

# 西格列汀联合津力达颗粒治疗老年2型糖尿病患者轻度认知功能障碍观察

郭伟 彭聪 李伟 谢海鹰

(湖北省武汉市中西医结合医院内分泌科 武汉 430022)

**摘要 目的:**观察西格列汀联合津力达颗粒治疗老年2型糖尿病(T2DM)气阴两虚证患者合并轻度认知功能障碍(MCI)的临床疗效。**方法:**102例老年T2DM气阴两虚证合并MCI患者随机分为对照组和观察组各51例。在调控血压、血糖等常规治疗基础上,对照组予西格列汀治疗,观察组在对照组基础上联合津力达颗粒治疗,疗程均为3个月。比较2组患者中医证候疗效、药品不良反应,以及治疗前后简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知量表(MoCA)评分,血糖指标[血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血清炎性细胞因子指标[白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )]变化情况。**结果:**观察组中医证候总有效率为87.50%,显著高于对照组的68.75%( $P<0.05$ )。治疗后,两组MMSE、MoCA评分较前明显升高,FBG、HbA1c和血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平则较前明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );且观察组MMSE、MoCA评分和血清炎性细胞因子水平均显著优于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗期间低血糖发生率无显著差异( $P>0.05$ )。**结论:**西格列汀联合津力达颗粒治疗老年T2DM气阴两虚证合并MCI,能显著改善患者中医证候和认知功能,降低血清炎性细胞因子水平,且安全性好,值得临床推广。

**关键词** 2型糖尿病;认知功能障碍;老年患者;津力达颗粒;西格列汀;血清炎性因子  
**中图分类号:**R977.1<sup>+</sup>5 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)10-0657-05

## Clinical Research on Sitagliptin Combined with Jinlida Granules in the Treatment of Elderly Type 2 Diabetic Patients with Mild Cognitive Impairment

Guo Wei, Peng Cong, Li Wei, Xie Haiying

Department of Endocrinology, Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430022, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the clinical therapeutic effects of sitagliptin combined with Jinlida granules in elderly type 2 diabetic patients (Qi and Yin deficiency syndrome) with mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** Totally 102 elderly type 2 diabetic patients with MCI were divided into control group and treatment group at random, 51 cases in each group. On the basis of regulating blood pressure, blood glucose and other routine treatments, sitagliptin and sitagliptin combined with Jinlida granules were given orally by patients in the two groups respectively for 3 months. Traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, adverse drug reactions, and Mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive ability score (MoCA), index of blood glucose [fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)] and inflammatory factors [interleukin-1(IL-1 $\beta$ ), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )] before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of treatment group was 87.50%, higher than 68.75% that of control group ( $P<0.05$ ). After the treatment, the MMSE, MoCA score of the two groups increased significantly than before, the level of FBG, HbA1c and IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  declined dramatically than before ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The treatment group showed the significantly superior to the control group in MMSE, MoCA scores and the level of inflammatory factors ( $P<0.05$ ). The incidence of hypoglycemia in the two groups showed no difference ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Sitagliptin combined with Jinlida granules in the treatment of elderly type 2 diabetic patients (Qi and Yin deficiency syndrome) with MCI, can improve the TCM syndromes and cognitive functions significantly, reduced the levels of inflammatory factors. It was safe and deserved to be popularized clinically.

**KEY WORDS** Type 2 diabetes; Mild cognitive impairment; Elderly patient; Jinlida granules; Sitagliptin; Inflammatory factors

随着人口老龄化进程的加快,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和痴呆已成为全球面临的严重社会问题。T2DM患者中约有10.8%~67.4%存在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),对这些人群进行早期诊断和干预可有效遏制或减缓其进展为痴呆阶段<sup>[1]</sup>。目前,针对T2DM合并MCI并无特效治疗。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制药西格列汀作为老年T2DM患者的一线降糖药物<sup>[2]</sup>,临床应用广泛。文献报道DPP-4抑制药具有神经保护作用<sup>[3]</sup>。津力达颗粒是以络病理论为指导研制的创新中药,也是2017年新版T2DM防治指南的推荐用药<sup>[4]</sup>。近年来研究显示,津力达颗粒可改善T2DM大鼠的认知功能,对海马组织有保护作用<sup>[5]</sup>,但是临床研究鲜见。本文观察西格列汀联合津力达颗粒治疗老年T2DM患者MCI的疗效,及对患者认知功能和血清炎症细胞因子的影响,为中西医结合治疗T2DM合并MCI提供新的思路。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例入排标准

1.1.1 西医诊断标准 (1)西医T2DM诊断标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》<sup>[6]</sup>;(2)西医MCI诊断标准:依据Petersen方案<sup>[7]</sup>制定:以记忆障碍为主诉,且有知情者证实;除记忆障碍外,其他认知功能相对完好或轻度受损;日常生活不受影响;达不到痴呆的诊断标准;简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)量表评分21~27分;无视觉、听觉、语言障碍,能完成认知功能量表筛查。

1.1.2 中医诊断标准 (1)中医消渴病诊断标准:采用《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>中“消渴”的气阴两虚证标准:倦怠乏力、自汗盗汗、气短懒言、口渴喜饮、五心烦热、心悸失眠、溲赤便秘,舌红少津、舌体胖大、苔薄或花剥,脉弦细或细数;(2)中医呆病诊断标准:参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>、《中医诊断学》<sup>[9]</sup>,结合临床症状拟定:主证:智能减退、腰膝酸软、倦怠嗜卧;次证:表情呆板、思维迟钝、善惊易怒、脑转耳鸣、步履沉重、行走艰难,或有幻听、面颊潮红、小便失禁、大便自遗;舌脉:舌红苔少,脉细数;具备主证2项或主证1项及次证2项即可诊断。

1.1.3 纳入标准 ①符合上述中西医诊断标准;②年龄范围60~79岁;③近3个月内未使用调脂药

物;④近3个月仅使用长效胰岛素、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶类药物降糖治疗;⑤空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)7~8 mmol·L<sup>-1</sup>,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)6%~8%。

1.1.4 排除及脱落标准 排除标准:①明确诊断为1型糖尿病或其他内分泌疾病及免疫系统疾病病史;②经头颅CT或MRI诊断证实急性脑血管疾病;③合并影响认知功能的其他中枢神经损伤及病史;④入组前2年内患抑郁症,有酒精、药物滥用或依赖史者;⑤入组前1个月内使用过影响中枢神经系统药物者;⑥近1个月内发生糖尿病酮症酸中毒等急性并发症或合并严重感染者。脱落标准:患者自行退出、依从性差、对药物不能耐受、资料记录不全和失访患者。

### 1.2 病例来源与分组

选取2016年10月~2018年10月在我院就诊的门诊及住院患者102例,均符合“1.1”项下标准,生活能够自理,无功能障碍,部分病例合并冠心病(心电图为轻度ST-T段改变,心功能I级)、大血管病变(颈动脉超声为动脉硬化级斑块形成,无明显动脉狭窄及闭塞)、微血管病变(肾病及视网膜病变, I~II期)。本研究方案经医院伦理委员会审批,入选患者均签署知情同意书。

采用随机数字表法将入选患者随机分为对照组和观察组各51例。对照组男25例,女26例;年龄62~78岁,平均年龄(68.2±5.8)岁;T2DM病程(12.1±5.6)年;合并高血压43例,冠心病32例;并发大血管病变42例,并发微血管病变43例。观察组男26例,女25例;年龄61~78岁,平均年龄(67.8±5.4)岁;T2DM病程(13.5±4.9)年;合并高血压44例,冠心病33例;并发大血管病变41例,并发微血管病变44例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者均常规控制血糖、血压治疗,包括糖尿病教育、饮食控制、运动锻炼,长效胰岛素及口服 $\alpha$ -葡萄糖苷酶类降糖药治疗。

在常规治疗基础上,对照组给予西格列汀片(美国默克集团,规格:100 mg/片,批号:LO3072)100 mg, po, qd;观察组在对照组治疗基础上,再加上津力达颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,规格:9 g/袋,批号:A1505011)9 g, po, tid。两组均连续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候评分标准 根据呆病症状,参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>制定中医症状体征量化分级评分标准:主要症状体征(智能减退、腰膝酸软、倦怠嗜卧):正常0分,轻度2分,中度4分,重度6分;次要症状体征(思维迟钝、善惊易怒、耳鸣、幻听、小便失禁、大便自遗、舌红少苔、脉细数等):正常0分,轻度1分,中度2分,重度3分。分别于治疗前后评定患者的证候评分,并计算证候评分改善率。改善率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。

1.4.2 中医疗效评定标准 临床控制:症状体征消失或基本消失,证候评分改善率≥95%;显效:症状体征改善明显,证候评分改善率≥70%;有效:症状体征均有改善,证候评分改善率≥30%;无效:症状体征均无明显改善或较前加重,证候积分改善率<30%。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.3 认知功能评价量表 治疗前后分别采用MMSE量表和蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive scale, MoCA)评定两组患者的认知功能。MMSE量表包括定向能力(最高10分)、记忆能力(最高3分)、注意力与计算力(最高5分)、回忆能力(最高3分)、语言能力(最高9分)等项,满分30分<sup>[10]</sup>。MoCA量表包括视空间与执行功能、命名、瞬时记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力8个认知域。量表总分30分,如果受试者受教育年限≤12年,在测试结果上加1分校正文化程度偏倚,得分越高认知功能越好<sup>[11]</sup>。

1.4.4 血糖指标和炎性细胞因子指标 分别于治疗前后,抽取两组患者隔夜空腹12h后的清晨静脉血5ml,检测FBG、HbA1c等血糖指标,以及白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等血清炎性细胞因子。FBG测定采用氧化酶法,试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司,采用美国贝克曼公司的AU2700生化分析仪进行检查;HbA1c采用高效液相色谱法,由美国伯乐公司的D10糖化血红蛋白分析仪进行检查;IL-1β、IL-6、TNF-α测定采用化学发光法,试剂盒购自英国西门子医学诊断产品有限公司,由德国西门子公司的Immulite 1000化学发光免疫分析仪进行测量。以上检测均由专人严格按照说明书操作。

1.4.5 安全性评价 治疗期间,于患者复诊时,记

录生命体征(心率、呼吸、血压、体温)和药品不良反应发生情况,行体格检查、实验室检查(血常规、血生化、尿常规、心电图等)。记录低血糖发生情况(指尖血糖≤3.9 mmol·L<sup>-1</sup>)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以 $n$ (%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

研究期间对照组退出3例,观察组失访3例。

2.1 两组中医疗效比较

治疗后,观察组总有效率为87.50%,明显高于对照组的68.75%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者中医证候疗效比较( $n, \%, n=48$ )

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	0	18	15	15	68.75
观察组	2	26	14	6	87.50 <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后认知功能量表评分变化比较

治疗前,两组患者的MMSE、MoCA评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组MMSE、MoCA评分均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且观察组患者的MMSE、MoCA评分明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者治疗前后MMSE及MoCA评分变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	MMSE	MoCA
对照组( $n=48$ )	治疗前	23.52±1.14	23.47±1.48
	治疗后	25.37±1.96 <sup>a</sup>	25.41±2.06 <sup>a</sup>
观察组( $n=48$ )	治疗前	23.65±1.21	23.54±1.52
	治疗后	26.98±1.85 <sup>bc</sup>	26.84±1.94 <sup>bc</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血糖指标、炎性细胞因子变化比较

治疗前,两组患者的血糖指标、血清炎性细胞因子水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组FBG、HbA1c均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),但两组间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的血清炎性细胞因子水平均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且观察组明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组患者治疗前后血糖指标、血清炎症细胞因子水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	FBG( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	HbA1c(%)	IL-1 $\beta$ ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	IL-6( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ )
对照组( $n=48$ )	治疗前	7.28 $\pm$ 0.49	7.37 $\pm$ 0.52	20.45 $\pm$ 3.43	35.72 $\pm$ 4.51	66.82 $\pm$ 6.57
	治疗后	6.95 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	6.92 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	17.21 $\pm$ 3.82 <sup>a</sup>	32.83 $\pm$ 3.72 <sup>a</sup>	61.64 $\pm$ 6.53 <sup>a</sup>
观察组( $n=48$ )	治疗前	7.25 $\pm$ 0.46	7.35 $\pm$ 0.51	20.67 $\pm$ 3.54	35.77 $\pm$ 4.68	66.57 $\pm$ 6.63
	治疗后	6.87 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	6.83 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	15.83 $\pm$ 4.19 <sup>bc</sup>	29.15 $\pm$ 3.64 <sup>bc</sup>	56.82 $\pm$ 7.15 <sup>bc</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 安全性评价

治疗期间,两组患者的生命体征、血常规、血生化、尿常规、心电图等检查均未见明显异常。对照组发生3例低血糖事件,发生率为6.25%;观察组发生低血糖4例,发生率为8.33%。两组低血糖发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗期间均未见其他药品不良反应发生。

## 3 讨论

老年糖尿病是指糖尿病患者的年龄 $\geq 60$ 岁,具有患病率高、起病隐匿、危害大等特点。T2DM合并MCI的临床特点是患者出现与年龄不相称的记忆力减退或其他方面的认知功能损伤,但神经心理测量及临床评定尚不足以诊断为痴呆。老年T2DM患者更易出现认知功能下降,痴呆的发生率明显增加<sup>[6]</sup>。目前,T2DM合并MCI发病机制尚未完全阐明,可能与糖脂代谢异常、Tau蛋白异常磷酸化、炎症反应、氧化应激、神经元细胞凋亡等多种因素密切相关<sup>[12]</sup>。近年来炎症因子导致炎症损伤机制在MCI发病中的作用已越来越受到重视<sup>[13]</sup>。研究表明,T2DM是一种自身免疫性和炎症性疾病,T2DM患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平的升高与MCI密切相关<sup>[14]</sup>。慢性炎症反应过程产生的炎症因子可能增加tau蛋白磷酸化,促进淀粉样前体蛋白表达增加,引起 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )-42沉积,进一步活化胶质细胞导致免疫反应加重,加快MCI的病理演变<sup>[15]</sup>。上述因素作为T2DM炎症的诱因或产物,相互作用、调节多个炎症相关的信号通路,如NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K/Akt/mTOR及胰岛素信号等,诱发炎症级联反应<sup>[16,17]</sup>,造成神经炎症和认知障碍,目前针对炎症反应防控T2DM合并MCI成为近年的热点和焦点。

老年糖尿病患者发生低血糖的风险增加且对低血糖的耐受性差,更容易导致严重不良后果,治疗上应尽量选用低血糖风险低的降糖药物。西格列汀作为全球范围内第1个上市的DPP-4抑制剂,安全有效,低血糖风险小,也是老年T2DM的首选治疗药物。国外有学者发现,DPP-4抑制剂对改善糖尿病

认知有一定作用<sup>[18]</sup>。DPP-4抑制药通过抑制DPP-4,增加脑胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)水平,发挥降糖、抗炎及神经保护作用,减少神经元胰岛素受体磷酸化,恢复脑线粒体功能,改善MCI<sup>[19,20]</sup>。本文研究发现,西格列汀对老年T2DM并MCI患者的认知功能有一定改善作用,可降低炎症细胞因子水平,这和夏威等<sup>[21]</sup>的研究结论是一致的。西格列汀可改善T2DM合并MCI患者的认知功能,取得较好疗效,但疗程24周较长,很多患者常忽略早期症状,加之依从性差,不能坚持长期配合治疗,亟需探索联合用药、短疗程用药的临床研究。

中医在治疗T2DM合并MCI方面有着独特优势。复方中药制剂体现了中药多靶点、多成分的优点,被认为在防治T2DM并MCI方面具有较为广阔的前景;其提倡“未病先防、既病防变”的“治未病”理论,与通过防治MCI来达到防止痴呆的理念相契合<sup>[22]</sup>。T2DM合并MCI归属于中医学“消渴”合并“健忘”和“呆病”的范畴。王永炎院士提出了“毒损脑络”学说,气阴两虚贯穿糖尿病的全过程,由气及血致气虚不能行血,瘀血内停,阻塞脉络,则发生脑病<sup>[23]</sup>。吴以岭院士创建的络病学说指导从“脾”论治消渴(糖尿病)及其并发症,提出“运脾津、通脾络”的消渴新治法,代表药物为津力达颗粒。既往大量研究表明,津力达具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化应激、调节脂肪因子、调控自噬、改善胰岛微循环等作用<sup>[24]</sup>。已发现津力达颗粒内含的多种中药有效成分可改善T2DM合并MCI<sup>[25,26]</sup>。文献报道,津力达颗粒能够有效增强海马组织的抗氧化应激能力,维持海马正常组织结构和细胞结构,从而抵制糖尿病对大鼠认知功能的损害<sup>[5]</sup>。但动物实验结果显示津力达颗粒单独使用疗效有限,联合传统糖尿病治疗药物(如胰岛素等)可能会多途径、更有效地控制血糖和可能的氧化应激损伤,从而对认知功能有更好地改善,这与本文研究结果也是一致的。

本文结果提示,治疗3个月后,与对照组相比,使用西格列汀联合津力达颗粒的观察组患者血清炎症细胞因子水平明显降低。改善炎症状态,控制炎症反应可能是西格列汀联合津力达颗粒治疗T2DM

患者 MCI 的作用机制之一。治疗后 T2DM 合并 MCI 患者的中医证候总有效率和 MMSE 及 MoCA 评分均明显优于对照组,且安全性好,中西医结合治疗具有降糖、改善认知双重作用,具有更广阔的应用前景。

综上所述,西格列汀联合津力达颗粒治疗 T2DM 合并 MCI 患者,两药联合机制互补,降低炎症细胞因子水平,近期疗效确切安全,与单用西格列汀比较,可以更有效减轻体内炎症反应,生活质量明显提高,可以作为 T2DM 合并 MCI 治疗的一线用药,值得临床推广。本研究存在的局限之处在于,样本数较少,且中西医结合治疗对 MCI 的改善机制研究仅限于炎症因子水平,对其分子学机制的探索尚显不足,长期疗效及安全性有待进一步研究和探讨。

参 考 文 献

- 1 陶艳,于卫华,魏晓飞,等. 2 型糖尿病住院病人认知障碍发病现状调查[J]. 护理研究,2013,27(28):3116-3118
- 2 中国老年学会老年医学分会. 老年内分泌代谢代谢专业委员会. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013年版)[J]. 中华内科杂志,2014,53: 243-251
- 3 陈本伟,董齐,伊然,等. DPP-4 抑制剂治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J]. 中国临床神经科学,2016,24(1): 89-95
- 4 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4): 292-344
- 5 李斐,赵瑛. 津力达颗粒对糖尿病大鼠海马组织的保护作用[J]. 第二军医大学学报,2013,34(2) 137-141
- 6 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1): S1-S5
- 7 Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol,2001,58(12): 1985-1992
- 8 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002:99-101
- 9 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:182-184
- 10 Cho WS, Lee HY, Kang HS, et al. Symptomatic cerebral hyperperfusion on SPECT after indirect revascularization surgery for Moyamoya disease [J]. Clin Nucl Med, 2013, 38(1):44-46
- 11 Dusick JR, Gonzalez NR, Martin NA. Clinical and angiographic outcomes from indirect revascularization surgery for Moyamoya disease in adults and children:a review of 63 procedures[J]. Neurosurgery,2011,68(1):34-43

- 12 Liao JM, Ghosh A, Hong H, et al. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- $\beta$  across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice[J]. Neuropharmacology,2016,101: :123-136
- 13 Tsai TH, Sun CK, Su CH, et al. Sitagliptin attenuated brain damage and cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypo-perfusion through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction[J]. J Hypertens, 2015, 33(5): 1001-1013
- 14 Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study[J]. Diabetes,2010,59(3): 710-713
- 15 吴昊,辛延乐,谷青芳. AD 发病机制中 ROCK 对免疫炎症性反应的作用[J]. 山西大同大学学报,2017,33(1):52-55
- 16 Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. Diabetes and cognitive impairment [J]. Curr Diab Rep,2016,16(9): 87
- 17 Xiao Z, Peng J, Gan N, et al. Interleukin-1 $\beta$  plays a pivotal role via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the chronicity of mesial temporal lobe epilepsy [J]. Neuroimmunomodulation,2016,23(5-6): 332-344
- 18 Pintana H, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. DDP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats[J]. J Endocrinol,2013,218:1-11
- 19 郭伟,李伟,侯小莉,等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病轻度认知功能障碍患者炎症因子及认知功能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(11):1179-1182
- 20 谭照光,高维鸿,蔡祥胜,等. 胰高血糖素样多肽-1 改善 2 型糖尿病大鼠的学习和记忆能力[J]. 南方医科大学学报,2016,36(10):1345-1351
- 21 夏威,张菱,虎子颖. 西格列汀对老年 2 型糖尿病轻度认知障碍患者血糖漂移和认知功能的影响研究[J]. 中国全科医学,2018,21(31):3837-3840
- 22 朱嫖裔,冯青根. 近 5 年中医药治疗轻度认知功能障碍的研究进展[J]. 中医中药,2018,12:153-155
- 23 张锦,张允岭,郭蓉娟,等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨[J]. 北京中医药,2013,32(7):483-486
- 24 张慧,刘红利,张玉福,等. 津力达颗粒治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(7):781-785
- 25 王金华,黄睿,张叶青,等. 丹参多酚酸盐 B 对糖尿病大鼠认知功能及凋亡通路的影响[J]. 浙江医学,2019,41(14)1486-1492
- 26 王巧云,刘凤,吴峰阶,等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠海马 p-ERK12 与 p-JNK 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(2):229-234

(2020-06-23 收稿 2020-08-18 修回)