

## 2 型糖尿病与脑白质疏松认知损害的相关性研究进展

王前友, 王文安, 黄星星, 张义芹, 陈宁, 施德

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院神经内科, 上海 202150)

**[摘要]** 2 型糖尿病(T2DM)是一种常见的代谢紊乱疾病,其主要特征为慢性高血糖以及高血糖致使的多器官损害并发症。脑白质疏松(LA)或脑白质病变(WML),是一组由多种病因导致的脑内白质纤维变性而引发的一组临床综合征,主要表现为不同程度的认知损害甚至痴呆。近年来,T2DM 与 LA 之间的相关性是神经科学领域研究的一个热点,T2DM 可能是 LA 的重要危险因素,并可能加重其认知损害的发生。本文将对 T2DM 与 LA 的关系,以及其影像学表现与认知损害相关性问题的研究进展进行综述,以更好地加深临床对 LA 的认识。

**[关键词]** 糖尿病,2 型;脑白质疏松症;认知障碍;磁共振成像

中图分类号:R587.1;R749.1 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.034

### Progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment in leukoaraiosis

Wang Qianyou, Wang Wen'an, Huang Xingxing, Zhang Yiqin, Chen Ning, Shi De (Department of Neurology, Chongming Branch, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 202150, China)

**[Abstract]** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common metabolic disorder. The main characteristics of T2DM are chronic hyperglycemia and multiple organ damage caused by hyperglycemia. Leukoaraiosis (LA) or white matter lesions (WML) is a group of clinical syndrome caused by various causes of degeneration of white matter fibers in the brain. The main manifestations are cognitive impairment and even dementia. In recent years, the correlation between T2DM and LA is a hot topic in neuroscience, T2DM may be an important risk factor for LA and may aggravate the occurrence of cognitive impairment. This article will review the relationship between T2DM and LA, as well as the relationship between imaging findings and cognitive impairment, in order to deepen the clinical understanding of LA.

**[Keywords]** Diabetes mellitus, type 2; Leukoaraiosis; Neurocognitive Disorders; Magnetic resonance imaging

2 型糖尿病(T2DM)是一种临床常见的代谢紊乱疾病,其主要特征为慢性高血糖以及高血糖致使的多器官损害并发症。T2DM 的特征性病理生理损害为胰岛 B 细胞功能失调以及机体的胰岛素抵抗(IR)。T2DM 引起的最常见的病理改变包括糖尿病神经病变以及糖尿病血管病变,这两种病变成为糖尿病慢性并发症的基础。

脑白质疏松(LA)或脑白质病变(WML),是一组由多种病因导致的脑内白质纤维变性致使的一组临床综合征,主要表现为不同程度的认知损害甚至痴呆以及人格改变。LA 早在 1987 年由加拿大的 Hachinski 教授在研究慢性缺血性脑血管疾病时提出<sup>[1]</sup>。LA 的特征性 CT 表现为分布在两侧侧脑室周围以及半卵圆中心的低密度改变,根据病变程度的不同,呈现为斑点状或者弥漫性低密度改变,而在

常规颅脑磁共振检查时,显示为 T1 加权像等信号或低信号改变,而在 T2 加权像上呈现为高信号改变。

近年来,T2DM 与 LA 之间的相关性成为神经科学领域研究的一个热点。本文将对 T2DM 与 LA 的关系及其影像学表现与认知损害相关性问题的研究进展进行综述,以更好的加深临床对 LA 的认识。

### 1 脑白质区域的解剖以及血管供应特点

脑白质区的血液供应源头血管是蛛网膜动脉,蛛网膜动脉再发出软脑膜动脉,而后软脑膜动脉的长穿支动脉垂直穿过脑皮质区的有髓纤维进入脑白质,随即发出短支动脉供应脑白质血流。而在与侧脑室壁毗邻的白质区域的血液供应来源于室管膜下动脉的脉络膜动脉以及纹状体动脉的终末支,此两支血管与来源于脑表面的皮层血管间缺少足够的交通支。这使脑室周围的区域成为血液供应的薄弱

区,也即分水岭区。此外,由于老年性动脉硬化斑块形成,血管变脆迂曲,进一步减少脑室周围白质区的血流灌注<sup>[2]</sup>。

## 2 糖尿病导致脑白质疏松的病理生理机制

### 2.1 脑血流量以及微血管的改变

糖尿病患者脑部血流量相比正常同龄人为低。长期高血糖状态可造成大中动脉粥样硬化狭窄以及小血管变细,导致脑局部血流量减少,进一步加重小血管病变,促进了LA的形成<sup>[3-4]</sup>。

临床应用单光子发射计算机化断层显像(SPECT)对T2DM患者的脑血流研究发现,其脑血流减低主要存在于额叶,顶叶以及颞叶的部分区域,相关分析显示认知损害主要与判断力以及记忆力有关。T2DM患者在磁共振影像学检查和韦氏量表检测认知功能正常正常的情况下,正电子发射计算机断层显像(PET)检查可见部分脑区葡萄糖利用率的降低,主要分布于额,颞叶<sup>[5]</sup>。而在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠在出现认知功能障碍后,PET检查显示其在海马区的脑血流量减少较健康对照组约30%,而在下丘脑区减少达到37%<sup>[6]</sup>。

糖尿病还可以同时损伤血管的内皮细胞,最终导致小血管病变的形成。研究表明<sup>[7]</sup>,高血糖可使非酶糖基化作用增强,其作用产物糖胺由于自身氧化产生较多的氧自由基。此外,糖代谢异常引起血黏度增高,组织缺血缺氧,使氧自由基产生更多,内皮细胞功能失调,内皮依赖性舒张因子一氧化氮的释放进一步减少,致使血管的内皮依赖舒张功能逐渐削弱。

### 2.2 神经生化代谢的改变

周艳平等<sup>[8]</sup>研究表明,糖尿病大鼠存在工作记忆障碍,其主要特点是记忆处理速度减慢。体内神经示踪结果表明糖尿病大鼠的海马、感觉皮层和内嗅皮层均存在明显的轴突和树突病变,其特征为轴突肿胀、膨大和树突病变。相关分析表明,空腹血糖水平以及认知功能的高低与轴突和树枝状病变均呈正相关。

糖尿病对中枢神经系统的损害也表现在神经递质上。在糖尿病动物实验模型中,神经递质特别是单胺类神经递质的结合和代谢是异常的。大脑中多巴胺受体数量显著增加,而多巴胺的亲合力降低,递质传递受到抑制,导致多巴胺能神经活动降低。而且在胰岛素治疗后,多巴胺受体数量尽管恢复正常,但多巴胺代谢仍不能完全恢复正常<sup>[9]</sup>。

此外,神经细胞外葡萄糖浓度的增加将导致乙

酰硫激酶活性降低,使Schwann细胞中脂肪过量累积,导致神经损伤。同时,葡萄糖由醛糖还原酶催化生成更多的山梨醇和果糖,产生较高的渗透压、细胞水肿和神经纤维的变性和坏死,从而促进LA的形成。

## 3 糖尿病与LA的影像学研究

### 3.1 LA的常规CT和MRI的评价标准

LA患者CT检查特点为:“蝴蝶”或“月晕”状的低密度改变,大多边缘模糊,病灶位于脑室周围白质以及半卵圆中心大致对称的位置。此外,在患者的两侧内囊,基底节区、丘脑以及脑干等区域还可见到多处的腔隙性梗死灶,伴有不同程度的皮质萎缩以及脑室前后角变钝,脑室扩张。

Mirsen等<sup>[10]</sup>用记分法表示LA的严重程度:0分,双侧脑室旁均无病灶;1分,1~2个病灶;2分,3~5个病灶;3分,超过5个病灶;4分,融合病灶。Aharon-Pretz<sup>[11]</sup>则将LA分为5级:LA-0级,CT两侧均未见低密度区域;LA-1级,侧脑室前角或后角可见低密度改变;LA-2级,侧脑室前角和后角均可见低密度改变;LA-3级,沿侧脑室周围可见连续出现的低密度区;LA-4级,侧脑室周围及放射冠区可见低密度改变。

LA的MRI检查特点:T1加权像呈现等信号或低信号改变,T2加权像呈现双侧性、弥漫性高信号改变。LA的磁共振分级标准,临床应用有Fazekas、ARWMC、改良Scheltens、Ylikoski等4个评分量表,其中Fazekas量表最为简单明了。Fazekas量表只包括两个检测项目,将脑室旁白质和深部白质病变单独分开进行评分。脑室旁高信号评分标准:0分为未发现病变;1分为可见帽状或铅笔样薄层病变;2分为病变呈光滑的晕圈;3分为不规则的脑室旁高信号,信号改变连续延伸至深部白质。深部白质信号评分:0分为未发现任何病变;1分为呈现斑点状病变;2分为病变逐渐开始融合;3分为出现病灶的大面积融合改变。将两部分的分数相加计算总分。Fazekas量表现广泛应用与临床以及科研<sup>[12]</sup>。

### 3.2 糖尿病以及LA的MRI的研究现状

Park等<sup>[13]</sup>研究了社区1030例受试者,颅脑MRI检查发现28.8%的受试者患有LA。统计学分析表明,糖尿病与脑白质病变有相关性。Anan等<sup>[14]</sup>研究了90名受试者,分为WML阳性组和WML阴性组,受试者均完成颅脑MRI检查,检测空腹血糖、空腹胰岛素水平,糖化血红蛋白等指标,相关性分析结果显示

糖尿病与 WML 的产生有明显的相关性。

欧洲脑白质疏松和残疾研究(LADIS)是一项纳入 396 名受试者的大样本的前瞻性的随机对照研究,研究发现受试者的糖尿病病史、空腹血糖水平,以及既往脑卒中病史与脑白质损害的进展有着显著的相关<sup>[15]</sup>。

MRI 的 T2 像虽较 CT 敏感,但在 LA 的早期单纯依靠肉眼观察尚无法分辨出明显信号改变,近年来新的磁共振成像技术开始用于 LA 的早期诊断。

弥散张量成像(DTI)是一种新的磁共振成像技术,O'Sullivan 等<sup>[16]</sup>对正常对照者以及 LA 导致的血管性痴呆患者应用 DTI 检查其白质病变的程度,研究显示 DWI 的各向异性分数(FA)和平均扩散系数(MD)与脑白质病变患者的认知功能的损害程度具有很好的相关性,LA 患者脑白质病变具有特征性 DWI 改变,即 MD 值增加,FA 值减低,影像上显示白质纤维信号明显变淡,甚至可能信号缺失。

然而,也有其他的影像学以及临床研究得出不同的结论。在 Kim 等<sup>[17]</sup>的研究中共纳入了 523 名急性脑卒中患者,研究进行了糖尿病相关指标的检测以及颅脑 MRI 检查,研究没有发现糖尿病明显增加颅内小血管病变的危险性,仅增加了大血管病变的发生率,研究推测糖尿病与 LA 可能没有直接的相关性。Weinger 等<sup>[18]</sup>应用颅脑 MRI 评价脑白质的病变程度,研究结果未能提示 1 型糖尿病患者与 LA 的发生有明确相关性的证据,推测 1 型糖尿病患者与 T2DM 患者在参与 LA 形成的病理生理机制上可能有所不同。

#### 4 糖尿病以及 LA 与认知损害的研究

近年来,糖尿病以及 LA 与认知障碍的关系的研究越来越成为临床研究者所关注的热点。糖尿病患者较非糖尿病人群有着更差的认知表现,是轻度认知损害以及痴呆的预测指标之一。糖尿病可通过一系列的病理生理机制造成脑小血管的病变,由于脑白质区的血管供应的薄弱,加重了白质区的缺血性改变。在脑白质中有多条与执行功能以及记忆功能相关的连接纤维,脑白质损害使这两类特殊连接通路的连接障碍可能最终导致认知功能下降。

赵玲等<sup>[19]</sup>发现,LA 可对老年患者的认知功能产生一定损害,糖尿病、高血压以及年龄,纤维蛋白原水平均是导致 LA 发生的独立危险因素,且与患者病情存在明显的正相关。齐冬等<sup>[20]</sup>的研究也揭示糖代谢异常的严重程度与 LA 病变程度相关,

T2DM 以及 LA 影响了认知的评分。

陈戈等<sup>[21]</sup>对 T2DM 合并 LA 患者、单纯 T2DM 患者和健康对照组进行认知功能评,并行 N400、P300 以及失配性负波检测,研究结果发现,随着脑白质损害程度的加重,事件相关电位 N400、P300 的潜伏期显著延长,同时波幅显著降低。事件相关电位 N400、P300 检测有助于客观评价 DM 合并 LA 患者的认知功能改变。

冯丽等<sup>[22]</sup>采用改良 Scheltens 量表、Fazekas 量表,以及 Manolio 量表评估脑白质病变的程度,Mo-CA 量表评价认知障碍程度。Spearman 相关分析发现,脑白质病变部位对认知功能有影响,而且脑室旁白质病变的影响更为密切,其认知功能障碍特点表现为注意力减退和执行功能下降以及视空间方面的损害。

国外研究<sup>[23-24]</sup>也表明,LA 病变范围主要位于深部侧脑室周围的脑白质内,长期脑灌注不足导致 LA 认知损害的机制包括:氧化应激、自由基形成、炎症反应,细胞凋亡以及线粒体功能障碍等,各种机制相互作用导致神经传导及受体功能异常,逐渐导致认知功能减退的发生。同时,高血糖使血管内皮功能受损,小动脉正常的舒张功能受到影响,加重小血管痉挛,使白质区慢性缺血加重。糖尿病可使 LA 发病风险增高,且可影响 LA 的病变容积,一定程度上使病变区增大而加重了认知损害<sup>[25]</sup>。

#### 5 结论

有关糖尿病与 LA 以及两者导致认知损害的临床研究主要包括影像学,电生理,神经心理学以及 LA 形成的高危因素等方面。从目前的研究现状分析,大多数的临床研究均对糖尿病与白质病变之间的相关性提供了积极的支持的证据,提示糖尿病是 LA 的重要危险因素之一,认可糖尿病加重了 LA 的认知损害。但也仍有一部分临床研究得出了不支持的结果。关于糖尿病、LA 及其相关认知障碍三者之间的关系尚待进一步开展更多,更深入的多学科协同的研究。

#### 参考文献

- [1] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21-23.
- [2] 詹丽璇,徐恩. 缺血性脑白质病变的研究进展[J/CD]. 中华脑血管病杂志:电子版, 2008, 2(3): 174-177. DOI:10.3969/j.issn.1672-9248.2008.03.008.
- [3] JING Z, SHI C, ZHU L, et al. Chronic cerebral hypoperfu-

- sion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(8):1249-1259.
- [4] MA J, ZHANG J, HOU W W, et al. Early treatment of minocycline alleviates white matter and cognitive impairments after chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12079.
- [5] LISA L G, FERNANDO G D, MICHAEL H O, et al. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the release of excitotoxic and other amino acids from the ischemic rat cerebral cortex[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48(2):385-391.
- [6] MANSCHOT S M, BIESELS G J, CAMERON N E, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Brain Research*, 2003, 966(2):274-282.
- [7] LEFÈBVRE P. Diabetes yesterday, today and tomorrow, the action of the International Diabetes Federation[J]. *Rev Med Liege*, 2005, 60(5/6):273-277.
- [8] 周艳平, 罗艺, 戴甲培. 轴突和树突病变参与糖尿病脑病病理机制[J]. *中国药理通讯*, 2013, 30(2):39.
- [9] 卢艳, 张晶瑶, 盛树力. 糖尿病对神经系统的损害[J]. *国外医学:眼科学分册*, 1999, 23(5):306-310.
- [10] MIRSEN T R, LEE D H, WONG C T, et al. Clinical correlates of white matter changes on magnetic resonance imagine scans of the brain[J]. *Arch Neurol*, 1991, 48(10):1015-1017.
- [11] AHARON-PTREZ J, CUMMMINGS J L, HILL M A. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type[J]. *Arch Neurol*, 1988, 45(7):719-721.
- [12] 魏娜, 王拥军, 张玉梅. 脑白质病变4个分级量表的信度研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(6):562-565.
- [13] PARK K, YASUDA N, TOYONAGA S, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects[J]. *Neurology*, 2007, 69(10):974-978.
- [14] ANAN F, MASAKI T, IWAO T, et al. The role of microalbuminuria and insulin resistance as significant risk factors for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(6):1561-1567.
- [15] INZITARI D, PRACUCCI G, POGGESI A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients; three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort[J]. *BMJ*, 2009, 339:b2477.
- [16] O'SULLIVAN M, MORRIS R G, HUCKSTEP B, et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(3):441-447.
- [17] KIM B J, LEE S H, KANG B S, et al. Diabetes increases large artery diseases, but not small artery diseases in the brain[J]. *Neurology*, 2005, 65(8):1176-1181.
- [18] WEINGER K, JACOBSON A M, MUSEN G, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(3):417-425.
- [19] 赵玲玲, 张萍, 肖红. 老年脑白质疏松发病危险因素及其对认知功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(11):1238-1243.
- [20] 齐冬, 王春雪, 贾茜, 等. 糖代谢异常与脑白质疏松相关性初步研究[J]. *中国卒中杂志*, 2010, 5(4):281-285.
- [21] 陈戈, 陈奕奕, 李丽丝, 等. 糖尿病合并脑白质疏松症患者事件相关电位分析[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(8):741-743.
- [22] 冯丽, 叶娜, 王金芳, 等. 脑白质疏松患者病变部位与认知功能的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(1):26-30.
- [23] KIM H A, MILLER A A, DRUMMOND G R, et al. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease; role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress[J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2012, 385(10):953-959.
- [24] CHOI D H, LEE K H, KIM J H, et al. NADPH oxidase 1, a novel molecular source of ROS in hippocampal neuronal death in vascular dementia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(4):533-550.
- [25] ESPELAND M A, BRYAN R N, GOVEAS J S, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes; results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):90-97.

(收稿日期:2018-09-15)