

血清 A β 1-42 及 P-tau-181 与老年 2 型糖尿病轻度认知功能障碍的关系*

许雪^{1,2}, 孔璐璐¹, 李伟^{1 Δ}

(1. 徐州医科大学附属医院内分泌科, 江苏徐州 221002; 2. 江苏省宿迁市钟吾医院内分泌科 223800)

[摘要] **目的** 探讨人血清 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)、磷酸化 tau-181(P-tau-181) 蛋白与老年 2 型糖尿病(T2DM)患者合并轻度认知功能障碍(MCI)的相关性。**方法** 选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月徐州医科大学附属医院内分泌科收治入院的 60 岁以上的 T2DM 患者共 180 例,根据简易蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评价结果分为 T2DM 认知功能正常组(NCI 组)83 例和 T2DM 轻度认知功能障碍组(MCI 组)97 例,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 A β 1-42 及 P-tau-181 水平,用 Spearman 相关和偏相关分析血清 A β 1-42、P-tau-181 与 MoCA 评分及各临床指标的相关性,用单因素 logistic 回归分析各临床指标与 MCI 的相关性,用多因素 logistic 回归分析 A β 1-42、P-tau-181 的不同水平(按三等分位分组)与 MCI 的相关性及发生 MCI 的相对风险。**结果** MCI 组患者血清 A β 1-42 和 P-tau-181 水平均高于 NCI 组($P < 0.05$);且 Spearman 相关性分析结果显示 A β 1-42、P-tau-181 水平均与 MoCA 得分呈显著负相关($r = -0.511, -0.484$, 均 $P < 0.01$);校正了年龄和性别因素的偏相关分析结果显示,血清 A β 1-42、P-tau-181 水平与 MCI 的负相关性较之前减弱($\rho = -0.504, -0.376$, 均 $P < 0.01$);单因素 logistic 回归分析结果显示,年龄、受教育程度、糖尿病病程、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐及血清 A β 1-42、P-tau-181 均与 MCI 发生有关(均 $P < 0.05$);多因素 logistic 回归结果显示,校正了年龄、性别、糖尿病病程、受教育程度、吸烟史、卒中史、血压、BMI 和生化指标变量后,血清 A β 1-42 及 P-tau-181 的第二、三分位组与第一分位组相比均为 MCI 的危险因素,且 A β 1-42 和 P-tau-181 水平每增加一个标准差,患者发生 MCI 的风险分别增加 4.88 和 0.88 倍。**结论** T2DM 患者血清 A β 1-42 和 P-tau-181 水平与 MCI 密切相关,检测 A β 1-42、P-tau-181 水平可早期诊断及预防老年 T2DM 患者合并早期的认知功能损害。

[关键词] 2 型糖尿病; 认知功能障碍; β 淀粉样蛋白 1-42; 磷酸化 tau-181

[中图分类号] R587.2; R749.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)24-

4193-07

Association of serum A β 1-42, P-tau-181 and mild cognitive impairment in older adults with type 2 diabetes mellitus*

XU Xue^{1,2}, KONG Lulu¹, LI Wei^{1 Δ}

(1. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; 2. Department of Endocrinology, Zhongwu Hospital of Suqian City, Suqian, Jiangsu 223800, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and investigate the correlation between human serum β -amyloid 1-42 (A β 1-42) and phosphorylated tau-181 (P-tau-181) proteins and combined mild cognitive impairment (MCI) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 180 T2DM patients aged 60 years or older admitted to the Department of Endocrinology of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2019 to July 2020 were selected. According to the results of the Simple Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale, 83 cases were divided into the group with normal cognitive function in T2DM (NCI group) and 97 cases in the group with mild cognitive impairment in T2DM (MCI group). The clinical data of the two groups were compared. Serum A β 1-42 and P-tau-181 levels were measured by the enzyme-linked immuno-double antibody sandwich (ELISA), and the correlation between serum A β 1-42 and P-tau-181 and MoCA score and each clinical index was analyzed by Spearman correlation and partial correlation, and the correlation

* 基金项目:江苏省科技基础研究计划(自然科学基金)面上项目(BK2010181)。 作者简介:许雪(1989—),主治医师,硕士,主要从事糖尿病脑病方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: Liwei.190@hotmail.com。

between each clinical index and MCI was analyzed by one-way logistic regression. The correlation between different levels of A β 1-42 and P-tau-181 (grouped in three quartiles) and MCI and the relative risk of developing MCI were analysed by multi-factor logistic regression. **Results** Serum A β 1-42 and P-tau-181 levels were both higher in the MCI group than in the NCI group ($P < 0.05$). The results of Spearman's correlation analysis showed a significant negative correlation with MoCA scores ($r = -0.511, -0.484$, both $P < 0.01$). Skewed correlation analysis corrected for age and gender showed that serum A β 1-42 and P-tau-181 levels were less negatively correlated with MCI than before ($\rho = -0.504, -0.376$, both $P < 0.01$). The univariate logistic regression analysis showed that age, education, duration of diabetes, TG, TC, LDL-C, Cr, and serum A β 1-42 and P-tau-181 were all associated with the development of MCI (all $P < 0.05$). The multifactorial logistic regression results showed that after correcting for age, gender, duration of diabetes, education, smoking history, stroke history, blood pressure, BMI and biochemical index variables, serum A β 1-42 and P-tau-181 were risk factors for cognitive impairment in the second and third quartiles compared to the first quartile. And each standard deviation increases in A β 1-42 and P-tau-181 was associated with a 4.88 and 0.88-fold increase in the risk of MCI in patients, respectively. **Conclusion** Serum A β 1-42 and P-tau-181 levels in T2DM patients are closely related to the development of MCI, and their detection can be used clinically for early diagnosis and prevention of cognitive impairment in the elderly patients of T2DM combined with early cognitive function.

[Key words] type 2 diabetes; cognitive impairment; β -amyloid; phosphorylated tau protein

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 可导致全身血管及多个器官病变, 其中糖尿病认知功能障碍被认为是糖尿病并发的中枢神经系统损害, 近年开始受到越来越多的关注。在所有年龄段的糖尿病患者中, 都可能存在细微的认知变化, 但是 60 岁以上的患者患认知障碍和痴呆的风险更高^[1]。痴呆是 21 世纪最为重要的健康危机之一, 中国也是痴呆症患者最多的国家, 研究显示糖尿病与罹患认知功能障碍及包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 在内的各种痴呆症的风险增加密切相关^[2]。而轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 被认为是介于认知功能正常和痴呆之间的一种状态, 往往因病情隐匿而易被忽略; 目前 T2DM 合并 MCI 的病理机制尚不明确, 诊断依赖于主观临床症状的判断及神经认知测验的结果。故本研究通过观察血清 β 淀粉样蛋白 1-42 (A β 1-42)、磷酸化 tau-181 (P-tau-181) 蛋白水平与 T2DM 合并 MCI 的相关性, 希望能在此基础上结合有效的生物标志物检查以便对 MCI 进行早期诊断和干预治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2019 年 7 月至 2020 年 7 月徐州医科大学附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者共 180 例。纳入标准: 年龄 ≥ 60 岁; 符合美国糖尿病学会 (ADA) T2DM 诊断标准^[3]。排除标准: 1 型或其他特殊类型糖尿病患者; 合并严重感染或糖尿病急性并发症患者; 酒精依赖及药物滥用者; 合并精神障碍性疾病如抑郁症等, 或长期服用精神类药物的患者; 合并痴呆症的患者; 合并甲状腺功能异常的患者; 3 个月内急性脑血管疾病发作; 合并脑部创伤、肿瘤、癫痫、帕金森病、中枢神经系统炎性病变的患者; 先天性智力障碍

的患者; 合并严重的视力、听觉、言语或书写障碍不能配合完成认知功能检查的患者。

根据 PETERSEN^[4] 提出的 MCI 诊断标准: (1) 存在主观认知障碍, 最好由举报人确认; (2) 在评估组中进行的认知测试中有客观上的表现损害; (3) 保留一般的认知功能; (4) 基本正常的功能活动; (5) 无痴呆, 首先在入组前排除痴呆患者 [简易智力状态检查量表评分小于 24 分^[5] 或简易蒙特利尔评估 (MoCA) 量表评分小于 19 分^[6]], 并结合 MoCA 量表得分将 180 例 T2DM 患者分为认知功能正常组 (NCI 组) 83 例 (MoCA ≥ 26 分) 及轻度认知功能障碍组 (MCI 组) 97 例 (MoCA 19 ~ < 26 分)。研究经过徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准, 所有纳入研究的患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床指标检测

记录患者的性别、年龄、受教育程度及糖尿病病程, 测定患者身高和体重, 并计算体质量指数 (body mass index, BMI)。禁食 8 h 后采集空腹肘静脉血检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素 (insulin, Ins)、C 肽 (C-peptide)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA)。

1.2.2 血清 A β 1-42、P-tau-181 蛋白检测

清晨采集受试者空腹肘静脉血 5 mL, 置于有惰性分离胶或促凝剂的黄盖采血管中, 采血后放置 15 min 使之凝固, 再离心分离血清, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存待测。严

格按照试剂盒使用说明书检测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 Aβ1-42 及 P-tau-181 蛋白水平,批间差及批内差小于或等于 15%。

1.2.3 认知功能测评

MoCA 量表是一种较简洁且有效的筛查认知障碍的工具,可用于检测在简易智力状态检查量表中表现正常的人的 MCI,具有高灵敏度和特异度;此量表主要评估注意力、执行能力、语言、记忆、抽象思维、计算力和定向力,受教育程度≤12 年总分加 1 分,测验由一名经过专业培训的专职医师进行操作,总分 30 分,总分≥26 分为认知功能正常,19~<26 分为轻度认知功能障碍。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组指标比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位距)表示,组间比较采用 *Z* 检验;计数资料以相对数构成比(%)表示,各组指标比较采用 χ^2 检验;用

Spearman 相关和偏相关分析血清 Aβ1-42、P-tau-181 与 MoCA 评分及各临床指标的相关性;用单因素 logistic 回归分析各临床指标与 MCI 的相关性;用多因素 logistic 回归的方法,采用 3 种不同模型,分析 Aβ1-42 和 P-tau-181 的不同水平(按三等分位分为 3 组)与 MCI 的相关性及发生 MCI 的相对风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者性别、吸烟史、卒中史、BMI、FPG、HbA1c、Ins、C 肽、HDL-C、Cr、UA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);MCI 组 MoCA 评分显著低于 NCI 组($P < 0.01$),确认合并 MCI 的 T2DM 患者认知功能明显下降,并且与 NCI 组相比,MCI 组的年龄更大,糖尿病病程更长,TG、TC、LDL-C 水平及受教育程度更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 NCI 组相比,MCI 组患者的血清 Aβ1-42 和 P-tau-181 水平更高($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料及生化指标比较

项目	NCI 组 (n=83)	MCI 组 (n=97)	t/z/ χ^2	P
年龄(岁)	63(60~67)	71(65~76)	-6.478	0.001
男[n(%)]	46(55.4)	54(55.7)	0.001	0.973
吸烟史[n(%)]	40(48.2)	51(52.6)	0.344	0.558
卒中史[n(%)]	7(8.4)	4(4.1)	1.448	0.229
BMI(kg/m ²)	24.4(2.8)	24.3(2.9)	0.033	0.750
受教育程度(年)	9.0(7.0~12.0)	7.0(5.0~9.0)	-4.115	0.001
收缩压(mm Hg)	120.1(109.9~129.49)	121.1(114.1~129.1)	-0.598	0.550
舒张压(mm Hg)	79.5(72.4~90.3)	80.4(73~89.5)	-0.016	0.987
糖尿病病程(年)	8(5~14)	10(7~16)	-2.542	0.011
FPG(mmol/L)	7.8(5.9~9.9)	7.6(6.1~10.6)	-0.244	0.807
HbA1c(%)	8.3(6.8~10.1)	8.6(7.2~9.7)	-1.450	0.147
胰岛素(pmol/L)	64.9(42.3~106.2)	81.1(53.8~132.2)	-1.822	0.068
C 肽(ng/mL)	1.6(1.0~2.2)	1.3(0.7~2.1)	-1.485	0.138
TG(mmol/L)	1.5(1.0~2.0)	1.2(0.9~1.6)	-2.622	0.009
TC(mmol/L)	4.5(3.9~5.3)	4.1(3.1~4.8)	-3.167	0.002
LDL-C(mmol/L)	2.8(2.1~3.4)	2.2(1.6~3.0)	-3.121	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.0(0.9~1.2)	1.1(0.9~1.2)	-0.333	0.739
Cr(mmol/L)	58.0(49.0~71.0)	63.0(51.0~79.0)	-1.742	0.810
UA(umol/L)	279.0(229.0~345.5)	281.0(233.0~330.0)	-0.151	0.880
MoCA	27.0(26.0~28.0)	23.0(20.0~24.0)	-11.657	0.001
P-tau-181(pg/mL)	16.9(10.9~24.0)	27.6(18.0~35.5)	-5.794	0.001
Aβ1-42(pg/mL)	59.4(38.3~80.3)	103.3(67.9~142.2)	-5.772	0.001

2.2 两组患者血清 Aβ1-42、P-tau-181 蛋白水平与 MoCA 得分及各临床参数的相关性

经 Spearman 相关分析表明,血清 Aβ1-42 水平与

年龄呈显著正相关($r = 0.151, P < 0.05$),与受教育程度、血清 C 肽、MoCA 得分呈显著负相关($r = -0.307, -0.215, -0.511$,均 $P < 0.01$)。血清 P-

tau-181 水平与年龄、糖尿病病程、肌酐呈显著正相关 ($r=0.299, 0.153, 0.190$, 均 $P<0.05$), 与受教育程度、血清 C 肽、TC、LDL-C、MoCA 得分呈显著负相关 ($r=-0.258, -0.202, -0.156, -0.184, -0.484$, 均 $P<0.05$), 其中血清 A β 1-42 和 P-tau-181 蛋白水平与认知功能均呈显著负相关 (均 $P<0.01$), 见表 2。

表 2 两组患者 A β 1-42、P-tau-181 水平与 MoCA 得分和各临床参数的相关性分析

项目	A β 1-42		P-tau-181	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.151	0.043	0.299	0.001
性别	-0.078	0.295	-0.046	0.537
吸烟史	-0.040	0.593	-0.063	0.403
卒中史	-0.103	0.168	-0.076	0.311
BMI	-0.056	0.458	0.046	0.542
受教育程度	-0.307	0.001	-0.258	0.001
糖尿病病程	0.040	0.598	0.153	0.040
收缩压	-0.044	0.555	0.024	0.747
舒张压	0.027	0.722	-0.022	0.768
FPG	0.080	0.288	0.012	0.874
HbA1c	0.129	0.084	0.054	0.471
胰岛素	0.082	0.271	0.141	0.059
C 肽	-0.215	0.004	-0.202	0.007
TG	-0.083	0.267	-0.107	0.155
TC	-0.022	0.267	-0.156	0.036
LDL-C	-0.005	0.950	-0.184	0.013
HDL-C	-0.023	0.763	0.014	0.854
Cr	0.146	0.051	0.190	0.011
UA	0.050	0.508	-0.037	0.620
MoCA	-0.511	0.001	-0.484	0.001

2.3 矫正后两组患者血清 A β 1-42、P-tau-181 蛋白水平与 MoCA 得分及各临床参数的相关性

进行年龄和性别矫正后, 经偏相关分析表明, 血清 A β 1-42 水平与 HDL-C 呈显著正相关 ($\rho=0.181$, $P<0.05$), 与受教育程度、血清 C 肽、MoCA 得分仍呈显著负相关 ($\rho=-0.310, -0.167, -0.504$, $P<0.05$)。血清 P-tau-181 水平与空腹血糖呈显著正相关 ($\rho=0.166$, $P<0.05$), 而与糖尿病病程、肌酐无明显相关性; 与 MoCA 得分仍呈显著负相关 ($\rho=-0.376$, 均 $P<0.01$)。其中血清 A β 1-42、P-tau-181 蛋白水平与认知功能仍均呈显著负相关, 但相关性较矫正前有所削弱 ($\rho=-0.504, -0.376$, 均 $P<0.01$), 见表 3。

2.4 单因素 logistic 回归分析各因素与 MCI 的关系

回归分析结果显示, 年龄、受教育程度、糖尿病病程、TG、TC、LDL-C、Cr 及血清 A β 1-42、P-tau-181 均

与发生 MCI 有关 (其 OR 值分别为 1.205, 0.787, 1.054, 0.672, 0.659, 0.598, 1.015, 1.094, 1.022, 均 $P<0.05$), 见表 4。

表 3 矫正后两组患者 A β 1-42、P-tau-181 水平与 MoCA 得分和各临床参数的相关性分析

项目	A β 1-42		P-tau-181	
	ρ_{pa}	<i>P</i>	ρ_{pa}	<i>P</i>
BMI	-1.360	0.071	0.026	0.733
吸烟史	-0.038	0.615	-0.105	0.161
卒中史	-0.099	0.187	-0.068	0.368
受教育程度	-0.310	0.001	-0.245	0.001
收缩压	0.008	0.916	0.085	0.259
舒张压	0.078	0.303	0.030	0.690
糖尿病病程	-0.028	0.709	0.113	0.136
FPG	0.045	0.556	0.166	0.028
HbA1c	0.067	0.375	0.094	0.211
胰岛素	-0.044	0.560	-0.001	0.993
C 肽	-0.167	0.026	-0.119	0.114
TG	-0.092	0.222	-0.037	0.621
TC	0.065	0.388	-0.089	0.237
LDL-C	0.056	0.457	-0.104	0.168
HDL-C	0.181	0.016	0.081	0.285
Cr	0.032	0.668	0.108	0.151
UA	-0.029	0.698	-0.046	0.544
MoCA	-0.504	0.001	-0.376	0.001

表 4 各临床参数与 MCI 的相关性分析

项目	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄	1.205	1.132~1.282	0.001
性别	0.990	0.549~1.785	0.973
BMI	0.983	0.886~1.091	0.983
吸烟史	0.839	0.467~1.509	0.558
卒中史	0.467	0.132~1.655	0.238
受教育程度	0.787	0.704~0.879	0.001
收缩压	1.010	0.982~1.038	0.491
舒张压	0.998	0.971~1.026	0.909
糖尿病病程	1.054	1.010~1.099	0.014
FPG	1.038	0.953~1.130	0.398
HbA1c	1.106	0.967~1.267	0.143
胰岛素	1.001	1.000~1.002	0.168
C 肽	0.907	0.723~1.138	0.401
TG	0.672	0.485~0.929	0.016
TC	0.659	0.508~0.857	0.002
LDL-C	0.598	0.429~0.835	0.003
HDL-C	1.250	0.530~2.949	0.611
Cr	1.015	1.000~1.029	0.046

续表 4 各临床参数与 MCI 的相关性分析

项目	OR	95%CI	P
UA	0.999	0.996~1.003	0.627
P-tau-181	1.094	1.056~1.132	0.001
Aβ1-42	1.022	1.014~1.031	0.001

2.5 多因素 logistic 回归分析不同水平的 Aβ1-42、P-tau-181 与 MCI 的关系

分别根据血清 Aβ1-42 和 P-tau-181 三分位数水平进行等分位分组(Aβ1-42 分为 Q1~Q3 组,P-tau-181 分为 q1~q3 组);以 Q1 和 q1 组作为参照,模型 1 校正了年龄和性别,结果表明 Q2 和 Q3 组 MCI 发生的相对风险 OR 值分别为 2.24 和 10.37,q2 和 q3 组

MCI 发生的相对风险 OR 值分别为 1.22 和 7.14,随着 Aβ1-42 和 P-tau-181 的水平升高,患者发生 MCI 的风险呈上升趋势(P<0.01),Aβ1-42 水平升高一个标准差,患者发生 MCI 的风险增加 5.06 倍,P-tau-181 水平升高一个标准差,患者发生 MCI 的风险增加 1.65 倍;模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正了 BMI、受教育程度和糖尿病病程,模型 3 在模型 2 的基础上又进一步校正了 FBG、HbA1c、胰岛素、C 肽、TG、TC、LDL-C、HDL-C 等生化指标,结果显示校正后的 Q2、Q3 和 q2、q3 组 MCI 发生的相对风险均被不同程度削弱,但随着 Aβ1-42、P-tau-181 水平的升高,发生 MCI 的风险仍呈上升趋势且具有统计学意义(P<0.05),见表 5 和表 6。

表 5 不同 Aβ1-42 水平分组与 MCI 的相对风险

模式	Aβ1-42			P	SD
	≤57.1	57.1~103.3	≥103.3		
Model 1	1	2.24(0.92~5.41)	10.37(3.94~27.33)	0.001	6.06(2.95~12.44)
Model 2	1	2.25(0.849~5.98)	8.84(3.01~25.95)	0.001	5.64(2.53~12.55)
Model 3	1	2.54(0.85~7.55)	8.99(2.83~28.67)	0.001	5.88(2.47~13.97)

Model 1:校正年龄和性别;Model 2:在模型 1 的基础上校正了 BMI,受教育程度,糖尿病病程,吸烟史,卒中史,收缩压及舒张压;Model 3:在模型 2 的基础上校正了生化指标,包括(FPG、HbA1c、胰岛素、C 肽、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Cr、UA)。

表 6 不同 P-tau-181 水平分组与 MCI 的相对风险

模式	P-tau-181			P	SD
	≤16.5	16.5~27.3	≥27.3		
Model 1	1	1.22(0.53~2.82)	7.14(2.75~18.55)	0.001	2.65(1.11~1.27)
Model 2	1	0.87(0.34~2.22)	4.50(1.63~12.39)	0.002	2.17(1.31~3.57)
Model 3	1	0.66(0.23~1.94)	3.67(1.17~11.49)	0.023	1.88(1.09~3.24)

Model 1:校正年龄和性别;Model 2:在模型 1 的基础上校正了 BMI,受教育程度,糖尿病病程,吸烟史,卒中史,收缩压及舒张压;Model 3:在模型 2 的基础上校正了生化指标,包括 FPG、HbA1c、胰岛素、C 肽、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Cr、UA。

3 讨 论

β 淀粉样蛋白(Aβ)在细胞外沉积形成的老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化在神经细胞内形成的神经元纤维缠结是 AD 的病理学特征。现研究多通过正电子发射断层扫描(PET)来反映脑内 Aβ 斑块和神经纤维缠结的沉积情况^[7],也可检测脑脊液(CSF)或者外周血浆中 Aβ、磷酸化 tau 蛋白的水平来研究与 AD 的关系。研究已经证实 AD 和糖尿病之间存在许多共同的发病机制,如胰岛素传导信号受损、神经炎症、氧化应激增加导致的线粒体功能障碍等^[8]。这些机制的存在可能同样促使 Aβ 和磷酸化 tau 蛋白在糖尿病认知功能障碍的发病中发挥着重要作用。

Aβ1-42 是由淀粉样前体蛋白(APP)通过 β-和 γ-分泌酶切割形成,循环于血液及脑脊液中,Aβ1-42 易聚集形成纤维状聚合体,并可导致广泛的神经炎症^[9]。tau 蛋白参与构成微管结构,是组成神经细胞骨架的成分,在维持微管的稳定性及在细胞器轴突稳

态和生物分子运输中起着重要作用^[10]。tau 蛋白的过度磷酸化形成神经元纤维缠结,导致正常轴突转运受损,引起突触丢失及神经元功能损伤,和 Aβ 一起驱动神经变性,Aβ 及 P-tau-181 与 T2DM 和 AD 都有关系。本研究结果也证明了高水平的 Aβ1-42 和 P-tau-181 为认知障碍的危险因素。与 NCI 组相比 MCI 组患者血清 Aβ1-42、P-tau-181 水平更高,其机制可能为:(1)高葡萄糖增加 APP 加工酶 β-内分泌酶 1(BACE1)的表达导致 Aβ 生成增多^[11],并可能在关键的异常磷酸化位点促进 tau 磷酸化,但本研究结果显示两组的 FPG、HbA1c 均无明显差异,推测可能受一些混杂因素影响,如没有考虑可能影响这些生化指标水平的药物治疗;(2)胰岛素的代谢通路受影响导致糖原合成激酶 3β(GSK-3β)高表达,促进了 tau 蛋白的异常磷酸化和 Aβ 的生成,之前也有研究表明,与无认知障碍的糖尿病患者相比,合并认知障碍糖尿病患者体内的 GSK-3β 水平上调^[12];(3)合并 MCI 的老年糖

尿病患者相比无认知障碍的糖尿病患者和健康人群具有更高水平的全身炎症性标志物^[13], 炎症因子的升高可能导致中枢神经系统星形胶质细胞活化, 活化的神经胶质细胞通过 BACE1 的表达增加和 A β 的吞噬作用降低而促进 A β 的积累^[14]; (4) 晚期糖基化终产物 (AGEs) 的累积, 最早提出将年龄相关的细胞功能和组织衰退与非酶糖基化产物联系起来的理论的是 MONNIER 和 CERAMI^[15]。实验数据表明糖尿病和衰老均促进了 AGEs 的积累, 后者会进一步促进 A β 的生成并参与 A β 相关的炎症过程^[16], 与本研究结果显示的 A β 1-42 水平与年龄呈正相关, MCI 组患者年龄更大的结果相符合; 尽管 AD 的病理学改变即老年斑及神经纤维缠结的形成是明确的, 但关于脑脊液或血浆中的 A β 1-42、P-tau-181 水平与 AD 的关系结论却不一致。一项纵向研究^[17]发现, 在 MCI 阶段, A β 1-42 最初稳定上升, 随后在临床 AD 发作之前下降, 而高磷酸化 tau 蛋白的变化与 MCI 的临床进展平行, 可能的解释为淀粉样物质在大脑中沉积形成老年斑块而致外周血中相应的指标下降。而在本研究中, MCI 组的 A β 1-42 和 P-tau-181 水平明显升高, 推测糖尿病认知功能障碍患者可能不存在 AD 的病理学特征, 大多数糖尿病认知功能障碍可能是由多种病理机制引起的, 与 AD 病理学无关的其他因素会调节 A β 1-42、P-tau-181 在外周血中的水平。1 项评估 2 365 名死者中糖尿病与 AD 神经病理改变关系的研究^[18]及 1 项来自巴西老年人的大型尸检研究^[19]中也均未发现 DM 存在与 AD 神经病理学一致的证据。

本研究结果还显示了 MCI 组较 NCI 组具有更低的 TG、TC 和 LDL-C 水平 ($P < 0.01$), 虽高胆固醇及三酰甘油血症在促进血管炎症及动脉粥样硬化等血管疾病中的作用已经被证实, 但有关血脂在认知功能障碍中的研究结果却不一致^[20]。既往研究表明中年期 TC 升高是 AD 发生的危险因素, 但是中年后的血清 TC 下降可能是晚期认知功能障碍的风险标志^[21]。本研究结果可能的解释是胆固醇是细胞膜的主要成分, 在许多神经元细胞中它构成髓鞘, 故胆固醇水平的降低及髓鞘的丢失会导致神经问题, 此外胆固醇还影响大脑突触的功能, 在神经递质的产生和分泌中起着至关重要的作用^[22], 现在已经认识到胆固醇代谢缺陷和神经退行性疾病之间的联系^[23]。

本研究存在的局限和不足之处为研究对象大部分为低教育水平的个体, MoCA 量表作为区分正常认知和 MCI 的工具, 有研究者提出建议的正常认知临界值为 26 分太高, 会增加假阳性测试结果, 在这些人群中可能需要一个综合性的评估来筛选认知障碍; 其次本次研究的样本量相对较小, 且为横断面研究缺乏长期的纵向研究来评估 A β 1-42、P-tau-181 与糖尿病认知变化的联系, 另外今后可以进一步从分子机制上进行研究, 如信号通路 GSK-3 β 等。

综上所述, 老年 T2DM 合并 MCI 患者 A β 1-42、P-tau-181 与认知功能损害关系密切, 通过检测其血浆水平并结合认知量表可早期评估老年 T2DM 患者的认知功能, 今后仍需要更多的研究以阐明其作为糖尿病轻度认知障碍潜在生物标志物的作用。

参考文献

- [1] ZHANG J, CHEN C, HUA S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 124: 41-47.
- [2] XUE M, XU W, OU Y N, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 17.
- [3] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 8-16.
- [4] PETERSEN R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *J Intern Med*, 2004, 256 (3): 183-194.
- [5] TSOI K K, CHAN J Y, HIRAI H W, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(9): 1450-1458.
- [6] HORTON D K, HYNAN L S, LACRITZ L H, et al. An abbreviated montreal cognitive assessment (MoCA) for dementia screening [J]. *Clin Neuropsychol*, 2015, 29(4): 413-425.
- [7] 乔洪文, 卢洁. 阿尔茨海默病的正电子发射计算机断层成像示踪剂的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(6): 663-665.
- [8] SALAS I H, De STROOPER T B. Diabetes and Alzheimer's Disease: a link not as Simple as it Seems [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(6): 1271-1278.
- [9] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6): 595-608.
- [10] STOKIN G B, LILLO C, FALZONE T L, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2005, 307(80): 1282-1288.
- [11] LEE H J, RYU J M, JUNG Y H, et al. High glucose upregulates BACE1-mediated A β production through ROS-dependent HIF-1 α and LXR α /ABCA1-regulated lipid raft reorgani-

- zation in SK-N-MC cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 346-367.
- [12] XU Z P, YANG S L, ZHAO S, et al. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2 diabetes patients: a multi-centre, retrospective, nested case-control study [J]. *EBio Med*, 2016, 5: 105-113.
- [13] HONSY S S, BAHAAELDIN A M, KHATERM S, et al. Role of inflammatory markers in elderly type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(3): 247-253.
- [14] SHADFAR S, HWANG C J, LIM M S, et al. Involvement of inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential of anti-inflammatory agents [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(12): 2106-2119.
- [15] MONNIER V M, CERAMI A. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins [J]. *Science*, 1981, 211(4481): 491-493.
- [16] CHATTERJEE S, MUDHER A. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: a critical assessment of the shared pathological traits [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 383-385.
- [17] CHEN T B, LAI Y H, KE T L, et al. Changes in plasma amyloid and tau in a longitudinal study of normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 48(3/4): 180-195.
- [18] ABNER E L, NELSON P T, KRYSZCIO R J, et al. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 882-889.
- [19] DOS SANTOS M N P, SUEMOTOC K, RODRIGUEZ R D, et al. Diabetes is not associated with Alzheimer's disease neuropathology [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60: 1035-1043.
- [20] LIU Y, ZHONG X, SHEN J, et al. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis study [J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146-154.
- [21] SOLOMONA, KAREHOLT I, NGANDUT, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study [J]. *Neurology*, 2007, 68(10): 751-756.
- [22] MCFARLANE O, KEDZIORA-KORNATOWSKA K. Cholesterol and dementia: a long and complicated relationship [J]. *Curr Aging Sci*, 2020, 13(1): 42-51.
- [23] PETROVA M, KASIMOV M R, ZEFIROV A L. Brain cholesterol metabolism and its defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction [J]. *Acta Naturae*, 2016, 8(1): 58-73.

(收稿日期: 2021-03-12 修回日期: 2021-09-10)

(上接第 4192 页)

- to-head comparison of American College of Radiology thyroid imaging and reporting data system and American Thyroid Association ultrasound risk stratification systems [J]. *Oncologist*, 2020, 25(5): 398-403.
- [12] LI W, WANG Y, WEN J, et al. Diagnostic performance of American College of Radiology TI-RADS: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Roentgenol*, 2021, 216(1): 38-47.
- [13] GAO L, XI X, JIANG Y, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK-TI-RADS) and 2015 ATA guidelines in the diagnostic efficiency of thyroid nodules [J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 90-96.
- [14] LAURIA P A, MADDALONI E, BRIGANTI S I, et al. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(6): 595-603.
- [15] WANG D, DU L Y, SUN J W, et al. Evaluation of thyroid nodules with coexistent Hashimoto's thyroiditis according to various ultrasound-based risk stratification systems A retrospective research [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 131: 109059.
- [16] SHIN J H, BAEK J H, CHUNG J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of thyroid radiology consensus statement and recommendations [J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(3): 370-395.

(收稿日期: 2021-03-11 修回日期: 2021-09-15)