血管性疾病之一，长期的高血压状态，会对内分泌、神经等系统造成影响[1]。近年来，与高血压相关的多系统损害成为研究热点之一。伴有血浆同 Hcy 升高的高血压定义为 H 型高血压，流行病学调查显示，我国高血压患者中 H 型高血压比例约为 75% [2]。研究表明，胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为老年内分泌系统中糖尿病的主要发病机制，高血压患者中同样存在 IR 现象[3]。多项研究证实，高血压、Hcy 均作为心脑血管疾病的独立危险因素，其对神经系统认知功能的影响多位学者达成一致[4] [5]。目前关于老年高血压患者协同 Hcy 升高对 IR 及认知功能障碍的影响的相关研究尚少，本研究通过对老年高血压患者进行认知功能评分，并分析其一般资料、生化指标及 IR 水平，旨在探讨老年高血压患者中 Hcy 水平对 HOMA-IR 及认知功能障碍的影响，现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 病例选择

选取 2020 年 9 月至 2021 年 8 月综合内科就诊的老年 H 型高血压患者 86 例作为研究对象，其中男 42 例，女 44 例，年龄 65~77 岁，平均年龄(68.69 ± 3.06)岁，平均病程(8.43 ± 2.35)年。按照血浆 Hcy 将其分为单纯高血压组和高 Hcy 组($Hcy \geq 15 \mu\text{mol/L}$)。单纯高血压组 42 例，其中男 19 例，女 23 例，高 Hcy 组 44 例，其中男 23 例，女 21 例。

纳入标准：① 高血压患者符合《中国高血压防治指南 2018 年修订版》的诊断标准[6]；② 年龄在 65 岁以上，积极配合且签署知情同意书；③ 经医院伦理委员会审核通过。

排除标准：① 继发性高血压、高血压危象；② 糖尿病病史；③ 大脑器质性疾病；④ 多功能衰竭；⑤ 恶性肿瘤病史；⑥ 痴呆；⑦ 精神类疾病；⑧ 近 1 个月内服用影响认知功能的药物；⑨ 近 1 个月服用过影响 Hcy 水平的药物。

2.2. 研究方法

2.2.1. 临床资料采集

采用面对面访谈的形式收集研究对象临床资料，包括性别、年龄、身高、体重、体质指数(BMI)、受教育年限、高血压病程、吸烟史、饮酒史、高血压等级、冠心病史、高脂血症史。

2.2.2. 生化指标的检测

所有受试者均于清晨采集静脉血，测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)，通过胰岛素耐受性稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

计算公式： $HOMA-IR = FINS(\mu U/mmoL) \times FPG(mm ol/L) / 22.5$ 。

2.2.3. 认知功能评分

采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分。MoCA 主要评估视空间与执行功能、命名、注意力、计算力、语言、抽象、延迟回忆、定向力，总分 30 分。评分 < 26 分为轻度认知功能障碍，受教育年限 < 12 年需加 1 分。MoCA 采用分级评分法，分数越低，认知功能障碍越严重[7]。

2.2.4. 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件处理本研究相关数据，应用 K-S 检验对样本数据进行正态性检验，符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm S$)表示，两组间比较采用 t 检验；非正态分布的计量资料用中位数表示，两组间比较采用秩和检验；计数资料用率表示，计数资料组间比较采用 χ^2 检验；通过绘制散点图确定两组变量存在线性关系且无异常值，相关性分析采用 Pearson 相关分析；以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料及生化指标比较

2 组间性别、年龄、BMI、受教育年限、高血压病程、吸烟史、饮酒史、高血压等级、冠心病史、高脂血症史、TC、TG、LDL-C、HDL-C、CREA、UA、SBP、DBP 比较，差异具有可比性($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Comparison of general data and biochemical indexes
表 1. 一般资料及生化指标比较

项目	单纯高血压组(n=42)	高 Hcy 组(n=44)	χ^2/t	P
男/女	19/23	23/21	0.426	0.514
年龄	68.24 ± 2.77	69.11 ± 3.29	-1.332	0.187
BMI (kg/m ²)	25.11 ± 1.59	25.61 ± 1.48	-1.495	0.139
受教育年限(年)	7.39 ± 2.20	7.39 ± 2.20	0.163	0.871

Continued

病程(年)	8.50 ± 2.58	8.36 ± 2.14	0.267	0.790
吸烟史[例(%)]	11 (26.20%)	17 (38.6%)	1.516	0.218
饮酒史[例(%)]	10 (23.8%)	14 (31.8%)	0.685	0.408
高血压等级[例(%)]			1.767	0.108
1 级	5 (11.9%)	8 (18.2%)		
2 级	21 (50%)	16 (36.4%)		
3 级	16 (38.1%)	20 (45.4%)		
冠心病[例(%)]	12 (28.6%)	19 (43.2%)	1.990	0.158
高脂血症[例(%)]	10 (23.8%)	18 (40.9%)	2.861	0.091
TC (mmol/L)	5.12 ± 0.97	5.07 ± 0.93	0.229	0.820
TG (mmol/L)	1.58 ± 0.93	1.60 ± 0.73	-0.092	0.927
LDL-C (mmol/L)	3.29 ± 0.87	3.24 ± 0.85	0.284	0.777
HDL-C (mmol/L)	1.37 ± 0.35	1.34 ± 0.32	0.475	0.636
CREA (umol/L)	63.83 ± 14.19	65.90 ± 11.71	-0.740	0.461
UA (umol/L)	296.66 ± 71.97	313.71 ± 77.92	-1.153	0.296
SBP (mmHg)	142.54 ± 10.35	144.00 ± 11.80	-0.606	0.546
DBP (mmHg)	92.45 ± 8.91	90.61 ± 9.70	0.914	0.363

3.2. FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 比较

2 组间 FPG、HbA1c 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 高 Hcy 组 FINS、HOMA-IR 高于单纯高血压组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR
表 2. FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 比较

项目	单纯高血压组(n = 42)	高 Hcy 组(n = 44)	χ^2/t	P
FPG (mmol/L)	5.09 ± 0.54	5.21 ± 0.58	-0.992	0.324
HbA1c (%)	4.87 ± 0.49	4.96 ± 0.41	-0.917	0.362
FINS (uIU/ml)	9.55 ± 3.97	13.23 ± 4.80	-3.863	0.000
HOMA-IR	2.18 ± 1.01	3.07 ± 1.19	-3.776	0.000

3.3. 认知功能评分比较

共检出认知功能障碍 44 例, 单纯高血压组检出认知功能障碍 16 例, 高 Hcy 组认知功能障碍检出 27 例, 两组比较认知功能障碍检出率比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 高 Hcy 组在 MoCA 评分、视空间与执行能力、注意力、计算能力、语言、延迟回忆均低于单纯高血压组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 在定向力、命名、抽象方面, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of cognitive function
表 3. 认知功能比较

项目	单纯高血压组(n = 42)	高 Hcy 组(n = 44)	χ^2/t	P
认知功能障碍[(%)]	16 (38.1%)	27 (61.4%)	4.654	0.031
MoCA 评分	25.71 ± 2.27	23.90 ± 3.20	3.008	0.003
视空间与执行功能	4.38 ± 0.49	4.09 ± 0.68	2.267	0.026
注意力	2.28 ± 0.54	2.07 ± 0.76	2.193	0.031
计算力	2.43 ± 0.91	1.91 ± 1.10	2.381	0.020
语言	2.55 ± 0.50	2.20 ± 0.76	2.444	0.017
延迟回忆	4.45 ± 0.55	4.18 ± 0.62	2.136	0.036
定向力	4.71 ± 0.71	4.75 ± 0.65	-0.244	0.808
命名	2.29 ± 0.46	2.27 ± 0.54	0.120	0.905
抽象	1.59 ± 0.50	1.48 ± 0.59	1.000	0.320

3.4. Hcy 与 FINS、HOMA-IR、MoCA 评分的相关性分析

Pearson 相关性分析显示，Hcy 与 FINS、HOMA-IR 呈正相关($r = 0.438$ 、 0.435 ， $P < 0.05$)，Hcy 与 MoCA 评分呈负相关($r = -0.424$ ， $P < 0.05$)。见图 1~3。

4. 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸，主要来源于蛋氨酸和半胱氨酸的中间代谢产物，过高浓度的 Hcy 可对血管内皮造成损伤[8]。H 型高血压不仅仅是简单的高 Hcy 和高血压的组合，两种危险因素的复合使其对心脑血管病的致病机制变得更为复杂，同时其临床效果变得更为多样性[9]。既往研究证实，H 型高血压患者发生糖尿病、冠心病等心脑血管疾病的风险远远高于单纯高血压患者[10]。近年来，H 型高血压及其并发症的防治成为人们关注的焦点。

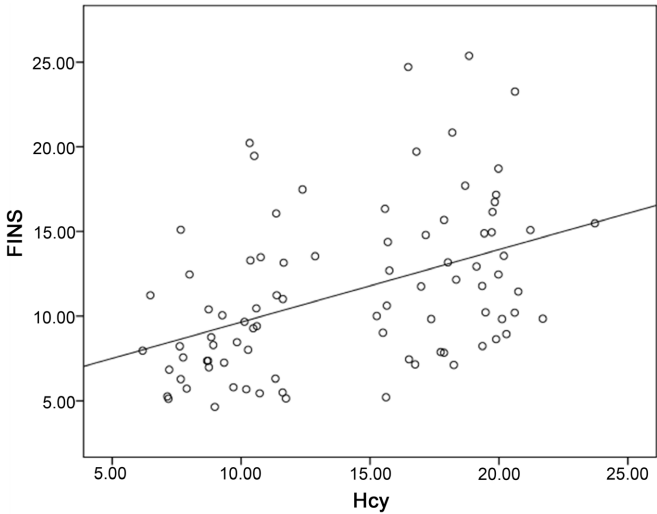


Figure 1. Scatter diagram of the relationship between Hcy and FINS
图 1. Hcy 与 FINS 的关系散点图

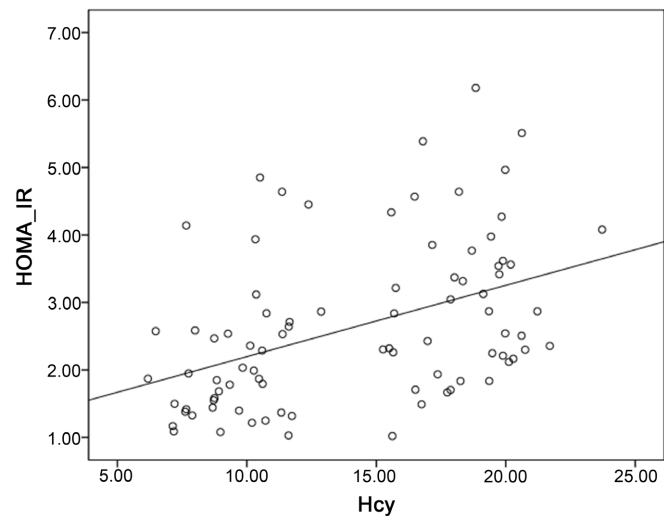


Figure 2. Scatter diagram of the relationship between Hcy and HOMA-IR
图 2. Hcy 与 HOMA-IR 的关系散点图

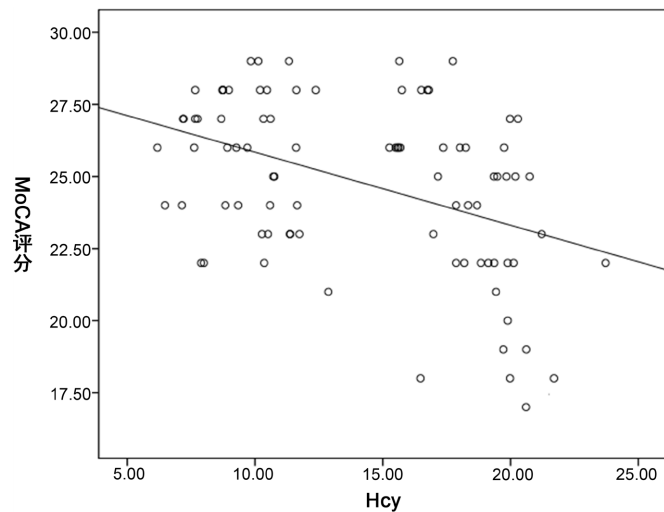


Figure 3. Scatter diagram of the relationship between Hcy and MoCA score
图 3. Hcy 与 MoCA 评分的关系散点图

老年高血压患者发生 IR 的风险较其他年龄段患者明显增加[11]。IR 是多种原因导致机体靶组织对胰岛素的敏感性和(或)反应性相对下降,即定量的胰岛素产生的生物学效应低于预计水平[12]。本研究回顾性分析 86 例老年高血压患者临床资料,结果表明,老年高 Hcy 组 FINS、HOMA-IR 单纯高血压组,说明老年 H 型高血压患者较单纯高血压患者更容易发生 IR 现象,进一步对相关指标行 Pearson 相关性分析,显示 Hcy 与 FINS、HOMA-IR 呈正相关($r = 0.438, 0.435, P < 0.05$)。这与 Towfighi 等[13]研究表明较为相似,其认为高血压和 Hcy 对 IR 具有协同作用。目前认为老年高血压患者高 Hcy 与 IR 现象相关的机制如下: 1) Hcy 水平升高可引起炎症因子 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 和 hs-CRP 的分泌增多,导致脂肪组织功能异常,促进抵抗素的产生与分泌,进而促进炎症反应的发生与 IR [14] [15] [16]; 2) Hcy 可抑制前胰岛素受体裂解,并通过蛋白半胱氨酸同型半胱氨酸酰化引起 IR [17]; 3) 高胰岛素血症可抑制 Hcy 代谢酶的活性,从而引起 Hcy 浓度升高[18]; 4) 叶酸和维生素 B 对胰岛 β 细胞的分化具有促进作用,高 Hcy 会引起过度排尿,造成大量的维生素 B 和叶酸流失,进而导致 IR [19]。

认知功能障碍泛指各种复杂原因导致的大脑皮层解剖结构或功能出现异常,导致认知功能不同程度受到损害,不同程度的影响个体的日常或社会能力[20]。认知功能障碍作为老年患者在衰老过程中出现的严重问题之一,作为世界上人口最多、老龄化人口最多的国家,中国在认知功能障碍的预防、诊断和治疗领域面临着严峻的挑战。Xue J等[21]对我国22个省份102,906名老年人进行调查显示,60岁以上人群中轻度认知功能障碍患病率高达14.71%,发病率远高于欧美国家,但仅有9%的患者曾接受过诊断并治疗。多项研究表明,较单纯高血压患者相比,H型高血压患者发生认知功能障碍的风险较大[21][22][23]。本研究发现老年高Hcy组认知功能障碍检出率显著高于单纯高血压组,在MoCA评分、视空间与执行功能、注意力、计算力、语言、延迟回忆均低于单纯高血压组,差异具有统计学意义,进一步行Pearson相关分析显示,在年龄 ≥ 65 岁的老年受试者中,Hcy水平与MoCA评分呈负相关($r = -0.424, P < 0.05$),初步证实老年高血压患者高Hcy水平与认知功能障碍的发病具有负相关性。既往研究表明,年龄、既往史、受教育程度为认知功能障碍的危险因素,而上述影响因素在本研究的两组受试者中无统计学意义,因此保证了两组数据的可比性。对于老年患者,高血压、高Hcy、IR可通过加重血管损伤,促进动脉粥样硬化,加速认知障碍的发生、发展[24][25]。目前认为老年高血压伴高Hcy患者加重认知功能障碍的原因如下:1)高Hcy可促进游离基和双氧水的产生,可造成血管舒张功能障碍,引起脑细胞缺氧状态,同时造成神经元细胞的传导功能发生障碍,致使患者出现认知功能障碍[26];2)高Hcy可通过引起炎症反应,导致S100B、A β 1-42、Tau等蛋白,IFN- γ 、IL-6、MCP-1、MIP-1 α 等炎症因子增加,这些蛋白及炎症因子可造成神经元细胞和神经胶质细胞的损伤,进而发生神经退行性病损[27];3)高Hcy引起的氧化应激反应可破坏血管内皮细胞,基质金属蛋白酶-2在血管内皮细胞中过度表达,破坏血脑屏障,致使脑血管循环受损,脑组织缺血受损、脑白质病变等,严重者可引起脑萎缩[28],同时,高Hcy引起的氧化应激反应可使 β -淀粉样蛋白过度表达,增加其神经毒性,导致神经细胞凋亡[28][29]。

IR现象同样会对认知功能造成影响。胰岛素可通过胰岛素介导受体通过血脑屏障,胰岛素不仅调节脑内能量代谢,同时还可营养神经元。胰岛素及其受体存在于整个大脑神经元和神经胶质细胞,尤其在大脑皮质、海马、下丘脑、嗅球尤为多见[30]。中枢神经系统中的胰岛素信号是大脑和身体相互作用的交叉点,代表着代谢和认知障碍之间的基本联系[31]。胰岛素信号已被发现在与记忆和整体认知功能相关的方面发挥重要作用。一项随访多年的队列研究发现,对于糖尿病患者,无论是血管性认知功能障碍还是非血管型认知功能障碍,IR均是认知障碍的重要危险因素[32]。IR状态下,高水平的胰岛素容易导致神经元变形,从而引起神经元细胞不可逆的损伤,从而加速认知功能障碍[33]。王建军等[34]对老年认知功能障碍患者研究表明,IR可能使血清中BGP、ghrelin低表达,YKL-40水平呈高表达,通过影响大脑神经递质合成的合成,进而影响认知功能。此外,IR可通过造成高胰岛素血症以及胰岛素信号转导途径异常引起认知功能障碍[35]。

5. 小结

综上所述,老年高血压伴高Hcy患者较单纯高血压患者更容易发生IR及认知功能障碍,对认知功能的影响主要表现为视空间与执行能力、注意力、计算能力、语言、延迟回忆能力减退。虽然IR现象在高血压伴高Hcy患者中较为常见,但在治疗中并未引起过多重视,老年高血压伴高Hcy患者IR患者及认知功能障碍的研究相对较少。本研究结果提示,老年高血压患者,尤其是与高Hcy相关的状态下应关注改善并逆转IR及认知功能障碍。

本次研究为回顾性研究,研究样本数量较小,同时研究对象来源较为单一,具有相对的局限性。受试者均为老年患者,此类受试者的激素水平、认知功能的影响因素较多,如药物、动脉硬化、慢性炎症等,都会对本次实验结果造成一定的影响,难免会造成数据上的偏差,从而产生结果上的偏倚。针对上

述不足之处,在今后的研究中,应对针对上述不足之处进行改进,开展多中心、随机、干预性、前瞻性等研究,以验证并继续深入研究。

参考文献

- [1] 周伟,王丹丹,祝玲娟,等.江西婺源老年高血压患者的认知功能及影响因素[J].中华高血压杂志,2021,29(10): 981-985.
- [2] 张波,叶丛.H型高血压合并非致残性缺血性脑血管事件病人血压变异性与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(20): 3475-3478.
- [3] da Silva, A.A., do Carmo, J.M., Li, X., et al. (2020) Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 671-682. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066>
- [4] Gottesman, R.F., Albert, M.S., Alonso, A., Coker, L.H., et al. (2017) Associations between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*, **74**, 1246-1254. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
- [5] 丁红梅,耿德勤.血浆同型半胱氨酸与脑小血管病的关系研究[J].中国实用医药,2021,16(8): 7-10. <https://doi.org/10.12677/ACM.2020.101009>
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1): 24-56.
- [7] 陈阳,于德华,杨蓉,等.国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用[J].中国全科医学,2018,21(12): 1392-1396+1401.
- [8] 沈文生,周艳,齐英斌,等.血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J].中国老年学杂志,2022,42(3): 526-529.
- [9] Karger, B., Steffen, T., Nomura, O., et al. (2020) Association between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e013934. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013934>
- [10] Zhang, J., Liu, Y., Wang, A., et al. (2018) Association between H-Type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1328. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>
- [11] 解柳芸.老年高血压与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中外医学研究,2016,14(2): 44-45.
- [12] Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., et al. (2018) Association between Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, 122-136. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- [13] 李倩,李东霞.高血压合并高同型半胱氨酸血症的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(2): 187-190.
- [14] 李丹,宋海涛,胡森安,等.中青年H型高血压患者同型半胱氨酸水平与炎症因子和瘦素的相关性分析[J].检验医学与临床,2021,18(10): 1427-1430.
- [15] Guo, G., Sun, W., Liu, G., et al. (2018) Comparison of Oxidative Stress Biomarkers in Hypertensive Patients with or without Hyperhomocysteinemia. *Clinical and Experimental Hypertension*, **40**, 262-266. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1368535>
- [16] 周函,黄文胜,冷利华,等.炎症因子和胰岛素抵抗指数与脑卒中合并H型高血压患者的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(5): 12-17.
- [17] Zhang, X., Qu, Y.Y., Liu, L., et al. (2021) Homocysteine Inhibits Pro-Insulin Receptor Cleavage and Causes Insulin Resistance via Protein Cysteine-Homocysteinylation. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109821. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109821>
- [18] 刘莉,张萍萍,邹国良,等.加味黄连温胆汤辅助治疗H型高血压合并胰岛素抵抗患者疗效观察[J].山东医药,2021,61(14): 65-67.
- [19] 谢琴,姜艳华,黄红丽,等.妊娠期糖尿病与同型半胱氨酸、叶酸、维生素B12及血脂的相关性研究[J].罕见疾病杂志,2019,26(5): 52-55.
- [20] Wanleenuwat, P., Iwanowski, P. and Kozubski, W. (2019) Alzheimer's Dementia: Pathogenesis and Impact of Cardiovascular Risk Factors on Cognitive Decline. *Postgraduate Medicine*, **131**, 415-422. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1657776>
- [21] Ribeiro, F.S., Teixeira-Santos, A.C. and Leist, A.K. (2021) The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging & Mental Health*, **20**, 1-11. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.2003297>

- [22] Kim, S., Choi, B.Y., Nam, J.H., *et al.* (2019) Cognitive Impairment Is Associated with Elevated Serum Homocysteine Levels among Older Adults. *European Journal of Nutrition*, **58**, 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1604-y>
- [23] Nicolas, F., Fredrik, J., Cheryl, T., *et al.* (2017) Homocysteine Concentrations in the Cognitive Progression of Alzheimer's Disease. *Experimental Gerontology*, **99**, 146-150. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.008>
- [24] Price, B.R., Wilcock, D.M. and Weekman, E.M. (2018) Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **31**, Article 350. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350>
- [25] Wang, W., Peng, J., Wang, Y., *et al.* (2018) Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Associated Factors in Patients with Primary Hypertension in Chinese Urban Communities: A Cross-Sectional Study from Nanjing. *Clinical and Experimental Hypertension*, **40**, 495-500. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1403621>
- [26] 杜育如, 张理强, 谢滨浩, 等. 双相情感障碍抑郁发作患者血清尿酸同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(1): 24-27.
- [27] 易震, 陈晓萍, 华蔚, 等. 帕金森病患者血同型半胱氨酸水平与认知功能、神经损伤、炎症反应的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(24): 2629-2632.
- [28] 陈景红, 赵景茹, 李向雨, 等. 急性腔隙性脑梗死血浆同型半胱氨酸与脑白质病变的相关性研究[J]. 河北医药, 2021, 43(3): 387-389+393.
- [29] 黄光成, 胡欣, 唐玉青, 等. 同型半胱氨酸与阿尔兹海默症相关研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30(6): 85-89.
- [30] Agarwal, S.M., Caravaggio, F., Costa-Dookhan, K.A., *et al.* (2020) Brain Insulin Action in Schizophrenia: Something Borrowed and Something New. *Neuropharmacology*, **163**, 633-669. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.010>
- [31] Verdile, G., Fuller, S.J. and Martins, R.N. (2015) The Role of Type 2 Diabetes in Neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, **84**, 22-38. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.04.008>
- [32] 牛红英. 老年 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的严重程度与其发生认知功能障碍的相关性研究[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(1): 56-57.
- [33] 朱媛, 蒋国会, 余巨明. 神经血管单元及其在脑内胰岛素抵抗中的作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 387-391.
- [34] 王建军, 朱晓燕, 余云华, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 BGP、ghrelin、YKL-40 水平与胰岛素抵抗及认知功能损害的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(7): 1324-1327+1332.
- [35] Farlow, M.R. and Shamliyan, T.A. (2017) Benefits and Harms of Atypical Antipsychotics for Agitation in Adults with Dementia. *European Neuropsychopharmacology*, **27**, 217-231. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.002>