

· 临床研究 ·

## MCI患者胰岛素抵抗与认知及海马-内嗅皮层体积的关系

赵晓红, 赵青, 张媛媛, 谈跃, 曹毅

昆明医科大学第二附属医院脑血管病科, 云南 昆明 650010

**[摘要]** 目的:探讨轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)程度与认知水平、海马-内嗅皮层体积变化的关系。方法:417例研究对象根据Petersen的MCI诊断标准分别纳入MCI组或正常认知组, MCI患者再据胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)纳入相对胰岛素抵抗组(MCI-rIR组)或相对无抵抗组(MCI-mIR组), 简易智力状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)、临床记忆量表(clinical memory scale, CMS)进行认知评分, MRI测量海马-内嗅皮层体积, 分析MCI患者IR程度与认知评分、海马-内嗅皮层体积的关系。结果:同正常认知组比较, MCI患者胰岛素抵抗程度更重, 并存在病理性海马-内嗅皮层体积萎缩, 萎缩同认知功能相关; MCI患者中, MCI-rIR组较MCI-mIR组的海马-内嗅皮层体积萎缩更严重, 总认知评分及多项认知功能更差, 除外糖尿病患者后亦然; 多元回归分析显示, MCI患者海马-内嗅皮层体积同胰岛素抵抗程度呈正相关, 同年龄、空腹血糖、收缩压呈负相关。结论: MCI患者存在病理性海马-内嗅皮层萎缩, 该萎缩能同相应的认知损伤相印证, 且二者与胰岛素抵抗有关联。

**[关键词]** 轻度认知功能障碍; 胰岛素抵抗; 海马-内嗅皮层体积; 危险因素

**[中图分类号]** R749

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)07-1035-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200720

随着人口老龄化加剧, 2050年全球阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者将达1.3亿<sup>[1]</sup>。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)以年均10%~15%的速度发展为AD(在正常老年人仅为1%~2%), 6年后进展比例高达80%<sup>[2]</sup>, 其转化的危险因素未完全明了。因目前尚无有效方法治疗AD, MCI的早期干预日益受到重视。

越来越多的研究证据表明胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)同AD的发病、发展关系密切, 也显示糖尿病患者的认知状况同胰岛素抵抗程度有关, 而同时对不伴糖尿病的MCI患者认知与胰岛素抵抗的研究并不多。本研究旨在探讨MCI患者的胰岛素抵抗程度与认知及海马-内嗅皮层体积变化的关系, 为减缓MCI向AD转化寻找更多依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

纳入2017年1月—2019年4月昆明医科大学第二附属医院老年科住院患者417例, 采用1999年Petersen等MCI诊断及排除标准<sup>[3]</sup>: ①患者本人、家属或知情人提供记忆障碍的主诉; ②与年龄和教育程度不相符的记忆损害[临床记忆量表(clinical memory

scale, CMS)评分<年龄和教育程度匹配常模的1.5个标准差以下]; ③总体认知功能正常[总体衰退量表(global deterioration scale, GDS)评分2~3级]; ④日常生活能力正常[日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)评分≤26分]; ⑤未达到痴呆。排除标准: ①脑血管病史; ②有明确的其他引起中枢神经损伤的病史, 如外伤、肿瘤、感染、一氧化碳中毒、脱髓鞘改变、变性损伤等; ③AD、血管性痴呆及家族史; ④酒精依赖以及其他精神活动物质滥用病史(如抗精神病药、苯二氮卓类药物等); ⑤严重低血糖以及糖尿病酮症酸中毒等昏迷史, 糖尿病运用胰岛素及胰岛素增敏剂治疗者; ⑥严重内科疾病史(心肺衰竭、明显肝肾功能损伤、贫血、慢性电解质紊乱、重金属中毒史); ⑦精神疾病, 如抑郁症史[美国国立精神卫生研究所流行病学研究中心抑郁量表(CES-D)评分≥13分]等; ⑧甲状腺机能减退。本研究经医院伦理学委员会批准, 所有患者均知情同意。

#### 1.2 方法

体格检查、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及胰岛素(fasting insulin, FINS)、血脂、头颅MRI等。胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI) =  $\ln(1/FPG \times FINS)$ , 值越低胰岛素抵抗程度越

重。将417例研究对象分别纳入MCI组( $n=91$ )及认知功能正常组(NC组, $n=326$ )。再据ISI的中位数(-3.999)将91例MCI患者分别纳入相对胰岛素抵抗亚组(MCI-rIR组, $n=46$ )及相对无胰岛素抵抗亚组(MCI-rnIR组, $n=45$ )。

神经心理量表评定:简易智力状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)、CMS、CES-D。海马、内嗅皮层体积测量:德国Siemens Sonato 1.5T超导MR成像系统,常规扫描排除颅脑器质性疾病,海马-内嗅皮层层厚1.0 mm无间距扫描并多平面重建,体积=面积×层厚,总体积为各层体积之和,并标准化校正。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS11.5统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料用例数、百分率表示,组间比较

采用 $\chi^2$ 检验,体积与认知采用线性相关分析,体积萎缩的相关因素采用单因素筛选(Pearson分析)后行多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

研究对象417例(男196例,女221例),其中糖尿病76例(均为2型糖尿病),高血压病94例。平均年龄( $64.52 \pm 7.33$ )岁;文化程度:文盲、小学、中学、大学各15、77、227、98例,平均受教育年限( $7.47 \pm 3.35$ )年。

MCI与NC组间在性别、年龄、受教育程度、慢性病、抑郁评分上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1),MCI-rIR与MCI-rnIR亚组间在性别、年龄、受教育程度、慢性病、抑郁评分上无统计学差异( $P > 0.05$ ,表1),组间具可比性。

表1 各组一般资料比较

临床指标	NC组( $n=326$ )	MCI组( $n=91$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值	MCI-rIR组( $n=46$ )	MCI-rnIR组( $n=45$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[n(%)]			0.308	0.579			0.013	0.908
男	154(47)	40(44)			21(46)	20(44)		
女	172(53)	51(56)			25(54)	25(56)		
年龄(岁)	$63.78 \pm 6.61$	$64.77 \pm 5.50$	1.303	0.192	$62.98 \pm 3.25$	$64.05 \pm 3.14$	1.591	0.114
受教育年限(年)	$8.06 \pm 5.37$	$6.95 \pm 4.28$	1.817	0.070	$6.67 \pm 3.15$	$7.33 \pm 3.85$	0.894	0.374
2型糖尿病[n(%)]	65(20)	11(2)	2.942	0.086	7(15)	4(9)	0.857	0.357
高血压病[n(%)]	77(24)	17(19)	0.994	0.319	11(24)	6(13)	1.676	0.196
抑郁评分(分)	$11.97 \pm 3.97$	$12.14 \pm 2.98$	0.425	0.671	$12.16 \pm 2.77$	$11.97 \pm 2.52$	0.343	0.733

### 2.2 各组患者ISI和海马、内嗅皮层体积比较

胰岛素抵抗程度MCI组比NC组更重(ISI:  $-4.10 \pm 0.27$  vs.  $-3.99 \pm 0.32$ ,  $t=3.058$ ,  $P=0.002$ )。MCI组海马、内嗅皮层萎缩比NC组更明显;MCI患者中MCI-rIR组海马、内嗅皮层体积萎缩更严重( $P < 0.05$ ,表2)。

表2 各组海马-内嗅皮层体积比较 (cm<sup>3</sup>)

体积	NC组 ( $n=326$ )	MCI组 ( $n=91$ )	MCI-rIR组 ( $n=46$ )	MCI-rnIR组 ( $n=45$ )
海马	$6.68 \pm 0.30$	$6.20 \pm 0.26^{**}$	$6.00 \pm 0.45$	$6.25 \pm 0.32^{##}$
内嗅皮层	$2.50 \pm 0.41$	$2.40 \pm 0.30^*$	$2.30 \pm 0.30$	$2.46 \pm 0.27^{##}$

与NC组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与MCI-rIR组比较,## $P < 0.01$ 。

### 2.3 胰岛素抵抗程度不同的MCI患者间认知评分比较

除指向性记忆、图像自由回忆外,MCI-rIR组总认知评分及各项认知功能评分更差( $P < 0.05$ ,表

3)。排除11例2型糖尿病患者后,MCI-rIR组认知功能(图像自由回忆除外),仍比MCI-rnIR组差( $P < 0.05$ ,表3)。

### 2.4 MCI患者海马-内嗅皮层体积与认知评分相关性分析

海马体积与认知总评分(MMSE、CMS)、各认知评分(联想学习除外)正相关;内嗅皮层体积与认知总评分(MMSE、CMS)、无意义图形再认呈正相关(表4)。

### 2.5 影响MCI患者海马-内嗅皮层体积的相关因素分析

Pearson相关分析显示:海马体积与年龄( $r=-0.241$ ,  $P < 0.05$ )、收缩压( $r=-0.201$ ,  $P < 0.05$ )、总胆固醇( $r=-0.178$ ,  $P < 0.05$ )、空腹血糖( $r=-0.253$ ,  $P < 0.05$ )呈负相关,与ISI( $r=0.117$ ,  $P < 0.05$ )呈正相关;内嗅皮层体积与年龄( $r=-0.216$ ,  $P < 0.05$ )呈负相关,与ISI( $r=0.690$ ,  $P < 0.01$ )呈正相关。

表3 MCI不同胰岛素抵抗程度亚组的认知评分比较

认知评分	MCI-rIR组(n=46)	MCI-rnIR组(n=45)	MCI-rIR组 <sup>a</sup> (n=41)	MCI-rnI组 <sup>a</sup> (n=39)
MMSE	25.31 ± 3.46	27.08 ± 3.12*	26.62 ± 2.58	28.13 ± 3.33*
CMS	75.80 ± 4.61	78.02 ± 5.39*	72.74 ± 4.47	79.47 ± 5.58**
指向性记忆	13.38 ± 3.84	14.00 ± 2.48	12.78 ± 2.20	14.12 ± 3.31*
联想学习	11.58 ± 3.91	13.51 ± 2.78**	11.86 ± 3.86	14.16 ± 3.78**
图像自由回忆	11.19 ± 3.79	12.02 ± 4.42	11.98 ± 3.74	13.54 ± 4.31
无意义图形再认	10.88 ± 3.77	12.81 ± 4.15*	10.87 ± 3.64	13.24 ± 3.84**
人像特点回忆	12.11 ± 4.87	14.31 ± 4.74*	12.67 ± 3.86	14.54 ± 3.33*

a: 排除2型糖尿病患者; 与MCI-rIR组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

表4 MCI组海马、内嗅皮层体积与认知评分相关性分析

临床指标	海马体积		内嗅皮层体积	
	r值	P值	r值	P值
MMSE	0.619	0.019	0.579	0.008
CMS	0.498	0.021	0.459	0.033
指向性记忆	0.489	0.023	0.002	0.990
联想学习	0.105	0.654	0.089	0.693
图像自由回忆	0.360	0.029	0.339	0.129
无意义图形再认	0.491	0.021	0.453	0.039
人像特点回忆	0.576	0.006	0.048	0.820

将单因素相关分析结果中与海马、内嗅皮层体积相关的指标分别行多元回归。以海马体积作为因变量, 多元回归最终进入方程的自变量有年龄( $t = -2.910, P = 0.005$ )、收缩压( $t = -2.268, P = 0.028$ )、总胆固醇( $t = -2.853, P = 0.006$ )、FPG( $t = -2.289, P = 0.031$ )、ISI( $t = 3.159, P = 0.003$ ), 方差分析为 $F = 6.11, P = 0.01$ , 方程拟合较好, 回归方程为: 海马体积 =  $21.540 - 0.460 \times \text{年龄} - 0.311 \times \text{收缩压} - 0.015 \times \text{胆固醇} - 0.318 \times \text{空腹血糖} + 0.432 \times \text{ISI}$ 。海马体积与年龄、收缩压、总胆固醇、空腹血糖呈负相关, 与ISI呈正相关(表5)。

表5 海马体积萎缩的相关因素分析

自变量	未标准化偏		标准化偏回		t值	P值
	回归系数		归系数			
	$\beta$	标准误	$\beta$			
年龄	-0.460	0.048	-0.427		-2.910	0.005
收缩压	-0.311	0.020	-0.318		-2.268	0.028
总胆固醇	-0.015	0.085	-0.424		-2.853	0.006
空腹血糖	-0.318	0.007	-0.409		-2.289	0.031
ISI	0.432	0.018	0.517		3.159	0.003

以内嗅皮层体积作为因变量, 最终进入方程的自变量为ISI( $t = 0.879, P = 0.003$ ), 方差分析为 $F = 33.98, P < 0.01$ , 方程拟合较好, 回归方程为内嗅皮层体积 =  $2.714 + 0.061 \times \text{ISI}$ 。内嗅皮层体积与ISI正相

关。表明海马、内嗅皮层体积均受IR的影响, 海马体积还受年龄、空腹血糖、收缩压、总胆固醇的影响。

### 3 讨论

胰岛素抵抗是糖尿病最根本的病理基础, 在临床糖尿病前的糖代谢紊乱阶段就已出现<sup>[11]</sup>, 其发生在骨骼肌、肝、脂肪组织、肾、胃肠道、血管系统等多种周围组织以及脑中。大量证据表明胰岛素抵抗与AD关系密切: 1965年Reske-Nielsen等<sup>[4]</sup>尸检研究就发现糖尿病诱发认知、行为缺陷的患者大脑病变以AD为主, 血管性痴呆为辅。最近研究也显示AD患者合并2型糖尿病的比例明显高于同龄正常人群<sup>[5]</sup>, 且糖尿病认知障碍的发病机制与AD相似<sup>[6-7]</sup>, 动物实验还显示胰岛素增敏剂——罗格列酮能明显减少淀粉样蛋白前体(APP)转基因小鼠脑内淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积及海马Tau蛋白磷酸化, 改善神经元退行性变<sup>[8]</sup>。

MCI是AD的早期临床阶段, 多数研究支持糖尿病是MCI重要的危险因素<sup>[9]</sup>, 血糖水平与认知负相关<sup>[10]</sup>。不伴糖尿病的MCI患者认知是否受胰岛素抵抗影响? 本研究显示IR在MCI阶段参与了认知损伤: MCI患者胰岛素抵抗程度比认知正常者严重, 而MCI患者中胰岛素抵抗程度严重者认知功能更差。进一步排除糖尿病患者(剔除血糖水平对认知的影响)、排除多数干扰胰岛素敏感性的因素(如使用胰岛素或胰岛素增敏剂治疗、严重高血糖的高“糖毒性抑制 $\beta$ 细胞分泌”状态、胰岛 $\beta$ 细胞功能衰竭、胰岛素严重抵抗等, 增加对本实验人群IR程度评价的可靠性), 结果显示: 非糖尿病MCI患者中, IR程度严重者的认知依然比IR程度轻者差, 具体表现在认知总评分、图像自由回忆等多个认知方面, 进一步提示胰岛素抵抗对MCI认知的影响独立于空腹血糖水平, 与餐后血糖的关系有待进一步研究。

MCI的病理改变与AD相同, 为神经炎性斑和神

经纤维缠结<sup>[12]</sup>,病理机制为A $\beta$ 大量沉积、Tau蛋白过度磷酸化,其程度处于正常衰老与AD之间,同临床表现一致<sup>[13]</sup>。IR可能通过多渠道影响认知功能,在PI3K-Akt、MAPK及Cap/Cb<sub>1</sub> 3条胰岛素信号转导通路中,PI3K-Akt通路是主要途径,胰岛素抵抗时该通路发生改变,激活糖原合成激酶GSK-3 $\beta$ 使Tau蛋白过度磷酸化,致神经纤维缠结。而IR与A $\beta$ 之间存在更复杂的互为因果的关系:胰岛素抵抗致A $\beta$ 清除障碍,而大量A $\beta$ 沉积加剧胰岛素抵抗。具体机制为:IR可抑制A $\beta$ 正常清除途径同时上调异常分解途径,由 $\gamma$ -分泌酶裂解生成不溶性A $\beta$ 蛋白使A $\beta$ 增多;再者胰岛素信号通路障碍导致胰岛素降解酶IDE(也是唯一降解A $\beta$ 的酶)水平降低<sup>[15]</sup>,同时外周IR致高胰岛素血症,过量的胰岛素同A $\beta$ 竞争与IDE结合,使A $\beta$ 降解障碍而大量沉积。A $\beta$ 通过以下途径加剧胰岛素抵抗<sup>[16-19]</sup>:①A $\beta$ 与胰岛素受体结合抑制了受体的磷酸化,阻止PI3K-Akt通路的信号转导,导致IR;②A $\beta$ 派生的扩散性配体(ADDL)诱发胰岛素受体异常表达,干扰胰岛素信号转递,导致IR;③A $\beta$ 激活JNK信号通路,磷酸化IRS-1丝氨酸阻断胰岛素信号通路,导致IR。综上,IR与A $\beta$ 二者相互作用,最终加剧了A $\beta$ 大量沉积和Tau蛋白过度磷酸化<sup>[14]</sup>。

AD的病理及影像改变最早出现于海马-内嗅皮层,逐渐发展至其他脑叶最后才是新皮层<sup>[20-21]</sup>。在MCI中,本研究显示MCI组存在比正常衰老人群更严重的病理性海马-内嗅皮层萎缩,其中IR严重的MCI患者萎缩比IR轻者更明显,且体积与总认知评分(MMSE、CMS)正相关,进一步分析显示MCI患者的海马-内嗅皮层萎缩与定向力、计算力、执行力、注意力、视空间能力等功能受损正相关,在具体的记忆功能受损中,瞬时记忆、情节记忆同海马-内嗅皮层萎缩均正相关,延迟回忆还同海马萎缩正相关,以上改变同内侧颞叶的生理功能相符。

有研究显示内侧颞叶萎缩进展的情况同MCI病情进展同步,正常同龄对照组海马萎缩率为每年1.6%~1.7%,稳定型MCI组为每年2.8%,进展型MCI组为每年3.7%,AD组为每年3.5%~4.0%<sup>[22-23]</sup>。更有研究显示病理性萎缩对MCI向AD转化具预测意义,海马-内嗅皮层的容积减少可能有助于预测记忆力降低者是否会在3年内进展为AD<sup>[24]</sup>,海马萎缩越明显的MCI患者向AD的转化率越高<sup>[25]</sup>。

目前MCI诊断手段仅限于神经心理评测,AD尚无有效治疗及干预方法,早期诊断MCI、尤其早期识别进展型MCI尤为重要。本研究显示,MCI患者认知

损伤的程度与IR程度有关,IR越严重者认知功能越差;MCI组存在病理性海马-内嗅皮层萎缩,并与认知损伤相印证;同时还显示除空腹血糖、收缩压、总胆固醇等常见因素外,IR也是加剧MCI患者海马-内嗅皮层体积病理性萎缩的原因。因此,结合磁共振脑体积评估、神经心理学测定,多维度评估可以为早期识别MCI、预测MCI向AD转化以及干预提供更多依据。

[参考文献]

- [1] COMAS-HERRERA A, PRINCE M, KNAPP M, et al. World Alzheimer report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future [R]. London: Alzheimer's Disease International, 2016
- [2] PETERSEN R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. Intern Med, 2004, 256(3): 183-194
- [3] PETERSEN R C, SMITH G E, WARING S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308
- [4] RESKE-NIELSEN E, LUNDKAEK K. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics II. The spinal cord and peripheral nerves [J]. Diabetologica, 1968, 4(1): 34-43
- [5] RANI V, DESHMUKH R, JASWAL R, et al. Alzheimer's disease: Is this a brain specific diabetic condition? [J]. Physiol Behav, 2016, 164(Pt A): 259-267
- [6] DOMINGUEZ R O, PAGANO M A, MARSCHOFF E R, et al. Alzheimer's disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis [J]. Neurologia, 2014, 29(9): 567-572
- [7] LI C X, WU Z Y, LIU F, et al. Rapidly raise blood sugar will aggravate brain damage after severe hypoglycemia in rats [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(1): 131-139
- [8] ESCRIBANO L, SIMN A M, GIMENO E, et al. Rosiglitazone rescues memory impairment in Alzheimer's transgenic mice: mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(7): 1593-1604
- [9] 张长春, 潘晓东, 陈俊, 等. 老年患者代谢异常病史与遗忘关系的初步研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(11): 1628-1631
- [10] 卢正红, 唐伟, 方小正. 高血糖与2型糖尿病认知功能关系研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(2): 226-230
- [11] DEGEN C, TORO P, SCHONKNECHT P, et al. Diabetes mellitus Type II and cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Psychiat Res, 2016, 24042-24046

(下转第1049页)

- [17] NG A C, YONG A S, CHOW V, et al. Cardiac troponin-T and the prediction of acute and long-term mortality after acute pulmonary embolism [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165 (1):126-133
- [18] LEE Y H, CHA S I, SHIN K M, et al. Clinical relevance of syncope in patients with pulmonary embolism [J]. *Thromb Res*, 2018, 164:85-89
- [19] KAEBERICH A, SEEGER V, JIMENEZ D, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1323-1331
- [20] SCHOUTEN H J, GEERSING G J, KOEK H L, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346:f2492
- [21] KEARON C, DE WIT K, PARPIA S, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer Adjusted to clinical probability [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22):2125-2134
- [22] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3):1901647
- [23] DE GREGORIO M A, GIMENO M J, MAINAR A, et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13 (2 Pt 1):163-169
- [24] STEIN P D, MATTA F, HUGHES M J. Inferior vena cava filters in elderly patients with stable acute pulmonary embolism [J]. *Am J Med*, 2017, 130(3):356-364
- [收稿日期] 2020-01-12

(上接第 1038 页)

- [12] LINDEMER E R, GREVE D N, FISHL B R, et al. Regional staging of white matter signal abnormalities in aging and Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:156-165
- [13] 井原良子. 轻度认知功能损害的临床和病理 [J]. *日本医学介绍*, 2007, 28(11):494-497
- [14] 王 沙, 周小杰, 潘 伟. 阿尔茨海默病与胰岛素抵抗的研究进展 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(12):1689-1692
- [15] AKHTAR M W, SANZ-BLASCO S, DOLATABADI N, et al. Elevated glucose and oligomeric  $\beta$ -amyloid disrupt synapses via a common pathway of aberrant protein S-nitrosylation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10242
- [16] LEE Y S, CHOW WAN N V, LAU K F. Phosphorylation of FE65 at threonine 579 by GSK3 stimulates amyloid precursor protein processing [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12456
- [17] PIVOVAROVA O, HÖHN A, GRUNE T, et al. Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer's disease? [J]. *Ann Med*, 2016, 48(8):614-624
- [18] CHEN P T, CHEN C L, LIN L T, et al. Design of peptide substrate for sensitively and specifically detecting two  $\alpha$ -beta-degrading enzymes: neprilysin and angiotensin-converting enzyme [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153360
- [19] SANDRO Dá MESQUITA S, FERREIRA A C, SOUSA J C, et al. Insights on the pathophysiology of Alzheimer's disease: the crosstalk between amyloid pathology, neuroinflammation and the peripheral immune system [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68:547-562
- [20] ARRIAGADA P V, GROWDON J H, HEDLEY-WHYTE T, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1992, 42:631-639
- [21] ROWLEY J, FONOV V, WU O, et al. White matter abnormalities and structural hippocampal disconnections in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74776
- [22] JACK C R, PETERSEN R C, XU Y F, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD [J]. *Neurology*, 2000, 55(4):484-489
- [23] JACK C R, PETERSEN R C, XU Y F, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1998, 51(4):993-999
- [24] DI PAOLA M, MACALUSO E, CARLESIMO G A, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study [J]. *J Neurol*, 2007, 254 (6):774-781
- [25] CHOI M H, KIM H S, GIM S Y, et al. Differences in cognitive ability and hippocampal volume between Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy control groups, and their correlation [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 620(9):115-120
- [收稿日期] 2019-05-06