

2型糖尿病对主观认知下降患者认知功能及海马结构的影响*

王雅君¹ 徐姝蕊¹ 罗佳¹ 蔡桂燕¹ 陈瑞琳¹ 刘娇^{1,2,3,4,5,6}

摘要

目的:探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)疾病状态对主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)患者认知功能的影响,并基于海马结构特征探讨可能机制。

方法:招募福建省福州市社区内自愿参加且符合要求的SCD受试者,按照T2DM疾病状态分为合并T2DM的SCD患者和不伴T2DM的SCD患者。比较不同糖尿病疾病状态对SCD患者认知功能表现评分、海马体积、海马亚区体积及旁海马表面积的影响,并将具有显著差异的认知功能表现评分与海马体积、海马亚区体积及旁海马表面积进行相关性分析。

结果:与不伴T2DM的SCD患者相比,合并T2DM的SCD患者的Stroop促进效应(SFE)反应时更长、SFE正确数更少,Go/No go错误数更多,分散性注意力视觉反应时更长,差异有显著性意义($P < 0.05$)。磁共振数据分析发现合并T2DM的SCD患者的左侧海马亚区海马伞的体积和旁海马表面积较不伴T2DM的SCD患者显著减小。相关性分析结果显示SCD患者旁海马表面积与SFE正确数显著正相关($P < 0.001$)。

结论:T2DM疾病状态加重SCD患者Stroop促进效应、执行抑制控制功能和视觉分散性注意力认知加工领域认知功能损害,且可能与海马系统部分脑区灰质结构萎缩有关。

关键词 主观认知下降;糖尿病;海马;海马亚区;执行功能;注意力

中图分类号:R587.1,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2024)-04-0505-10

Effects of type 2 diabetes on cognitive function and hippocampus structure in patients with subjective cognitive decline/WANG Yajun, XU Shurui, LUO Jia, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2024, 39(4): 505–514

Abstract

Objective: To investigate the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) disease status on cognitive function in patients with subjective cognitive decline (SCD), and to explore possible mechanisms based on the structural features of the hippocampus.

Method: According to their T2DM disease status, voluntary and eligible SCD subjects in the community of Fuzhou city, Fujian province were recruited and divided into SCD patients with T2DM and SCD patients without T2DM. The effects of different T2DM disease status on cognitive performance scores, hippocampal volume, hippocampal subregion volume and parahippocampal surface area in patients with SCD were compared, and the correlation analysis was performed between the significantly different cognitive performance scores and the hippocampal volume, hippocampal subregion volume and parahippocampal surface area.

Result: Compared with SCD patients without T2DM, SCD patients with T2DM had a longer Stroop facilitation

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.008

*基金项目:国家自然科学基金项目(81904270);福建省自然科学基金科研项目(2019J01362);福建省卫健委项目(2021LC010025);福建省教育厅高校杰出青年科研人才培养计划项目(闽教科[2018]47号)

1 福建中医药大学康复医学院,福建省福州市,350122; 2 首都医科大学中医药学院; 3 福建省康复技术重点实验室; 4 福建中医药大学康复产业研究院; 5 中医骨伤及运动康复教育部重点实验室; 6 通讯作者

第一作者简介:王雅君,女,硕士研究生;收稿日期:2022-10-21

effect(SFE) response time, fewer SFE correct numbers, more Go/No go errors, and distracted visual response time was longer. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Analysis of MRI data showed that the volume and parahippocampal surface area of the left hippocampal subregion of SCD patients with T2DM were significantly lower than those of SCD patients without T2DM. The results of correlation analysis showed that the parahippocampal surface area of SCD patients was significantly positively correlated with the correct number of SFE ($P<0.001$).

Conclusion: T2DM aggravates cognitive impairment in Stroop facilitation effect, executive inhibitory control function, and cognitive processing domains of visual distraction in SCD patients, and may be related to the atrophy of gray matter structure in some brain regions of the hippocampus.

Author's address College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian, 350122

Key word subjective cognitive decline; type 2 diabetes; hippocampus; hippocampal subfields; executive function; attention

主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)是指患者自身感觉认知水平较前下降,但是客观检查没有达到轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)或阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的程度^[1-2]。研究发现,与同年龄的健康受试者相比,SCD患者存在注意力、执行功能等多个领域认知表现下降^[3],且SCD患者认知功能的下降具有特征性的影像学表现,其中内侧颞叶(包括海马和海马旁回)是SCD最先萎缩的大脑区域^[4]。海马作为认知功能障碍的特征性脑区,被认为是AD病理过程中最先受影响的区域之一^[5-7],越来越多的证据表明,SCD患者存在海马及其相关区域如海马旁回结构的改变(如体积变小,厚度变薄)^[8]。有研究显示,与健康对照组相比,SCD患者的左侧海马尾部、左侧前下托、左侧分子层、左侧齿状回颗粒细胞层和分子层(GC-ML-DG)和左侧CA4、右侧前下托和右侧海马伞体积变小^[9]。

T2DM(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是老年人最常见的慢性疾病之一,其患病率逐年增加,预测在2045年将上升至12.2%,约7.832亿人^[10]。研究已证实,T2DM是AD的独立危险因素^[11],会加速老年人的脑萎缩和认知功能障碍,增加未来罹患痴呆的风险^[12-13]。Qin等^[14]研究发现,与正常人相比,T2DM患者在执行功能和注意力方面表现更差。此外,影像学研究也发现,T2DM患者与不患T2DM的健康人相比同样也伴随着内侧颞叶的萎缩^[15],出现更为明显的海马、海马旁回萎缩^[16-17]。Roy等^[16]研究发现与健康对照组相比,T2DM患者的右侧海马旁

回灰质体积减小,且与蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)得分呈正相关。

由此可见,SCD和T2DM都存在注意力和执行功能的损伤,并伴随着内侧颞叶的萎缩。研究也发现,在患有T2DM同时伴随有认知功能损害的患者中出现了海马体积减小^[18],海马的微血管特性发生改变^[19];另有研究表明,T2DM受试者表现出认知功能障碍,较差的执行功能主要与颞叶(颞中回、海马旁回和颞钩回)、小脑区域的灰质密度减少相关^[20]。然而,对于SCD患者,T2DM疾病状态(是否合并T2DM)对其认知功能的影响及影响的领域尚不清楚。此外,T2DM对SCD患者认知功能的影响是否与内侧颞叶结构的改变有关需要进一步研究。本研究旨在探讨T2DM疾病状态对SCD患者认知功能及内侧颞叶结构(海马旁回、海马及海马亚区)特征的影响及其相关性,以期阐明合并T2DM的SCD患者发生注意力和执行功能下降的可能机制,为其早期诊治提供借鉴和参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究于2020年7—12月通过分发宣传海报、宣传册、微信等方式在福建省福州市社区卫生服务中心招募并严格按照纳入、排除标准筛选60岁以上的潜在老年受试者,最终得到符合纳排标准且自愿参加磁共振扫描和量表评估的SCD患者81例。本研究将合格受试者根据有无合并T2DM分为两组:

合并 T2DM 的 SCD 患者 (subjective cognitive decline with type 2 diabetes, 以下简称为有 T2DM 组) 和不伴 T2DM 的 SCD 患者 (subjective cognitive decline without type 2 diabetes, 以下简称为无 T2DM 组)。受试者 T2DM 状态根据患者自我报告是否具有 T2DM 病史, 此外, 记录患者糖尿病服用药物及血糖控制情况。本研究经福建中医药大学附属康复医院伦理委员会审核批准 (2020KY-011-01)。

纳入标准: ①符合 SCD 的诊断标准; ②年龄在 60—75 岁; ③右利手; ④知情同意, 自愿参加。

排除标准: ①血压无法控制的高血压患者 (服药后收缩压大于 160mmHg 或舒张压大于 100mmHg); ②血糖控制不佳的患者 (参考 T2DM 防治指南 (2017 年版) 中老年糖尿病患者糖化血红蛋白控制标准: 糖化血红蛋白 > 8.5% 为血糖控制不佳), 或患有严重糖尿病并发症 (糖尿病肾病 4—5 期、重度及重度以上糖尿病性视网膜病变、糖尿病足等)^[21]; ③有酒精滥用史 (参考美国精神病学协会的手册, 症状标准为反复过度使用酒精对躯体或/和精神健康造成损害, 并导致各种不良社会后果, 如不能完成重要的工作或学业、不能履行家庭职能、酒驾或醉驾、犯罪、婚姻危机等; 病程标准为 1 年中由于饮酒导致上述后果至少 1 项达 2 次及以上)^[22]、药物滥用史 (没有医生指导而自我用药, 且超出了医疗范围和剂量标准)^[23]; ④严重的抑郁、焦虑 (汉密尔顿抑郁量表评分 (Hamilton depression scale, HAMD) > 24 分或者汉密尔顿焦虑量表评分 (Hamilton anxiety scale, HAM-A) > 29 分); ⑤其他原因引起的认知功能下降者 (通过受试者的病史、病历筛查确认受试者是否存在其他原因引起的认知功能下降, 且通过后续磁共振扫描 (T2 像) 检查受试者是否存在脑部变性或者占位性病变); ⑥文化程度过低不能配合测试者 (受试者为文盲无法配合测试者); ⑦具有 MRI 检查禁忌证 (如安装心脏起搏器、心脏支架、固定式假牙、金属植入物、幽闭恐惧症等), 或服用阿片类、苯二氮䓬类等影响脑成像药物。

SCD 诊断标准参照 Jessen 2014 年^[24] 及中国 AD 临床前期联盟提出的 SCD 诊断标准^[25]: ①记忆下降是最突出的主诉; ②发病时间 < 5 年; ③发病年龄 ≥ 60 岁; ④担忧认知减退相关问题; ⑤自我感受记忆

力比同龄其他人差; ⑥无 MCI 的客观临床损害, MoCA 总分 ≥ 26 分 (若受教育年限 ≤ 12 年, 则在得分基础上加 1 分)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料: 一般资料通过问卷的形式由经过培训的专业人员评估, 包括年龄、性别、BMI、受教育年限、既往病史 (T2DM、高血压病、高脂血症、心血管疾病)。

1.2.2 整体认知功能评估: 采用 MoCA 进行整体认知功能评估, 该量表包括视空间与执行功能、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆、定向力。总分 30 分, 得分越高, 整体认知功能越好。

1.2.3 执行功能评估: 本研究采用计算机化的反应不反应 (Go/No go) 实验范式和 Stroop 效应评估受试者的执行功能, Go/No go 和 Stroop 效应均能评估受试者的执行抑制功能。Stroop 效应是认知控制加工的经典范式, 可以量化评定认知功能缺损程度^[26—28]。Stroop 任务由 Stroop 博士 1935 年在 Journal of Experimental Psychology 杂志中提出, 是认知心理学中著名的实验之一^[27]。Stroop 任务已经广泛应用于脑损伤、痴呆和其他神经退行性疾病、注意力缺陷多动症及各种精神障碍 (如精神分裂症、成瘾和抑郁症) 认知功能的评估^[29]。有研究探讨 Stroop 测验及其变式在识别主观认知功能下降中的作用, 发现 Stroop 测验能有效识别主观认知功能下降^[26]。与 Go/No go 任务不同, Stroop 干扰效应通过受试者对字义和颜色加工的冲突来反映受试者的执行抑制功能, 认知负荷较大, 任务更为复杂, 本研究采用这两个任务来反映不同认知负荷对受试者执行抑制功能的影响。此外, 本研究同时评估 T2DM 疾病状态对 SCD 患者 Stroop 促进效应的影响。

反应/不反应 (Go/No go) 实验范式。在计算机屏幕上无规律地连续出现十字形符号 (“+” 或者 “x”), 且每次出现其中一个符号, 只有当符号 “x” 出现时, 尽可能快按键; 出现符号 “+” 时, 不做反应。

Stroop 效应评估: 参考之前的研究^[30], 通过 Stroop 色词测验 (Stroop color-word test, SCWT) 评估受试者的促进和干扰效应。SCWT 分为 3 步: ①快速而准确地读出由红、黄、蓝、绿 4 种不同颜色分布的圆点的颜色 (卡片 A); ②快速而准确地读出 4

种由红、黄、蓝、绿不同颜色印刷的汉字的颜色(卡片B);③快速而准确地读出24个字体颜色与文字意义不一样的汉字的颜色(卡片C)。记录每张卡片耗时和正确数(计时精确到0.01s)。反映Stroop色词测验促进效应(Stroop facilitation effect, SFE)的指标包括:SFE(B-A)耗时=卡片B耗时-卡片A耗时;SFE(B-A)正确数=卡片B正确数-卡片A正确数,SFE反应时越长或正确数越小,表明Stroop促进效应越差。反映Stroop色词测验干扰效应(Stroop interference effect, SIE)的指标包括:SIE(C-A)耗时=卡片C耗时-卡片A耗时;SIE(C-A)正确数=卡片C正确数-卡片A正确数,SIE反应时越长或正确数越小,表明干扰抑制效能越低,执行功能越差^[31-32]。

1.2.4 分散性注意力评估:采用PSYTEST公司的test of attentional performance (TAP) 2.3 注意力测试系统对受试者进行分散性注意力评定。此任务为视觉和听觉双重任务,同时给受试者呈现视觉和听觉刺激任务。在视觉刺激任务中,屏幕中央会出现一个点平面图,在这些点上,会同时出现不固定数量的十字符号“×”,每当其中4个符号“×”形成一个正方形时,尽可能快速地按键。在听觉刺激任务中会依次听到一个高音调和低音调。当听到同样的音调连续出现两次(连续两个高音调或者连续两个低音调),尽可能快速地按键。受试者需将注意力同时放在视觉和听觉中。在视觉刺激任务中排除听觉刺激的干扰,在听觉刺激任务中排除视觉刺激的干扰。

1.2.5 MRI数据采集与数据处理:MRI数据采集使用西门子Prisma3.0T磁共振成像仪及西门子64通道头颈联合线圈在福建中医药大学附属康复医院进行(中国,福建,福州)。采集受试者T1结构像影像。T1像扫描参数为:重复时间(repetition time TR)=2300ms,回波时间(echo time TE)=2.94ms,翻转角(flip angle)=15°,层厚(slice thickness)=1.0mm,视野(field of view, FOV)=250mm × 250mm,层数(number of slices)=160。同时采集受试者T2加权图像判断受试者是否具有脑出血、脑部肿瘤等占位性病变。

T1数据使用MRI Convert 2.0软件将DICOM格式转换为NIFTI格式后,应用MRIcron对转换后的数据进行图像质量检查,确认受试者脑部磁共振

的图像是否完整或存在伪影,扫描图像的层数是否有缺失。海马、海马亚区体积及旁海马灰质表面积计算和分割采用Freesurfer 7.1.0软件(<https://www.freesurfer.net/>)。

根据Freesurfer软件内置算法采用“recon-all”命令自动完成预处理步骤,包括头动校正、不同信号强度的标准化处理、非线性配准、去除头颈等不重要部位、皮质分割等,然后将其配准到标准脑空间。根据Desikan-Killiany atlas模板^[33]分割出脑区,最后计算旁海马的表面积、总白质表面积和估计颅内总体积(estimated total intracranial volume, eTIV)。并采用T1像进行海马亚区分割,将海马亚区分割为19个区域,再将细分的19个区域合并为海马尾、海马下托、CA1、海马裂、前下托、旁下托、分子层、GC-ML-DG、CA3、CA4、海马伞、海马杏仁核过渡区(HATA)共12个海马亚区^[34]。所有受试者的结果按照左右脑分别整理。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件进行统计分析。统计检验均采用双侧检验,当 $P < 0.05$ 时认为差异具有显著性意义。

1.3.1 一般资料和行为学分析:计量资料若符合正态分布,用均值±标准差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;若不符合正态分布,则用M(P25—P75)来表示,组间采用Mann-Whitney U 秩和检验进行分析。计数资料采用例数 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。

1.3.2 磁共振的数据分析:将Freesurfer 7.1.0软件自动化分割后生成的海马、海马亚区、旁海马结果提取出来进行统计分析。在计算海马总体积、海马亚区体积组间差异时,将eTIV作为控制变量;在计算旁海马表面积时,将总白质表面积作为控制变量。采用一般线性模型比较两组海马总体积、旁海马表面积和海马亚区体积的差异。将上述分析时存在组间差异的脑区和行为学指标进行偏相关分析,以eTIV、总白质表面积为协变量,探索T2DM疾病状态对SCD患者认知功能影响与海马结构的相关性。

2 结果

2.1 SCD患者根据是否患有T2DM分组的一般人口学资料对比

两组受试者在年龄、性别、BMI、受教育年限、高血压病、高脂血症、心血管疾病、MoCA得分、HAMD得分、HAMA得分、eTIV以及总白质表面积上差异均无显著性意义($P>0.05$)。见表1。本研究中所有合并T2DM的受试者血糖控制良好。

2.2 SCD患者根据是否患有T2DM分组的Go/No go任务对比

结果显示两组Go/No go的反应时、正确数差异无显著性意义($P>0.05$);Go/No go的错误数差异具有显著性意义($t=-2.038, P=0.042$),与无T2DM组相比,有T2DM组的Go/No go错误数更多,执行抑制控制功能更差。见表2。

2.3 SCD患者根据是否患有T2DM分组的TAP-分散性注意力测试对比

结果显示两组TAP-分散性注意力的听觉反应时、听觉正确数、视觉正确数均无显著性差异($P>0.05$);TAP-分散性注意力的视觉反应时差异具有显

著性意义($t=-2.142, P=0.038$),与无T2DM组相比,有T2DM组的分散性注意力视觉反应时更长,表明分散性注意力更差。见表3。

2.4 SCD患者根据是否患有T2DM分组的SCWT测试对比

结果显示,有T2DM组的SFE反应时更长($t=-2.059, P=0.040$)、SFE正确数更低($t=-2.178, P=0.029$),差异具有显著性意义,表明与无T2DM组相比,合并T2DM的SCD患者的Stroop促进效应更差。两组SIE反应时、正确数差异均无显著性意义,表明两组患者的Stroop干扰效应无明显差异($P>0.05$)。见表4。

2.5 SCD患者根据是否患有T2DM分组的海马总体积、旁海马表面积对比

一般线性模型分析结果显示,在控制总白质面积后,两组的旁海马表面积差异具有显著性意义($F=4.203, P=0.044$),有T2DM组的旁海马表面积显

表1 SCD患者有无T2DM分组的一般人口学资料对比

	无T2DM组 (n=54)	有T2DM组 (n=27)	Z值/t值/ χ^2 值	P值
年龄(岁) ^①	65.00(61.75—69.25)	67.00(63.00—70.00)	-1.145	0.252
性别[n(%)] ^②			0.025	0.875
男	25(46.3)	13(48.1)		
女	29(53.7)	14(51.9)		
BMI	22.62±2.21	23.31±2.37	-1.298	0.198
受教育年限(年) ^①	13.00(11.00—15.00)	12.00(11.00—16.00)	-0.146	0.884
高血压[n(%)] ^②	17(31.5)	13(48.1)	2.144	0.143
高血脂[n(%)] ^②	3(5.6)	3(11.1)	-	0.395
心血管疾病[n(%)] ^②	1(1.9)	2(7.4)	-	0.256
MOCA得分 ^①	27.00(27.00—28.00)	27.00(26.00—28.00)	-0.534	0.593
HAMD得分 ^①	2.00(1.00—4.00)	2.00(2.00—4.00)	-0.274	0.784
HAMA得分 ^①	3.00(1.00—4.00)	3.00(2.00—4.00)	-1.470	0.142
估计颅内总体积(eTIV, mm ³) ^①	1381428.46(1280273.11—1527768.74)	1320075.43(1192331.15—1457144.51)	-1.954	0.051
总白质表面积(mm ²) ^①	160391.90(151412.20—167583.05)	154026.80(144449.80—164310.80)	-1.032	0.302

注:①不符合正态分布,采用Mann-Whitney U秩和检验,统计描述采用M(P25—P75);②计数资料采用 χ^2 检验,统计描述n(%)

表2 SCD患者有无T2DM分组的Go/No go对比

	无T2DM组(n=54)	有T2DM组(n=27)	Z值/t值	P值
Go/No go反应时(s) ^①	420.00(387.25—468.50)	437.50(385.00—469.00)	-0.226	0.821
Go/No go正确数(个) ^①	20.00(18.00—20.00)	19.00(15.75—20.00)	-1.529	0.126
Go/No go错误数(个) ^①	3.00(1.00—6.00)	5.00(3.00—5.50)	-2.038	0.042

注:①不符合正态分布,采用Mann-Whitney U秩和检验,统计描述采用M(P25—P75)

表3 SCD患者有无T2DM分组的TAP-分散性注意力对比

	无T2DM组(n=54)	有T2DM组(n=27)	Z值/t值	P值
听觉反应时(s) ^①	712.50(633.25—833.00)	700.00(640.50—841.00)	-0.098	0.922
听觉正确数(个) ^①	15.00(13.00—16.00)	14.50(11.00—16.00)	-0.343	0.732
视觉反应时(s)	976.21±163.04	1072.77±198.89	-2.142	0.038
视觉正确数(个) ^①	15.00(13.00—17.00)	15.00(12.75—16.00)	-0.570	0.568

注:①不符合正态分布,采用Mann-Whitney U秩和检验,统计描述采用M(P25—P75)

著低于无T2DM组。而两组的海马总体积差异无显著性意义($P>0.05$)。见表5。

2.6 SCD患者根据是否患有T2DM分组的海马亚区体积对比

一般线性模型分析结果显示,在控制eTIV后,两组的左侧海马伞体积差异具有显著性意义($F=5.190, P=0.025$),有T2DM组的左侧海马伞体积显著低于无T2DM组。两组的其余海马亚区体积差异无显著性意义($P>0.05$)。见表6。

2.7 Go/No go、分散性注意力、SCWT行为学与脑区结构的相关性

偏相关分析结果显示,在控制总白质表面积后,无T2DM组的旁海马表面积与SFE正确数呈显著正相关($r=0.753, P<0.001$)。见表7和图1。而左侧海马伞体积与认知功能的相关性无显著性意义($P>0.05$)。见表7。此外,在有T2DM组中左侧海马伞体积、旁海马表面积与认知功能相关性无显著性意义($P>0.05$)。见表8。

表4 SCD患者有无T2DM分组的SCWT对比

	无T2DM组(n=54)	有T2DM组(n=27)	Z值/ r 值	P 值
SFE反应时(s) ^①	3.69(0.60—6.37)	5.44(2.66—11.31)	-2.059	0.040
SFE正确数(个) ^①	0.00(0.00—0.00)	0.00(-1.00—0.00)	-2.178	0.029
SIE反应时(s)	18.82±9.80	22.59±10.22	-1.586	0.119
SIE正确数(个) ^①	-1.00(-3.00—0.00)	-1.00(-2.00—0.00)	-0.283	0.777

注:①不符合正态分布,采用Mann-Whitney U秩和检验,统计描述采用M(P25—P75);SFE: Stroop facilitation effect, SIE: Stroop interference effect

表5 SCD患者有无T2DM分组的海马总体积、旁海马表面积对比

	无T2DM组(n=54)	有T2DM组(n=27)	F 值	P 值
海马总体积(mm ³)	6495.58±156.15	6353.56±222.51	0.268	0.606
旁海马表面积(mm ²)	1358.85±59.95	1145.96±84.78	4.203	0.044

注:采用一般线性模型,计算海马总体积时协变量为eTIV,计算旁海马表面积时协变量为总白质表面积

表6 SCD患者有无T2DM分组的海马亚区体积对比(mm³)

	无T2DM组 ($\bar{x}\pm s, n=54$)	有T2DM组 ($\bar{x}\pm s, n=27$)	F 值	P 值
左侧海马				
海马尾	543.96±15.57	531.53±22.19	0.206	0.651
海马下托	424.69±10.65	407.17±15.18	0.875	0.352
CA1	592.89±15.16	571.68±21.61	0.633	0.429
海马裂	292.55±7.67	288.03±10.92	0.112	0.739
前下托	145.96±4.85	153.84±6.91	0.852	0.359
旁下托	64.41±2.87	64.46±4.08	0.000	0.992
分子层	520.71±12.95	500.81±18.46	0.764	0.385
GC-ML-DG	267.60±6.98	253.61±9.95	1.297	0.258
CA3	195.97±5.42	185.76±7.72	1.149	0.287
CA4	232.87±5.89	223.04±8.39	0.903	0.345
海马伞	70.21±2.46	60.36±3.51	5.190	0.025
HATA	47.52±1.45	47.43±2.06	0.001	0.974
右侧海马				
海马尾	543.14±17.95	544.74±25.58	0.003	0.960
海马下托	419.92±12.98	414.91±18.50	0.048	0.827
CA1	608.97±17.80	605.44±25.37	0.013	0.911
海马裂	271.64±8.96	270.55±12.77	0.005	0.945
前下托	156.64±6.16	167.41±8.77	0.991	0.323
旁下托	56.26±2.46	54.67±3.50	0.137	0.713
分子层	526.03±15.21	521.36±21.67	0.031	0.862
GC-ML-DG	268.22±7.79	265.74±11.10	0.033	0.857
CA3	203.82±6.23	203.51±8.88	0.001	0.978
CA4	234.37±6.69	233.58±9.53	0.004	0.947
海马伞	62.63±3.21	56.53±4.58	1.165	0.284
HATA	47.21±1.61	48.64±2.29	0.256	0.615

注:采用一般线性模型,协变量为eTIV;GC-ML-DG:齿状回颗粒细胞层和分子层,granule cell and molecular layer of the dentate gyrus; HATA:海马杏仁核过渡区,hippocampus amygdala transition area。

表7 无T2DM组左侧海马伞体积、旁海马表面积与认知功能的相关性分析

	左侧海马伞		旁海马表面积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Go/No go错误数(个)	-0.162	0.241	-0.124	0.370
TAP-分散性注意力	0.044	0.755	-0.081	0.566
视觉反应时(s)				
SFE反应时(s)	-0.161	0.244	-0.138	0.321
SFE正确数(个)	0.002	0.988	0.753	<0.001

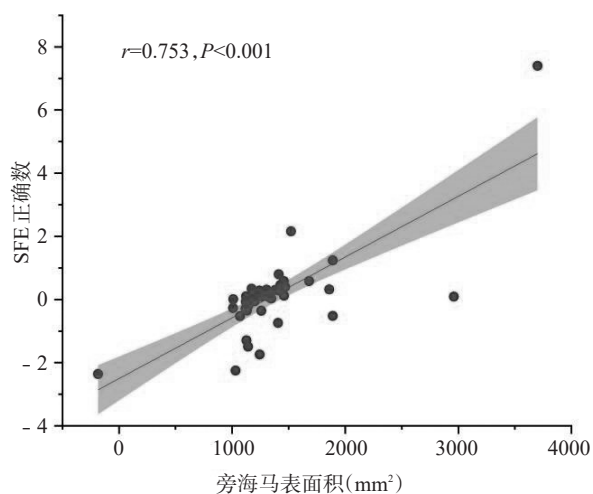
注:左侧海马伞与认知功能的偏相关分析:协变量为eTIV;旁海马表面积与认知功能的偏相关分析:协变量为总白质表面积

表8 有T2DM组左侧海马伞体积、旁海马表面积与认知功能的相关性分析

	左侧海马伞		旁海马表面积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Go/No go错误数(个)	0.257	0.204	0.167	0.416
TAP-分散性注意力	0.017	0.933	0.136	0.506
视觉反应时(s)				
SFE反应时(s)	0.212	0.289	0.137	0.494
SFE正确数(个)	0.060	0.772	-0.231	0.256

注:左侧海马伞与认知功能的偏相关分析:协变量为eTIV;旁海马表面积与认知功能的偏相关分析:协变量为总白质表面积

图1 无T2DM组旁海马表面积与SFE正确数偏相关图



3 讨论

本研究探讨T2DM疾病状态对SCD患者认知功能及海马结构特征的影响。我们研究发现,与不伴T2DM的SCD患者相比,合并T2DM的SCD患者反应/不反应(Go/No go)错误数增多、TAP分散性注意力视觉反应时显著延长,SCWT卡片测试SFE反应时延长、正确数减少。影像学分析发现,合并T2DM的SCD患者旁海马表面积和海马亚区左侧海马伞灰质体积显著减小;此外,无T2DM组的旁海马表面积与SFE正确数呈显著正相关。我们研究表明对于SCD患者,合并T2DM可能更容易发生执行抑制控制功能、分散性注意力和Stroop促进效应损伤;旁海马表面积减小可能在T2DM影响SCD患者Stroop促进效应中扮演重要角色。

反应/不反应(Go/No go)任务是测量执行功能中反应抑制控制功能的常用范式。所谓“反应”是指对任务指定的刺激进行按键反应。所谓“不反应”是对指定的另一种刺激不反应。当任务要求“不反应”而被试却进行按键反应时,称为“虚警”。这种虚警错误率反映了反应抑制功能的高低。研究表明,糖尿病加重抑制控制表现下降,T2DM患者在总体认知功能正常阶段即出现执行功能的损伤,且抑制功能是主要累及的子成分之一^[35]。糖尿病患者认知评分下降的速度大于糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)正常的非糖尿病患者,与正常组

相比,糖尿病相关的多变量调整后的执行功能降低了0.022标准差/年^[36]。抑制控制是受试者主动抑制自动化加工而进行控制加工的能力。先前研究已经证实,对于健康老年个体,执行功能损伤可能先于其他认知功能维度^[37-38]。而研究发现,对于具有认知抱怨的老年人,其HbA1c水平与执行功能表现显著相关,具有高HbA1c的认知抱怨老年人其执行功能表现较差,这与本研究结果一致^[39]。我们研究表明,T2DM可能是加重SCD患者执行功能减退的重要因素。此外,本研究中SCWT卡片测试中的SIE也是反映执行抑制控制功能的经典范式,我们发现,合并T2DM的SCD患者SIE反应时延长,但是与不伴T2DM的SCD患者相比,差异无显著性意义。我们推测,这可能是与Go/No go测试相比,SCWT卡片测试中SIE任务较为复杂,且本研究样本量较少的原因,未来须进一步研究验证。

我们发现,合并T2DM的SCD患者Stroop色词测验的SFE促进效应减弱。在Stroop色词测验中,受试者对字体颜色和字体意义的加工路径不同,对字义的加工属于自动化加工,而对颜色的加工属于控制化加工,当字义与颜色相同时,字义的加工有助于颜色的加工。因此,在正常情况下,受试者在字义和颜色相同的测试(卡片B)中优于单独的颜色测试(卡片A)^[40-41]。本研究中,合并T2DM的SCD患者SFE反应时延长,正确数降低,表明T2DM可能在一定程度上损害了SCD受试者的自动化加工的Stroop促进效应。而且我们研究发现,SCD患者促进效应减弱与海马旁回的表面积减小显著正相关。海马旁回位于大脑内侧颞叶,作为海马的主要皮质输入,在认知加工中扮演重要角色。来自新皮质的投射在海马旁回聚集,海马旁回的纤维投射到海马齿状回,参与海马认知功能的加工。T2DM疾病发展中伴随着海马旁回结构的改变。功能胰岛素抵抗是T2DM的病理特征之一,早期表现为高胰岛素血症^[42]。有研究进行为期4年的纵向追踪发现,无症状胰岛素抵抗患者海马旁回灰质体积进行性减少,且与其认知障碍的发生显著相关^[43]。我们研究表明,海马旁回可能参与了合并T2DM的SCD患者Stroop促进效应认知功能损伤。

此外,本研究还发现,与不伴T2DM的SCD患

者相比,合并T2DM的SCD患者分散性注意力视觉反应时显著延长,表明T2DM可能加重了SCD患者视觉分散性注意力损伤。作为认知加工的初始阶段,注意力是其他认知功能产生和执行的基础。研究表明,高血糖状态是导致注意力损伤的重要危险因素^[44]。Lei等^[45]研究发现,与性别、年龄和教育程度匹配的健康受试者相比,T2DM患者TMT-A测验(对视觉搜索和注意力表现高度敏感)^[46]反应时显著延长,表明其注意力表现显著下降。与其他感觉通道相比,高血糖和糖尿病状态更容易引起视力损伤,糖尿病患者体内过高的血糖导致视网膜微血管瘤甚至出血,进而影响视觉^[47]。这可能是在本研究合并T2DM的SCD患者分散性注意力下降主要集中在视觉,而听觉通道注意力下降尚不显著的原因。

本研究发现与不伴T2DM的SCD患者相比,合并T2DM的SCD患者左侧海马伞体积减小,而两组其他海马亚区体积差异无显著性意义。我们推测这可能与本研究按照Freesurfer头-体-尾(head-body-tail, HBT)分类规则将海马划分为头部、体部、尾部三个亚区,再沿每个部分横轴不同分割的子亚区中,海马伞是唯一白质纤维结构有关。基底前脑到海马和皮质的胆碱能投射系统与认知功能密切相关。海马伞是中隔胆碱能神经元到达海马的主要神经纤维,是保持胆碱能神经在内的脑神经通路通畅和中枢胆碱能功能正常,最终维持认知功能的重要海马亚区结构。此外,海马伞还是海马联系丘脑的重要结构,海马伞借伞带附着于丘脑表面丘脑枕的外缘。研究发现,下丘脑促进海马神经发生调控学习记忆和焦虑^[48],海马与丘脑的结构和功能连接异常是认知功能障碍如阿尔茨海默病及遗忘性轻度认知功能损害的重要病理特征^[49]。有研究探讨了伴有认知障碍的T2DM患者海马亚区的萎缩模式,结果发现与无T2DM的认知障碍患者相比,T2DM认知障碍患者的海马下托、海马伞、CA1、分子层体积减小,且左侧海马伞/海马下托的体积与执行功能呈负相关(SCWT反应时)^[50]。在本研究中,我们发现,与不伴T2DM的SCD患者相比,合并T2DM的SCD患者左侧海马伞体积减小,虽然左侧海马体与SFE反应时的相关性无显著意义,但其趋势也与上述研究相同。尽管我们并未发现其他海马亚区的体积改变,

这可能是由于我们的研究对象是SCD,而非认知障碍更严重的人群,这提示T2DM对于SCD海马亚区的影响可能首先是海马伞,在其认知进展的过程中可能会蔓延到海马下托、CA1、分子层等海马亚区。

其次,基于对两组人群临床特征比较,我们发现合并T2DM的SCD患者的认知功能降低可能与脑血管危险因素发生率较高有关,本研究基线资料两组患者高血压和心血管疾病发生率差异虽不具有显著性差异($P=0.143$, $P=0.256$),然而也并非完全一致。有研究发现,脑血管危险因素也与认知障碍相关,这些脑血管因素的相互作用可能会对认知功能和灰质形态产生不利影响^[51]。Tchisakova等^[52]证实,与年龄匹配的高血压对照组相比,同时患有T2DM和高血压的受试者脑血管反应性受损,皮质变薄。Guan等^[53]发现,相对于健康受试者,同时患有T2DM和高血压的受试者海马总体积减小、执行功能和整体认知评分有降低的趋势。本研究结果发现伴随T2DM的SCD患者海马伞体积和旁海马表面积的减小,我们检索文献尚未发现脑血管危险因素对其(海马伞和海马旁回)影响的研究。未来的研究中,可进一步纳入仅伴有T2DM而无高血压和心血管疾病的患者作为对照,以进一步探索T2DM对SCD患者的影响。

本研究采用横断面设计观察SCD患者T2DM疾病状态对其认知功能的影响,并通过海马结构影像学探讨其可能的机制。我们发现T2DM因素加重SCD患者认知损伤的领域主要在执行功能的抑制控制子成分、视觉分散性注意力和Stroop促进效应。海马旁回表面积下降和海马伞体积减小可能是T2DM合并SCD患者认知功能下降尤其是Stroop促进效应减弱的可能机制。然而,本研究尚存在一定的局限性:①本研究观察SCD患者中,T2DM疾病状态对其认知功能的可能影响及相关机制,未来研究可进一步纳入健康人群作为对照,以观察疾病(SCD和健康受试者)和糖尿病状态(有无合并糖尿病)的交互效应;②本研究纳入样本量较小,可能会影响结果的稳定性,未来研究需进一步扩大样本量;③本研究采用横断面研究,无法回答SCD患者T2DM疾病状态对其认知功能影响及海马和海马旁回结构改变之间的因果关系,未来研究应设计

多个时间点的纵向随访追踪;④由于血糖控制不佳的T2DM患者通常病情相对复杂,对认知和海马及亚区影响因素相对较多。故本研究将血糖管理良好的患者作为研究对象,初步探讨T2DM疾病状态对SCD患者认知功能的影响及其可能机制。在未来研究中,可以纳入T2DM血糖控制不佳的患者,并将血糖控制情况作为研究的着眼点,以期更为深入的探讨T2DM疾病状态对SCD患者认知功能的影响及可能机制。

参考文献

- [1] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline[J]. *Lancet Neurol*, 2020,19(3): 271—278.
- [2] 孙宇, 王晓妮, 陈观群, 等. 解读发表的主观认知下降的特征[J]. *中华神经科杂志*, 2020(5):396—397.
- [3] Schutz H, Caspers S, Moebus S, et al. Prevalence and psychosocial correlates of subjectively perceived decline in five cognitive domains: results from a population-based cohort study in Germany[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(10): 1219—1227.
- [4] Meiberth D, Scheef L, Wolfgruber S, et al. Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,45(1): 139—146.
- [5] Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1996, 165: 3—12.
- [6] Wang X, Huang W, Su L, et al. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1): 55.
- [7] Querfurth HW, Laferla FM. Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(4): 329—344.
- [8] Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, et al. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints[J]. *Brain Connect*, 2013,3(4): 353—362.
- [9] Zhao W, Wang X, Yin C, et al. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study[J]. *Front Neuroinform*, 2019,13: 13.
- [10] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022,183: 109119.
- [11] Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, et al. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes?[J]. *Rejuvenation Res*, 2012,15(2): 217—221.
- [12] Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2015,172(4): 323—334.
- [13] Dove A, Shang Y, Xu W, et al. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2021,17(11): 1769—1778.
- [14] Qin C, Liang Y, Tan X, et al. Altered whole-brain functional topological organization and cognitive function in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 599.
- [15] Korf ES, van Straaten EC, de Leeuw FE, et al. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study[J]. *Diabet Med*, 2007,24(2): 166—171.
- [16] Roy B, Ehler L, Muller R, et al. Regional brain gray matter changes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Scientific Reports*, 2020,10(1): 9925.
- [17] Liu J, Liu T, Wang W, et al. Reduced gray matter volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017,9: 161.
- [18] Hayashi K, Kurioka S, Yamaguchi T, et al. Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011,94(2): 180—185.
- [19] van Bussel FC, Backes WH, Hofman PA, et al. On the interplay of microvasculature, parenchyma, and memory in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015,38(5): 876—882.
- [20] Garcia-Casares N, Jorge RE, Garcia-Arnes JA, et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: a cross-sectional study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014,42(4): 1337—1346.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 中国T2DM防治指南(2017年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018,10(1): 4—67.
- [22] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed.[Z]. American Psychiatric Publishing, 2013:947, 947.
- [23] 姜佐宁主编. 药物成瘾的临床与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997.
- [24] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014,10(6): 844—852.
- [25] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018,98(17): 1294—1301.
- [26] 朱敏敏, 孙中武. Stroop色词测验在识别主观认知功能障碍中的作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2015,50(9): 1316—1319.

- [27] Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions[J]. Journal of Experimental Psychology, 1935, 6(18): 643—662.
- [28] Riddle DR. Brain aging: models, methods, and mechanisms[M]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007.
- [29] Lansbergen MM, Kenemans JL, van Engeland H. Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis[J]. Neuropsychology, 2007, 21(2): 251—262.
- [30] 徐姝蕊, 罗佳, 陈瑞琳, 等. 主观认知下降患者不同BMI水平与执行功能的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2021, 48(17): 3247—3253.
- [31] 王才康. 中文双字词 Stroop 现象实验研究[J]. 应用心理学, 1995(1): 56—60.
- [32] Szucs D, Soltesz F. Event-related potentials dissociate facilitation and interference effects in the numerical stroop paradigm[J]. Neuropsychologia, 2007, 45(14): 3190—3202.
- [33] Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest[J]. Neuroimage, 2006, 31(3): 968—980.
- [34] Iglesias JE, Augustinack JC, Nhuyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI[J]. Neuroimage, 2015, 115: 117—137.
- [35] 朱瑞, 周知, 邵文, 等. T2DM相关执行功能网络改变特征: 静息态功能磁共振研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2020, 3(2): 96—101.
- [36] Rossi-Izquierdo M, Santos-Perez S, Faraldo-Garcia A, et al. Impact of obesity in elderly patients with postural instability[J]. Aging Clin Exp Res, 2016, 28(3): 423—428.
- [37] Snitz BE, Weissfeld LA, Lopez OL, et al. Cognitive trajectories associated with beta-amyloid deposition in the oldest-old without dementia[J]. Neurology, 2013, 80(15): 1378—1384.
- [38] Harrington MG, Chiang J, Pogoda JM, et al. Executive function changes before memory in preclinical Alzheimer's pathology: a prospective, cross-sectional, case control study[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79378.
- [39] Pappas C, Small BJ, Andel R, et al. Blood glucose levels may exacerbate executive function deficits in older adults with cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(1): 81—89.
- [40] Wang W, Qi M, Gao H. An ERP investigation of the working memory stroop effect[J]. Neuropsychologia, 2021, 152: 107752.
- [41] Macleod CM. Half a century of research on the stroop effect: an integrative review[J]. Psychol Bull, 1991, 109(2): 163—203.
- [42] Duzel E, Habib R, Rotte M, et al. Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations[J]. J Neurosci, 2003, 23(28): 9439—9444.
- [43] 张赞贤, 范国治, 周亚茹. T2DM与认知功能障碍[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(4): 492—494.
- [44] Karvani M, Simos P, Stavrakaki S, et al. Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus[J]. Hormones (Athens), 2019, 18(4): 523—534.
- [45] Lei Y, Zhang D, Qi F, et al. Dysfunctional interaction between the dorsal attention network and the default mode network in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 796386.
- [46] Talwar N, Churchill NW, Hird MA, et al. Functional magnetic resonance imaging of the trail-making test in older adults[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e232469.
- [47] Faust O, Acharya UR, Ng EY, et al. Algorithms for the automated detection of diabetic retinopathy using digital fundus images: a review[J]. J Med Syst, 2012, 36(1): 145—157.
- [48] Li YD, Luo YJ, Chen ZK, et al. Hypothalamic modulation of adult hippocampal neurogenesis in mice confers activity-dependent regulation of memory and anxiety-like behavior[J]. Nat Neurosci, 2022, 25(5): 630—645.
- [49] 冯枫, 周波, 王磊, 等. 阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知功能损害中海马-丘脑功能连接和结构连接的相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 662—667.
- [50] Li M, Huang L, Yang D, et al. Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment[J]. Endocrine, 2020, 68(3): 536—548.
- [51] Gonzales MM, Ajilore O, Charlton RC, et al. Divergent influences of cardiovascular disease risk factor domains on cognition and gray and white matter morphology[J]. Psychosom Med, 2017, 79(5): 541—548.
- [52] Tchistiakova E, Anderson ND, Greenwood CE, et al. Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults[J]. Neuroimage Clin, 2014, 5: 36—41.
- [53] Guan Y, Ebrahimzadeh SA, Cheng CH, et al. Association of diabetes and hypertension with brain structural integrity and cognition in the boston puerto rican health study cohort[J]. Neurology, 2022, 98(15): e1534—e1544.