

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.027

老年 2 型糖尿病患者血清 BGP、ghrelin、YKL-40 水平与胰岛素抵抗及认知功能损害的关系研究 *

王建军¹ 朱晓燕² 余云华¹ 王小玲¹ 李 玺^{3Δ}

(1 中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院干部病房二科 福建 福州 350025; 2 中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院梅峰院区结核科 福建 福州 350003; 3 西安交通大学附属第二医院老年病科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:研究老年 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清骨钙素 (BGP)、生长激素释放多肽 (ghrelin) 及人软骨糖蛋白 -39 (YKL-40) 水平与胰岛素抵抗及认知功能损害的关系。**方法:**选择 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的老年 T2DM 患者 100 例记作病变组, 选择同期于我院进行体检的老年健康志愿者 100 例作为对照组。比较两组血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平, 血糖、血脂、胰岛素抵抗相关指标及简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分情况, 并分析各指标的相关性。**结果:**病变组血清 BGP、ghrelin 水平低于对照组, 而 YKL-40 水平高于对照组 ($P<0.05$)。病变组空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均高于对照组, 而空腹胰岛素 (FINS) 水平低于对照组 ($P<0.05$)。病变组除语言、延迟记忆评分与对照组对比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其他各项 MMSE 评分均低于对照组 ($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得: 老年 T2DM 患者血清 BGP、ghrelin 水平和 FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈负相关, 与 FINS 及 MMSE 评分均呈正相关 ($P<0.05$); 而血清 YKL-40 水平和 FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈正相关, 与 FINS 及 MMSE 评分均呈负相关 ($P<0.05$)。**结论:**老年 T2DM 患者的血清 BGP、ghrelin 存在明显低表达, 而血清 YKL-40 水平呈明显高表达, 且上述血清学指标水平平均与胰岛素抵抗和认知功能损害密切相关。

关键词:老年; 2 型糖尿病; 骨钙素; 生长激素释放多肽; 人软骨糖蛋白 -39; 胰岛素抵抗; 认知功能**中图分类号:**R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)07-1324-04

Relationship between Serum Levels of BGP, Ghrelin and YKL-40 and Insulin Resistance and Cognitive impairment in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

WANG Jian-jun¹, ZHU Xiao-yan², YU Yun-hua¹, WANG Xiao-ling¹, LI Xi^{3Δ}

(1 Second Department of Cadre ward, 900 Hospital of the Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Fuzhou, Fujian, 350025, China; 2 Department of Tuberculosis, Meifeng hospital, 900 Hospital of the Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Fuzhou, Fujian, 350003, China;

3 Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum osteocalcin (BGP), growth hormone releasing peptide (ghrelin) and human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40) levels and insulin resistance and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 100 elderly patients with T2DM who were admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the lesion group. Another 100 healthy elderly volunteers who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. The levels of BGP, ghrelin and YKL-40, blood glucose, blood lipid and insulin resistance, cognitive impairment and simple mental state examination scale (MMSE) score were compared between the two groups, and correlation analysis was performed. **Results:** The serum BGP and ghrelin level of the lesion group were lower than those of the control group, while the levels of YKL-40 was higher than that of the control group ($P<0.05$). Fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance index (HOMA-IR) levels in the lesion group were higher than those in the control group, while fasting insulin (fins) levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between the pathological group and the control group except for the scores of language and delayed memory ($P>0.05$), Other MMSE scores were lower than those of the control group ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, serum BGP, ghrelin, FPG, HbA1c and HOMA-IR were negatively correlated with fins and MMSE scores ($P<0.05$), while serum YKL-40 was positively correlated with FPG, HbA1c and HOMA-IR, and negatively correlated with fins and MMSE scores ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum BGP and ghrelin are significantly lower in elderly T2DM patients, while serum YKL-40 is significantly higher, and the above serological indexes are closely

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2017J01327)

作者简介:王建军(1971-),男,硕士,副主任医师,研究方向:老年慢性病,E-mail:wjj19711129@163.com

Δ 通讯作者:李玺(1954-),男,本科,主任医师,教授,研究方向:老年医学,E-mail:lixixi2100@163.com

(收稿日期:2020-09-29 接受日期:2020-10-23)

related to insulin resistance and cognitive impairment.

Key words: Elderly; Type 2 diabetes; Osteocalcin; Growth hormone releasing polypeptide; Human cartilage glycoprotein-39; Insulin resistance; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1324-04

前言

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)属于临床上最为常见的代谢疾病之一,近年来随着我国人口老龄化问题的日益凸显,老年人 T2DM 的发病率正呈逐年升高趋势^[1,2]。有报道表明,老年 T2DM 患者往往伴有不同程度的认知功能障碍,不仅导致临床血糖以及并发症的控制难度增加,也降低了患者的生活质量^[3,4]。如何有效预防老年 T2DM 患者出现认知功能损害成为医生面临的重要问题。骨钙素(Bone gla protein, BGP)是临床上用以评估骨形成状况的重要指标,而随着近年来相关研究的不断深入,有学者发现,其可能和胰岛细胞功能以及胰岛素敏感性存在相关性^[5,6]。此外,生长激素释放多肽(Growth hormone releasing peptide, ghrelin)属于生长激素促分泌素受体源性配体,可发挥刺激生长激素的释放以及增加摄食等作用,且介导了学习、记忆、应激以及情绪等多种大脑高级中枢活动^[7]。而人软骨糖蛋白-39 (Human cartilage glycoprotein-39, YKL-40)是近年来发现的一种新型炎症标志物,已有研究报道证实其可能和胰岛素抵抗密切相关^[8]。上述指标均可能在老年 T2DM 发生、发展过程中起着至关重要的作用,具有一定的研究价值。本研究通过研究老年 T2DM 患者血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平与胰岛素抵抗及认知功能损害的关系,以期明确上述各项指标在老年 T2DM 合并认知功能障碍中的作用机制及其意义,继而为临床防治老年 T2DM 患者认知功能障碍策略的制定提供一定参考,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的老年 T2DM 患者 100 例记作病变组。纳入标准:(1)所有患者均符合中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)^[9]中的相关诊断标准;(2)均在知情同意书上签字;(3)均未合并糖尿病相关并发症。排除标准:(1)合并高血压或(和)感染性疾病者;(2)心、肝、脑等重要脏器发生严重病变者;(3)意识障碍或无法正常交流沟通者;(4)正参与其他研究者。其中男性 64 例,女性 36 例,年龄 61~84 岁,平均年龄(70.32±5.24)岁;病程 1~20 年,平均病程(11.04±4.58)年;文化程度:初中或初中以下 51 例,高中或高中以上 49 例。另取同期于我院进行体检的老年健康志愿者 100 例作为对照组。其中男性 66 例,女性 34 例,年龄 62~87 岁,平均年龄(70.41±5.27)岁;文化程度:初中或初中以下 48 例,高中或高中以上 52 例。两组上述一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)标本采集:分别采集所有受试者空腹 10h 以上的静脉血 5 mL,以 6cm 为离心半径,实施 10 min 的 3000 r/min 离心

处理,获取血清及血浆保存在 -80℃ 冰箱中待检。(2)血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平的检测:均以酶联免疫吸附法进行,具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。(3)血糖、血脂及胰岛素抵抗相关指标的检测:以葡萄糖氧化酶法完成空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)的检测;采用 AU-2700 型全自动生化分析仪(购自日本 OLYMPUS 公司)完成甘油三酯(Triglyceride, TG),总胆固醇(Total cholesterol, TC),低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平的检测;采用离子交换高效液相色谱法完成糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平的检测;以电化学发光免疫法完成胰岛素(Fasting insulin, FINS)水平的检测;胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。(4)简易智力状态检查量表(Minimetal State Examination, MMSE)评分^[10]:所有受试者均进行 MMSE 评分,该量表包括时间定向力、地点定向力、视空间、即刻记忆、延迟记忆、注意力及计算力、语言 7 个项目,共 30 题,每题 1 分,总分 30 分,得分越高表明认知功能越好。

1.3 评价指标

比较两组血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平,血糖、血脂及胰岛素抵抗相关指标水平,认知功能损害情况。分析血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平与血糖、胰岛素抵抗相关指标及 MMSE 评分的关系。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料通过比或率表示,实施 χ^2 检验;计量资料通过($\bar{x}\pm s$)表示,实施 t 检验;血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平与血糖、胰岛素抵抗相关指标及 MMSE 评分的关系实施 Pearson 相关性分析。将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平对比

病变组血清 BGP、ghrelin 水平低于对照组,而 YKL-40 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血糖、血脂以及胰岛素抵抗相关指标对比

病变组 FPG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均高于对照组,而 FINS 水平低于对照组($P<0.05$);两组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平对比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组 MMSE 评分对比

病变组除语言、延迟记忆评分与对照组对比差异无统计学意义($P>0.05$),其他各项 MMSE 评分均低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平与血糖、胰岛素抵抗相

关指标及 MMSE 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得: 老年 T2DM 患者血清 BGP、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈正相关, 与 FINS 及 MMSE 评分 ghrelin 水平和 FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈负相关, 与 FINS 及 MMSE 评分均呈负相关($P<0.05$), 见表 4。

表 1 两组血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平对比($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Table 1 Comparison of serum BGP, ghrelin and YKL-40 levels between the two groups($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Groups	n	BGP	ghrelin	YKL-40
Lesion group	100	14.82±8.33	3.04±1.16	80.22±13.84
Control group	100	18.50±12.74	5.82±1.87	42.39±8.11
t	-	2.418	12.633	23.583
P	-	0.017	0.000	0.000

表 2 两组血糖、血脂以及胰岛素抵抗相关指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose, blood lipid and insulin resistance between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Index	Lesion group(n=100)	Control group(n=100)	t	P
FPG(mmol/L)	9.88±2.78	5.01±0.74	16.929	0.000
HbA1c(%)	6.82±1.48	5.58±0.84	7.287	0.000
FINS(mU/L)	3.77±1.41	8.50±2.31	17.478	0.000
HOMA-IR	1.15±0.82	0.77±0.54	3.870	0.000
TG(mmol/L)	1.62±1.18	1.44±0.78	1.273	0.205
TC(mmol/L)	4.20±1.03	4.05±1.05	1.020	0.309
LDL-C(mmol/L)	2.34±0.91	2.28±0.88	0.474	0.636
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.35	1.08±0.27	0.905	0.367

表 3 两组 MMSE 评分对比($\bar{x}\pm s$, 分)

Table 3 Comparison of MMSE score between the two groups($\bar{x}\pm s$, score)

Items	Lesion group(n=100)	Control group(n=100)	t	P
Time orientation	6.80±3.22	8.01±3.02	2.741	0.007
Location orientation	2.04±1.01	2.43±0.94	2.827	0.005
Visual space	2.77±1.05	3.51±1.28	4.470	0.000
Instant memory	1.38±1.33	1.89±1.21	2.836	0.005
Delayed memory	1.20±0.77	1.30±0.82	0.889	0.375
Attention and computational power	3.48±1.40	4.08±1.31	3.129	0.002
Language	1.72±0.62	1.79±0.48	0.893	0.373

表 4 血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平与血糖、胰岛素抵抗相关指标及 MMSE 评分的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum BGP, ghrelin and YKL-40 levels with blood glucose, insulin resistance and MMSE score

Related indicators	BGP		ghrelin		YKL-40	
	r	P	r	P	r	P
FPG	-0.554	0.018	-0.578	0.011	0.635	0.000
HbA1c	-0.532	0.021	-0.511	0.024	0.672	0.000
FINS	0.572	0.013	0.559	0.016	-0.573	0.012
HOMA-IR	-0.493	0.026	-0.635	0.000	0.622	0.000
MMSE score	0.612	0.000	0.528	0.023	-0.609	0.000

3 讨论

T2DM 与阿尔茨海默病同属于世界范围内最为常见的衰老性疾病,且有不少的证据证实,老年 T2DM 和认知功能障碍密切相关^[1]。相关研究指出^[12],老年 T2DM 患者发生阿尔茨海默病的风险显著升高。此外,T2DM 患者相对于正常健康人而言,发生认知功能障碍的风险更高^[13]。且临床上已有不少研究表明^[14,15],T2DM 脑病以及认知功能障碍具有胰岛素信号转导通路的共同病理机制,即胰岛素抵抗会导致糖脂代谢紊乱,进一步引发神经元突触可塑性以及学习记忆功能变化,甚至促使神经元线粒体功能异常,最终导致大脑退行性疾病的发生。另有相关研究表明^[16,17],老年 T2DM 患者中发生转向认知缺陷的几率约为 10.8%~17.5%,主要临床表现为轻度或中度认知障碍以及学习、记忆能力降低,且有少数患者可能进展成为痴呆。

本研究结果发现,血清 BGP 于老年 T2DM 患者血清中存在明显低表达,且和胰岛素抵抗以及认知功能密切相关,即随着 BGP 水平的不断降低,老年 T2DM 患者的胰岛素抵抗越明显,认知功能障碍程度越重。其中 BGP 属于内分泌激素,不仅有效调节全身代谢功能,同时还参与了大脑神经递质合成过程,继而可能对认知功能产生影响^[18]。本研究结果表明,老年 T2DM 患者存在血清 BGP、ghrelin 异常降低,且老年 T2DM 患者血清 BGP、ghrelin 水平和 FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈负相关,与 FINS 及 MMSE 评分均呈正相关。分析原因,BGP 主要是源自成骨细胞,属于维生素 K 依赖的胶原蛋白之一,其介导了大脑调节神经递质的合成,进一步可能影响认知功能^[19]。相关实验表明,BGP 可直接穿越血脑屏障,直接在脑干、中脑以及海马区等部位产生作用,进一步调节 γ -氨基丁酸以及 5-羟色胺等多种和学习、记忆相关的神经传导物质的合成^[20]。ghrelin 可通过对细胞内以及线粒体活性氧介质的产生形成抑制作用,同时有效稳定线粒体跨膜电位,避免高糖毒性导致海马区神经干细胞死亡,从而介导神经形成和突触可塑性变化过程^[21]。ghrelin 可在中枢中表达,广泛介导海马树棘突触电位形成和长时程增强效应,进一步参与了学习、记忆过程^[22]。当 ghrelin 低表达时可以导致大脑细胞内以及线粒体抗活性氧能力及抗高糖毒性能力降低,影响认知功能^[23]。此外,本研究结果显示,血清 YKL-40 于老年 T2DM 患者血清中存在明显高表达,且血清 YKL-40 水平和 FPG、HbA1c、HOMA-IR 均呈正相关,与 FINS 及 MMSE 评分均呈负相关。究其原因,YKL-40 作为 18 糖基水解酶家族成员之一,和胰岛素抵抗密切相关,且 YKL-40 属于炎性因子之一,可有效促进 T2DM 患者的疾病进程,继而加重胰岛素抵抗以及炎症反应程度^[24-26]。T2DM 和阿尔茨海默病存在相似的发病机制 - 胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可通过造成高胰岛素血症以及胰岛素信号转导途径异常引起认知功能障碍^[27-29]。由此,可推测 YKL-40 可能是通过加剧老年 T2DM 患者的胰岛素抵抗,继而促进认知功能障碍的发生、发展。另外,病变组除语言、延迟记忆评分与对照组对比无统计学差异,其他各项 MMSE 评分均低于对照组。而杨倩等人的研究结果显示^[30],老年 T2DM 患者除了定向力、注意力和计算力以及 MMSE 总分低于对照组外,其余各项评分和对照组相比均无统计学差异。这与本研究结果存在一定的差异,这可能是由于样本间存

在个体差异性。

综上所述,血清 BGP、ghrelin 及 YKL-40 水平均在老年 T2DM 患者中存在异常表达,均与胰岛素抵抗、认知功能障碍的发生、发展密切相关。

参考文献(References)

- [1] Weisman A, Fazli GS, Johns A, et al. Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(5): 552-564
- [2] Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients [J]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2018, 53(2): 89-99
- [3] Liu S, Lu Y, Cai X, et al. Glycemic Control is Related to Cognitive Dysfunction in Elderly People with Type 2 Diabetes Mellitus in a Rural Chinese Population [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(10): 950-962
- [4] 高秀荣, 吉宗珊, 于庆智, 等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶水平与老年 2 型糖尿病患者并发急性冠脉综合征的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2271-2274
- [5] Lin X, Brennan-Speranza TC, Levinger I, et al. Undercarboxylated Osteocalcin: Experimental and Human Evidence for a Role in Glucose Homeostasis and Muscle Regulation of Insulin Sensitivity[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 847
- [6] Bilotta FL, Arcidiacono B, Messineo S, et al. Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk [J]. Endocrine, 2018, 59(3): 622-632
- [7] Huang R, Han J, Tian S, et al. Association of plasma ghrelin levels and ghrelin rs4684677 polymorphism with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15126-15135
- [8] Toloza FJK, Pérez-Matos MC, Ricardo-Silgado ML, et al. Comparison of plasma pigment epithelium-derived factor (PEDF), retinol binding protein-4 (RBP-4), chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for the identification of insulin resistance[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(9): 1423-1429
- [9] 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [10] 刘畅, 李明哲. 2 型糖尿病患者认知功能障碍影响因素研究 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(10): 1362-1365
- [11] Groeneveld ON, Moneti C, Heinen R, et al. The Clinical Phenotype of Vascular Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 68(1): 311-322
- [12] Tang Y, Li YM, Zhang M, et al. epsilon3/4 genotype of the apolipoprotein E is associated with higher risk of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Gene, 2019, 703: 65-70
- [13] Dyer AH, Briggs R, Mockler D, et al. Non-pharmacological interventions for cognition in patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. QJM, 2020, 113(3): 155-161
- [14] Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(10): 101
- [15] Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2019, 62(2): 98-103

- [16] Queirós T, Coelho F, Linhares L, et al. Schizophrenia: What Non-Psychiatrist Physicians Need to Know [J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(1): 70-77
- [17] Cheng SC, Schepp KG. Early Intervention in Schizophrenia: A Literature Review[J]. *Arch Psychiatr Nurs*, 2016, 30(6): 774-781
- [18] Sagud M, Mihaljevic Peles A, Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(5): 402-408
- [19] 韩笑, 崔利军, 魏志刚, 等. 六种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症对患者内分泌的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(23): 5752-5754
- [20] Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(13): 2186-2196
- [21] Frampton JE. Aripiprazole Lauroxil: A Review in Schizophrenia[J]. *Drugs*, 2017, 77(18): 2049-2056
- [22] Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1103-1113
- [23] Del Fabro L, Delvecchio G, D'Agostino A, et al. Effects of olanzapine during cognitive and emotional processing in schizophrenia: A review of functional magnetic resonance imaging findings [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2019, 34(3): e2693
- [24] Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(10): 797-807
- [25] Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1493-1528
- [26] Jovanović M, Vučićević K, Miljković B. Understanding variability in the pharmacokinetics of atypical antipsychotics - focus on clozapine, olanzapine and aripiprazole population models [J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(1): 1-18
- [27] Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, et al. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(3): e190828
- [28] 盛承东, 宋苏琪, 俞海云, 等. 阿立哌唑和利培酮及奥氮平对精神分裂症患者近期临床症状及认知功能的影响 [J]. *中国医药*, 2016, 11(12): 1858-1862
- [29] Farlow MR, Shamlan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(3): 217-231
- [30] Adam RL, Sidi H, Midin M, et al. The Role of Atypical Antipsychotics in Sexuality: Road to Recovery in Schizophrenia[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(12): 1402-1411

(上接第 1327 页)

- [16] Callisaya ML, Beare R, Moran C, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(3): 448-458
- [17] Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaño Harmand M, et al. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD003804
- [18] 范泉, 王永亮, 陈芝, 等. 血清羧化不全骨钙素在老年 2 型糖尿病患者认知功能评估中的意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5171-5173
- [19] Fang H, Xu XY, Xu RZ, et al. Decreased serum undercarboxylated osteocalcin is associated with cognitive impairment in male patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(1): 56-60
- [20] Obri A, Khirmin L, Karsenty G, et al. Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(3): 174-182
- [21] Buntwal L, Sassi M, Morgan AH, et al. Ghrelin-Mediated Hippocampal Neurogenesis: Implications for Health and Disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(11): 844-859
- [22] Berrout L, Isokawa M. Ghrelin promotes reorganization of dendritic spines in cultured rat hippocampal slices[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 516(2): 280-284
- [23] 夏威, 张云, 张菱, 等. 血清 ghrelin 水平与老年 2 型糖尿病轻度认知障碍的关系研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8): 831-834
- [24] Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(11): E909
- [25] Han JY, Ma XY, Yu LJ, et al. Correlation between serum YKL-40 levels and albuminuria in type 2 diabetes[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 18596-18603
- [26] 钮利娟, 成兴波, 蒋志华, 等. 血清 YKL-40 与 2 型糖尿病的相关性 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(15): 1803-1805
- [27] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168-181
- [28] Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3306
- [29] de la Monte SM. Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease[J]. *Drugs*, 2017, 77(1): 47-65
- [30] 杨倩, 顾朋颖, 白婷婷. 老年 2 型糖尿病患者血清骨钙素水平与认知功能障碍的相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1106-1110