

2型糖尿病认知功能障碍影响因素的研究进展

刘敏丽¹, 韩继明¹, 呼敏², 王治国³, 边红艳^{1*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉科, 陕西 延安

³延安大学附属医院呼吸科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

随着生活水平提高和人口老龄化进程加速, 2型糖尿病患病率日益增高。认知功能障碍是2型糖尿病的慢性并发症, 导致患者的记忆力、理解力下降, 空间定位障碍, 严重影响患者的自理能力和生活质量。血糖、炎症、降糖药物、情绪、高血压、高脂血症和同型半胱氨酸被认为是2型糖尿病患者认知功能障碍的影响因素, 其中部分由于评价指标和混杂因素的影响还有较大争议, 因此, 本文针对上述因素进行综述, 为2型糖尿病认知功能障碍患者早期发现、早期治疗提供参考, 对预防老年痴呆、延缓痴呆进程、提高患者的生活质量具有重大意义。

关键词

2型, 糖尿病, 认知功能障碍, 焦虑, 抑郁

Progress on Factors Influencing Cognitive Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes

Minli Liu¹, Jiming Han¹, Min Hu², Zhiguo Wang³, Hongyan Bian^{1*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

³Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

With the improvement of living standards and the acceleration of population aging process, the

*通讯作者。

文章引用: 刘敏丽, 韩继明, 呼敏, 王治国, 边红艳. 2型糖尿病认知功能障碍影响因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2493-2499. DOI: 10.12677/acm.2023.132351

prevalence of type 2 diabetes is increasing. Cognitive dysfunction is a chronic complication of type 2 diabetes, which leads to decreased memory and comprehension and spatial positioning impairment, which seriously affects their self-care ability and quality of life. Blood glucose, inflammation, hypoglycemic drugs, mood, hypertension, hyperlipidemia and homocysteine are considered to be the influencing factors of cognitive dysfunction in type 2 diabetes patients, and part of them due to the evaluation index and confounding factors are more controversial; therefore, this review for the above factors, for type 2 diabetes patients early detection, early treatment, is of great significance to prevent senile dementia, dementia process, improve the quality of life of patients.

Keywords

Type 2, Diabetes Mellitus, Cognitive Dysfunction, Anxiety, Depression

Copyright © 2023 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

据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)报告, 2019 年全球成人糖尿病患者人数已达 4.63 亿, 预计 2030 年全球成人糖尿病患者人数将增至 5.78 亿, 2045 年高达 7 亿。我国 2 型糖尿病患病率呈现出持续增长的态势, 2015~2019 年, 我国 2 型糖尿病患病率已达到 14.92%。由于胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗引起 2 型糖尿病, 目前为止, 研究者关于导致胰岛素抵抗的原因还没有明确解释, 根据已有研究可能与遗传与环境因素有关, 比如肥胖、高热量饮食和缺乏锻炼等。胰岛素抵抗可能与糖尿病患者的认知功能障碍有关。糖尿病患者发生认知功能障碍是非糖尿病患者的 1.5~2.0 倍[1]。在糖尿病患者中, 65~74 岁的患者发生认知功能障碍和痴呆的概率约为 13%, 75 岁以上的患者中发病率为 24% [2]。目前关于各种因素对 2 型糖尿病患者认知功能障碍的影响尚不明确, 本文从血糖、炎症、降糖药物、情绪、高血压、高脂血症和同型半胱氨酸方面进行综述, 为认知功能障碍患者的早发现、早治疗提供参考。

2. 血糖

2.1. 高血糖

2 型糖尿病患者由于胰岛素分泌相对不足引起血糖升高, 高血糖可引起晚期糖基化终末产物蓄积, β -淀粉样蛋白沉积以及氧化应激, 直接对中枢神经产生毒性作用, 进而引起认知功能受损。ZHENG [3]等发现, 糖化血红蛋白水平增加 1 mmol/mol 就会引起认知、执行功能和记忆的下降, 并且当糖化血红蛋白水平 ≥ 53.0 mmol/mol 时, 认知能力下降最快。与陆少欢[4]、MEI [5]的研究结果一致。付永奇[6]等认为空腹血糖, 餐后 2 小时血糖是 2 型糖尿病患者认知功能障碍的危险因素。

2.2. 低血糖

葡萄糖是大脑的主要能量来源, 大脑长时间缺糖会导致中枢神经系统损伤, 长期严重低血糖可能会引起海马萎缩, 进而引起认知功能降低。一些研究者[7]认为低血糖和认知能力下降风险增加之间有着巨大关系, 在 7 年的随访过程中, 发生过低血糖的患者与没有发生过低血糖的患者相比, 风险几乎增加了 3 倍。但是 CUKIERMAN [8]等针对 11,495 名血糖异常患者, 在 6.2 年的随访调查中, 并没有发现低血糖

会增加患者发生认知功能障碍的风险。

2.3. 血糖波动

血糖波动是指血糖水平在高峰和低谷之间不断变化的不稳定状态。付永奇[6]等认为与无认知障碍组相比, 认知功能障碍组的血糖水平标准差、餐后血糖波动幅度, 最大血糖波动幅度均升高, 并且血糖水平标准差、餐后血糖波动幅度, 最大血糖波动幅度对 2 型糖尿病患者发生认知功能障碍具有较强的诊断价值(曲线下面积分别为 0.979、0.966、0.947)。并且指出减少血糖波动可能对降低认知功能受损有利。XIA [9]等认为血糖波动组的 2 型糖尿病患者在蒙特利尔认知评估、语言流畅性(VFT)测试和 Trail Making test-b (TMT-B)中的表现明显较差, 并且得出平均升糖幅度(MAGE)与 VFT 评分呈负相关($r = -0.251$, $p = 0.015$), 与 TMT-B 评分呈正相关($r = 0.375$, $p < 0.001$)。并指出减少血糖波动可能会防止认知能力下降。

从目前的研究结果来看, 高血糖和血糖波动确实会损害 2 型糖尿病患者的认知功能, 并且控制高血糖和减少血糖波动可能会减轻认知功能受损。但关于低血糖对认知功能的影响仍存在很大争议, 提示我们下一步要开展大规模长期的人群队列研究, 探讨低血糖对认知功能的具体影响。

3. 炎症

越来越多的研究表明[10], 神经炎症和 2 型糖尿病患者认知功能障碍之间存在联系。NZAAB [11]等认为与无认知功能障碍的 2 型糖尿病患者相比, 存在认知功能障碍的 2 型糖尿病患者 C 反应蛋白、白细胞介素-6 水平升高。但值得注意的是, 文中提出不能确定炎症是否为 2 型糖尿病患者认知功能障碍的原因, 即不能确定因果关系。但是一项纳入 1066 名 60~75 岁 2 型糖尿病患者的前瞻性队列研究[12]表明, 较高的基线炎症标志物水平与老年 2 型糖尿病患者随后的认知功能降低有关。其中 C 反应蛋白和纤维蛋白原水平的升高和处理速度的更大下降相关, 较高的白细胞介素-6 水平与抽象推理测试和执行功能的更大下降相关。目前的研究结果提示我们, 炎症标志物和 2 型糖尿病患者认知功能降低之间存在前瞻性关联, 但由于大部分研究属于观察性研究, 临床意义仍十分有限, 提示我们下一步要确定炎症和认知功能障碍之间是否具有因果关系, 如果能被证实, 那么降低炎症水平便可以预防 2 型糖尿病患者认知功能障碍。

4. 降糖药物

4.1. 双胍类

双胍类药物主要通过增加肌肉内葡萄糖的无氧酵解, 抑制糖异生作用, 抑制葡萄糖从肠道吸收来降低血糖[13]。主要代表药物有二甲双胍和苯乙双胍。有研究者认为, 二甲双胍可以使老年糖尿病患者认知功能下降较慢, 痴呆风险较低。SAMARAS [14]等认为与没有服用二甲双胍相比, 服用二甲双胍者的执行功能和整体认知下降速度显著减慢, 没有服用二甲双胍者发生痴呆的概率明显增高($OR = 5.29$, $95\%CI 1.17 \sim 23.88$)。一项探讨二甲双胍联合多奈哌齐对糖尿病大鼠认知功能影响的研究[15]表明, 和单一用药相比, 联合用药可以有效改善大鼠大脑学习记忆能力, 并提出这可能与调控犬尿氨酸代谢通路, 抑制小胶质细胞过度活化有关。也有一些研究者[16]得出了相反的结论, 认为服用二甲双胍与增加认知功能障碍风险相关($OR = 1.36$, $95\%CI 1.03 \sim 1.80$), 并且提出这可能与缺乏 B 族维生素有关。

4.2. 胰岛素

胰岛素是临床上常见的降糖药物, 主要通过促进肝糖原的合成, 促进人体对血糖摄取, 抑制肝糖原分解, 从而降低血糖水平。在一项随机、双盲、安慰剂对照试验[17]中, 36 例轻度认知功能障碍或轻度至中度的阿尔兹海默病(AD)患者通过鼻腔输送装置每天接受 40IU 短效胰岛素($n = 12$)、40IU 长效胰岛素

($n = 12$)和安慰剂($n = 12$)。结果表明与安慰剂组相比,接受短效胰岛素治疗后,参与者具有更好的记忆力。AVGERINOS [18]也得出了相同结论,认为鼻内胰岛素可以改善患者的回忆能力。但是,CRAFT [19]等在 27 个地点进行多中心的随机双盲临床试验,使用鼻内胰岛素治疗轻度认知功能障碍和 AD 的患者,并没有发现使用鼻内胰岛素对认知功能有改善作用。

从目前的研究成果来看,对于二甲双胍和胰岛素对认知能力的影响,虽然更倾向于改善认知功能,但仍存在较大争议,而且目前为止还没有足够的临床研究和证据能够说明降糖药物可以直接用于 2 型糖尿病患者认知功能障碍的预防及治疗。因此,希望以后的研究者可以开展多中心、大型的随机对照研究来进一步深入探讨降糖药物对认知功能的影响以及在中枢系统中的作用机制。

5. 情绪

5.1. 抑郁

在 2 型糖尿病患者中,抑郁症的发病率是普通健康人群的 2 倍。一项纳入 1066 名 60~75 岁 2 型糖尿病患者的前瞻性队列研究中[20],认为抑郁症是 2 型糖尿病患者痴呆的危险因素,抑郁使痴呆风险增加 2.5 倍以上($HR = 2.59, 95\%CI 1.62 \sim 4.15$)。RAVONA 等[21]对 1021 名 2 型糖尿病中最初认知功能正常的患者进行调查,结果发现基线时抑郁症状越多,总体认知的基线认知功能越差,并且抑郁症状随时间的增加与认知功能的并行下降相关。一项荟萃分析[22]表明糖尿病抑郁患者在执行功能、语言、整体认知等方面表现较差,在注意力方面没有显著差异,并且文中指出,抗抑郁药物对认知功能障碍的潜在缓解作用尚不明确。但胡晓东[23]等却提出首发抑郁障碍患者经 5-羟色胺选择性再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)治疗后,即刻记忆、延时记忆评分及测试总分高于治疗前。有研究[24]表明,伴发抑郁的轻度认知功能障碍患者发展为痴呆的风险是无抑郁患者的 1.28 倍($95\%CI 1.09 \sim 1.52$),并且抑郁决定了轻度认知功能障碍患者发展为痴呆的附加风险效应,认知障碍和抑郁之间的共病能够成为预防轻度认知功能障碍患者痴呆的干预目标。一项以社区为基础的研究[25]也表明抑郁增加了轻度认知功能障碍转化为痴呆的风险($RR = 1.69, 95\%CI 1.49 \sim 1.93$)。但是王锦秀[26]等的研究并没有发现随着抑郁评分的增高,会增加轻度认知功能障碍转化为痴呆的风险,可能与样本量较小有关。国内外研究者均证实了抑郁是 2 型糖尿病患者认知功能障碍的危险因素,并且抑郁促使轻度认知功能障碍向痴呆转化。关于抗抑郁药物对认知功能损害的缓解机制尚不明确,这提示我们下一步可以开展此方面的研究,通过早期控制和管理 2 型糖尿病抑郁患者来降低痴呆发生风险,将对临床做出重大的贡献。

5.2. 焦虑

一项纳入 14,066 名基线认知功能正常参与者的队列研究中[27],有焦虑症状患轻度认知功能障碍/痴呆的风险是无焦虑人群的 1.3 倍,有焦虑症状者 3.1 年发生轻度认知功能障碍/痴呆的概率为 25%,而无焦虑者为 8.2 年。DESAI [28]等认为焦虑使认知障碍进展的风险明显增加了 40% ($RR = 1.40, 95\%CI 1.20 \sim 1.63$)。唐翀[29]等认为广泛性焦虑障碍患者与健康对照组相比,工作记忆较差,具体表现为 1-back 击中目标率(NBACK1a)、2-back 击中目标率(NBACK2a)低,1-back 击中目标的平均反应时(NBACK1b)长。在 2 型糖尿病认知障碍相关的心理状况研究中,大多数研究者将重心放在了抑郁方面,而焦虑相关的认知障碍研究较少,希望以后的研究者可以在此方面开展更多高质量的研究。另外,2 型糖尿病患者焦虑情绪引起认知功能障碍的发病机制还有待进一步的探索。

5.3. 焦虑抑郁共病

一项纳入 655 名 2 型糖尿病患者的研究[30]中,与无焦虑或抑郁患者相比,焦虑抑郁共病的患者在所

有认知测试中的表现都较差,并且与单纯焦虑和单纯抑郁相比,共病患者认知测试得分最低,这可能与灰质体积、脑血流量减少,白质病变体积增加,白质灰质平均扩散率增加有关。ROY [31]等认为2型糖尿病患者参与认知、抑郁和焦虑控制的区域显示脑损伤,在杏仁核、前额叶和海马体等脑区灰质体积降低,并提出这些组织改变与功能缺陷相关。国内外研究者关于焦虑抑郁共病对认知功能损害的研究较少,焦虑抑郁共病是否是认知功能障碍的独立危险因素,以及对认知功能的损害程度是否高于单纯焦虑或抑郁,还需要以后的研究者进行更多的临床研究。

6. 并存疾病

6.1. 高血压

与单纯2型糖尿病或单纯高血压相比,2型糖尿病合并高血压患者有着更差的认知功能,并且大脑结构变化更明显[32]。长期高血压使脑内的大动脉弹性降低,管腔狭窄,脑血流量下降,灌注不足导致脑能量不足,葡萄糖利用减少,蛋白质合成异常,神经递质和胆碱能受体紊乱,导致脑白质和海马区的神经元损伤,引起认知功能障碍。有研究表明,与没有2型糖尿病和高血压的患者相比,2型糖尿病合并高血压患者在执行功能和整体认知评分有降低的趋势,并且主要白质束明显恶化,海马体积最小,脑衰老偏差也较大[33]。

6.2. 高脂血症

高脂血症可导致动脉和毛细血管内壁功能受损,加速动脉粥样硬化进展,也可影响神经细胞淀粉样前体蛋白代谢,导致与认知相关的脑部神经元变性,从而增加认知功能障碍的危险。刘佳[34]等对378例老年2型糖尿病患者采用简易智能评估量表(MMSE)和蒙特利尔认知功能量表(MoCA)进行认知筛查,结果表明,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇是老年2型糖尿病患者发生轻度认知功能障碍的危险因素,并且按血脂水平进一步分层,总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L使2型糖尿病患者轻度认知功能障碍的患病风险增加至2.59倍,LDL-C ≥ 3.4 mmol/L可使患病风险增加至3.24倍。但有研究者得出了相反的结论,认为高水平的LDL-C是2型糖尿病患者认知功能的保护因素[35]。ZHANG [36]等认为2型糖尿病患者LDL-C水平与认知功能呈倒U型相关,当LDL-C < 2.686 mmol/L时,与视觉空间功能的时钟绘制试验(CDT)呈正相关。LDL-C > 2.686 mmol/L与指示执行功能的开拓试验B(TMTB)呈正相关。

6.3. 高同型半胱氨酸血症

王明珠[37]等认为,在老年2型糖尿病患者中,高同型半胱氨酸血症患者的MMSE、MoCA得分低于单纯2型糖尿病患者,并且同型半胱氨酸水平与患者的MMSE、MoCA评分呈负相关,同型半胱氨酸水平对患者合并认知功能障碍具有预测价值(ROC曲线下面积0.787,95%CI 0.714~0.861)。朱玲玲[38]等也认为同型半胱氨酸是2型糖尿病患者认知功能障碍的独立危险因素,并且对其加以控制,可以延缓认知功能障碍的进程。但是在中年2型糖尿病患者中,并没有发现血清同型半胱氨酸水平与认知功能障碍的关系,可能与样本量小有关[39]。

根据目前的研究结果,高血压是2型糖尿病患者认知功能障碍的危险因素,高脂血症和同型半胱氨酸水平对患者认知功能的影响尚不明确,提示我们下一步可以开展基础实验和大规模的队列研究进一步阐明与认知功能的关系。

7. 小结与展望

本研究发现2型糖尿病患者认知功能障碍与血糖、炎症、降糖药物、情绪、高血压、高脂血症和同

型半胱氨酸水平有关。其中部分由于评价指标、研究对象纳入标准不统一和混杂因素的影响还有较大争议,因此,这提示我们下一步要进行大规模长期的人群队列研究和多中心的随机对照研究来进一步探讨各种因素的具体影响。应尽早对 2 型糖尿病患者进行认知功能评估,鉴别危险因素,对于可干预因素如血糖、焦虑和抑郁等积极采取对应的干预治疗,严格控制血糖,积极发现心理问题,进行心理疏导和治疗,制定有效可行的策略来评价和管理负性情绪,对预防老年痴呆,延缓痴呆进程,提高患者的生活质量具有重大意义。

参考文献

- [1] 王凯亮. 2 型糖尿病患者轻度认知损害与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(12): 1346-1349.
- [2] 王凯亮, 韩旸, 刘长春, 李洪梅. 2 型糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1 水平与轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国医刊, 2021, 56(4): 396-399.
- [3] Zheng, F., Yan, L., Yang, Z., et al. (2018) Hba_{1c}, Diabetes and Cognitive Decline: The English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*, **61**, 839-848. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>
- [4] 陆少欢, 程万春, 黄琳. 老年 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与认知功能障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 282-284.
- [5] Xue, M., Xu, W., Ou, Y.-N., et al. (2019) Diabetes Mellitus and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 144 Prospective Studies. *Ageing Research Reviews*, **55**, Article ID: 100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>
- [6] 付永奇, 刘晴晴, 张艳, 等. 老年 2 型糖尿病患者血糖波动与认知功能障碍的关系[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 2946-2949.
- [7] Karvani, M., Simos, P., Stavrakaki, S. and Kapoukranidou, D. (2019) Neurocognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hormones*, **18**, 523-534. <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00128-2>
- [8] Cukierman-Yaffe, T., Bosch, J., Jung, H., Punthakee, Z. and Gerstein, H.C. (2019) Hypoglycemia and Incident Cognitive Dysfunction: A Post Hoc Analysis from the Origin Trial. *Diabetes Care*, **42**, 142-147. <https://doi.org/10.2337/dc18-0690>
- [9] Xia, W., Luo, Y., Chen, Y.-C., et al. (2020) Glucose Fluctuations Are Linked to Disrupted Brain Functional Architecture and Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **74**, 603-613. <https://doi.org/10.3233/JAD-191217>
- [10] Sharma, G., Parihar, A., Talaiya, T., et al. (2020) Cognitive Impairments in Type 2 Diabetes, Risk Factors and Preventive Strategies. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **31**, Article ID: 20190105. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0105>
- [11] Anita, N.Z., Zebarth, J., Chan, B., et al. (2022) Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes with vs. without Cognitive Impairment; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, **100**, 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.005>
- [12] Sluiman, A.J., McLachlan, S., Forster, R.B., et al. (2022) Higher Baseline Inflammatory Marker Levels Predict Greater Cognitive Decline in Older People with Type 2 Diabetes: Year 10 Follow-up of the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetologia*, **65**, 467-476. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05634-w>
- [13] 麦华德, 宋艳玲, 陈明慧, 顾申红. 二甲双胍联合格列美脲或达格列净对 2 型糖尿病患者胰岛功能及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 61-64+69.
- [14] Samaras, K., Makkar, S., Crawford, J.D., et al. (2020) Metformin Use Is Associated with Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults with Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*, **43**, 2691-2701. <https://doi.org/10.2337/dc20-0892>
- [15] 杜青, 黄建华, 曾宏亮, 等. 二甲双胍联合多奈哌齐对糖尿病大鼠海马小胶质细胞活化和认知功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3115-3118.
- [16] Porter, K.M., Ward, M., Hughes, C.F., et al. (2019) Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated with B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, **104**, 4837-4847. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01791>
- [17] Craft, S., Claxton, A., Baker, L.D., et al. (2017) Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, **57**, 1325-1334. <https://doi.org/10.3233/JAD-161256>
- [18] Avgerinos, K.I., Kalaitzidis, G., Malli, A., et al. (2018) Intranasal Insulin in Alzheimer's Dementia or Mild Cognitive

- Impairment: A Systematic Review. *Journal of Neurology*, **265**, 1497-1510. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8768-0>
- [19] Craft, S., Raman, R., Chow, T.W., *et al.* (2020) Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **77**, 1099-1109. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>
- [20] Carr, A.L., Sluiman, A.J., Grecian, S.M., *et al.* (2021) Depression as a Risk Factor for Dementia in Older People with Type 2 Diabetes and the Mediating Effect of Inflammation. *Diabetologia*, **64**, 448-457. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05301-6>
- [21] Ravona-Springer, R., Heymann, A., Lin, H.M., *et al.* (2021) Increase in Number of Depression Symptoms over Time Is Related to Worse Cognitive Outcomes in Older Adults with Type 2 Diabetes. *The American Journal Geriatric Psychiatry*, **29**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.09.022>
- [22] Chow, Y.Y., Verdonchot, M., McEvoy, C.T., *et al.* (2022) Associations between Depression and Cognition, Mild Cognitive Impairment and Dementia in Persons with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **185**, Article ID: 109227. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109227>
- [23] 胡晓东, 席燕晴, 王宗琦, 王彦芳. 5-羟色胺选择性再摄取抑制剂抗抑郁药物对首发抑郁障碍病人认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(21): 4019-4021.
- [24] Mourao, R.J., Mansur, G., Malloy-Diniz, L.F., *et al.* (2016) Depressive Symptoms Increase the Risk of Progression to Dementia in Subjects with Mild Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **31**, 905-911. <https://doi.org/10.1002/gps.4406>
- [25] Tan, E.Y.L., Köhler, S., Hamel, R.E.G., *et al.* (2019) Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, **67**, 1319-1329. <https://doi.org/10.3233/JAD-180513>
- [26] 王锦秀, 王剑涛, 胡月, 等. 抑郁和焦虑与老年认知障碍患者认知水平的相关性分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 536-543.
- [27] Liew, T.M. (2020) Subjective Cognitive Decline, Anxiety Symptoms, and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00673-8>
- [28] Desai, R., Whitfield, T., Said, G., *et al.* (2021) Affective Symptoms and Risk of Progression to Mild Cognitive Impairment or Dementia in Subjective Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **71**, Article ID: 101419. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101419>
- [29] 唐翀, 曾淑妃, 梁瀚文, 等. 广泛性焦虑障碍住院患者与健康对照者的认知功能比较研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35): 4399-4405.
- [30] Raffield, L.M., Brenes, G.A., Cox, A.J., *et al.* (2016) Associations between Anxiety and Depression Symptoms and Cognitive Testing and Neuroimaging in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, **30**, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.09.010>
- [31] Roy, B., Ehler, L., Mullur, R., *et al.* (2020) Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9925. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67022-5>
- [32] Newby, D. and Garfield, V. (2022) Understanding the Inter-Relationships of Type 2 Diabetes and Hypertension with Brain and Cognitive Health: A Uk Biobank Study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, **24**, 938-947. <https://doi.org/10.1111/dom.14658>
- [33] Guan, Y., Ebrahimzadeh, S.A., Cheng, C.-H., *et al.* (2022) Association of Diabetes and Hypertension with Brain Structural Integrity and Cognition in the Boston Puerto Rican Health Study Cohort. *Neurology*, **98**, e1534-e1544. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000020120>
- [34] 刘佳, 杨伟, 魏占云, 但小娟. 血脂异常与老年 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(12): 881-884.
- [35] Zhang, H., Li, P., Guo, Y., *et al.* (2022) Correlation Analysis of Lipid Level and Cognitive Function in Middle-Aged and Elderly Diabetic Population from 2 Communities in Beijing in 2017. *Journal of Hygiene Research*, **51**, 981-995.
- [36] Zhang, H., Zhu, W., Niu, T., *et al.* (2021) Inverted U-Shaped Correlation between Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cognitive Functions of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01534-5>
- [37] 王明珠, 连玉茹, 吴士豪, 等. 同型半胱氨酸与老年 2 型糖尿病患者认知功能障碍的相关性[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(6): 1305-1309.
- [38] 朱玲玲, 朱骏, 王敏, 董靖德. 2 型糖尿病合并认知功能障碍的危险因素[J]. 实用老年医学, 2021, 35(6): 606-608.
- [39] Damanik, J., Mayza, A., Rachman, A., *et al.* (2019) Association between Serum Homocysteine Level and Cognitive Function in Middle-Aged Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *PLOS ONE*, **14**, e0224611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224611>