

大脑结构及功能磁共振成像(MRI)在糖尿病患者 认知功能改变中的应用

王跟琦^{1,3}(综述) 罗峻义⁴ 高 鑫^{1,2,5△}(审校)

(¹ 复旦大学附属中山医院内分泌科 上海 200032; ² 复旦大学代谢病研究所 上海 200032; ³ 上海中医药大学附属普陀医院放射科 上海 200062; ⁴ 复旦大学类脑智能科学与技术研究院 上海 200433; ⁵ 复旦大学人类表型组研究院 上海 201203)

【摘要】 糖尿病与认知功能障碍存在联系,并可能增加痴呆的风险。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术提供多种组织量化信息,包括脑结构体积、脑微出血灶、脑损伤病变、大脑灌注、脑功能连接、白质微结构完整性等。大脑结构 MRI 发现糖尿病患者的认知功能障碍与脑萎缩相关;大脑功能 MRI 发现神经元活动信息改变,并与早期认知障碍有关。检测大脑 MRI 的细微改变能为糖尿病患者早期认知功能障碍提供诊断依据,具有潜在的预测价值。本文对大脑 MRI 多种影像标记在糖尿病患者认知功能改变中的发现及应用进行综述。

【关键词】 糖尿病; 结构磁共振成像; 功能磁共振成像; 认知功能

【中图分类号】 R445.2, R587.1 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.04.020

Brain structural and functional MRI applications on cognitive function changes in diabetes patients

WANG Liang-qi^{1,3}, LUO Chun-yi⁴, GAO Xin^{1,2,5△}

(¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

² Institute of Metabolic Diseases, Fudan University, Shanghai 200032, China; ³ Department of Radiology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China;

⁴ Institute of Science and Technology for Brain-inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai 200433, China;

⁵ Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 201203, China)

【Abstract】 Diabetes is associated with cognitive dysfunction, and increases the risk of dementia. Magnetic resonance imaging (MRI) provides many quantitative information for tissues, such as brain volume, microbleeds, lesions, perfusion, functional connectivity and white matter microstructural integrity. Structural MRI indicates that brain atrophy is related to cognition dysfunction in diabetes patients, and functional MRI indicates that the neuron activity changes are also associated with early cognition dysfunction. Probing the subtle brain MRI changes in diabetes can provide diagnosis evidence for early cognitive impairment, and may have the prospective value for predictions. In this paper, we reviewed the findings of brain MRI markers and their applications in cognition dysfunction in diabetes.

【Key words】 diabetes; structural MRI; functional MRI; cognitive function

上海市科技重大专项(2017SHZDZX01);上海市科委基础研究重点项目(16411954800);上海市科委基础研究重大项目(16JC1400500)

△Corresponding author E-mail: happy20061208@126.com

* This work was supported by Shanghai Municipal Major Project of Science and Technology (2017SHZDZX01), the Key Project for Basic Research of Shanghai Science and Technology Committee (16411954800) and the Major Project for Basic Research of Shanghai Science and Technology Committee (16JC1400500).

糖尿病是由遗传、免疫功能紊乱、感染、精神因素等各种致病因子作用于机体导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等引发的以高血糖为特征的代谢紊乱疾病,在中老年人群中发病率较高^[1]。相较于同龄群体,糖尿病人群更容易引发各种程度的认知功能障碍造成记忆力下降、注意力受损等症状^[2]。高血糖状态会导致血浆渗透压增高、血黏度增加、脑组织代谢率下降,这些改变最终导致脑局部血流量减少^[3];糖尿病患者存在微血管基底膜变化,神经元功能广泛减退,脑代谢水平下降^[4],均可能影响认知功能。糖尿病认知功能损害的病理生理过程仍处于研究阶段,缺乏有效的治疗和预防对策。糖尿病患者的临床前期表现是早期发现和诊断的关键。神经系统退行性疾病的一个特点是,在临床表现出现多年前,大脑就已经发生了结构和功能的改变,而这些改变可以用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)进行检测。本文从MRI角度,对大脑结构及功能多种影像量化信息在糖尿病患者认知功能改变中的应用进行综述,以期对糖尿病认知功能障碍提供神经影像依据。

糖尿病与认知功能障碍的流行病学证据 流行病学研究发现糖尿病与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患病率均在上升,中国糖尿病患病率由1980年的0.67%上升到2013年的10.9%,糖尿病前期人群约占总体的35.7%^[5]。根据2015年世界AD报告,全球AD发病率在不断增加,2015年有4.68亿人患有AD,预计到2050年将达到13.15亿人^[6]。糖尿病会增加AD的发病风险,鹿特丹研究早在1996年就发现,随着年龄增长,AD及2型糖尿病发病率增加,且糖尿病使罹患AD的风险加倍,其中使用胰岛素治疗的糖尿病患者群罹患AD的风险最高^[7-8]。在日本对1 017例受试者随访15年后发现,相比非糖尿病人群,糖尿病患者的AD发病率更高^[9]。糖尿病或糖尿病前期会加速轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)向AD的转变^[10]。系统综述结果也显示糖尿病并发认知障碍的比例明显高于同龄正常人^[2]。

糖尿病及认知功能病理生理、生化联系机制

糖尿病与认知功能障碍可能在系统、器官、分子等各个水平上存在双向的病理生理过程。以往被认为是糖尿病病理特征的一些指标被发现同时对认知功能产生影响,例如胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、大血管病变、糖化终产物及氧化应激产物等^[11]。胰岛素及胰岛素样生长因子-1通过PI3K/AKT信号通路促进胰岛素抵抗^[12]。因为胰岛素与 β 淀粉样蛋白竞争结合降解 β 淀粉样蛋白的胰岛素降解酶,所以胰岛素水平增加阻碍了 β 淀粉样蛋白的清除。动物实验证实,胰岛素抵抗增加 β 淀粉样蛋白沉积,降低胰岛素降解酶的水平并损伤认知功能^[13]。小神经胶质细胞和星形细胞参与神经炎症反应,随着年龄增长,小神经胶质细胞激活并释放炎症细胞因子,促进胰岛素抵抗^[14]。 β 淀粉样蛋白会激活小神经胶质细胞,产生神经毒性因子,如氧化应激产物一氧化氮、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,从而导致神经元死亡^[15]。炎症环境促进糖化终产物的产生,并激活小神经胶质细胞、星形细胞、血管内皮细胞及神经元表面的糖化终产物受体^[16]。糖化终产物受体参与 β 淀粉样蛋白的清除,并参与apo-E介导的细胞加工及信号传递^[17]。糖化终产物受体的激活可能增加2型糖尿病患者的AD风险。

糖尿病患者脑萎缩与认知功能障碍的关系 糖尿病患者认知功能障碍与脑萎缩存在联系,可通过结构MRI发现。脑萎缩具体表现为脑组织结构体积缩小,脑实质减少,脑质量减轻,脑细胞数目减少,脑回变平,脑沟增宽、加深,脑室、脑池和蛛网膜下腔扩大等一系列变化^[18]。den Heijer等^[19]研究发现,与非糖尿病人群相比,糖尿病患者海马及杏仁核的萎缩更明显,研究同时发现胰岛素抵抗与杏仁核萎缩相关,而调整颈动脉粥样硬化斑块和脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)及梗塞的影响后,这种相关的结果不变,显示糖尿病直接影响AD的神经病理改变,如胰岛素信号传递功能异常。糖尿病患者与对照组相比,皮质厚度及灰质体积在特定脑区下降,说明糖尿病导致特定脑区的改

变^[20]。严重的糖尿病患者,定义为糖化血红蛋白更高、病程更长,相比糖尿病前期或较轻的糖尿病患者,脑体积更小,脑血管病变负担更大,即严重的糖尿病患者存在更多 WMH,但无法证明脑体积更小是由脑血管病变介导的,可能存在其他机制^[21]。研究发现糖尿病患者认知功能降低,侧脑室体积及 WMH 增加,说明糖尿病患者认知功能障碍加速与大脑改变有关,包括血管源性损伤和全脑萎缩^[22]。

对合并其他疾病的糖尿病患者进行脑结构研究,发现与上述研究中的单纯糖尿病患者相比,合并其他疾病的糖尿病患者脑萎缩更明显,同时也存在认知功能损伤。合并脑血管疾病、外周动脉疾病及冠状动脉疾病等动脉病变的糖尿病患者全脑和皮质下脑萎缩更明显,腔隙性脑梗塞更多^[23]。合并视网膜病变的糖尿病患者灰质体积减小,同时认知功能下降,说明糖尿病视网膜病变患者是认知功能下降的高危亚组^[24]。

也有研究认为糖尿病与脑萎缩及认知功能下降的关系尚不明确。有研究发现,糖尿病患者与对照组相比,除了记忆以外其他认知功能更差,但 MRI 指标(如脑萎缩等)与认知功能不独立相关^[25]。糖尿病合并肥胖患者与糖尿病非肥胖患者相比,白质体积下降^[26];但多因素分析发现白质体积减少只与年龄、性别和体重指数(body mass index, BMI)相关,所以认为,糖尿病合并肥胖患者的白质体积下降是 BMI 的影响,而不是糖尿病本身。

为了探讨糖尿病治疗过程中不良反应与大脑结构的关系,通过对糖尿病低血糖患者的大脑 MRI 研究,发现需要辅助治疗的严重低血糖(hypoglycemia requiring assistance, HA)患者与无 HA 患者相比,只有轻度脑萎缩^[27]。

糖尿病患者脑白质病变与认知功能障碍的关系 大脑 MRI 可发现糖尿病患者脑白质病变(white matter lesion, WML)与认知功能损伤的关联。WML 是指分布于侧脑室周围、基底节区及半卵圆区的弥漫或散在病灶,边缘常不规则,在 MRI T1WI 呈低信号,而在 T2WI 尤其是液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号^[28]。WML 的机制尚不明确,从病理学角度可分为缺血性 WML 和非缺血性 WML 两大类^[29]。非缺血性 WML 与脑脊液外漏、血脑屏障破坏及脑脊液的重吸收障碍有关,缺血性 WML 与脑灌注不足有关。

de Bresser 等^[30]发现糖尿病患者和正常对照组 WML 体积差异不大,但 WML 的位置和形态差异明显,糖尿病患者存在更多的非点状、融合的 WMH 及点状深部的 WMH。多项研究结果显示糖尿病患者 WML 与认知功能下降相关,尤其是在记忆、注意力、执行功能和信息处理速度等方面^[31-32]。van Harten 等^[33]发现糖尿病患者中 WML 更多,尤其是深部 WML,糖化血红蛋白与深部 WML 明显相关,研究结果显示糖尿病是深部 WML 的独立危险因素。糖化血红蛋白与 WML 严重程度的相关性有治疗意义,老年糖尿病患者控制代谢可预防 WML 发展。

糖尿病患者微出血、铁沉积与认知功能障碍的关系 糖尿病患者大脑微出血状况与认知功能障碍的关系尚不明确。脑微出血是由于脑内微小血管病变导致的脑实质亚临床损害,脑内微小血管病变引起微量出血,以含铁血黄素沉积为主要特征。脑微出血一般无临床症状,其发病原因尚不清楚,在组织学上可见累及的微小血管襻中、重度透明质酸样或脑淀粉样改变、微小血管动脉硬化、动脉瘤破裂^[34]。通过高场(7T) MRI 检查及认知功能检测^[35],正常对照组微出血检出率为 41%,而糖尿病组为 33%,结果显示微出血与认知功能不相关。在糖尿病模型小鼠中,定量磁敏感图(quantitative susceptibility mapping, QSM)的值在海马和丘脑区域显著升高^[36],QSM 值与体重及快速血糖值显著相关,说明 QSM 有助于无创定量评估糖尿病患者大脑的铁过载程度。

糖尿病患者脑功能活动与认知功能障碍的关系 糖尿病患者脑网络损伤与认知功能下降相关。功能 MRI 可以通过探测大脑局部血流量和脱氧血红蛋白浓度的变化情况,间接判断大脑相应的活动区域。功能 MRI 利用神经元活动使人脑局部耗氧量和脑血流之间产生不平衡所导致的局部磁场性质变化的原理。受到外部刺激时,人脑相应区域被激活,该区域神经元兴奋,局部区域血流量和供氧量增加,供氧量超过耗氧量时就会引起氧合血红蛋白数量增加,脱氧血红蛋白数量相应减少,从而导致 T2 加权像信号增强。

Biswal 等^[37]发现,静息状态下(即安静、清醒、未进行任何大脑思维的情况下)大脑感觉运动皮层仍处于活动状态,并与血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号高度相关。随着研究

进展,发现静息状态下存在不同的脑功能网络,如默认模式网络、情感网络、认知控制网络等。静息态功能 MRI 分析主要通过功能分化和功能整合两个方面来研究大脑活动^[38]。功能分化主要研究局部 MRI 信号特点,如低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)。功能整合主要不同脑区间之间的联系,通过研究静息态功能 MRI 时间序列信号之间的相互关系,探讨不同脑区之间的相互作用,主要包括种子点相关分析和独立成分分析。

在功能整合方面,研究发现糖尿病患者的默认模式网络功能连接下降,而默认模式网络的损伤与记忆力、语言流畅性及总体认知功能下降相关^[39]。研究发现,与非痴呆的糖尿病患者相比,痴呆的糖尿病患者额颞叶脑静息态功能连接受损^[40]。

在功能分化方面,ALFF 和 ReHo 代表自发性脑活动。糖尿病患者与正常对照组相比,枕叶和中央后回的 ALFF 和 ReHo 显著下降^[41],同时发现糖尿病患者认知功能显著下降,且认知功能与楔回和枕叶的脑活动下降相关。轻度认知障碍的糖尿病患者的 ALFF 在与认知功能相关的大片脑区发生改变,包括额叶、颞叶、海马、杏仁核及楔前回^[42]。而这一改变少见于无糖尿病的轻度认知障碍患者。

糖尿病患者大脑灌注情况与认知功能障碍的关系 糖尿病患者脑灌注情况与认知功能的关系尚不明确。动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术以磁标记的动脉血作为内源性对比剂,基本原理是在成像层面的供血动脉流入侧施加反转脉冲,使血中的质子磁化矢量发生反转,经过一段反转时间的延迟,在标记血流到达成像层面后进行采集,获得的图像与未标记的图像相减,得到灌注图像^[43]。ASL 具有无创、无需外源性对比剂的特点。

有研究认为糖尿病患者脑灌注情况与认知功能存在联系。Dai 等^[44]发现,与对照组相比,糖尿病患者静息态默认网络、视觉及小脑网络的脑血流量下降,这些脑区域血流量的下降与愉悦、记忆、执行功能、基线的胰岛素抵抗和认知功能障碍有关。该研究显示糖尿病患者静息态局部脑灌注与认知功能相关,胰岛素抵抗可能促进了糖尿病患者局部脑灌注下降。也有学者认为糖尿病患者脑灌注情况与认知功能并不相关。对 310 例超重糖尿病患者进行研究发现,与锻炼减重组相比,对照组总的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)低于减重组,尤其在边

缘区域和枕叶,但其与认知功能的关系并不明确^[45]。另一项研究发现,糖尿病组白质的平均 CBF 下降,尤其在左中枕回,动脉血流到达时间(bolus arrival time, BAT)在右距状裂、左中枕回和右中枕回增加,右中枕回 BAT 与疾病病程相关,左中枕回 BAT 与双眼视力下降相关,但 CBF 与认知功能无显著相关性^[46]。

糖尿病患者白质纤维完整性与认知功能障碍的关系 糖尿病患者白质纤维束微结构的改变与认知功能存在关联。MRI 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是弥散加权成像技术的改进和发展,通过精确施加更多的弥散梯度方向来推测组织结构内部微观状态,可以精确描述白质纤维束的走行和细微改变,是目前唯一无创性显示神经系统白质纤维束完整性的影像技术^[47]。DTI 有 2 个重要参数:各项异性分数值(fractional anisotrophy, FA)和平均弥散率(mean diffusivity, MD)。DTI 研究主要用于反映脑白质纤维的完整性,其中 FA 反映有向的弥散能力,而 MD 则反映自由的无向弥散程度。FA 增高说明组织结构排列规整紧密,各向异性强;FA 下降则说明脑组织中微结构发生变化,与其他结构的联系纤维受到损伤,进而导致脑白质纤维丧失完整性。当白质纤维遭到破坏之后,弥散屏障遭到破坏,致使原本沿着白质纤维束方向的弥散减弱,向四周的无向弥散增强,因此出现 FA 下降而 MD 上升。

DTI 可以反映糖尿病患者白质微结构损伤。糖尿病患者脑实质 MD 显著增加,两侧额叶白质 FA 显著下降。糖尿病病程与多个脑区的白质微结构变化相关,包括两侧小脑、颞叶白质、右侧尾状核、两侧扣带回、桥脑和海马旁回^[48]。肥胖的糖尿病患者中,在右侧皮质脊髓束、右侧下额枕束、右侧上纵束及右侧胼胝体辐射线枕部轴向弥散更低,在右下顶叶和左侧外囊白质体积下降,即白质完整性及白质体积都下降^[49]。

糖尿病患者白质微结构损伤与认知功能下降有关。Kodl 等^[50]发现糖尿病患者视放射、后冕辐射的 FA 显著降低,与糖尿病病程及糖化血红蛋白升高有关,且与认知功能相关。与对照组相比,轻度认知障碍的糖尿病患者全脑基于白质骨架的弥散统计分析(tract based spatial statistics, TBSS)显示,白质 FA 值下降 7.3%,MD 增加 24.9%^[51]。单个纤维束分析显示与认知功能相关的脑区 FA 下降而

MD 升高。DTI 参数较神经量表可更早发现糖尿病患者白质改变与早期认知障碍的关系。糖尿病患者白质微结构异常,主要位于额颞叶,尤其是颞干^[52]。该研究认为糖尿病患者颞干的白质微结构异常可以解释记忆下降。糖尿病患者认知功能下降包括执行功能、空间处理、注意力及工作记忆损伤^[53]。糖尿病患者白质微结构广泛损伤,特别是在胼胝体、内囊左前支和外囊,可能与白质脱髓鞘相关。内囊左前支和外囊白质微结构完整性与执行功能相关。

通过对比 AD 损伤的脑区可间接说明糖尿病患者白质纤维束微结构的改变与认知功能的联系。Tan 等^[54]发现,糖尿病患者在接近默认模式网络的白质区域 FA 显著下降,MD 显著增加,包括扣带回、右侧额叶钩束、双侧顶叶上纵束及下纵束、右中颞回包括钩束及下纵束;在丘脑同样发现异常,包括穹窿、丘脑前辐射及丘脑后辐射。这些损伤的脑区与 AD 损伤的脑区相似。

糖尿病小鼠视交叉前的视神经 FA 降低,径向扩散系数显著升高^[55]。糖尿病小鼠视神经早期损伤在视网膜病变之前,证明 DTI 可能是早期无创检查糖尿病患者视觉系统改变的有效方法。

结语 糖尿病可能在系统、器官、分子等各个水平上与认知功能障碍存在双向的病理生理过程,从而导致脑部结构或功能的变化,造成糖尿病患者产生认知功能问题。MRI 影像标记可以早于神经量表发现糖尿病患者脑部结构改变与早期认知障碍的关系,具有潜在的预测价值。其能否作为糖尿病认知功能障碍的早期常规筛查,还需要进一步的纵向研究证实。由于目前的研究大多样本量有限,糖尿病患者及对照组的选择、危险因素的调整及影像处理方法等不尽相同,因此对糖尿病认知功能与脑影像的认识仍然有限。未来将通过多模态影像整合及早评估糖尿病患者的认知功能下降,作为随访和监测糖尿病患者认知功能障碍的工具。

参 考 文 献

- [1] 张艳伟. 2 型糖尿病认知功能障碍的脑结构和功能磁共振成像研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015: 1-111.
- [2] BIESELS GJ, STAEKENBORG S, BRUNNER E, *et al.* Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 64-74.
- [3] DUCKROW RB, BEARD DC, BRENNAN RW. Regional cerebral blood flow decreases during chronic and acute hyperglycemia[J]. *Stroke*, 1987, 18(1): 52-58.
- [4] 齐颖, 张人玲. 糖尿病患者脑血流灌注及糖代谢的临床特点[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(4): 272-273.
- [5] WANG L, GAO P, ZHANG M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [6] ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [R/OL]. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- [7] OTT A, STOLK RP, HOFMAN A, *et al.* Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study [J]. *Diabetologia*, 1996, 39: 1392-1397.
- [8] OTT A, STOLK RP, VAN HARSkamp F, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study [J]. *Neurology*, 1999, 53(9): 1937-1942.
- [9] OHARA T, DOI Y, NINOMIYA T, *et al.* Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study [J]. *Neurology*, 2011, 77(12): 1126-1134.
- [10] XU W, CARACCILO B, WANG HX, *et al.* Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2928-2935.
- [11] KAWAMURA T, UMEMURA T, HOTTA N. Cognitive impairment in diabetic patients: can diabetic control prevent cognitive decline? [J]. *J Diabetes Invest*, 2012, 3(5): 413-423.
- [12] MOLONEY AM, GRIFFIN RJ, TIMMONS S, *et al.* Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(2): 224-243.
- [13] YU LY, PEI Y. Insulin neuroprotection and the mechanisms [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(7): 976-981.
- [14] DE FELICE FG, FERREIRA ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2262-2272.
- [15] GLASS CK, SAIJO K, WINNER B. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918-934.
- [16] YAN SD, CHEN X, FU J, *et al.* RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 1996, 382(6593): 685-691.
- [17] BU G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(5): 333-344.
- [18] 刘振彩, 赵玫, 陈钦进, 等. 老年广泛性脑萎缩患者并发认知功能障碍的临床特点 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6): 1482-1483.
- [19] DEN HEIJER T, VERMEER SE, VAN DIJK EJ, *et al.* Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1604-1610.
- [20] PENG B, CHEN Z, MA L, *et al.* Cerebral alterations of type 2 diabetes mellitus on MRI: a pilot study [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 100-105.
- [21] SCHNEIDER ALC, SELVIN E, SHARRETT AR, *et al.* Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the Atherosclerosis Risk in

- Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS) [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1514 - 1521.
- [22] REIJMER YD, VAN DER BERG E, DE BRESSER J, *et al.* Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes; MRI correlates and risk factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(2): 195 - 202.
- [23] TIEHUIS AM, VAN DE GRAAF Y, VISSEREN FL, *et al.* Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease[J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1600 - 1603.
- [24] HUGENSCHMIDT CE, LOVATO JF, AMBROSI WT, *et al.* The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3244 - 3252.
- [25] VAN HARTEN B, OOSTERMAN J, MUSLIMOVIC D, *et al.* Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Age Ageing*, 2007, 36(2): 164 - 170.
- [26] VAN BLOEMENDAAL L, IJZERMAN RG, TEN KULVE JS, *et al.* Alterations in white matter volume and integrity in obesity and type 2 diabetes[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 621 - 629.
- [27] ZHANG Z, LOVATO J, BATTAPADY H, *et al.* Effect of hypoglycemia on brain structure in people with type 2 diabetes; epidemiological analysis of the ACCORD-MIND MRI trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12): 3279 - 3285.
- [28] 刘军. 脑白质病变与认知障碍及胰岛素抵抗的相关性[D]. 泰山: 泰山医学院, 2011: 1 - 55.
- [29] 王洪萍, 闫福岭. 老年人脑白质病变的头颅 MRI 分型演变及其意义[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2010, 4(2): 117 - 122.
- [30] DE BRESSER J, KUIJF HJ, ZAAANEN K, *et al.* White matter hyperintensity shape and location feature analysis on brain MRI; proof of principle study in patients with diabetes[J]. *Sci Reports*, 2018, 8(1): 1893.
- [31] IMAMINE R, KAWAMURA T, UMEMURA T, *et al.* Does cerebral small vessel disease predict future decline of cognitive function in elderly people with type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(1): 91 - 99.
- [32] MANSCHOT SM, BRANDS AM, VAN DER GROND J, *et al.* Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 1106 - 1113.
- [33] VAN HARTENA B, OOSTERMAN JM, POTTER VAN LOON BJ, *et al.* Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(2): 70 - 74.
- [34] 任善玲, 徐艳, 高永哲, 等. 缺血性脑血管病伴脑微出血的危险因素及其对认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(5): 39 - 43.
- [35] BRUNDEL M, REIJMER YD, VAN VELUW SJ, *et al.* Cerebral microvascular lesions on high-resolution 7-Tesla MRI in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3523 - 3529.
- [36] YOON SY, PARK S, KIM HG, *et al.* Quantitative susceptibility mapping in a diabetes mellitus rat model; Iron accumulation in the brain[J]. *Int J Imaging Syst Technol*, 2017, 27: 238 - 247.
- [37] BISWAL B, YETKIN FZ, HAUGHTON VM, *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537 - 541.
- [38] 霍华冉. 脑老化过程中扣带回不同区域的 rs-fMRI 研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017: 1 - 45.
- [39] ZHANG H, HAO Y, MANOR B, *et al.* Intranasal insulin enhanced resting-state functional connectivity of hippocampal regions in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(3): 1025 - 1034.
- [40] LIU ZY, CUI XW, TANG ZC, *et al.* Identifying cognitive impairment in type 2 diabetes with functional connectivity: a multivariate pattern analysis of resting state fMRI data[C/OL]. // Medical Imaging 2017: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging, 101370N [2017 - 03 - 17]. <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie>.
- [41] CUI Y, JIAO Y, CHEN YC, *et al.* Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 749 - 760.
- [42] ZHOU X, ZHANG J, CHEN Y, *et al.* Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(3): 925 - 935.
- [43] 邢飞, 邢伟, 卢又燃, 等. 动脉自旋标记与动态磁敏感对比 MRI 在脑卒中缺血半暗带的对照研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20(2): 110 - 115.
- [44] DAI W, DUAN W, ALFARO FJ, *et al.* The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 60: 192 - 202.
- [45] ESPELAND MA, LUCHSINGER JA, NEIBERG RH, *et al.* Long term effect of intensive lifestyle intervention on cerebral blood flow[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(1): 120 - 126.
- [46] SHEN Y, ZHAO B, YAN L, *et al.* Cerebral hemodynamic and white matter changes of type 2 diabetes revealed by multi-TI arterial spin labeling and double inversion recovery sequence [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 717.
- [47] 郭龙军, 李坤成, 陈忠伟. 磁共振检查技术 DTI 在阿尔茨海默病与轻度认知障碍中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(11): 1 - 3.
- [48] HSU JL, CHEN YL, LEU JG, *et al.* Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neuro Image*, 2012, 59(2): 1098 - 1105.
- [49] VAN BLOEMENDAAL L, IJZERMAN RG, TEN KULVE JS, *et al.* Alterations in white matter volume and integrity in obesity and type 2 diabetes[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 621 - 629.
- [50] KODL CT, FRANC DT, RAO JP, *et al.* Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11): 3083 - 3089.
- [51] XIONG Y, SUI Y, XU Z, *et al.* A diffusion tensor imaging study on white matter abnormalities in patients with type 2 diabetes using tract-based spatial statistics[J]. *AJNR Am J*

- Neuroradiol, 2016, 37(8): 1462 - 69.
- [52] YAU PL, JAVIER D, TSUI W, *et al.* Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 174(3): 223 - 230.
- [53] ZHANG J, WANG Y, WANG J, *et al.* White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3596 - 3605.
- [54] TAN X, FANG P, AN J, *et al.* Micro-structural white matter abnormalities in type 2 diabetic patients: a DTI study using TBSS analysis [J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(12): 1209 - 1216.
- [55] KANCHERLA S, KOHLER WJ, VAN DER MERWE Y, *et al.* *In vivo* evaluation of the visual pathway in streptozotocin-induced diabetes by diffusion tensor MRI and contrast enhanced MRI [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165169.

(收稿日期: 2018 - 08 - 06; 编辑: 段佳)

(上接第 543 页)

- [15] GAVVA C, SARODE R, AGRAWAL D, *et al.* Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a rapid and practical approach [J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54(1): 99 - 102.
- [16] 周恒杰, 刘国梁. 血浆置换与双重血浆置换在高脂血症性胰腺炎治疗中应用的比较 [J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(3): 36 - 37.
- [17] 谭黄业, 樊献军, 耿协强, 等. 高脂血症性重症急性胰腺炎临床特征及诊治 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(11): 1123 - 1124.
- [18] SUN S, HE L, BAI M, *et al.* High-volume hemofiltration plus hemoperfusion for hyperlipidemic severe acute pancreatitis: a controlled pilot study [J]. *Ann Saudi Med*, 2015, 35(5): 352 - 358.
- [19] 吕贺贺, 项和平, 王伟, 等. 早期区域动脉灌注微量低分子肝素改善高脂血症性急性胰腺炎微循环的实验研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(2): 226 - 231.
- [20] ENDO A, SHIRAISHI A, FUSHIMI K, *et al.* Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1098 - 1106.
- [21] HORIBE M, SASAKI M, SANUI M, *et al.* Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors has no efficacy in the treatment of severe acute pancreatitis: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Pancreas*, 2017, 46(4): 510 - 517.
- [22] 林少斌, 陈钦明, 江岳珊, 等. 低分子肝素联合前列地尔治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(16): 2727 - 2729.
- [23] 梁景岳. 比较低分子量肝素和前列地尔联合奥曲肽对高脂血症性急性胰腺炎的治疗效果 [J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(16): 64 - 66.
- [24] 陈爱华. 清胰通腑汤保留灌肠治疗重症急性胰腺炎的临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(1): 135 - 137.
- [25] 门燕荣. 中西医结合早期治疗重症急性胰腺炎 30 例疗效观察 [J]. *河北中医*, 2018, 40(1): 83 - 87.
- [26] PAQUETTE M, HEGELE RA, PARE G, *et al.* A novel mutation in GPIHBP1 causes familial chylomicronemia syndrome [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 506 - 510.
- [27] KASSNER U, HOLLSTEIN T, GRENKOWITZ T, *et al.* Gene therapy in lipoprotein lipase deficiency: case report on the first patient treated with alipogene tiparvovec under daily practice conditions [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(4): 520 - 527.
- [28] LILLEY JS, LINTON MRF, KELLEY JC, *et al.* A case of severe acquired hypertriglyceridemia in a 7-year-old girl [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6): 1480 - 1484.
- [29] UEDA M, DUNBAR RL, WOLSKA A, *et al.* A novel APOC2 missense mutation causing apolipoprotein C-II deficiency with severe triglyceridemia and pancreatitis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1454 - 1457.

(收稿日期: 2018 - 06 - 10; 编辑: 王蔚)