

## 2型糖尿病患者大脑灰质密度改变及其与认知受损的相关性研究

魏统辉<sup>1</sup>, 刘新风<sup>2</sup>, 崔栋<sup>1</sup>, 薛雅卓<sup>3</sup>, 郭艳成<sup>3</sup>, 卢爱霞<sup>3</sup>, 曹卫芳<sup>1</sup>, 郭永新<sup>1</sup>, 焦青<sup>1</sup>

1. 泰山医学院放射学院, 山东 泰安 271016; 2. 山东省泰山疗养院, 山东 泰安 271000; 3. 泰山医学院护理学院, 山东 泰安 271016

**【摘要】目的:**利用磁共振成像技术结合基于体素的形态学分析方法,探讨2型糖尿病(T2DM)患者大脑灰质密度改变与糖尿病临床指标及认知功能受损之间的关系。**方法:**采集31名T2DM患者及32名正常人的大脑磁共振结构像,计算全脑体素的灰质密度,提取存在显著差异脑区的灰质密度与临床指标及认知测试结果进行相关性分析。**结果:**体素的形态学结果显示,与正常对照组相比,T2DM患者右侧小脑、左侧颞中回、左侧枕中回的灰质密度明显降低( $P<0.001$ )。右侧小脑及左侧颞中回的灰质密度分别与简易精神状态检查量表评分呈显著正相关。**结论:**T2DM患者在小脑、颞叶和枕叶会出现灰质密度降低,且这些脑区的灰质密度降低与患者认知受损有关。

**【关键词】**2型糖尿病;基于体素的形态学分析;灰质密度;认知功能受损

**【中图分类号】**R445.2;R587.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)03-0364-05

## Gray matter density alteration and its correlation with cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus

WEI Tonghui<sup>1</sup>, LIU Xinfeng<sup>2</sup>, CUI Dong<sup>1</sup>, XUE Yazhuo<sup>3</sup>, GUO Yancheng<sup>3</sup>, LU Aixia<sup>3</sup>, CAO Weifang<sup>1</sup>, GUO Yongxin<sup>1</sup>, JIAO Qing<sup>1</sup>

1. School of Radiology, Taishan Medical University, Tai'an 271016, China; 2. Taishan Sanatorium of Shandong Province, Tai'an 271000, China; 3. School of Nursing, Taishan Medical University, Tai'an 271016, China

**Abstract: Objectives** To investigate the alteration of gray matter density (GMD) and its correlation with clinical indexes and cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) by the analysis method combining magnetic resonance imaging with voxel-based morphology. **Methods** The magnetic resonance images of 31 patients with T2DM and 32 healthy controls were collected, and GMD was calculated. After the GMD of brain regions showing significant differences were extracted, we analyzed the correlation between extracted GMD with clinical indexes and cognitive test results. **Results** Voxel-based morphology analysis results showed that GMD in the right cerebellum, the left middle temporal gyrus, and the left middle occipital gyrus was significantly reduced in T2DM patients compared to healthy controls ( $P<0.001$ ). GMD in the right cerebellum and the left middle temporal gyrus was positively correlated with scores of mini-mental state examination. **Conclusion** T2DM patients develop structural atrophy in the cerebellum, the temporal lobe and the occipital lobe, and the GMD of these brain regions is related to the cognitive impairment in T2DM patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; voxel-based morphology; gray matter density; cognitive impairment

### 前言

国际糖尿病联盟在最新发布的糖尿病全球管理

指南中指出,在2015年全球20~79岁的人中,约4.15亿人患糖尿病,如果不加干预,2040年可能增至6.42亿。中国拥有世界上最大的糖尿病患者群体,其中以2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)为主,占糖尿病患者的90%以上<sup>[1]</sup>。T2DM影响人类健康和生活质量,给患者及其家庭乃至整个社会都造成沉重的负担。

研究表明,T2DM患者存在认知功能和脑结构的损伤。认知功能损伤是糖尿病合并症状之一,约六到七成的糖尿病患者在学习记忆<sup>[2]</sup>、信息处理速度、注意力、执行功能、视觉空间功能<sup>[3-4]</sup>以及语言记忆<sup>[5]</sup>等方面的认

**【收稿日期】**2017-09-27

**【基金项目】**国家自然科学基金(81371531);山东省高校科技计划项目(J14LK55);山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0603, 2016WS0613);泰安市科技发展计划项目(2015NS2073, 2015NS2113)

**【作者简介】**魏统辉,研究方向:医学影像技术,E-mail: 1663422500@qq.com

**【通信作者】**焦青,博士,教授,研究方向:生物医学信号处理、磁共振成像技术,E-mail: bingbao17@163.com

知功能均有受损表现。研究表明,T2DM患者存在脑结构改变,如颞中回、内侧额上回、脑岛<sup>[6]</sup>以及枕中回<sup>[7]</sup>等脑区灰质体积减少,额叶、颞叶的灰质密度降低<sup>[8]</sup>等。具有12年病程的糖尿病患者的双侧丘脑、右海马旁回、岛叶皮层灰质密度显著下降<sup>[9]</sup>。一项针对糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)患者的研究表明DR患者组在右侧前额叶、右侧枕叶、左侧小脑和左侧前额叶的灰质密度显著低于非DR患者组<sup>[10]</sup>。糖尿病还会引起患者大脑中度萎缩<sup>[11]</sup>,另有研究表明,灰质的萎缩是神经退行性病变的过程,而糖尿病有可能是加速这一过程的因素之一<sup>[12]</sup>。目前关于T2DM患者脑灰质异常与认知功能受损之间的关系还不明确,有待进一步研究。

基于体素的形态学(Voxel-Based Morphometry, VBM)分析方法可以在体素水平上完全自动化地间接测量脑体积,是客观评价脑灰质异常的常用方法之一。VBM方法是一种基于体素对脑结构磁共振成像(MRI)自动、全面、客观的分析方法,可以定量检测出脑组织各组分的密度和体积,从而检测出局部脑区的特征和脑组织成分的差异。VBM已被广泛应用于各种与神经和精神功能障碍相关的疾病,以定量检测大脑灰质结构的细微变化<sup>[13]</sup>。

本研究拟对T2DM患者的大脑灰质密度改变和认知功能受损的相关性进行研究,利用磁共振成像结合VBM的分析方法,探讨T2DM患者脑区的灰质密度改变状况,并探索灰质密度变化与认知功能受损的关系,为进一步了解T2DM患者脑部结构异常与认知功能受损的关系提供客观依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

T2DM患者来自山东省泰山疗养院,共31例,其中男性16例,女性15例,平均年龄( $58.42 \pm 8.42$ )岁。入组标准:(1)患者年龄38~75岁,不限性别,右利手,患病时长不少于1年,患病期间接受常规降血糖药物治疗;(2)简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分>21分;(3)T2DM诊断由内分泌科医师完成,诊断标准为1999年WHO公布的糖尿病诊断标准,即患者出现糖尿病症状,并且符合下列条件之一:①具有典型症状,空腹血糖 $7.0 \text{ mmol/L}$ 或餐后血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ;②没有典型症状,仅空腹血糖 $7.0 \text{ mmol/L}$ 或餐后血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ,应再重复一次,仍达到以上标准者,可以确诊为糖尿病;③没有典型症状,仅空腹血糖 $7.0 \text{ mmol/L}$ 或餐后血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖时血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 可以

确诊为糖尿病。其中糖尿病典型症状有多尿、多饮、身材消瘦;任意时间指一天内任何时间点,不受上一次用餐时间和食物摄入量影响;空腹是指检查前8~10 h以内无任何能量摄入;口服葡萄糖耐量试验采用75 g无水葡萄糖负荷。排除标准:(1)糖尿病急慢性并发症,包括糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态、低血糖昏迷等;(2)合并心、肝、肾脏等器官功能严重损害;(3)中枢神经系统疾病,包括脑外伤、颅内出血、脑肿瘤等;(4)精神发育异常、躁狂、抑郁、精神分裂症等;(5)MRI检查禁忌症,如体内植入金属假体、幽闭恐惧症、佩戴胰岛素泵等。

正常对照组为以宣传单形式招募的健康志愿者32例,其中男性17例,女性15例,平均年龄( $55.03 \pm 7.81$ )岁。入组标准:(1)年龄、性别、受教育年限与T2DM患者组相匹配;(2)右利手;(3)MMSE评分>21分。排除标准同T2DM患者组。

本研究方案通过山东省泰山医学院和山东省泰山疗养院伦理委员会严格审查,所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料采集** 采集两组受试者临床数据,临床资料的采集包括:年龄、性别、病程、受教育年限、至少8 h未摄入热量的空腹血糖、OGTT 2 h血糖、糖化血红蛋白(Glycosylated Hemoglobin, HbA1c)和体质质量指数。

**1.2.2 认知功能评定** (1)采用MMSE量表评估受试者总体认知水平。评分参考:27~30分为正常,21~26分为轻度认知功能障碍,10~20分为中度认知功能障碍,0~9分为重度认知功能障碍。(2)采用连线测试(Trail Making Test, TMT)评估受试者的认知水平。测试分为A和B两部分(TMT-A和TMT-B)。TMT-A,给被试呈现1到25的数字,数字均没有规律散乱地分布,要求被试按照1、2、3直到25的顺序把它们连接起来,不能跳隔数字,要求快速且准确;TMT-B,有数字1到13,字母A到L,要求被试按照数字和字母交叉的顺序连接,如1连A, A连2,2连B,一直连接到13结束。记分规则:分别记录上述两部分完成的时间和错误次数。完成的时间越短,错误次数越少说明认知水平越高。连线测试由于其较高的信度和效度,施测简便易行、客观性好、费时少等优点,是常用的执行功能检测工具。

**1.2.3 静息态MRI结构像采集** 采用美国1.5 T超导型磁共振成像仪SIGNA(GE Medical System)进行磁共振数据采集。被试仰卧于扫描床上,用海绵垫固定头部,佩戴耳塞以减少噪音影响,保持头部静止不动,闭眼并保持清醒状态。采用Ax 3D T1 FSPGR序

列采集数据。扫描参数:重复时间(TR)=11.184 ms,回波时间(TE)=3.352 ms,层厚=1.4 mm,层间距=1.4 mm,翻转角(FA)=20°,矩阵=256×256。

**1.2.4 MRI 结构数据处理** 采用统计参数(Statistical Parametric Mapping, SPM12)中的DARTEL进行结构像的处理,DARTEL改进了VBM的配准方式,从而获得更好的空间匹配精度。VBM是一种以体素为单位的形态测量学方法,可以定量检测脑组织各组分的密度和体积,从而能够检测出局部脑区的特征和脑组织成分的差异。VBM首先需要把被研究的所有个体的脑MRI梯度回波T<sub>1</sub>加权像在空间上标准化到一个完全相同的立体空间中,然后对该高分辨力、高清晰度、高灰白质对比的脑结构图像进行解剖分割,得到灰质、白质和脑脊液。利用参数统计检验对分割的脑组织成分逐个进行体素组间比较分析,定量检测出脑灰质的密度,从而量化分析脑形态学上的异常。VBM的主要过程包括空间标准化,脑组织的分割、平滑,统计建模和假设检验。

1.3 统计学分析

采用SPM12软件对处理后的磁共振数据进行双样本 $t$ 检验,回归性别、年龄, $P<0.001$ 被认为具有统计学意义,最小团簇大小设为5。采用SPSS 21.0软件对两组研究对象的一般临床资料与认知测试结果进行统计分析,两组间性别采用卡方检验,年龄、体质质量指数等指标采用独立样本 $t$ 检验。采用Spearman相关对VBM数据和患者组临床资料指标及认知测试结果进行相关性分析,回归性别和年龄。检验水准 $\alpha$ 为0.05,均为双侧显著性校验。

2 结果

2.1 临床资料

T2DM患者组与正常对照组之间的年龄、性别、体质质量指数、受教育年限均无统计学意义( $P>0.05$ ),空腹血糖、OGTT 2 h 血糖及HbA1c均存在统计学意义( $P<0.05$ )。认知结果比较中,T2DM患者组与正常对照组之间的MMSE量表测试存在显著性差异( $P<0.05$ ),T2DM患者组较正常对照组认知水平显著下降。具体信息见表1。

表1 糖尿病患者组与正常对照组一般临床资料比较  
Tab.1 Comparison of clinical information between T2DM patients and healthy controls

Parameters	T2DM patients (n=31)	Healthy controls (n=32)	P value
Gender(male/female)	16/15	17/15	1.000
Age(years)	58.42±8.42	55.03±7.81	0.710
BMI	26.30±3.82	25.57±3.24	0.420
Education(years)	6.77±3.78	7.91±2.99	0.190
Diabetes history(years)	5.73±4.63	-	-
FPG	9.05±2.56	5.45±0.43	0.000
2hPG	14.59±3.58	6.03±1.13	0.000
HbA1c	6.77±0.88	5.34±0.31	0.000
MMSE	26.52±2.05	27.59±1.90	0.034
TMT-A	77.13±25.79	62.84±20.01	0.017
TMT-B	192.65±61.20	162.22±52.74	0.038

T2DM: Type 2 diabetes mellitus; BMI: Body mass index; FPG: Fasting plasma glucose; MMSE: Mini-mental state examination; TMT: Trail making test

2.2 T2DM患者组与正常对照组灰质密度结果比较

与正常对照组相比,VBM结果显示T2DM患者右侧小脑、左侧颞中回、左侧枕中回的灰质密度明显降低( $t=-3.57, -4.01, -3.40; P<0.001$ ),具体信息见图1和表2。

2.3 灰质密度与量表指标间的相关性分析

将患者组呈现灰质密度显著减少脑区的密度值与临床检查结果及量表指标间进行相关性分析后发现,右侧小脑灰质密度与MMSE评分呈显著正相关( $r=0.377, P=0.037$ ),左侧颞中回灰质密度与MMSE评分呈正相关( $r=0.413, P=0.021$ )。具体信息见图2。



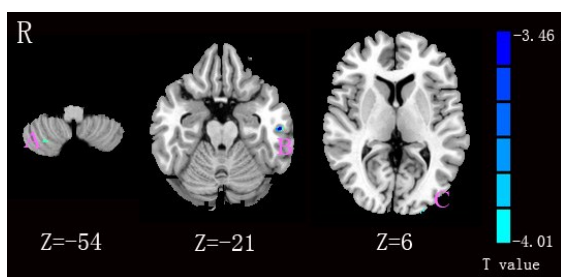


图1 糖尿病患者与对照组脑区的灰质密度差异

Fig.1 Brain regions showing reduced gray matter density (GMD) in T2DM patients compared to healthy controls

A: Right cerebellum; B: Left middle temporal gyrus; C: Left middle occipital gyrus

### 3 讨论

本研究发现,与正常对照组相比,T2DM患者的MMSE评分显著低于正常对照组,说明T2DM患者有轻度的认知功能障碍。VBM结果显示,与正常对照组相比,T2DM患者右侧小脑、左侧颞中回、左侧枕中回灰质密度明显降低,其中右侧小脑与左侧颞中回的灰质密度与MMSE呈正相关。

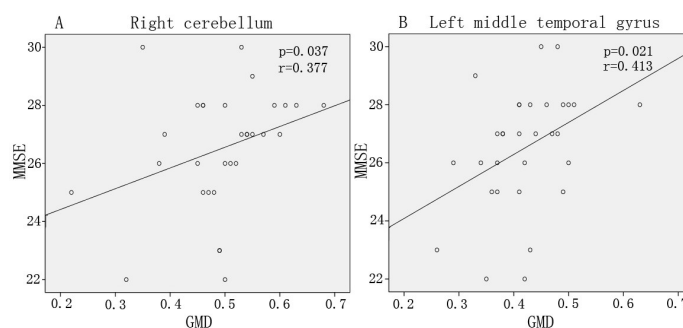
MMSE通常被用来评估受试者的认知水平,主要从定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力及语言能力等方面对被试作整体的认知评估。有研究表明,中老年T2DM患者常伴有轻度的认知功能障碍<sup>[14-16]</sup>。

表2 糖尿病患者与正常人的灰质密度差异脑区

Tab.2 Brain regions showing differences in GMD between T2DM patients and healthy controls

Brain regions	Hemisphere	Brodmann area	Cluster size	Peak MNI coordinates			t value
				x	y	z	
Cerebellum	Right		10	27	-65	-54	-3.57
Middle temporal gyrus	Left		35	-56	-20	-21	-4.01
Middle occipital gyrus	Left	18	7	-24	-102	6	-3.40

MNI: Montreal Neurological Institute

图2 T2DM患者灰质密度与MMSE间的相关性( $P<0.05$ )Fig.2 Correlation between scores of MMSE and GMD in T2DM patients ( $P<0.05$ )

本研究发现T2DM患者的MMSE的评分明显低于正常组,与上述研究结果一致,表明T2DM患者存在轻度的认知功能障碍。

小脑的主要功能是调节躯体平衡和协调随意运动,但小脑不仅在人体感觉运动调节中起着至关重要的作用,也在人体认知功能的调控中起重要作用。一项基于功能MRI的研究中,在有关注意力、记忆力等认知任务状态下,小脑会出现激活,表明小脑参与了机体对认知功能的调控<sup>[17]</sup>。也有研究发现,T2DM患者的小脑存在结构及功能的改变,如灰质体积减少<sup>[18]</sup>和功能MRI信号的低频振幅值增高<sup>[19]</sup>,提示该区域神经活动增强。

Garcia-Casares等<sup>[8]</sup>发现T2DM患者出现小脑灰质密度降低,且这种改变与患者执行和认知功能下降有关。本研究发现T2DM患者较正常成年人小脑灰质密度减少,该灰质密度与MMSE评分结果呈显著正相关,即小脑灰质密度减少越多,MMSE评分越低,提示小脑在T2DM患者认知功能受损中具有一定作用。

颞中回是与注意力和工作记忆等功能密切相关的脑区。Den Heijer等<sup>[20]</sup>发现T2DM患者出现颞中回萎缩,且与记忆、行为等认知功能有关。研究发现,与正常对照组相比,T2DM患者在额颞脑区灰质密度减少,提示T2DM患者颞叶存在结构异常<sup>[21]</sup>。在本研究中,

T2DM患者在左侧颞中回灰质密度减少,且在该脑区灰质密度与MMSE量表评分呈正相关,即颞中回灰质密度减少越多,MMSE评分越低,而MMSE评分结果通常被认为与被试的认知水平有关<sup>[22]</sup>。可以看到,本研究结果与上述研究结果一致,表明T2DM患者会出现颞中回萎缩,且颞叶灰质密度的减少与T2DM患者的认知功能受损有关。

枕中回属于视觉皮层纹外区,其功能是综合视觉信息并形成有意识的知觉,属于高级视觉皮层。有研究发现,T2DM患者枕中回存在结构及功能的改变,如局部一致性与低频振幅比率值显著降低<sup>[23]</sup>,灰质体积的减少<sup>[7]</sup>等。与正常对照组相比,无认知障碍的T2DM患者的枕中回灰质体积大幅下降<sup>[22]</sup>。T2DM的荟萃分析表明<sup>[24]</sup>,枕叶的脑容量减少,且该区域有萎缩现象。本研究中VBM结果显示左侧枕中回的灰质密度降低,与上述研究结果一致。T2DM患者与正常对照组相比,完成连线测试A、B的时间较长,提示患者的视觉处理功能可能受到影响,但我们的结果中未发现枕中回灰质密度与连线测试结果之间的相关性。因此关于T2DM患者枕中回灰质密度降低是否会导致患者认知功能障碍有待进一步研究。

#### 4 总结

T2DM是一种主要由糖代谢紊乱所引起的疾病,且近年来患病率持续上升,目前该类疾病的MRI研究大多围绕糖尿病代谢和功能水平展开,关于T2DM伴轻度认知障碍的脑结构异常研究还较少。本研究采用MRI结合VBM的分析方法,发现T2DM患者出现小脑、颞中回、枕中回的灰质密度降低,且小脑、颞中回的灰质密度异常降低与T2DM患者的认知功能受损有关。这些研究结果为T2DM患者伴发认知功能障碍的诊断、预防和治疗提供了参考依据。

#### 【参考文献】

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Sixth Edition Poster Update 2014. <http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014>.
- [2] MCCRIMMON R J, RYAN C M, FRIER B M, et al. Diabetes and cognitive dysfunction[J]. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2291-2299.
- [3] SPAUWEN P J, KÖHLER S, VERHEY F R, et al. Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht aging study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1554-1561.
- [4] GAO Y, XIAO Y, MIAO R, et al. The characteristic of cognitive function in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(2): 299-305.
- [5] YAU P L, KLUGER A, BOROD J C, et al. Neural substrates of verbal memory impairments in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2014, 36(1): 74-87.
- [6] LIU J, LIU T, WANG W, et al. Reduced gray matter volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 161.
- [7] PENG B, CHEN Z, MA L, et al. Cerebral alterations of type 2 diabetes mellitus on MRI: a pilot study[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 606: 100-105.
- [8] GARCIA-CASARES N, JORGE R E, GARCIA-ARNES J A, et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: across-sectional study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(4): 1337-1346.
- [9] NORTHAM E A, RANKENS D, LIN A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(3): 445-450.
- [10] WESSELS A M, SIMSEK S, REMIJNSE P L, et al. Voxel-based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2011, 49(10): 2474-2480.
- [11] LOBNIG B M, KROMEKE O, OPTENHOSTERT-PORST C, et al. Hippocampal volume and cognitive performance in long-standing type 1 diabetic patients without macrovascular complications[J]. *Diabetes Med*, 2006, 23(1): 32-39.
- [12] WRIGHTEN S A, PIROLI G, GRILLO C A, et al. A look inside the diabetic brain: contributors to diabetes-induced brain aging[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(5): 444-453.
- [13] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry- the methods[J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6): 805-821.
- [14] 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.
- [15] XU Z P, YANG S L, ZHAO S, et al. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2 diabetes patients: a multicentre, retrospective, nested case-control study[J]. *Ebiomedicine*, 2016, 5: 105-113.
- [16] MOREIRA R O, SOLDERA A L, CURY B, et al. Is cognitive impairment associated with the presence and severity of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus? [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7(1): 1-4.
- [17] CABEZA R, NYBERG L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies[J]. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12(1): 1-47.
- [18] 瞿航, 高君艳, 李澄, 等. 2型糖尿病患者大脑灰质结构和神经活动协同性的磁共振成像研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(4): 512-517.
- [19] QU H, GAO J Y, LI C, et al. Regional neural activity homogeneity and anatomical brain alterations in type 2 diabetes[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2016, 35(4): 512-517.
- [20] XIA W, WANG S, SUN Z, et al. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(11): 2493-2501.
- [21] DEN HEIJER T, VERMEER S E, VAN DIJK E J, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1604-1610.
- [22] GARCIA-CASARES N, BERTHIER M L, JORGE R E, et al. Structural and functional brain changes in middle-aged type 2 diabetic patients: a cross-sectional study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(2): 375-386.
- [23] ZHANG Y, ZHANG X, ZHANG J, et al. Gray matter volume abnormalities in type 2 diabetes mellitus with and without mild cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 562(11): 1-6.
- [24] 刘代洪, 段姗姗, 张久权, 等. 2型糖尿病伴轻度认知功能障碍患者脑静息态功能MRI研究[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(3): 161-167.
- [25] LIU D H, DUAN S S, ZHANG J Q, et al. Spontaneous brain activity alterations in T2DM patients with mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2015, 6(3): 161-167.
- [26] MOULTON C D, COSTAFREDA S G, HORTON P, et al. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Brain Imaging Behav*, 2015, 9(4): 651-662.

(编辑:谭斯允)