

## II型糖尿病人认知功能特点\*

汪亚珉<sup>1</sup> 李 珑<sup>2</sup> 韩布新<sup>1</sup>

【中国科学院心理研究所心理健康重点实验室<sup>1</sup>, 北京 100101】

【安徽中医学院医药经济管理系应用心理学专业<sup>2</sup>, 合肥 230038】

**摘 要** 综述了近 10 国内外关于 II 型糖尿病人认知功能特点的研究。结果表明: (1) 流行病学筛查因天花板效应难以发现认知损伤。(2) 采用对老化较敏感的行为学指标证实, 60~70 岁的糖尿病人认知能力显著低于对照组; 但 60 岁以下或 70 岁以上病人则少有类似表现, 认知阈限理论可解释这一年龄相关现象。(3) II 型糖尿病人认知功能损伤主要表现为语词记忆损伤、学习能力下降、脑电(P300)潜伏期延长等。(4) 认知损伤程度与血糖和胰岛素水平相关, 也受高血压等共病因素的影响。控制糖代谢可改善认知功能。糖尿病人的认知损伤与年龄相关, 但其机制不同于正常老化过程中的认知衰退。

**关键词** II 型糖尿病, 老化, 认知损伤的阈限理论。

**分类号** R395

### 1 前言

糖尿病发病率高, 难以治疗。继肿瘤、脑血管病、心血管病、慢性支气管炎、消化系统疾病之后, 糖尿病居上海市老年人死因第 6 位。其中唯有糖尿病逐年上升<sup>[1]</sup>, 从 1988 年的 5.75 万上升到 1992 年的 6.84 万。糖尿病发病率随增龄而上升。糖尿病已成为高发老年病, 以 II 型糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM) 为主。

血糖水平异常可损伤中枢神经系统进而影响老年 NIDDM 患者大脑认知功能、日常行为和情绪, 降低其生活自理能力及生活质量。所以, 研究糖尿病人认知特点及其与正常老化的异同有助于了解病理性认知老化, 开发相关诊疗措施。本文综述了近十年有关糖尿病人认知功能的主要研究。文献检索通过 Medline、PsychINFO 和 CNKI 完成 (截至 2002 年 11 月)。

### 2 糖尿病人的认知特点

#### 2.1 心理行为学表现

Lindeman 等(2001)调查 883 名 65 岁以上美国人(拉美裔近半数), 发现在控制种族、性别、年龄、教育、抑郁情绪并排除痴呆情况下, 正常人与 188 名 NIDDM 患者的 MMSE (Mini-Mental State Examination) 成绩无显著差异<sup>[2]</sup>。Rodriguez-Saldana 等 (2002) 调查 785 名 65 岁以上墨西哥公务员, 表明糖尿病人认知 (MMSE) 功能并未受到损伤<sup>[3]</sup>。Grodstein 等 (2001) 电话访问测试美国 2374 例 70~78 岁(其中有 82 名 NIDDM 患者)老年人, 女性患者的认知成绩(Telephone Interview of Cognitive Status TICS, the East Boston Memory Test, and verbal fluency)显著低于正常对照者的成绩<sup>[4]</sup>。芬兰调查 183 名 NIDDM 患者与 732 名对照 (平均 73.2 岁), 发现患者控制操作能力 (Trail-Making Test parts A and C) 显著低于对照组, 提示前额页执行功能轻度受损<sup>[5]</sup>。女性病人组 MMSE 成绩甚至超过正常组。因此, 大样本认知筛查研究若采用简易筛查性神经心理测试 (如 MMSE) 进行评定, 则因天花板效应难以发现 NIDDM 患者认知损伤; 若采用对于

收稿日期: 2003-02-09

\* 中国科学院生物技术局特别支持项目 (SKZ-01-13)

通讯作者: 韩布新, E-mail: hanbx@psych.ac.cn; 电话/传真: 010-64855830

执行功能要求较高或对于老化比较敏感指标的研究则发现 NIDDM 致认知损伤。

Gradman 等 (1993) 研究 30 例 NIDDM 病人 (平均 68 岁), 发现高血糖与认知能力 (语词学习与记忆) 下降之间明显相关<sup>[6]</sup>。Helkala 等 (1995) 研究 20 名 NIDDM 病人 (平均 66 岁), 发现词表学习中的自由回忆总体上显著低于对照组, 但记忆广度和语词再认能力与 22 名对照者无差异<sup>[7]</sup>。Elias (1997) 追踪 187 名 NIDDM 患者 (平均年龄 68.8 岁)、1624 名对照 28~30 年, 发现 NIDDM 患者的视觉组织和语词记忆能力 (特别是词语流畅性) 受到损害, 并发高血压者更甚<sup>[8]</sup>。Bent 等 (2000) 测试了 135 名 NIDDM 患者及 33 名 I 型糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM) 患者和 2191 名正常对照者 (50~91 岁) 的一般智能和三项语词记忆, 发现 NIDDM 病人认知能力显著低于 IDDM 和对照组, 且损伤与年龄、抑郁、社会经济状态和共病因素无关<sup>[9]</sup>。Ryan 等 (2000) 发现中年 NIDDM 患者 (平均 51 岁) 的学习、记忆、问题解决能力与对照 (各 50 名) 无差异, 但患者心理运动能力显著下降<sup>[10]</sup>。Cosway 等 (2001) 控制年龄、病前智能以及共病因素, 发现 NIDDM 患者和对照者 (各 38 名, 平均 57.7 岁) 信息加工速度、执行功能、一般智能 (液态智力、抽象推理、一般能力)、语词学习和记忆功能测验得分无差异, 但语词记忆成绩与病程显著相关<sup>[11]</sup>。Asimakopoulou 等 (2002) 对照评定 33 名 (平均 62 岁) NIDDM 患者与 33 名正常人 (控制年龄、性别、病前智力、高血压和心血管疾病因素), 发现患者语词记忆 (verbal memory) 和逻辑记忆 (Wechsler Memory Scale 中 Logicl Memory A 和 SS7) 显著低于正常组, 但视觉运动注意、内隐记忆和记忆问题主诉均无差异<sup>[12]</sup>。

Strachan (1997) 曾综述过 20 多项研究, 其中 13 项研究表明老年 NIDDM 患者有语词记忆损伤, 但心理运动能力和额叶执行功能是否受损结论不一致<sup>[13]</sup>。作者认为这种差异可能主要源于研究者采用的不同方法。上述研究采用的测验任务很多, 影响研究结果的可比性及差异解释。记忆损伤是糖尿病人认知损伤的主要方面, 上述研究任务大多涉及对老化敏感的情境记忆 (episodic memory) 或需要中央执行功能参与, 故易于发现认知差异。这些研究结果也表明, 大多研究发现的关于语词记忆损害的结论仍不是完全一致。

## 2.2 脑诱发电位表现

P300 是反映认知功能的生理指标。Kurita 等 (1995) 发现 40 名 NIDDM 患者 (平均 49.7 岁) P300 电位潜伏期 (听觉诱发脑电波) 比 20 名对照者长, 且 P300 延迟与血糖水平、病程、糖基化血红蛋白无关<sup>[14]</sup>。Dey.J 等研究 28 名年轻 NIDDM 患者 (平均年龄 46.7 岁) 发现, P300 潜伏期与对照组相比显著延长, 且 P300 潜伏期延长与年龄、病程、糖基化血红蛋白、血糖水平之间无相关<sup>[15]</sup>。姜涛等 (2001) 发现老年糖尿病人 P300 潜伏期明显延长, 可能与脑梗塞有关<sup>[16]</sup>。

脑电变化与糖基化血红蛋白、病程不相关, 而与年龄也不相关。用心理行为学评价 60 岁以下被试较少发现认知损伤, 而 P300 能检测出损伤, 表明 P300 比心理测试敏感。脑电研究未证实病程与 P300 关系<sup>[11]</sup>, 说明 P300 所反映的认知功能不同于语词记忆。原因可能是年龄与血糖或胰岛素水平的交互作用使得差异既可在暂时性的血糖或胰岛素水平下, 也可在特定年龄下表现出来; 在此基础上, 因长期累积效应表现出明显认知损伤<sup>[2,17]</sup>。

## 2.3 共病因素的影响

正常老化过程中, 各种认知能力以不同速度衰退; 同时伴发老年病的可能性也不断增加; 老年病反过来又影响认知功能。NIDDM 认知损伤可由并发的高血压、肥胖以及脑梗塞<sup>[16]</sup>等引起, 其中高血压是独立危险因素。糖尿病和高血压均可损伤认知, 如两者并存则损伤更为突出<sup>[9]</sup>。若未控制并发疾病, 则因混淆而难以解释全面的病理机制。理想方案是比较有共病、无共病糖尿病人、只有其他病而无糖尿病者、正常组认知损伤。

## 2.4 I 型糖尿病研究

I 型糖尿病主要表现低血糖并需胰岛素治疗。低血糖影响视、听觉信息加工以及一般认知能力<sup>[18]</sup>, 但

也有研究认为暂时或长期低血糖均不影响认知,且以前的急性低血糖事件并未引起持久认知损伤,P300 检查也未发现异常<sup>[18,19]</sup>。采用胰岛素钳制低血糖技术,发现正常个体急性低血糖时认知功能明显下降,但其后果不遗留<sup>[17]</sup>。

### 3 糖尿病人的认知损伤机制与解释

#### 3.1 血糖与胰岛素水平

慢性高血糖是老年 NIDDM 常见症状。AGEs(Advanced glycation end products)在海马中随老化不断累积,改变海马突触可塑性、减弱学习能力<sup>[21]</sup>。长期高血糖还会抑制葡萄糖与胆碱通过血脑屏障,干扰大脑代谢。这些影响能解释老年 NIDDM 患者认知损伤,但却不能解释为何胰岛素治疗或急性提高胰岛素水平能改善糖尿病人认知功能<sup>[8,22]</sup>。

NIDDM 发病早期,病人循环系统胰岛素水平较高,且随增龄而增加;而中枢神经系统(central nervous system, CNS)胰岛素水平随增龄或糖尿病病程而下降。外周循环胰岛素水平上升和脑内胰岛素水平下降是一种反调节表现,也是认知损伤的内在原因。第一,循环系统胰岛素水平高者比胰岛素水平低者 MMSE 测验错误率高 25%,并且胰岛素水平与年龄交互作用在 75 岁以上男性病人比年轻人明显<sup>[23]</sup>。胰岛素经中介受体激活运送系统通过血脑屏障进入大脑。这种胰岛素受体遍布大脑,其浓度随增龄而下降,使对运送系统的激活也随之下降,进而导致胰岛素抵抗、循环系统胰岛素水平高和 CNS 缺少胰岛素<sup>[24]</sup>。第二,胰岛素引发的急性低血糖引起暂时认知障碍,说明认知功能对 CNS 胰岛素水平敏感,但无遗留后果<sup>[17, 22]</sup>。第三,CNS 胰岛素水平不同时,脑诱发电位有明显变化,胰岛素水平高则记忆较好,说明胰岛素水平与认知之间有相关<sup>[22]</sup>。

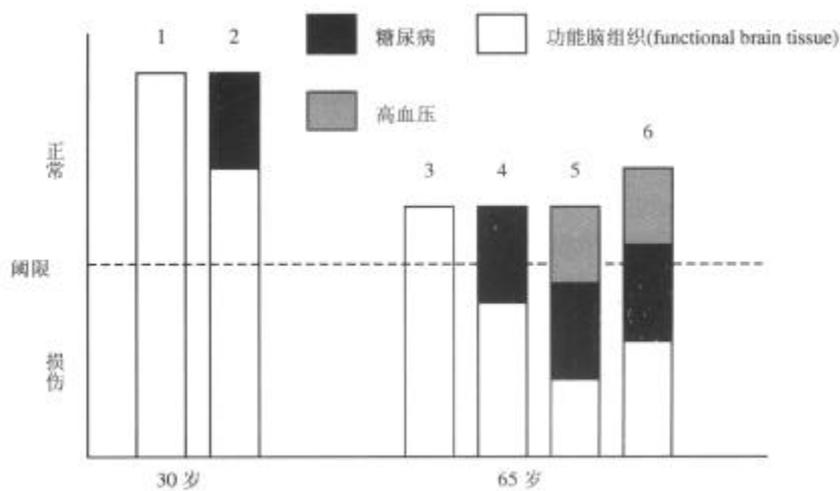


图 1 认知损伤的阈限理论示意图

( 编自Ryan CM. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 312)

#### 3.2 NIDDM 患者认知损伤特点的解释

归纳前述对照研究发现,60 岁以下、70 岁以上 NIDDM 患者较少出现认知损伤,而 60 至 70 岁之间患者则较多表现出损害。这提示 NIDDM 致认知损伤与年龄不是简单的线性累加关系。认知损伤的阈限理论可解释这个问题。该理论认为部分调节机制受到损伤后,大脑整体功能受到影响,但未必表现出认知缺陷,如图 1 所示<sup>[20]</sup>。它强调:第一,出现认知损伤症状有其生物阈限,如帕金森症要到约 85%黑质纹状体神经元衰竭后才诊断。第二,多种因素(如脑损伤、长期酗酒、神经中毒)对脑组织不良影响的累积可降低出现认知症状的阈限;糖尿病与高血压并存时认知损伤更为突出<sup>[9]</sup>。第三,高脑保持力(brain reserve capacity,

BRC) 是保护性因素, 降低认知症状出现的可能性; 而低 BRC 是损伤性因素。BRC 涵盖神经解剖(如神经元数目、神经联结密度)、神经病理(如在 CNS 受损或病理情况下大脑组织所能达到的功能)、认知(如在记忆、问题解决、测试任务中所能表现出来的能力)三方面。

图 1 中直方高度表示功能性脑组织总量(疾病损伤的部分用阴影表示), 水平虚线表示假定的认知症状出现阈限。前两个直方表示在 30 岁的时候, 正常人与糖尿病人功能性脑组织总量。三、四、五分别表示 65 岁时正常人、糖尿病人、并发糖尿病和高血压患者功能性脑组织总量。总体上 65 岁时的脑功能性组织总量比 30 岁时要低得多, 但正常老化者仍然在阈限之上。糖尿病人 30 岁时虽然总体功能性脑组织总量比正常人低很多, 但仍在阈限之上, 因此未表现出认知缺陷; 到 65 岁时则因疾病而降至阈限以下, 表现出认知缺陷。同时患有两种病者功能性脑组织总量更少, 认知问题表现更为突出。第六个直方表示 BRC 高者, 尽管也患两种病, 但 BRC 调节了疾病关联的功能损伤, 因此功能性脑组织量相对要高些。

根据该理论, 糖尿病人是否表现出认知损伤取决于智力和教育(脑保持力)、年龄、其它损伤脑功能病症(高血压、心脑血管类疾病、糖尿病)及脑损伤史。个体到了一定年龄(如超过 70 岁), 无论有无相关疾病, 都会出现认知损伤症状, 因为正常认知衰退已使 BRC 降至阈限以下<sup>[5, 9]</sup>, 故老年 NIDDM 被试与正常对照无显著认知差异。

#### 4 结语

NIDDM 病人认知功能损伤主要表现为学习能力下降、语词记忆损伤、脑电(P300)潜伏期延长等, 其程度与血糖和胰岛素水平相关, 也受高血压等共病因素的影响。一般流行病学筛查因天花板效应难以测出这些认知损伤, 但使用特异性认知任务则可以观察到病人与对照者之间的认知差异。因正常老化过程中也有认知衰退表现, 故多数研究只能观察到 60~70 岁 NIDDM 病人与对照者之间的认知差异。认知损伤阈限理论可解释这一年龄相关现象。糖尿病人的认知损伤的特点、损伤程度与年龄的关系等问题, 值得进一步研究。必须注意的两个关键问题是所采用的认知测验灵敏度及区分正常老化过程中的认知衰退和疾病所致的病理性认知损伤。

致谢: 感谢中科院心理所张喆、张艳敏同学在文献检索中提供的大力帮助; 感谢匿名审稿人对于本文初稿所提出的宝贵意见。

#### 参考文献

- [1] 潘长玉. 糖尿病学. 中华老年医学杂志, 1999, 18(5): 278~279
- [2] Lindeman R D, Romero L J, LaRue A, et al. A biethnic community survey of cognition in participants with type diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1567~1572
- [3] Rodriguez-Saldana J, Morley JE, Reynoso MT, et al. Diabetes mellitus in a subgroup of older Mexicans: prevalence, association with cardiovascular risk factors, functional and cognitive impairment, and mortality. *Journal of American Geriatrics Society*, 2002, 50(1): 111~116
- [4] Grodstein F, Chen J, Wilson R S, et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1060~1065
- [5] Vanhanen M, Kuusisto J, Koivisto K, et al. Type-2 diabetes and cognitive function in a non-demented population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1999, 100(2): 97~101
- [6] Gradman T J, Laws A, Thompson L W, et al. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of American Geriatrics Society*, 1993, 41(12): 1305~1312
- [7] Helkala E L, Niskanen L, Viinamaki H, et al. Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 1995, 18(5): 681~685
- [8] Elias P K, Elias M F, D'Agostino R B, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care*, 1997, 20(9): 1388~1395

- [9] Bent N, Rabbitt P, Metcalfe D. Diabetes mellitus and the rate of cognitive ageing. *British Journal of Clinical Psychology*, 2000, 39(4): 349~362
- [10] Ryan C M, Geckle M. Circumscribed Cognitive Dysfunction in Middle-Aged Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 10: 1486~1493
- [11] Cosway R, Strachan M W, Dougall A, et al. Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2001, 18(10): 803~810
- [12] Asimakopoulou K G, Hampson S E, Morrish N J. Neuropsychological functioning in older people with type 2 diabetes: the effect of controlling for confounding factors. *Diabetic Medicine*, 2002, 19(4): 311~316
- [13] Strachan M W, Deary I J, Ewing F M, et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 438~445
- [14] Kurita A, Mochio S, Lsogai Y. Changes in auditory P300 ERP and brainstem evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1995, 92(4): 319~323
- [15] Dey J, Misra A, Desai N et al. Cognitive function in younger type II diabetes *Diabetes Care*, 1997, 20(1): 32~35
- [16] 姜涛, 张雄伟, 吴振云. 老年糖尿病人 P300 认知电位改变及相关因素分析. *中国临床心理学杂志*, 2001, 9(4): 253~254
- [17] Evans M L, Pernet A, Lomas J, et al. Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*, 2000, 23(7): 893~897
- [18] Seidl R, Birnbacher R, Hauser E et al. Brainstem auditory evoked potentials and visually evoked potentials in young patients with IDDM. *Diabetes Care*, 1996, 19(11): 1220~1223;
- [19] Kramer L, Fasching P, Madl C, et al. Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes*, 1998, 47(12): 1909~1914
- [20] Ryan C M, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 2000, 16(5): 308~315
- [21] Gispen W H, Biessels G J. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends of Neuroscience*, 2000, 23(11): 542~549
- [22] Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, et al. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*, 2001, 74(4): 270~280
- [23] Kalmijn S, Feskens E J M, Launer L J, et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia*, 1995, 38(9): 1096~1102
- [24] Schwartz M W, Figlewicz D P, Baskin D G, et al. Insulin and the central regulation of energy balance. *Endocrine Review*, 1992, 13(3): 387~414

## Cognitive Impairments In Patients With Type 2 Diabetes

Wang Yamin<sup>1</sup>, Li Long<sup>2</sup>, Han Buxin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Key Lab of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101)

(<sup>2</sup> Department of Medical and Pharmacological Economy Administration, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei, 230038)

**Abstract:** Studies conducted in recent 10 years to study the cognitive impairments of patients with type 2 diabetes were reviewed. It was confirmed that hyperglycemia can cause cognitive problem, although inconsistent conclusions still remain. Some studies found impairment while the others didn't. So far, most studies confirmed the impairment of learning and memory function in patients with type 2 diabetes. Cognitive threshold theory was used to explain the remain controversy, by which only the patients aged from 60 to 70 will display impairment compared with the controls. Reduced level of insulin in central nerves system was also studied. Reasons of cognitive impairment and more sensitive measurements were suggested.

**Key words:** Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, cognitive ageing, Threshold theory on cognition pairment