糖 尿 病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.000812

# 糖尿病脑病的现代认识

陈金梁，孙 悦，赵宇星，肖 谦
重庆医科大学附属第一医院老年病科，重庆 400016）

[摘 要]糖尿病脑病（diabetic encephalopathy，DE）是糖尿病引起的严重的中枢神经系统并发症。目前，糖尿病是认知功能障碍的独立危险因素已成为学术界的普遍共识，但是对 DE 的概念尚存在一定的争论，较为一致的观点是糖尿病相关的血糖紊乱、血脂紊乱、胰岛素抵抗、血管病变、肥胖等代谢紊乱因素综合作用导致的脑部神经电生理、影像、病理等异常改变的慢性进展性认知功能障碍。

[关键词]糖尿病脑病；认知功能；发病机制
[中图分类号]R587.2 [文献标志码]A [收稿日期]2015-07-04

# Modern recognition of diabetic encephalopathy

*Chen Jinliang, Sun Yue, Zhao Yuxing, Xiao Qian*
*(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)*

[Abstract]Diabetic encephalopathy (DE) is one of the most severe complications of diabetes. By far, it has been acknowledged that diabetes is one of the independent risk factors for cognitive dysfunction. However, the definition of DE remains controversial. The known risk factors for DE include hyperglycemia, lipid disorder, insulin-resistance, vascular diseases and obesity etc., further resulting in abnormality of cerebral electro-neurophysiology, radiological and pathologic change, ultimately leading to chronic, progressive cognitive dysfunction.

[Key words]diabetic encephalopathy; cognitive function; pathogenesis

## 1 糖尿病脑病（diabetic encephalopathy，DE）的概述

1922 年，Mile 和 Root 已经发现了糖尿病可以引起中枢神经系统病变导致认知功能障碍[1]。1965 年，Nielon 等人对 16 名青年发病并因血管并发症死亡的糖尿病患者进行尸检时发现大脑弥漫性的退行性改变，严重脑血管病变，大脑齿状核萎缩，头颅神经脱髓鞘和软脑膜纤维化样改变，提出 DE 的概念以将糖尿病引起的大脑改变和其它疾病相区别[2]。50 年的时间过去，随着对 DE 的研究不断深入，已经有大量关于糖尿病引起中枢神经系统电生理、病理、生化和行为学等改变的实验证据，DE 的临床病理现象也已有充分的证据，但目前尚无 DE 的准确定义。DE 的临床表现为：学习能力、理解能力、判断能力、语言表达能力等下降，同时可伴有神情淡漠，目光呆滞，反应迟钝等，严重者日常生活不能自理，而学习记忆障碍是 DE 的主要临床表现。其中，1 型糖尿病患者主要存在联想记忆、学习能力及注意力方面的障碍，2 型糖尿病患者主要是学习记忆障碍。DE 的概念在学术界存在争议的原因很多，第一，脑病的概念过于笼统而且有很强的负面意义，对于轻度认知功能障碍的患者并不适用。第二，对于 DE 的诊断尚无明确的标准，这也对脑病概念的确立产生了很大的阻力。在很多的文献中，也有学者使用糖尿病脑功能损害、糖尿病中枢神经病变等概念来表达 DE。为了推动 DE 这一领域的研究，Mijnhout 等人提出了“糖尿病相关认知功能减退”（diabetes-associated cognitive decline，DACD）的概念[3]，这个概念的提出和疾病的发生机制并无明确的关系，只是更好地描述了糖尿病引起的轻中度认知功能障碍的疾病状态。同时他们制定了 DACD 研究标准：①确诊 1 型糖尿病（2 型糖尿病也可参考）的患者在下列神经精神测试中有一个或以上

作者介绍：陈金梁，Email：chenjinliang2007@126.com，
研究方向：主要从事老年内分泌代谢疾病研究。
通信作者：肖 谦，Email：xiaoqian1956@126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81170752）；教育部博士点基金资助项目（编号：20135503110015）；重庆市高技术产业重大产业技术开发资助项目（编号：渝发改技[2013]1420号）；国家临床重点专科建设资助项目（编号：国卫办医函[2013]544 号）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151109.1933.002.html（2015-11-09）

测试水平低于正常 1.5SD 智力、心理运动功效、认知灵活性、视觉注意、视觉感知）；②慢性认知功能损害；③通常伴有主观的认知功能减退主诉；④尚未达到痴呆的标准，排除因脑血管病、酗酒、药物、帕金森等原因引起的认知功能下降。

## 2 DE 的流行病学

由于缺乏统一的诊断标准，DE 在人群中的流行病学调查十分困难，尚缺乏大样本有说服力的数据，有报道称认知功能损害在糖尿病人群中的发病率约为 40%，目前对于 DE 的发病率大多通过各种类型痴呆的研究得来。最早研究糖尿病与痴呆关系的 Rotterdam 研究发现糖尿病合并血管性痴呆的相对危险度为 2.0~3.4，而糖尿病合并阿尔兹海默病（Alzheimer's disease，AD）的相对危险度为 1.3~2.2。台湾 1 项纳入 127 209 人（糖尿病病人 25 393 人，非糖尿病病人 101 816 人）随访 8 年的前瞻性队列研究发现与没有糖尿病的人群相比较，未行口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者发生痴呆的风险比（hazard ratios，HR）为 2.41（2.17~2.66），口服降糖药的 2 型糖尿病患者发生痴呆的 HR 为 1.62（1.49~1.77）[4]。德国的 Heinz Nixdorf 记忆研究中筛选出符合条件的 1936 人进行 2 型糖尿病与轻度认知功能障碍（mild cognitive impairment，MCI）的研究中发现，在中年人群中（50~65 岁），2 型糖尿病人群与健康人群患 MCI 的比值比（odds ratio，OR）为 2.03（1.23~3.36），其中男性为 2.16（1.12~4.14），女性为 1.69（0.73~3.89），而该研究在老年人群中（66~80 岁）未发现 2 型糖尿病与 MCI 之间的关系，可能原因是老年群体中患者多发展成为中度或重度痴呆，MCI 的比例很小[5]。1 项纳入 19 个研究，其中包括糖尿病患者 6 184 人，非糖尿病人 38 530 人的 Meta 分析发现，糖尿病增加各种类型的痴呆风险，其中 AD 的相对危险度（relative risk，RR）为 1.46（1.20~1.77），血管性痴呆（vascular dementia，VD）的 *RR* 值为 2.48（2.08~2.96），MCI 的 *RR* 值为 1.21（1.02~1.45）[6]。另一项纳入 28 个研究，其中包括糖尿病患者 89 708 人，非糖尿病人 1 058 333 人的 meta 分析发现，糖尿病增加全部类型的痴呆风险，*RR* 值为 1.73（1.65~1.82），2 型糖尿病与 AD 及 VD 发生呈正相关，*RR* 值分别为 1.56（1.41~1.73）、2.27（1.94~2.66）[7]。糖尿病与 AD、VD、MCI 的相关性已经成为了不争的事实，因此目前糖尿病已被认为是 AD 和 VD 的独立的危险因素。

## 3 DE 的发生机制

血糖代谢紊乱是糖尿病对机体产生损害的最基本原因之一，血糖是大脑最主要的能量来源，线粒体是脑内利用葡萄糖产生能量的最主要的场所，在慢性持续高糖状态下，线粒体产生大量的活性氧（reactive oxygen species，ROS）导致机体发生氧化应激，最终使线粒体功能受损，从而影响大脑功能。研究发现解偶联蛋白可以解除部分正常呼吸链中的电子传递和磷酸化，减轻 ROS 对脑组织的损伤，这可能是一种潜在的治疗手段[8-9]。慢性持续高糖状态下会促进神经元细胞的凋亡，前期研究发现，高糖环境下 PC12 细胞的凋亡较正常对照组明显增加，说明高血糖对神经元细胞是不利的[10]。慢性持续高糖环境下糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）的产生增多，研究发现 AGEs 会导致血脑屏障基底膜细胞的过度肥大，刺激外膜细胞分泌转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β），大脑血管内皮细胞分泌血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶_2，导致血脑屏障功能破坏而损伤脑功能[11]。Capiotti 等[12]研究发现，在斑马鱼中高血糖导致的记忆功能减退与乙酰胆碱酯酶活性增高有关，使用加兰他敏后可以改善斑马鱼的记忆功能。这与前期实验结果一致，研究发现血管紧张素Ⅳ通过上调胆碱乙酰转移酶增加胆碱能神经活性改善认知功能[13]。相比高血糖引起的脑功能障碍，目前有研究发现低血糖对脑功能损害可能更大。1 项前瞻性队列研究发现，在老年 2 型糖尿病患者中发生 1 次严重的低血糖反应增加 26%患痴呆的风险，发生 2 次严重的低血糖反应增加 80%患痴呆的风险，发生 3 次或以上严重的低血糖反应增加 94%患痴呆的风险[14]。因此过高或过低的血糖都可能对大脑功能产生不良的影响。

外周胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的基本特征之一，胰岛素不仅参加能量代谢调节，而且对中枢神经系统有重要的营养、调节和保护作用。随着脑内胰岛素受体的发现及胰岛素受体介导的信号通路参与一些重要的生理活动，人们对中枢胰岛素的作用越来越重视，中枢胰岛素的来源尚存在争议。在侧脑室注射链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的中枢胰岛素抵抗的小鼠和灵长类动物模型中均观察到认知功能受损，线粒体功能受损以及海马区出现 AD 特征性病变的 Aβ 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化[15-17]。由于中枢胰岛素抵抗出现了 AD 样的病理改变，同时伴有胰岛素和胰岛素样生长因子信号通路的改变，因此有学者提出 AD 可能是“3 型糖尿病”[18]，但也有学者认为 AD 患者仅有中枢胰岛素抵抗，而没有中枢高血糖症状。与外周胰岛素抵抗不同，中枢胰岛素抵抗时并没有影响神经元对糖原的摄取和利用，因此使用“中枢胰岛素抵抗状态”来描述 AD 比“3 型糖尿病”更为合适[19]。目前国内外对胰岛素在认知功能障碍发病机制中的研究主要集中在胰岛素信号通路的异常，胰岛素或胰岛素生长因子主要通过 IR、IGF-1R 传导信息到胞内，激活 MAPK、PI3K/AKt 等信号通路，进一步激活下游 GSK3β、mTORC1、FoxO 等信号分子发挥作用。C 肽是胰岛 β 细胞产生胰岛素的同时分泌的连接肽，糖尿病患者中常常伴有 C 肽水平下降，目前认为 C 肽在 DE 的发生发展中也占有一定的作用，额外补充 C 肽对改善认知功能障碍有一定的作用[20]。

糖尿病患者常伴有血脂代谢紊乱，表现为高胆固醇、高甘油三脂、高低密度脂蛋白和低高密度脂蛋白血症。高胆固醇血症被认为可能是痴呆的危险因素，近年来有不少综述对动物和细胞实验的结果进行了总结，较为一致地发现血中胆固醇水平升高增加 Aβ 和淀粉样前体蛋白的生成，增加了痴呆的风险[21-22]。高胆固醇血症在人体中是否增加痴呆的风险尚存在争议，大量的回顾性分析、队列研究等结果不尽相同[23]。大脑是富含胆固醇的器官，主要存在于髓磷脂，由于血脑屏障的作用，使得脑内的胆固醇水平相对独立于血胆固醇水平，因此高胆固醇血症和痴呆的关系需要进一步的探讨。脑内胆固醇在神经元细胞和脑胶质细胞之间的运输主要通过丛生蛋白/载脂蛋白 J 和载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）完成，然而 ApoEε4 基因型是 AD 发病的主要遗传因素，主要原因可能与 ApoEε4 基因型载脂蛋白减少 Aβ 清除有关。Liao 等[24]在 APP/PS1 小鼠模型中使用抗 ApoEε4 单克隆抗体 HJ6.3 进行干预发现 AD 小鼠的脑内 Aβ 沉积减少，行为学有所改善，进一步证实 ApoEε4 与痴呆的发病有关，因此抗 ApoEε4 抗体可能成为 AD 潜在的治疗方法。低密度脂蛋白受体家族（low density lipoprotein receptor，LDLR）在大脑认知功能障碍的发病中也发挥着重要作用，有研究表明 LDLR 异常所导致的细胞内吞作用异常，脂蛋白信号通路异常及突触功能失调均会引起大脑功能受损[25]。另外，已有大量的临床研究发现高密度脂蛋白的减少也会增加痴呆的患病风险。因此，糖尿病患者伴发的血脂代谢紊乱在大脑认知功能障碍的发病过程中也起着重要的作用。

慢性炎症反应与糖尿病的发生发展有密切的联系，C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白介素 6（interleukin 6，IL-6）、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）是临床常用的炎症指标。1 项纳入 5 217 人随访 10 年的队列研究发现，中年时期高 IL-6 水平会增加 1.81 倍认知功能下降的风险，而中年时期高 CRP 水平未明显增加认知功能下将的风险[26]。另一项研究则发现 IL-6 水平的增高在使用他汀类药物和不使用他汀类药物的人群中均增加痴呆风险，而 CRP 仅在使用他汀类药物的人群中增加痴呆风险，总人群中无明显的差异[27]。TNF-α 与海马活动密切相关，在 TNF-α 缺乏的小鼠中发现特异性增强了小鼠空间记忆能力，进一步研究发现 TNF-α 缺乏增加了神经生长因子的表达，从而影响海马的生长和功能[28]。在心血管事件高危的非洲裔美国人中发现 TNF-α 水平的升高降低了大脑的处理速度和执行能力[29]。目前尚缺乏糖尿病人群中炎症因子与痴呆风险的大样本队列研究。NLRP3 炎性小体激活 caspase-1 导致 IL-1β 生成增多，在肥胖、糖尿病以及神经退行性疾病中有着重要的作用，在 DE 的发生发展中也起到重要作用[30]。在 2 型糖尿病病人的尿液中发现 D-核糖（D-ribose）含量升高，D-ribose 加速了 AGEs 的生成，同时也增加了星形胶质细胞 AGE 受体的表达，通过激活 NF-κB 通路损伤大脑[31]。本课题组前期研究发现 Ghrelin 可以通过下调 NF-κB 活性减少高糖环境下 PC12 细胞凋亡。

肥胖是 2 型糖尿病的高危因素，肥胖常伴有糖耐量异常、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、慢性炎症等，因此肥胖也是认知功能障碍的危险因素[32]。有 Meta 分析提示相对于体重正常的人群，中年超重或者肥胖均增加了老年痴呆的风险[33-34]。

DE 的发病机制目前尚未完全清楚，目前认为 DE 的发生和糖尿病相关的危险因素密切相关（图 1），阐明糖尿病相关认知功能障碍和痴呆的发病机制能够为该特殊痴呆领域的治疗带来新的靶点。

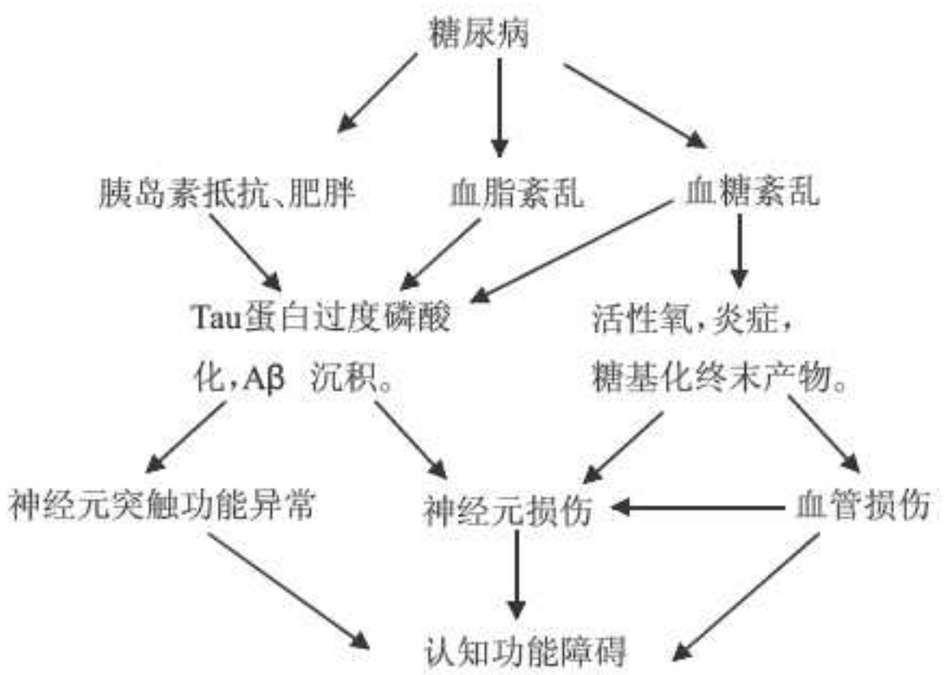



图 1 DE 的发生机制

Fig.1 Pathogenesis of diabetic encephalopathy

## 4 DE 与其他糖尿病并发症

糖尿病患者中有 20%~40%发生慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD），蛋白尿是糖尿病肾病的主要表现。一项在非洲裔美国人群中的研究发现，校正血糖后的 2 型糖尿病并发 CKD 的患者中大脑磁共振显像显示灰质区域减少，白质病变区扩大。在这些人中随着尿白蛋白/肌酐比值升高，灰质减少，白质病变区扩大，脑萎缩加重，海马白质区减少。持续扩大的白质病变区将影响患者的记忆能力和处理速度[35]。目前有文献报道蛋白尿是认知功能减退的危险因素之一[36-37]，1 项在肾小球滤过率正常的 2 型糖尿病患者中的研究发现持续性的蛋白尿或进展性的蛋白尿分别增加 1.37 和 1.25 倍认知功能下降的风险[38]。除了糖尿病微血管病变外，大血管病变同样与认知功能密切相关。2 型糖尿病加速大脑动脉的粥样硬化，增加了脑梗塞的风险，从而增加大脑认知功能下降的风险。糖尿病人群罹患血管性痴呆的风险较正常人群高 2 倍以上，在所有的痴呆类型中，血管性痴呆占 10%~20%，因此糖尿病引起的微血管病变及大血管病变均增加认

知功能减退的风险。

## 5 总结与展望

DE以认知功能障碍为主要表现，糖尿病引起的认知功能减退起病隐匿，疾病知晓率低，诊疗手段有限，常常被人们所忽视，但疾病造成的危害大，严重影响患者的生活质量，给家庭和社会带来沉重的负担。糖尿病引起的认知功能障碍患者常常合并有血糖、血脂代谢紊乱，脑血管病变等疾病，为多种混杂因素共同作用所引起的痴呆，目前临床缺乏统一的诊断标准，但在糖尿病人群中的高发病率是值得引起重视的，定期行认知功能量表评估是早期筛查认知功能减退的简单而有效的手段。利用现代化影像学技术，包括β淀粉样蛋白的PET显像，MRI的扩散张量成像等可以提高痴呆的早期诊断率。但是对于痴呆的影像学诊断需要更多的大样本多中心的临床研究来提供证据。此外，脑脊液生物标志物在AD的诊断中可以鉴别疾病的发展阶段，在糖尿病脑病的诊断中也有一定的借鉴意义，常见的生物标志物有总Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白、Aβ1-42等。糖尿病脑病目前尚无根除的治疗方法，早期积极的控制血糖、血脂，改善胰岛素抵抗等治疗联合健康生活方式的干预都是有效预防认知功能减退的方法。

随着人口老龄化，糖尿病的发病率不断攀升且有年轻化趋势，糖尿病对认知功能的损害已成为影响患者生存质量的重要威胁，因此，加快对DE发病机制的研究以及建立有效的防治策略迫在眉睫。糖尿病并发的认知功能障碍可能发生在早期阶段并不断进展，Utrecht糖尿病脑病工作小组发现2型糖尿病病人比1型糖尿病病人的脑病进展更快[39]，因此糖尿病早期干预可能对预防DE发生至关重要。临床相关学科应该增强专科医师及患者对DE的认识，将DE的早期防治提高到与糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等慢性并发症同等重要的地位。

## 参 考 文 献


[1] Miles WR, Root HF.Psychologic tests applied to diabetic patients [J].Archives of Internal Medicine, 1922, 30(6): 767-777.

[2] Reske-Nielsen E, Lundbæk K, Rafaelsen OJ.Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics 1.Diabetic encephalopathy[J].Diabetologia, 1966, 1(3-4): 233-241.

[3] Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al.Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition[J].Diabetologia, 2006, 49(8): 1447-1448.

[4] Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al.Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin[J].J Alzheimers Dis, 2011, 24(3): 485-493.

[5] Winkler A, Dlugaj M, Weimar C, et al.Association of diabetes mellitus and mild cognitive impairment in middle-aged men and women[J].J Alzheimers Dis, 2014, 42(4): 1269-1277.

[6] 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.

[7] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al.Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies[J].J Diabetes Investig, 2013, 4(6): 640-650.

[8] Liu D, Chan SL, de Souza-Pinto NC, et al.Mitochondrial UCP4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress[J].Neuromolecular Med, 2006, 8(3): 389-414.

[9] Cardoso S, Correia SC, Santos RX, et al.Hyperglycemia, hypoglycemia and dementia: role of mitochondria and uncoupling proteins [J].Curr Mol Med, 2013, 13(4): 586-601.

[10] Liu X, Xiao Q, Zhao K, et al.Ghrelin inhibits high glucose-induced PC12 cell apoptosis by regulating TLR4/NF-kappaB pathway[J].Inflammation, 2013, 36(6): 1286-1294.

[11] Shimizu F, Sano Y, Tominaga O, et al.Advanced glycation end-products disrupt the blood-brain barrier by stimulating the release of transforming growth factor-β by pericytes and vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 by endothelial cells in vitro [J].Neurobiol Aging, 2013, 34(7): 1902-1912.

[12] Capiotti KM, De Moraes DA, Menezes FP, et al.Hyperglycemia induces memory impairment linked to increased acetylcholinesterase activity in zebrafish (Danio rerio) [J].Behav Brain Res, 2014, (274): 319-325.

[13] 张栋珉，肖 谦，李 娟.血管紧张素Ⅳ对糖尿病大鼠胆碱乙酰转移酶表达及认知功能的影响[J].中国老年学杂志，2010，(9)：1243-1245.

[14] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus[J].JAMA, 2009, 301(15): 1565-1572.

[15] Lee Y, Kim YH, Park SJ, et al.Insulin/IGF signaling-related gene expression in the brain of a sporadic Alzheimer's disease monkey model induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin[J].J Alzheimer Dis, 2014, 38(2): 251-267.

[16] Correia SC, Santos RX, Santos MS, et al.Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease[J].Curr Alzheimer Res, 2013, 10(4): 406-419.

[17] Salkovic-Petrisic M, Knezovic A, Hoyer S, et al.What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research[J].J Neural Transm, 2013, 120(1): 233-252.

[18] Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al.Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes[J].J Alzheimers Dis, 2005, 7(1): 63-80.

[19] Correia SC, Santos RX, Perry G, et al. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(2): 264-273.

[20] Cai X, Xu H, Lu Y. C-peptide and diabetic encephalopathy[J]. Chin Med Sci J, 2011, 26(2): 119-125.

[21] Maulik M, Westaway D, Jhamandas JH, et al. Role of cholesterol in APP metabolism and its significance in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Mol Neurobiol, 2013, 47(1): 37-63.

[22] Posse de Chaves E. Reciprocal regulation of cholesterol and beta amyloid at the subcellular level in Alzheimer's disease[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(6): 753-764.

[23] Wood WG, Li L, Muller WE, et al. Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis[J]. J Neurochem, 2014, 129(4): 559-572.

[24] Liao F, Hori Y, Hudry E, et al. Anti-ApoE antibody given after plaque onset decreases Abeta accumulation and improves brain function in a mouse model of Abeta amyloidosis[J]. J Neurosci, 2014, 34(21): 7281-7292.

[25] Lane-Donovan C, Philips GT, Herz J. More than cholesterol transporters: lipoprotein receptors in CNS function and neurodegeneration[J]. Neuron, 2014, 83(4): 771-787.

[26] Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife[J]. Neurology, 2014, 83(6): 486-493.

[27] Wichmann MA, Cruickshanks KJ, Carisson CM, et al. Long-term systemic inflammation and cognitive impairment in a population-based cohort[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9): 1683-1691.

[28] Golan H, Levav T, Mendelsohn A, et al. Involvement of Tumor Necrosis Factor Alpha in Hippocampal Development and Function[J]. Cereb Cortex, 2004, 14(1): 97-105.

[29] Windham BG, Simpson BN, Lirette S, et al. Associations between inflammation and cognitive function in african americans and European americans[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(12): 2303-2310.

[30] Choi AJ, Ryter SW. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases[J]. Mol cells, 2014, 37(6): 441-448.

[31] Han C, Lu Y, Wei Y, et al. D-ribosylation induces cognitive impairment through RAGE-dependent astrocytic inflammation[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(9): e1117.

[32] Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes[J]. Front Neurosci, 2014, 8(9): 375.

[33] Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies[J]. Obes Rev, 2011, 12(5): e426-437.

[34] Loef M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China[J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(1): E51-55.

[35] Sink KM, Divers J, Whitlow CT, et al. Cerebral structural changes in diabetic kidney disease: African American-Diabetes Heart Study MIND[J]. Diabetes Care, 2015, 38(2): 206-212.

[36] Rogne SO, Solbu MD, Amtzen KA, et al. Albuminuria and carotid atherosclerosis as predictors of cognitive function in a general population[J]. Eur Neurol, 2013, 70(5-6): 340-348.

[37] Gul CB, Oz Gul O, Cander S, et al. Relationship between glycemic control, microalbuminuria and cognitive functions in elderly type 2 diabetic patients[J]. Ren Fail, 2014, 36(8): 1258-1262.

[38] Barzilay JI, Lovato JF, Murray AM, et al. Albuminuria and cognitive decline in people with diabetes and normal renal function[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(11): 1907-1914.

[39] Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 23(5): 343-350.

（责任编辑：唐秋姗）

# 更　正

刊登于本刊 2015 年第 40 卷第 2 期的《腺病毒介导凋亡素诱导人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞凋亡的研究》一文，由于编辑部的疏忽，将该文的通信作者和基金项目遗漏，现更正如下：

作者介绍：阮　军，Email：ruanjunsky@163.com，
研究方向：肺癌的临床防治。
通信作者：缪李丽，Email：miao-lili@163.com。
基金项目：重庆市卫生局医学科研计划资助项目（编号：2011-1-084）。