

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.024

2 型糖尿病周围血管病的危险因素分析 *

王婷婷¹ 王剑威² 周悦¹ 陈静¹ 李智娟¹ 毕长龙^{3Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150000; 2 哈尔滨市第二医院 黑龙江 哈尔滨 150000;

3 中山大学附属第八医院 广东 深圳 518033)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病周围血管病发病的风险因素。**方法:**随机选取 342 例 2 型糖尿病患者,其中 279 例 2 型糖尿病合并周围血管病,63 例未合并周围血管病,对比分析两组的性别、年龄、BMI 指数、病程、有无吸烟史、有无高血压病史、尿酸、胱抑素 C、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、前白蛋白等。依据双下肢动脉狭窄程度将 279 例合并周围血管病患者分为 4 组:狭窄率 <50% (组 1)、狭窄率 50% 至 75% (组 2)、狭窄率 >75% (组 3)、下肢闭塞(组 4),分析和比较不同狭窄程度组间上述各项基础资料及指标间差异,危险因素采用多元 Logistic 回归分析。**结果:**下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C 为正相关关系($r=0.227, P<0.05$);下肢动脉狭窄程度与前白蛋白为负相关关系($r=-0.181, P<0.05$)。**结论:**胱抑素 C 为 2 型糖尿病周围血管病的危险因素,前白蛋白为 2 型糖尿病周围血管病的保护因素,临床可将二者用于糖尿病周围血管病患者的诊治监测指标。

关键词:血管彩超;2 型糖尿病;下肢动脉

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)14-2711-04

A Study on the Risk Factors of Peripheral Vascular Disease of Type 2 Diabetes*

WANG Ting-ting¹, WANG Jian-wei², ZHOU Yue¹, CHEN Jing¹, LI Zhi-juan¹, BI Chang-long^{3Δ}

(1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

2 The Second Hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

3 The Eighth Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, 518033, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of cystatin C, uric acid, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, and prealbumin on the risk of peripheral vascular disease in type 2 diabetes. **Methods:** Randomly selected 342 patients with type 2 diabetes, including 279 patients with type 2 diabetes and peripheral vascular disease, and 63 patients without peripheral vascular disease. The gender, age, BMI index, course of disease, history of smoking, No history of hypertension, uric acid, cystatin C, total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, prealbumin, etc. In addition, 279 patients with peripheral vascular disease were divided into 4 according to the degree of arterial stenosis of both lower limbs Group: stenosis rate <50% (group 1), stenosis rate 50% to 75% (group 2), stenosis rate >75% (group 3), lower extremity occlusion (group 4), analysis of the above items between groups with different degrees of stenosis Differences between basic data and indicators. SPSS 25.0 software was used for data analysis. Comparison between groups was performed using independent sample t-test or analysis of variance. Post hoc comparisons were performed using LSD test. Comparisons between groups were performed using χ^2 test. The correlation between the two samples was analyzed using Kendall's tau-b correlation analysis. The risk factors were analyzed by multiple logistic regression. **Results:** The degree of arterial stenosis of the lower limbs was positively correlated with cystatin C ($r=0.227, P<0.05$); the degree of arterial stenosis of the lower limbs was negatively correlated with prealbumin ($r=-0.181, P<0.05$). **Conclusion:** Cystatin C is a risk factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetes, and prealbumin is a protective factor for peripheral vascular disease in type 2 diabetes.

Key words: Vascular color Doppler; Type 2 diabetes; Lower extremity arteries

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)14-2711-04

前言

糖尿病引起的外周动脉粥样硬化常以下肢动脉为主,表现

为下肢发凉、疼痛、感觉异常和间歇性跛行,严重者可致肢体坏疽。周围动脉疾病(peripheral arterial disease,PAD)是糖尿病患者发生下肢截肢的主要危险因素。运动功能障碍与严重的外周

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81871562)

作者简介:王婷婷,女,硕士,住院医师,主要研究方向:内分泌与代谢病,E-mail: dr1964963427@163.com

Δ 通讯作者:毕长龙,男,博士,副主任医师,主要研究方向:内分泌与代谢病,E-mail: BCL@163.com

(收稿日期:2020-01-15 接受日期:2020-02-12)

动脉疾病、血管炎症和血糖状况受损有关^[1]。相较于非 PAD 患者, PAD 患者全因死亡率和主要的大血管事件增加, 筛查主要 PAD 及其管理对 2 型糖尿病患者的大血管事件至关重要^[2]。

糖尿病周围血管病 (diabetic peripheral vascular disease, DPVD) 的发病机制复杂, 目前尚未完全清楚。研究表明高糖毒性造成血管内皮细胞受损, 使内皮因子释放、血小板活化等引起该病发生发展。高血糖介导的细胞内氧化应激以及高血压、血脂异常和吸烟是大血管和微血管疾病病因的主要病理过程。慢性糖尿病并发症微血管和大血管已成为严重的健康问题, 其患病率与全球糖尿病人群的急剧增加并行^[3,4]。越来越多的研究显示糖尿病周围血管病变为糖尿病足溃疡发展的主要危险因素。潜在的周围血管疾病的复杂因素使大多数糖尿病足溃疡无症状, 直到不愈合溃疡的证据变得明显^[5-7]。缺血评估和改善灌注的干预措施是控制糖尿病足溃疡实现伤口愈合的关键因素^[8]。本研究采用血管彩超、部分生化指标分析了 2 型糖尿病周围血管病患者相关风险因素, 旨在为临床工作及基础研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾 2018 年 1 月至 2019 年 10 月于哈尔滨医科大学附属第四医院松北综合内二科住院病历资料, 筛选出在我院行血生化分析及下肢动脉彩超检查的 2 型糖尿病患者 342 例作为研究对象, 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断分型标准。通过超声检查判定患者是否合并外周血管病将其分为两组, 合并周围血管病组 (男患 159 例, 女患 120 例), 无合并组 (0 组, 男患 28 例, 女患 35 例), 两组在性别、年龄、BMI 指数、病程、有无吸烟

史、有无高血压病史等无明显差异。此外, 依据双下肢动脉狭窄程度将 279 例合并周围血管病患者分为 4 组: 狭窄率 <50 % (组 1, 其中男患 102 例, 女患 80 例)、狭窄率 50 % 至 75 % (组 2, 其中男患 35 例, 女患 17 例)、狭窄率 >75 % (组 3, 其中男患 8 例, 女患 6 例)、下肢闭塞 (组 4, 其中男患 14 例, 女患 17 例), 不同狭窄程度在性别、年龄、BMI 指数、病程、有无吸烟史、有无高血压病史等无明显差异。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及生化指标 收集性别、年龄、BMI 指数、病程、吸烟史、高血压病史、下肢动脉超声等情况及尿酸、胱抑素 C、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、前白蛋白等血液生化指标水平。本院生化指标在 Beckman AU5831 生化仪上完成。

1.2.2 血管彩超检查 应用 Siemens ACUSON S3000 超声诊断系统, 检查入选者自腹股沟起各个下肢主要动脉, 观察是否存在粥样硬化斑块及狭窄程度, 如有则判定存在周围血管病。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件行数据分析。对数据进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析, 两两比较采用 LSD 检验; 计数资料用 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 两样本间的相关关系采用 Kendall 的 tau-b 相关性分析, 多因素分析采用多元 Logistic 回归分析, 检验水准 (P) 为 0.05。

2 结果

2.1 有无血管病变组间基础资料比较

两组性别、年龄、BMI 指数、病程、吸烟史、高血压比较差异均没有统计学意义 ($P > 0.05$)。各组之间数据具有可比性。

表 1 有无病变组基础资料比较

Table 1 Comparison of the basic data of patients with and without lesions

	Gender		Age	BMI	Course of disease	Smoking		Hypertension	
	Male	Female				Yes	No	Yes	No
Lesion group (279)	159(57.0)	120(43.0)	58.65± 10.83	26.13± 3.22	6.37± 5.31	104(37.3)	175(62.7)	121(43.4)	158(56.6)
Non-lesion group(63)	28(44.4)	35(55.6)	58.97± 11.73	25.92± 3.27	6.24± 4.12	22(34.9)	41(65.1)	27(42.9)	36(57.1)
χ^2	3.264		-0.208	0.179	0.457	0.123		0.005	
P	0.071		0.835	0.858	0.648	0.726		0.941	

2.2 有无血管病变组间生化指标比较

有病变组胱抑素 C 值高于无病变组, 前白蛋白低于无病变

组 ($P < 0.05$), 尿酸、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素差异没有统计意义 ($P > 0.05$)。

表 2 有无病变组生化指标比较

Table 2 Comparison of the biochemical indicators of patients with and without lesions

	Uric acid	Cystatin C	Total bilirubin	Direct bilirubin	Indirect bilirubin	Prealbumin
Lesion group(279)	338.32± 90.81	0.94± 0.31	14.95± 8.73	4.14± 2.46	10.85± 6.74	0.25± 0.07
Non-lesion group (63)	344.43± 96.84	0.8± 0.4	14.27± 5.48	3.73± 1.67	10.53± 4.11	0.27± 0.07
t	-0.477	3.038	0.582	1.234	0.354	-2.24
P	0.634	0.003	0.561	0.218	0.724	0.026

表 3 不同狭窄程度各项基础资料比较

Table 3 Comparison of various basic data of patients with different stenosis degrees

	Gender		Age	BMI	Course of disease	Smoking		Hypertension	
	Male	Female				Yes	No	Yes	No
0	28(44.4)	35(55.6)	58.97± 11.73	25.92± 3.27	6.24± 4.12	22(34.9)	41(65.1)	27(42.9)	36(57.1)
1	102(56.0)	80(40.0)	57.38± 11.4	25.9± 3.18	6.08± 5.32	64(35.2)	118(64.8)	81(44.5)	101(55.5)
2	35(67.3)	17(32.7)	61.79± 8.31	27.15± 3.55	6.75± 4.55	27(51.9)	25(48.1)	24(46.2)	28(53.8)
3	8(57.1)	6(42.9)	60.71± 10.64	26.52± 2.82	6.64± 5.44	4(28.6)	10(71.4)	4(28.6)	10(71.4)
4	14(45.2)	17(54.8)	59.87± 10.29	25.57± 2.77	7.29± 6.38	9(29.0)	22(71.0)	12(38.7)	19(61.3)
χ^2	7.314		1.915	0.489	1.889	6.627		1.789	
P	0.120		0.107	0.744	0.112	0.157		0.775	

2.3 不同狭窄程度组各项基础资料的比较

异均没有统计学意义($P>0.05$)。

各组间性别、年龄、BMI 指数、病程、吸烟史、高血压比较差

表 4 下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C、前白蛋白做 Kendall 的 tau-b 相关性分析

Table 4 Tau-b correlation analysis of arterial stenosis of lower limbs with cystatin C and prealbumin for Kendall

	Cystatin C		Prealbumin	
	r	P	r	P
Degree of stenosis	0.227	<0.001	-0.181	<0.001

2.4 不同狭窄程度组间生化指标比较

各组间胱抑素 C 和前白蛋白差异有统计学意义($P<0.05$)：

3 级、4 级胱抑素 C 高于 0 级、1 级、2 级，1 级、2 级胱抑素 C 高于 0 级；3 级、4 级前白蛋白低于 0 级、1 级、2 级。尿酸、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素差异没有统计意义($P>0.05$)。

2.5 下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C、前白蛋白的相关性分析

下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C 为正相关关系($r=0.227$, $P<0.05$)；下肢动脉狭窄程度与前白蛋白为负相关关系($r=-0.181$, $P<0.05$)。

2.6 下肢动脉狭窄的危险因素

在多元回归中，以无下肢动脉狭窄组为参考，胱抑素 C 在 1、2、3、4 级上均有统计学意义($P<0.05$)，胱抑素 C 为危险因素相对危险度 OR 值分别为 4.209、8.849、30.142、33.816；前白蛋白在 3、4 级上均有统计学意义($P<0.05$)，前白蛋白为保护因素相对危险度 OR 值分别为 9.81×10^{-7} 、 6.40×10^{-7} 。

3 讨论

糖尿病现已成为全球性负担^[9]。在糖尿病及其相关的周围血管疾病患者中，下肢截肢手术仍是血管外科医师最常用的手术。大截肢后，该人群通常遭受高再入院率，伤口并发症增加以及转换为更近端的大截肢的痛苦，死亡率很高^[10,11]。PAD 的存在是糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)无法愈合的主要危险因素，患者接受快速血运重建可减少截肢的风险，干预措施的选择应由多学科的血运小组根据患者的具体情况进行适当选择^[12-14]。糖尿病患者 PAD 发病早，进展快，常无症状，难以诊断。提高 PAD 筛查技术可促进早期诊断并减少疾病进展。目前临床对于预测结果的最有用的床旁测试尚无共识，一些指示性值(如踝压力、踝肱指数、脚趾压力和经皮氧分压等)可用作早期

血运评估指导^[15]。相较于参考成像检查(如磁共振血管造影，计算机断层扫描血管造影)，准确性尚无共识，目前血管造影被认为具有更高的评估价值。临床需要更强有力的证据来就诊断 PAD 的最有用的非侵入性床旁试验达成共识^[16-19]。因此，分析 2 型糖尿病性周围血管病患者的生化指标，明确该疾病的危险因素，有助于提高 PAD 的早期诊疗。

本研究表明，与无病变组相比，DPVD 患者胱抑素 C 水平高，而前白蛋白水平低于无病变组，且具有统计学意义，提示胱抑素 C 为 DPVD 的危险因素，前白蛋白为保护性因素。分析原因，可能是胱抑素 C 与组织蛋白酶相互作用，参与动脉粥样硬化；前白蛋白作为一种负性时相反应蛋白，在机体应激反应、坏死物质清除、组织修补等生理过程中扮演着重要角色。不同狭窄程度组间比较，胱抑素 C 和前白蛋白差异有统计学意义，且组内比较得出：3 级、4 级胱抑素 C 高于 0 级、1 级、2 级，1 级、2 级胱抑素 C 高于 0 级；3 级、4 级前白蛋白低于 0 级、1 级、2 级。下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C、前白蛋白做 Kendall 的 tau-b 相关性分析得出：下肢动脉狭窄程度与胱抑素 C 为正相关关系，下肢动脉狭窄程度与前白蛋白为负相关关系。在多元 logistics 回归中与无下肢动脉狭窄组为参考比较得出：胱抑素 C 在不同狭窄程度组间上均有统计学意义，前白蛋白在 3、4 组上均有统计学意义。这提示了 PAD 患者病情越重，胱抑素 C 上升越明显，前白蛋白较病情轻的患者降低明显。有数据表明老年人患外周血管疾病和肾脏疾病等合并症的趋势有所增加。然而，减少出现坏疽的趋势与增加血管干预措施相辅相成，有助于继续保持警惕和快速协调的跨学科糖尿病足护理^[20]。研究显示较低的生理性血清总胆红素致抗炎和血管保护作用降低^[21]。研究表明血清胱抑素 C 与中国 T2DM 受试者中糖尿病足的高患病率有关^[22,23]。在糖尿病人群中，胱抑素 C 与肢体动脉疾病之间存在强而独立

的关联,胱抑素 C > 1.2 mg / L 表明发生下肢缺血的风险大大增加^[24]。已经有研究证明胱抑素 C 与糖尿病性视网膜病变及糖尿病肾病相关^[25,26]。胱抑素 C 升高已被独立视为影响动脉粥样硬化的危险因素。没有明显肾病的 2 型糖尿病患者中,胱抑素 C 与 PAD 独立相关^[27]。近期国外相关研究显示:心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)积累与胱抑素 C 之间的强关联表明 EAT 积累可能在胱抑素 C 分泌中起重要作用,可能导致 T2DM 患者的心脏代谢风险^[28]。另有国外研究发现,胱抑素 C 的升高表明受试者处于高水平发生 PAD 的风险,比临床认识要早很多年,是早期亚临床 PAD 的敏感指标,胱抑素 C 独立与 PAD 风险增加相关^[7]。根据最新的欧洲 PAD 指南,建议所有 PAD 患者都应使用降脂药、戒烟、控制血压、健康饮食和运动,此外对有症状的 PAD 患者应使用抗栓药治疗。胱抑素 C 的水平升高可以帮助我们预测有未来 PAD 发育风险的个体,因此,可能被用来激励有风险的个体在早期就遵从指南建议以抵消风险因素^[29]。低水平的前白蛋白与患有 T2DM 的老年人骨质疏松症的风险增加有关^[30]。近年的一些研究揭示前白蛋白在机体应激反应、坏死物质清除、组织修补等生理过程扮演重要角色,并在心内科疾病的诊断、危险分层、预后评估等方面具有重要作用。

综上所述,胱抑素 C 是糖尿病周围血管病(DPVD)的独立危险因素,前白蛋白是糖尿病周围血管病(DPVD)的保护因素。临床中通过监测胱抑素 C 及前白蛋白便于了解患者病情变化,有助于提高 PAD 的早期诊治,值得重视。

参考文献(References)

- [1] Chahal S, Vohra K, Syngle A. Association of sudomotor function with peripheral artery disease in type 2 diabetes [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (1): 151-156
- [2] Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al. ADVANCE Collaborative Group. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 129
- [3] Sharma S, Schaper N, Rayman G. Microangiopathy: Is it relevant to wound healing in diabetic foot disease?[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 16: e3244
- [4] Salutini E, Brocco E, Da Ros R, et al. The Complexity of Diabetic Foot Management: From Common Care to Best Practice. The Italian Expert Opinion by Delphi Survey [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2019, 15: 1534734619890814
- [5] Lim JZ, Ng NS, Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers[J]. *J R Soc Med*, 2017, 110(3): 104-109
- [6] Cates NK, Elmarsafi T, Bunka TJ, et al. Peripheral Vascular Disease Diagnostic Related Outcomes in Diabetic Charcot Reconstruction[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019, 58(6): 1058-1063
- [7] Nickinson ATO, Bridgwood B, Houghton JSM, et al. A systematic review investigating the identification, causes, and outcomes of delays in the management of chronic limb-threatening ischemia and diabetic foot ulceration[J]. *J Vasc Surg*, 2019, S0741-5214(19): 32170-32176
- [8] Boyko EJ. How to use clinical signs and symptoms to estimate the probability of limb ischaemia in patients with a diabetic foot ulcer[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 16: e3241
- [9] Pradeepa R, Mohan V. Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(7): 816-824
- [10] Cheun TJ, Jayakumar L, Sideman MJ, et al. Short-term contemporary outcomes for staged versus primary lower limb amputation in diabetic foot disease[J]. *J Vasc Surg*, 2019, S0741-5214(19): 32634-32635
- [11] Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, et al. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2016, 55(3): 591-599
- [12] Butt T, Lilja E, Elgzyri T, et al. Amputation-free survival in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: Endovascular versus open surgery in a propensity score adjusted analysis [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 6: 107551
- [13] Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1: e3279
- [14] Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, et al. Peripheral arterial disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 149-166
- [15] Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1: e3278
- [16] Cates NK, Elmarsafi T, Bunka TJ, et al. Peripheral Vascular Disease Diagnostic Related Outcomes in Diabetic Charcot Reconstruction[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019, 58(6): 1058-1063
- [17] Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1: e3277
- [18] Lam A, Perchyonok Y, Ranatunga D, et al. Accuracy of non-contrast quiescent-interval single-shot and quiescent-interval single-shot arterial spin-labelled magnetic resonance angiography in assessment of peripheral arterial disease in a diabetic population [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2020, 64(1): 35-43
- [19] Fernández-Torres R, Ruiz-Muñoz M, Pérez-Panero AJ, et al. Instruments of Choice for Assessment and Monitoring Diabetic Foot: A Systematic Review[J]. *J Clin Med*, 2020, 24; 9(2)
- [20] Lin CW, Armstrong DG, Lin CH, et al. Nationwide trends in the epidemiology of diabetic foot complications and lower-extremity amputation over an 8-year period[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7 (1): e000795
- [21] Yan P, Zhang Z, Miao Y, et al. Physiological serum total bilirubin concentrations were inversely associated with diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 2; 11: 100
- [22] Zhao J, Deng W, Zhang Y, et al. Association between Serum Cystatin C and Diabetic Foot Ulceration in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 8029340
- [23] Ai L, Hu Y, Zhang X, et al. High cystatin C levels predict undesirable outcome for diabetic foot ulcerations[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(3): 560-567

- 中国基层医药, 2012, 19(11): 1751-1752
- [11] Yang Z, Holt HK, Fan JH, et al. Optimal Cutoff Scores for Alzheimer's Disease Using the Chinese Version of Mini-Mental State Examination Among Chinese Population Living in Rural Areas [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2016, 31(8): 650-657
- [12] 管月帆. 针灸联合中医辨证治疗老年痴呆的临床观察 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(3): 472-474
- [13] 张文茜, 苏海霞, 尚磊, 等. 基于 BP 神经网络和 RBF 神经网络预测老年痴呆症疾病进展的对比研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 738-741
- [14] Ali MM, Ghouri RG, Ans AH, et al. Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature [J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4620
- [15] Hernandez-Mir G, Raphael I, Revu S, et al. The Alzheimer's Disease-Associated Protein BACE1 Modulates T Cell Activation and Th17 Function [J]. *J Immunol*, 2019, 203(3): 665-675
- [16] 余波, 张晓玲, 官俏兵, 等. 血管性痴呆和阿尔茨海默病的认知功能及精神行为比较 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(7): 1204-1205
- [17] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459-509
- [18] Balin BJ, Hudson AP. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(3): 417
- [19] Yu JT, Zhang C. Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease: From Brain to Periphery [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(2): 197-200
- [20] Lee JS, Lee Y, André EA, et al. Inhibition of Polo-like kinase 2 ameliorates pathogenesis in Alzheimer's disease model mice [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219691
- [21] Du C, Shi L, Wang M, et al. Emodin attenuates Alzheimer's disease by activating the protein kinase C signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2019, 65(5): 32-37
- [22] 肖铁刚, 何道同, 邢练军, 等. 代谢综合征中医证候糖脂代谢及瘦素表达规律研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(1): 202-205
- [23] Abolhassani N, Leon J, Sheng Z, et al. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain [J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 161(Pt A): 95-104
- [24] Walker JM, Harrison FE. Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Impacts on Cognitive Decline [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 7332-7357
- [25] Dougherty RJ, Schultz SA, Kirby TK, et al. Moderate Physical Activity is Associated with Cerebral Glucose Metabolism in Adults at Risk for Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(4): 1089-1097
- [26] 李梁蜜, 方芳, 曹文英, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆与血糖代谢水平的关系及危险因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(15): 2932-2934
- [27] Chiaravalloti A, Fiorentini A, Ursini F, et al. Is cerebral glucose metabolism related to blood-brain barrier dysfunction and intrathecal IgG synthesis in Alzheimer disease: A 18F-FDG PET/CT study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(37): e4206
- [28] 刘凤芹. 代谢综合征和炎症因子与血管性痴呆的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(17): 4218-4220
- [29] Asanomi Y, Shigemizu D, Miyashita A, et al. A rare functional variant of SHARPIN attenuates the inflammatory response and associates with increased risk of late-onset Alzheimer's disease [J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 20
- [30] Carrettiero DC, Santiago FE, Motzko-Soares AC, et al. Temperature and toxic Tau in Alzheimer's disease: new insights [J]. *Temperature (Austin)*, 2015, 2(4): 491-498

(上接第 2714 页)

- [24] Liu F, Shen J, Zhao J, et al. Cystatin C: a strong marker for lower limb ischemia in Chinese type 2 diabetic patients? [J]. *PLoS One*, 2013, 2; 8(7): e66907
- [25] Takir M, Unal AD, Kostek O, et al. Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy [J]. *Nefrologia*, 2016, 36 (6): 653-659
- [26] Qian C, Wan GM, Yan PS, et al. Correlation between Cystatin C and retinopathy of type-two diabetes mellitus patients [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(1): 99-103
- [27] Huh JH, Choi E, Lim JS, et al. Serum cystatin C levels are associated with asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients without overt nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2): 258-264
- [28] Murai T, Takebe N, Nagasawa K, et al. Association of epicardial adipose tissue with serum level of cystatin C in type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184723
- [29] Fatemi S, Acosta S, Gottsäter A, et al. Copeptin, B-type natriuretic peptide and cystatin C are associated with incident symptomatic PAD [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(6): 615-621
- [30] Xiu S, Chhetri JK, Sun L, et al. Association of serum prealbumin with risk of osteoporosis in older adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 13; 10: 2040622319857361