

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160560

2 型糖尿病患者脑白质病变相关危险因素分析

盛 励¹, 曹文杰², 黄新梅¹, 徐 炯¹, 刘 军^{1*}

1. 复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科, 上海 200240

2. 复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040

[摘要] **目的:**探讨 2 型糖尿病患者脑白质病变(white matter lesions, WMLs)与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的关系及 WMLs 相关危险因素分析。**方法:**选择 124 例 2 型糖尿病患者,根据头颅 MRI 结果分为 WMLs 组及无 WMLs 组。124 例均接受认知功能测评。采集一般临床资料(身高、体质量、糖尿病病程、高血压病史),检测空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、肝肾功能等生化指标并留取晨尿。分析 WMLs 与认知功能是否存在相关性 & WMLs 相关危险因素。**结果:**WMLs 组 MCI 的发生率高于无 WMLs 组($P=0.027$)。两组年龄、收缩压、舒张压、体质指数、空腹血糖、肌酐、尿酸、肾小球滤过率及高血压病史差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析提示,年龄、肌酐、尿酸、肾小球滤过率是 2 型糖尿病患者 WMLs 的独立危险因素。**结论:**2 型糖尿病患者 WMLs 与 MCI 相关,年龄增加、肾功能损害加重与 WMLs 独立相关。

[关键词] 2 型糖尿病; 脑白质病变; 轻度认知功能障碍

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A

Analysis of relevant risk factors of cerebral white matter lesions in patients with type 2 diabetes

SHENG Li¹, CAO Wen-jie², HUANG Xin-mei¹, XU Jiong¹, LIU Jun^{1*}

1. Department of Endocrinology, the Fifth People's Hospital of Shanghai Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

2. Department of Neurology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between cerebral white matter lesions (WMLs) and mild cognitive impairment (MCI) in patients with type 2 diabetes mellitus and analyze the related risk factors. **Methods:** Totally 124 cases of patients with type 2 diabetes were divided into WMLs group and non-WMLs group according to the results of brain magnetic resonance imaging and accepted the cognitive function assessment. General clinical data (height, weight, duration of diabetes, hypertension history) were collected. Biochemical index such as fasting glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipids, and renal function were tested and the first morning urine was collected. Correlation analysis of cerebral white matter lesions and MCI was performed and related risk factors were clarified. **Results:** The proportion of MCI in group with WMLs was higher than that of non-WMLs group ($P=0.027$). The statistical significances of age, systolic pressure, diastolic blood pressure, body mass index, fasting blood glucose, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), creatinine, uric acid, glomerular filtration rate and hypertension history were found between two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age, creatinine, uric acid, glomerular filtration rate were the independent risk factors of WMLs in patients with type 2 diabetes. **Conclusions:** WMLs is associated with MCI in patients with type 2 diabetes. The increase of age, the deterioration of the renal damage are independently related with WMLs.

[Key Words] type 2 diabetes; white matter lesions; mild cognitive impairment

随着人口老龄化程度的不断加重,年龄相关的轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的发病率也在上升。目前,MCI 已被公认为是痴呆的早期阶段,与脑白质病变(white matter

lesions, WMLs)密切相关。认知功能会随着 WMLs 的恶化而下降^[1-3]。2 型糖尿病可致大血管及小血管动脉粥样硬化、血管内皮功能障碍和慢性大脑低灌注。研究显示中年期 2 型糖尿病的发生可

[收稿日期] 2016-05-09 **[接受日期]** 2016-11-12

[基金项目] 上海市闵行区自然科学基金(2012MH077)。Supported by Natural Science Foundation of Minhang District of Shanghai (2012MH077)。

[作者简介] 盛 励,主治医师。E-mail: 18917107091@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-24289502, E-mail: liujun@5thhhospital.com

直接影响患者老年时的认知功能^[4]。本研究旨在探讨2型糖尿病患者中,MIC与WMLs的关系及其他危险因素分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年12月至2014年3月在复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科住院的患者124例。其中,男性71例,女性53例;平均年龄(58.34±10.10)岁。所有入选患者符合世界卫生组织(WHO)1999年关于2型糖尿病的分型诊断。所有患者均能独立完成认知功能评估及配合进行头颅MRI检查。除外入选前已明确诊断为抑郁或痴呆者,脑外伤、颅内感染、急性脑梗死、脑出血及其他局灶性脑损伤者或精神科疾病者,严重心、肺功能衰竭者。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 基础资料的测定 收集患者的年龄、糖尿病病程、高血压病史;测量身高、体质量,计算体质指数(BMI);患者静坐5 min后测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。收集空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h-BG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、肌酐(Cr)、估算肾小球滤过率(eGFR)。

血浆血糖采用葡萄糖氧化酶法,TC、TG、Cr采用酶法(Roche公司);尿微量白蛋白(MAU)采用免疫比浊法(Roche公司)。血糖、血脂采用日本日立公司7170s型全自动生化仪检测。采用简化MDRD公式计算eGFR[mL/(min·1.73 m²)] = 186;eGFR(男) = 175×血肌酐(mg/dL)^{-1.154}×年龄(岁)^{-0.203}×0.742(女)^[5];留取清晨第1次尿液,检测尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)。

1.2.2 WMLs评分 所有受试者接受头颅核磁共振检查(GE Signal 1.5 T)。由1名专业的神经影像医师采用“年龄相关脑白质改变(age-related white matter changes,ARWMC)”量表^[6]根据图像对WMLs进行评分:每侧大脑半球均划分为5个区域,即额叶、顶枕叶、颞叶、幕下区域(包括小脑和脑干)、基底节区(包括纹状体、苍白球、丘脑、内囊、外囊、岛叶),每一区域均单独评分,分为0~3分,共4级。前4个区域:0分,无损害;1分,局限性损害;2分,初始融合损害;3分,弥漫性融合损害。基底节区:0分,无损害;1分,1个局限性损害;2分,局限

性损害病灶>1个;3分,融合性损害。最终评分为双侧大脑半球各个脑区评分的总和。根据评分结果,将患者分为两组:WMLs组(>0分)及无WMLs组(0分)。

1.2.3 认知功能评估 采用蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment,MoCA)北京版。该量表包括11项内容:交替连线测验、视空间、执行功能、命名、记忆、注意、句子复述、词语流畅性、抽象、延迟回忆、定向。其中纳入计分标准的分别为视空间(5)、命名(3)、注意(6)、语言(3)、抽象(2)、延迟回忆(5)、定向(6),共计30分。MoCA英文版的测试结果显示正常值为≥26分,如受教育年限≤12年则加1分^[7]。

1.3 统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布计量资料采用中位数(25%分位数,75%分位数)表示。计数资料采用卡方检验。组间比较采用单因素方差分析;多因素分析采用Logistic回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组患者认知功能评分比较 WMLs组MoCA评分总分明显低于无WMLs组($P=0.027$),且两组总分均低于26分。WMLs组注意($P=0.028$)、延迟回忆($P=0.002$)得分低于无WMLs组,差异有统计学意义(表1)。

表1 两组患者MoCA评分比较

($\bar{x}\pm s$,分)		
指标	WMLs组($n=45$)	无WMLs组($n=79$)
MoCA总分	22.12±0.60*	23.52±0.49
视空间	3.61±0.16	3.76±0.13
命名	2.90±0.04	2.79±0.06
注意	4.71±0.18*	5.15±0.12
语言	1.59±0.12	1.66±0.09
抽象	0.92±0.11	0.93±0.09
延迟回忆	2.18±0.16*	2.89±0.14
定向	5.57±0.12	5.67±0.07

* $P<0.05$ 与无WMLs组相比

2.2 WMLs相关危险因素分析 WMLs组MCI发生率为80.00%,明显高于无WMLs组60.75%($P=0.03$);WMLs组患者年龄、SBP、DBP、BMI、Cr、UA、高血压病史比例高于无WMLs组($P<0.05$),而eGFR、FBG及HDL-C低于无WMLs组

($P<0.05$,表2)。Logistic 回归分析进一步提示: UA 也是2型糖尿病患者 WMLs 的独立危险因素 MCI 与 WMLs 独立相关($P<0.05$);年龄、Cr 及 ($P<0.05$,表3)。

表2 两组间的一般资料比较

(x±s,分)		
指 标	WMLs 组(N=45)	无 WMLs 组(N=79)
MCI 发生率(%)	80.00*	60.75
性别(男/女)	26/19	45/34
年龄(岁)	62.89±7.98*	55.75±10.30
SBP ρB/mmHg	139.00±16.63*	130.44±17.45
DBP ρB/mmHg	82.56±9.45*	78.72±9.96
BMI(kg/m²)	25.56±3.60*	24.83±2.91
HbA1c(%)	8.27±1.84	9.69±2.03
FBG cB/(mmol·L ⁻¹)	7.56±2.86*	8.91±3.39
PBG cB/(mmol·L ⁻¹)	13.50±5.76	13.97±5.50
LDL-C cB/(mmol·L ⁻¹)	2.87±0.99	2.95±0.96
HDL-C cB/(mmol·L ⁻¹)	1.04±0.20*	1.15±0.36
TG cB/(mmol·L ⁻¹)	1.89±1.11	2.15±1.99
TC cB/(mmol·L ⁻¹)	4.40±1.138	4.91±1.85
UA cB/(μmol·L ⁻¹)	90.89±13.55*	78.23±8.91
Cr cB/(μmol·L ⁻¹)	74.00±28.05*	58.14±15.90
eGFR [mL/(min·1.73 m²)]	96.41±28.55*	121.03±26.79
UACR(mg/g)	20.00(9.00,177.50)	19.00(9.00,40.00)
24 h UMA(mg)	22.00(12.75,250.25)	23.50(11.75,58.25)
糖尿病病程(≥5年,%)	73.33	56.96
高血压史(%)	77.77*	50.63
视网膜病变(%)	47.50	37.14

WMLs:脑白质病变;SBP:收缩压;DBP:舒张压;BMI:体质指数;HbA1c:糖化血红蛋白;FBG:空腹血糖;PBG:餐后2h血糖;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:三酰甘油;TC:总胆固醇;Cr:肌酐;UA:尿酸;eGFR:估算肾小球滤过率;UACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;24 h UMA:24 h 尿清蛋白。* $P<0.05$ 与无 WMLs 组相比。1 mmHg=0.133 kPa

表3 2型糖尿病患者 WMLs 的独立危险因素分析

变量	B 值	SE	OR	P 值
年龄	0.100	0.037	1.365	0.007
MCI	1.905	0.651	1.106	0.003
Cr	0.039	0.017	1.040	0.022
UA	0.011	0.003	1.011	0.001

3 讨 论

WMLs 是由加拿大神经病学家 Hachinski 等^[8]于 1987 年首先提出的影像学概念,为脑室旁和(或)半卵圆中心的斑片或弥散状改变,在 CT 或 MRI 上有特异性的低密度或高信号表现。WMLs 是脑小血管病变最常见的表现之一,被认为与认知功能相关^[9]。

一项纵向 Meta 分析^[10]发现,2 型糖尿病患者 MCI 的发生率增加 21%;但在 2 型糖尿病患者中,MCI 与 WMLs 的相关危险因素受诊断标准及测评方法的影响。最近 Alagiakrishnan 等^[11]明确提出,

在中老年 2 型糖尿病患者中,MoCA 要优于传统的标准化简易精神状态检查量表(standardized mini-mental status examination ,SMMSE)。本研究对象为确诊的中老年 2 型糖尿病患者,以 MoCA-北京版作为 MCI 筛查工具,结果显示,WMLs 组的 MoCA 总分要低于无 WMLs 组,且 MCI 的发生率明显高于无 WMLs 组($P<0.05$);两组的平均得分均小于 26 分。这提示,2 型糖尿病患者普遍存在 MCI,其中有 WMLs 患者 MCI 的发生率更高。

Hishikawa 等^[12]发现,在老年糖尿病患者中,认知损害主要表现在注意、定向方面。Wang 等^[13]则提出,在糖尿病相关认知损害早期,视空间、执行力、注意、语言技巧的损害比记忆的损害更突出。本研究中,WMLs 组注意、延迟得分明显低于无 WMLs 组,提示 WMLs 可能加重了糖尿病患者这两方面的认知损害;同时提示,当糖尿病患者出现上述认知损害时,应要尽早给予 MCI 筛查,争取早诊断早干预。

最新的研究^[14]结果显示,高血压、年龄等被认

为是 WMLs 发生的危险因素。本研究结果表明,在 2 型糖尿病患者中,年龄与 WMLs 独立相关,而高血压病史与 WMLs 不相关,原因可能有:(1)未将患者血压进行细化分层统计,而仅根据入组患者的既往史进行了有或无的高血压病史分组;(2)受试者为住院接受治疗患者,血压基本已得到控制,很难反映其入院前的血压水平。虽然多因素回归分析未显示高血压病史是 2 型糖尿病 WMLs 的独立危险因素,但是 WMLs 组的高血压病患者比例明显升高,WMLs 组的 SBP 及 DBP 均高于无 WMLs 组。

关于 WMLs 与肾功能的相关性,有研究^[15]认为,血 UA 与 WMLs 相关;Ikramm 等^[16]发现,随着 GFR 下降,脑深部白质减少,且 WMLs 与腔隙性脑梗死病变(LI)增多,推测 GFR 可以预测脑小血管的病变情况。杨得奖^[17]等发现,血 UA 水平升高和高尿酸血症是急性缺血性卒中患者伴发重度 WMLs 的独立危险因素。WMLs 与肾功能相关可能与脑及肾脏的血流动力学相似有关。其血管床都具有很低的阻力,对血压的波动敏感,在某些危险因素作用下,小血管容易发生内皮功能障碍及脂质透明样变性,而这些病理改变是肾脏小血管损害和脑小血管病变的共同病理基础^[18]。本研究中,WMLs 组肾功能减退(UA、Cr 升高)较无 WMLs 组更明显。UACR 是肾功能早期受损的指标,但本研究未显示其与 WMLs 之间存在相关性,可能与糖尿病肾病早期肾功能波动较大,且受运动、饮食、药物等影响有关。

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变之一。由于血-脑屏障和血-视网膜屏障相似,因此推测糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与 WMLs 可能存在相关性。既往关于 DR 与 WMLs 的相关性研究较少。但有研究^[19]发现,视网膜微血管病变可能与脑 MRI 图像中的白质高信号及局灶性病变有关。也有研究^[20]显示,在中年人中,有 WMLs 者较无 WMLs 者更有可能罹患视网膜病变及卒中。虽然本研究结果未得到差异有统计学意义的结果,但显示 WMLs 组 DR 发生率有高于无 WMLs 组的趋势。未得到有统计学意义的结果可能是因为本研究是依据眼底照相的结果判断有或无 DR,而没有进行量化分级。

综上所述,2 型糖尿病患者普遍有 MCI 倾向,WMLs 组 MCI 发生率高于无 WMLs 组,且损害更严重,说明 WMLs 可能加重了糖尿病患者的认知功

能损害。此外,年龄增大、肾功能减退与 2 型糖尿病患者 WMLs 相关。因此,通过控制血压、血糖、血脂水平,尽可能避免肾损害,有助于减少 WMLs 的发生,从而避免 MCI 的出现及进展。

参考文献

- [1] TE M, ZHAO E, ZHENG X, et al. Leukoaraiosis with mild cognitive impairment[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(5):410-414.
- [2] 郑玲,徐格林,卢光明,等. 脑白质疏松对轻度认知功能损害患者预后的影响[J]. *中国临床医学*, 2007, 14(3): 295-297.
- [3] 李星星,李元海. 术后早期认知功能障碍患者外周血管内皮生长因子水平的变化[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(6): 794-797.
- [4] ROBERTS R O, KNOPMAN D S, PRZYBELSKI S A, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2014, 82(13): 1132-1141.
- [5] LEVEY A S, GREENE T, KUSEK J W, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11:A0828.
- [6] WAHLUND L O, BARKHOF F, FAZEKAS F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [7] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53:695-699.
- [8] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leukoaraiosis[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(1):21-23.
- [9] BUNCE D, ANSTEY K J, CHERBUIN N, et al. Cognitive deficits are associated with frontal and temporal lobe white matter lesions in middle-aged adults living in the community [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13567.
- [10] CHENG G, HUANG C, DENG H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Intern Med J*, 2012, 42(5):484-491.
- [11] ALAGIAKRISHNAN K, ZHAO N, MEREU L, et al. Montreal cognitive assessment is superior to standardized mini-mental status exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:186106.
- [12] HISHIKAWA N, YAMASHITA T, DEGUCHI K, et al. Cognitive and affective functions in diabetic patients associated with diabetes-related factors, white matter abnormality and aging [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 313-321.
- [13] WANG Y, XU X Y, FENG C H, et al. Patients with type 2

- diabetes exhibit cognitive impairment with changes of metabolite concentration in the left hippocampus[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(4): 1027-1034.
- [14] MUSCARI A, FACCIOLO L, GHINELLI M, et al. Hypertension and other determinants of white matter lesions in stroke patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(9):907-912.
- [15] SHIH C Y, CHEN C Y, WEN C J, et al. Relationship between serum uric acid and cerebral white matter lesions in the elderly[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(2):154-159.
- [16] IKRAM A, VERNOOIJ M V, Hofman A, et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2008, 39(1):55-61.
- [17] 杨得奖, 谭 彧, 刘兴媛, 等. 急性缺血性卒中患者血尿酸水平与脑白质病变的相关性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(2):94-99.
- [18] 程 娟, 刘晓敏, 韩丽珠, 等. 肾小球滤过率、尿微量蛋白在老年患者脑小血管病中的意义[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(3):257-260.
- [19] PATTON N, ASLAM T, MACGILLIVRAY T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures[J]. *J Anat*, 2005, 206(4):319-348.
- [20] WONG T Y, KLEIN R, SHARRETT A R, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke [J]. *JAMA*, 2002, 288(1):67-74.

[本文编辑] 姬静芳

