

引用:张雨涵,王欣,史磊磊,等.糖尿病认知障碍的中医药研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(5):8-13.

## 糖尿病认知障碍的中医药研究进展\*

张雨涵 王欣 史磊磊 张雪 李溪 张雪航 刘继平\*\*

(陕西中医药大学药学院,陕西 咸阳 712046)

**摘要:**目的 主要对糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive impairment,DCI)的现代认识及中医药在防治 DCI 方面的研究进展进行综述。方法 通过检阅国内外相关文献,对其进行整理和总结。结果 中医对该病的病因、病机和治疗方案有独到见解且初具成效,可通过降低血糖、减少炎症因子、抑制氧化应激反应等机制改善大脑的认知功能。结论 中医的整体观和辨证论治对于延缓 DCI 的发展有其优势,在对 DCI 的治疗方面已取得了很大进展,但此病的临床及实验研究仍处于探索阶段,对其认识仍存在不足。

**关键词:**糖尿病;认知功能障碍;机制;中医药;治疗;研究进展

中图分类号:R255.4

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)05-0008-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.05.002

## Research Progress of Traditional Chinese Medicine on Cognitive Impairment of Diabetes

ZHANG Yuhan WANG Xin SHI Leilei ZHANG Xue

LI Xi ZHANG Xuehang LIU Jiping

(School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

**Abstract:** **Objective** This article mainly reviews the modern understanding of diabetes cognitive impairment (DCI) and the research progress of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of DCI. **Methods** The method involves reviewing relevant literature both domestically and internationally, organizing and summarizing them. **Results** As a result, traditional Chinese medicine has unique insights into the etiology, pathogenesis, and treatment plan of this disease, and has shown initial results. It can improve cognitive function of the brain through mechanisms such as lowering blood sugar, reducing inflammatory factors, and inhibiting oxidative stress response. **Conclusion** The holistic view and differentiating syndrome treatment of traditional Chinese medicine have advantages in delaying the development of DCI, and great progress has been made in the treatment of DCI. However, clinical and experimental research on this disease is still in the exploratory stage, and there is still insufficient understanding of it.

**Key words:** Diabetes; Cognitive impairment; Mechanism; Traditional Chinese Medicine; Treatment; Research progress

近年来,随着社会经济的发展 and 人口老龄化的逐渐加深,中国的糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率每年都在上升。经调查发现,2019 年全球约有 4.63 亿 DM 患者,预计到 2045 年患病人数会突破 7.002 亿<sup>[1]</sup>。与此同时,我国的 DM 患者数量已跃居世界第一。因 DM 的病程较长,随着病情发展,

DM 对患者各器官和组织均有不同程度的损害,许多 DM 患者会出现不同程度的认知功能障碍。糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive impairment, DCI)作为糖尿病慢性并发症之一,发病机制复杂,由胰岛素抵抗、炎症反应、血脑屏障损伤及线粒体损伤等多种因素导致。最常见的临床表现是学习能力丧失、

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-072);陕西省教育厅 2022 年度服务地方专项科研计划项目(22JC029)

\*\* 通讯作者:刘继平,教授。E-mail:liwenjie780711@163.com

记忆力减退、认知功能缺失,严重时会出现不可逆性痴呆。但由于该病的发病症状较为隐蔽,在早期无法引起人们的足够重视,当疾病发展到晚期阶段,其发病症状会严重影响患者的日常生活,因此有效防治 DCI 就显得尤为重要<sup>[2]</sup>。中医认为 DCI 是一种动态变化的过程,起因是消渴病日久,导致气阴耗损,阴损及阳,最终造成阴阳皆虚,五脏六腑俱损。基于以上认识,中医学者通过辨证论治提出了相关治疗原则并拟方施治。近年来,中医药对 DCI 的防治在临床治疗和实验研究方面均已取得显著成效。故本文对 DCI 的现代认识和其中医药研究进展进行综述,为日后有关 DCI 的实验和临床研究提供理论依据。

## 1 现代认识

### 1.1 DCI 发病机制

**1.1.1 血糖波动** 2007年,国际糖尿病联盟发表的《餐后血糖管理指南》<sup>[3]</sup>指出:波动性高血糖比长期持续性高血糖的危害更大。DM 患者血糖波动的幅度与认知功能的减退相关。有研究表明,波动性高血糖对 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)大鼠认知功能的影响比持续性高血糖的影响更大,其机制可能和海马 Tau 蛋白磷酸化水平与糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )表达增加有关<sup>[4]</sup>。

T2DM 的标志是高血糖,且血糖水平(> 15 mmol · L<sup>-1</sup>)越高,其认知功能损伤程度越大。高血糖是造成认知功能减退、神经退行性疾病、脑萎缩和痴呆的原因之一。其引发的认知障碍的发病机制包括血管病变、氧化应激、细胞凋亡和神经营养因子减少等<sup>[5]</sup>。

低血糖发作能导致意识状态改变及交感神经兴奋,血糖浓度(<3~3.2 mmol · L<sup>-1</sup>)时脑部会出现恶化。大脑能量依靠血清葡萄糖的供给,当血糖过低时,脑细胞不能通过其他途径获取能量,会导致神经元细胞不可逆性损伤。研究发现,反复低血糖会导致突触功能紊乱,尤其是海马区突触可塑性下降,从而升高 T2DM 患者认知功能损伤和痴呆的风险<sup>[6]</sup>。

**1.1.2  $\beta$  淀粉样蛋白(amyloid-beta, A $\beta$ ) 聚集及 tau 蛋白过度磷酸化** 在神经元细胞质中存在不溶性  $\beta$  淀粉样蛋白的细胞外斑块和过度磷酸化 tau 蛋白(P-tau)的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles,

NFT),这些沉淀物会造成海马和皮质神经元的萎缩和死亡<sup>[7]</sup>。其机制包括胰岛素抵抗、高血糖的细胞毒性和脑血管损伤等<sup>[8]</sup>。胰岛素抵抗可以引起 tau 蛋白过磷酸化,从而产生 NFT。胰岛素和胰岛素样生长因子结合到胰岛素受体上,使其自身磷酸化和激活,该受体的激活造成 PI3K 磷酸化和 GSK3 $\beta$  的激活,该过程对 tau 蛋白磷酸化起着关键作用。因此,胰岛素缺乏或抵抗会引起 GSK3 $\beta$  异常激活,进而导致 P-tau 生成增加<sup>[9]</sup>。

**1.1.3 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)** IR 是指胰岛素靶组织对其反应的敏感性下降。IR 常出现在糖尿病患者身上,可促进能量代谢障碍、脑血管病变、海马神经元可塑性受损和 tau 蛋白过度磷酸化等,造成认知功能衰退和神经元退行性改变<sup>[10]</sup>。欧艺等<sup>[11]</sup>经研究发现,胰岛素抵抗指数与认知水平呈负相关,尤其是对患者的认知功能、注意力、语言等方面的影响。

**1.1.4 氧化应激** 氧化应激损伤与脑部机能失调有一定的关系。和其他组织相比,大脑脂质含量高、耗氧率高、抗氧化酶较为缺乏,故更容易受到氧化损伤。脑部各区域的氧化应激损伤造成了学习和记忆力下降<sup>[12]</sup>。研究显示,高血糖可使谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等活性下降,促进自由基产生,从而引发许多神经退行性疾病<sup>[13]</sup>。氧化应激也会影响神经营养因子而造成认知障碍。

**1.1.5 肠道菌群紊乱** 肠道菌群和认知功能障碍密切相关,肠道菌群可通过“肠-脑”轴作用于中枢神经系统<sup>[14]</sup>。研究显示,颅脑损伤的患者常伴有胃肠功能紊乱,肠道微生物群对脑部功能和能量代谢作用重大。微生物群与大脑之间的双向交流可能在调节神经退行性疾病方面起着重要作用。Zhan 等<sup>[15]</sup>发现异常的肠道菌群会导致 DCI 的发作,通过调节肠道菌群能够提高自发性 T2DM 小鼠的行为状态和记忆能力,这为 DCI 的防治提供了新思路。

**1.1.6 晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGEs)** 高血糖可使大脑中 AGEs 积聚。有研究显示,AGEs 可激活机体的炎症反应和氧化应激,使大脑中 A $\beta$  的沉积及 tau 的过度磷酸化。AGEs 有一定细胞毒性,可引发脑内微循环障碍、 $\beta$ -淀粉样蛋白的形成、损伤血管内皮,进而破坏微管结构,导致神经元受损,从而造成认知功能

障碍<sup>[16]</sup>。

**1.1.7 脑血管和血脑屏障损伤** 糖尿病会导致血小板凝聚性增强,使血浆粘稠度增加,脑血流量减少,造成脑部微血管病变,影响血脑屏障通透性和完整性,从而损伤神经元的功能,由此可导致认知障碍。通过 DM 大鼠模型的研究显示<sup>[17]</sup>,在造模仅 8 w 后,脑部微血管病变即可造成大鼠的认知功能受损。

**1.1.8 神经营养因子(nerve growth factors, NGF)缺乏** NGF 又称为“代谢因子”,可保护神经组织、改善中枢神经系统功能,不仅可以影响血糖、脂质和能量稳态,还能改善中枢神经系统、抑制炎症和细胞凋亡<sup>[18]</sup>。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factors, BDNF)是 NGF 之一,可提高树突棘密度且促进突触形成,不仅在新记忆的合成及巩固方面起至关重要作用,还能影响神经元功能。故当 NGF 缺乏时,会造成认知障碍<sup>[19]</sup>。

**1.2 DCI 的病理特征** DCI 的病理特征主要表现为大脑灰质、白质和海马体萎缩,突触可塑性受损,神经胶质细胞功能障碍,脑血管结构及功能改变。

孙藤高等<sup>[20]</sup>通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现 DCI 患者的灰质体积较低,尤其表现在右颞叶和皮层下脑区域;Den Heijer T 等<sup>[21]</sup>通过 MRI 发现 DCI 患者脑结构的改变主要是全脑萎缩和脑白质、灰质及海马体体积下降;于丽等<sup>[22]</sup>认为海马突触可塑性损伤可能 DCI 的发病机制之一,表现在海马突触数量下降,突触结构变性,突触间隙变窄或增宽,使突触连接中断从而影响突触功能,造成学习记忆力降低。有研究发现脑部微血管损伤会造成严重的认知障碍, T2DM 患者因机体糖脂代谢异常,导致毛细血管基底膜变厚、血管内皮细胞受损和脑血管通透性增强等,从而引发微循环障碍<sup>[23]</sup>。

小胶质细胞不仅能够修复中枢神经系统的损伤,而且还可调节突触可塑性和影响认知功能<sup>[24]</sup>, Liu 等<sup>[25]</sup>认为小胶质细胞与神经元之间的相互作用可用来治疗 DCI,通过清除大脑中的可疑受体和受损的神经元,对认知功能的衰退起到防治作用;但若大脑内环境紊乱,会异常激活小胶质细胞,导致神经元受损,造成认知功能衰退。

星形胶质细胞和神经元及大脑其他结构联系十

分密切。星形胶质在大脑组织中主要的作用是保护中枢神经系统,对受损的神经组织进行修复并参与血脑屏障的形成<sup>[26]</sup>。星形胶质细胞与血脑屏障的形成有关,能促进神经细胞间的离子耦联及代谢产物的传递,师思等<sup>[27]</sup>经研究表明,脑内的星形胶质细胞在 DM 早期的表现是体积和数目的变化,但当病情加剧时则表现为细胞功能的改变。

## 2 DCI 的中医认识

### 2.1 病因和病机

**2.1.1 病因** DCI 在中医属于“消渴”合并“呆病”“健忘”等的范畴。DCI 是中医消渴症的并发症,故该病的病理过程和消渴症类似,常被认为是消渴病而失治误治,使其病情加重而产生的<sup>[28]</sup>。现代学者对该病因的认识集中在年老体虚、外感六淫、病久难治等众多复杂的因素,应先掌握消渴症的主要病因,再对其进行个体化分析<sup>[29]</sup>。

**2.1.2 病机** 医者对该病的病机尚无统一认识。病位主要涉及心、肾、脾等,但病位在脑,病性主要为气虚、血虚、痰浊、血瘀、气滞<sup>[30]</sup>。

“胰(脾)-脑-肾轴”学说:岳仁宋等<sup>[31]</sup>首次提出“胰(脾)-脑-肾轴”学说,认为该学说是“消渴”合并“呆病”重要的发病机制。该学说以“脑”为轴心,脑为元神之府,藏髓主神志,智能之所出也;强调肾虚为该病的最本质特征,肾精不足,元神失养;胰(脾)是该病的起因,脾虚可致气血生化无源,无法推动血液运行和运化水湿,故而形成呆病的病理产物如痰浊、瘀血。

散膏(脾腺)受损理论:任继学根据糖尿病病理表现提出了散膏(脾腺)受损理论<sup>[32]</sup>:“散膏(脾腺)是由先天之精化生而成,其体有多种肌核组成,若散膏受损,则津液不行,精气消散,一身之气血均有所消散,精无以润上,无以藏意,势必波及脑络,从而影响神智意志,出现记忆力下降等表现。

本虚标实:杨帆<sup>[33]</sup>认为 DCI 实为本虚标实之证。该病主由脏腑亏损,肾精不足,髓海亏空,痰瘀阻滞,清窍失养引发的,肾虚精亏是该病之本,痰瘀阻窍是该病之标。在治疗该病时应当注意标本兼治。

肾脾两虚:田国庆<sup>[34]</sup>认为该病的本质是肾脾两虚,先天不足引起“脑髓渐空”,后使智能下降。脾是后天之本,脾虚,使气血生化乏源。气血不足,脏



腑虚弱,久之则“神明之府”失养。肝郁气结,脾胃受损,脾气虚弱,运化失司,水湿内停,积滞成痰,蒙闭清窍,可表现为呆钝,健忘等症状。

阴虚燥热:甘盼盼等<sup>[35]</sup>认为,DCI 终归于糖尿病,应以糖尿病基本病机“阴虚燥热”为辨病的基本病机。“阴虚燥热”,首伤肾阴,肾主髓,藏志,肾精不足,髓海亏空,志念薄弱是该病基本病机,此外,五脏皆阴亏引发诸多机体变化,阴阳失和,阴阳互损,机体亏耗。

**2.2 辨证论治** 甘盼盼等<sup>[35]</sup>从五脏阴虚角度论治 DCI,将该病分成五型:肾阴虚证,用五子衍宗丸、孔圣枕中丹加减;肝阴虚证,用酸枣仁汤加减;脾阴虚证,用升阴汤加减,配伍滋阴补脾方加减;肺阴虚证,用生脉散、六味地黄汤;心阴虚证,用天王补心丹加减。苟文伊等<sup>[36]</sup>从津血精髓四个方面论治。津液亏损,在治疗上强调清热生津选白虎加人参汤主之;瘀血阻窍,临床活血化瘀通窍药物选用桃仁、川芎等,共同起滋补元神、开窍醒脑的作用;肾虚精亏临床上宜选用六味地黄丸、肾气丸;髓海不足临床多选用地黄、制黄精补肾气,紫河车、阿胶等使髓海充盈。石晶晶<sup>[37]</sup>从以下四个方面论治:燥湿祛痰,常选半夏白术天麻汤加减;健脾养心,多选归脾汤加减;补肾活血,常选五子衍宗丸和桃红四物汤加减;补精益髓,常选右归丸加减。

### 3 DCI 的中医药研究进展

**3.1 中药有效成分及提取物研究** 栀子,有清热利湿、泻火除烦等作用。研究显示,栀子有效成分栀子苷具降糖作用<sup>[38]</sup>。陈晓燕等<sup>[39]</sup>用栀子苷干预高脂饮食联合注射链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的 2 型糖尿病认知障碍小鼠模型。结果表明,与空白组相比,模型组大鼠空腹血糖检测(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)水平明显升高,逃避潜伏期明显延长, Y 迷宫行为正确率明显降低;与模型组相比,栀子苷不同剂量组的大鼠的上述指标均有明显改善,且和剂量成正比。黄花蒿,有驱风止痒、清热解暑等作用。马润冬<sup>[40]</sup>用青蒿素干预高脂饮食联合注射 STZ 诱导的 2 型糖尿病认知障碍小鼠模型。结果表明,青蒿素可通过活化系衍生的核因子相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)抑制海马铁死亡来减轻 T2DM 小鼠的认知功能损伤;陈如梦<sup>[41]</sup>通

过研究也证实了青蒿素对糖尿病认知功能的影响,经青蒿素治疗后能改善 T2DM 小鼠学习记忆能力,其机制可能是青蒿素调控海马脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路。姜黄,有活血行气,调经止痛的作用。姜黄素是姜黄的一种提取物,具抗炎、抗氧化、神经保护等作用。崔媛等<sup>[42]</sup>用姜黄素干预高脂饮食联合注射 STZ 方法建立糖尿病小鼠认知障碍模型,发现姜黄素治疗组小鼠逃避潜伏时间显著缩短,正确交替率、新颖物体识别指数显著上升、海马组织中丙二醛(MDA)下降,超氧化物歧化酶(SOD)活性上升,姜黄素通过减轻炎症反应和增强抗氧化能力抑制糖尿病小鼠认知功能的损伤。

### 3.2 中药复方研究

**3.2.1 临床研究** 汤银燕等<sup>[43]</sup>认为“阴虚燥热是消渴的关键病机,久而久之会耗伤津气,损伤脾气,无法运化水谷,痰浊内生,气血不行停而为瘀,痰瘀交阻,气机不利,水谷不能上荣于脑致髓海失聪,发为本病,应以化痰祛瘀治”。将 120 例 DCI 患者任意分组:治疗组口服糖脑清颗粒;对照组予尼莫地平片口服。结果是治疗组在智力状态检查量表(MMSE)评分、中医症候积分比对照组更好( $P<0.05$ ),在一定程度上可改善患者认知功能障碍。络病理论是中医药中的重要理论,随着对络病研究不断深入,络病理论慢慢被用于治疗慢性疑难杂症。李慧灵<sup>[44]</sup>在此认识的基础上,开始研究基于此理论基础上的益气养阴活血方治疗 DCI 的临床效果。将 126 例 DCI 患者任意分组,对照组口服盐酸多奈哌齐片,观察组在对照组的的治疗基础上给益气养阴活血方。结果表明,观察组的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、MMSE 评分均比对照组高,血糖指标和血清炎症因子水平均比对照组低( $P<0.05$ ),证明益气养阴活血方可改善 DCI 患者认知功能。

**3.2.2 实验研究** 袁有才等<sup>[45]</sup>认为“阴虚燥热、毒瘀阻络”是 DCI 的重要病机,并基于此认识的基础上,形成了新葛根芩连汤。经实验显示<sup>[46]</sup>,该方可明显提高糖尿病认知功能障碍的大鼠的学习和记忆力,并能降低脑内伊文蓝的渗漏,表明该方可减少微血管及血脑屏障的损伤,从而可降低糖尿病患者的认知功能衰退。孙晓霞等<sup>[47]</sup>用滋阴补脾汤治疗糖尿病认知功能障碍,滋补脾阴方不仅可以缓解大鼠

情绪,而且可使血糖下降、改善胰岛素抵抗水平、促进空间探索能力和学习认知能力;并上调脾阴虚模型大鼠空肠葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1)、葡萄糖转运蛋白5 (GLUT5) 和 mRNA 的表达,进而促进物质跨膜转运,提高糖脂代谢来改善胰岛素抵抗。王旭等<sup>[48]</sup>经细胞实验发现糖脂清颗粒能调节血糖,提高胰岛素的耐受性和敏感性,且能调节葡萄糖调节蛋白78 (GRP78)、半胱氨酸蛋白-12 (Caspase-12) 等海马内质网应激相关因子和蛋白的表达,有利于提高认知功能;而石峻力等<sup>[49]</sup>经实验发现糖脂清可下调B细胞淋巴相关X蛋白 (Bax)、半胱氨酸蛋白-3 (Caspase-3)、MDA、乳酸脱氢酶 (LDH) 炎症、氧化应激相关因子和Jun氨基末端激酶 (JNK)、沉默信息调节因子2相关酶1 (SIRT1) 自噬相关因子的表达水平,上调SOD、B细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、溶酶体相关蛋白2 (Lamp2) 的表达水平,可降低高糖诱导的小鼠海马神经元细胞 (HT22) 损伤,以上实验为改善T2DM 认知功能提供了新想法。

#### 4 存在问题与展望

目前,中医在DCI的治疗上已取得了很大的进展,中医的整体观和辨证治疗对于延缓DCI的发展具有很大优势,但此病尚处于探索阶段,对其认识依然存在缺陷。首先,DCI发病机制还未完全确定;其次,DCI辨证分型未完全统一;第三,近几年关于DCI的中医药研究仍处于动物及细胞实验研究阶段,缺乏多中心、大样本、长时间、系统性的临床研究;最后,对DCI的治疗依然缺少有效治疗方案。综上,应尽快统一DCI的辨证论治标准,扩大对临床样本的观察及应用范围,持续地充实和发展中药的配伍理论,为日后寻找治疗DCI的特异性创新药物提供证据。

#### 参考文献

- [1] XU Y, WANG LM, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9): 948-959.
- [2] 严谨, 王芙蓉, 史海龙. 基于网络药理学探讨“葛根-黄芩”药对治疗糖尿病作用机制分析 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41 (5): 173-177.
- [3] CERIELLO A, COLAGIURI S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations [J]. Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association, 2008, 25 (10): 1151-1156.
- [4] 李志, 张郡, 戴悦莹, 等. 血糖波动对2型糖尿病大鼠认知功能的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42 (3): 347-353.
- [5] 马涛源, 吴利平, 王小明, 等. 2型糖尿病相关认知障碍与血糖管理 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21 (7): 548-551.
- [6] BELLO-CHAVOLLA OY, ANTONIO-VILLA NE, VARGAS-VÁZQUEZ A, et al. Pathophysiological mechanisms linking type 2 diabetes and dementia: review of evidence from clinical, translational and epidemiological research [J]. Current Diabetes Reviews, 2019, 15 (6): 456-470.
- [7] SHINOHARA M, SATO N, SHIMAMURA M, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2014, 6: 71.
- [8] LI XH, SONG DL, LENG SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment [J]. Clinical Interventions in Aging, 2015, 10: 549-560.
- [9] KIMURA N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence from animal models [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17 (4): 503.
- [10] VINUESA A, POMILIO C, GREGOSA A, et al. Inflammation and insulin resistance as risk factors and potential therapeutic targets for Alzheimer's disease [J]. Frontiers in Neuroscience, 2021, 15: 653651.
- [11] 欧艺, 连勇军, 赵亚丽. 2型糖尿病认知功能障碍与BDNF、胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 现代医院, 2018, 18 (3): 420-422.
- [12] 李阔, 王丽轩, 姬春雪, 等. 葛花总黄酮对1型糖尿病小鼠脑内氧化应激及认知功能的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37 (5): 665-669.
- [13] MURIACH M, FLORES-BELLVER M, ROMERO FJ, et al. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014: 102158.
- [14] 成功, 孙丰雷, 冯博. 糖尿病前期脾虚湿证与肠道菌群关系研究 [J]. 现代中医药, 2022, 42 (4): 6-11.
- [15] ZHAN GF, YANG N, LI S, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in SAMP8 mice [J]. Aging, 2018, 10 (6): 1257-1267.
- [16] YU F, HAN W, ZHAN GF, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Aging, 2019, 11 (10): 3262-3279.
- [17] LIU ZY, LIU JG, YUAN HJ, et al. Identification of cognitive dysfunction in patients with T2DM using whole brain functional connectivity [J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2019, 17 (4): 441-452.
- [18] HAMED SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications [J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2017, 10 (4): 409-428.
- [19] LU B, NAGAPPAN G, LU Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction [J]. Handbook of Experimental Pharmacology, 2014, 220: 223-250.
- [20] 孙藤高, 朱冬雪, 尹昌浩, 等. 2型糖尿病认知功能障碍的影像学进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42 (6): 119-122, 172.
- [21] DEN HEIJER T, VERMEER SE, VAN DIJK EJ, et al. Type 2 diabe-

- tes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI[J]. Diabetologia, 2003, 46(12): 1604-1610.
- [22] 于丽, 严利君, 权青云. 浅析糖尿病脑病研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(6): 195-198.
- [23] 周燕, 王晓明. 2型糖尿病患者认知障碍的神经影像学研究进展[J]. 磁共振成像, 2018, 9(5): 386-390.
- [24] 刘芳芳, 张海英. 神经胶质细胞在阿尔茨海默氏病中研究进展[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(23): 1832-1836.
- [25] LIU Y, LI MC, ZHANG Z, et al. Role of microglia-neuron interactions in diabetic encephalopathy[J]. Ageing Research Reviews, 2018, 42: 28-39.
- [26] 韩尊, 罗莉, 虞子宁, 等. 星形胶质细胞在缺血性脑卒中的活化及常见的信号通路[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(10): 1089-1093, 1109.
- [27] 师思, 王晓良. 星形胶质细胞在糖尿病脑病中的变化及作用[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 56-61.
- [28] 张伯史. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [29] 任啸, 刘亚东, 袁秋贞, 等. 中医药治疗2型糖尿病的用药规律[J]. 现代中医药, 2020, 40(1): 21-23.
- [30] 马赞, 高雪枝. 糖尿病中医病机理论发展现状[J]. 陕西中医学院学报, 2000, 23(2): 46-47.
- [31] 岳仁宋, 张发荣, 龚光明. 糖尿病性认知功能障碍中医认识新视角: “胰(脾)-脑-肾轴”消渴呆病病机学说的建立[J]. 四川中医, 2009, 27(1): 28-29.
- [32] 张志强, 任喜尧. 虚损病类钩沉[C]//首届著名中医药学家学术传承高层论坛. 中华中医药学会; 南通市人民政府, 2005.
- [33] 杨帆. 从肾论治糖尿病脑病浅议[J]. 江苏中医药, 2017, 49(5): 71-72.
- [34] 田国庆. 糖尿病脑病与消渴病兼证“呆症”及其中医治疗[J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 12-13.
- [35] 甘盼盼, 全毅红, 吴东南, 等. 从五脏阴虚论治2型糖尿病认知功能障碍[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5): 1487-1491.
- [36] 苟文伊, 甘洪桥, 叶乃菁. 从津血精髓分层论治糖尿病脑病[J]. 四川中医, 2018, 36(8): 18-20.
- [37] 石晶晶. 当归芍药散及健脾利湿拆方对雌性糖尿病小鼠认知障碍改善作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [38] 黄洪林, 杨怀瑾, 刘立超, 等. 栀子降血糖作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(1): 1-3.
- [39] 陈晓燕, 刘欢, 房春娟, 等. 栀子苷对糖尿病模型大鼠认知功能障碍的改善作用研究[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4365-4368.
- [40] 马润冬. 青蒿素通过激活 Nrf2 抑制海马铁死亡改善 2 型糖尿病小鼠认知功能障碍[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [41] 陈如梦. 青蒿素通过激活 PI3K/AKT 通路改善 2 型糖尿病小鼠认知功能障碍[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [42] 崔媛, 宋鸿涛, 张培, 等. 姜黄素对糖尿病小鼠认知功能障碍的影响[J]. 医学动物防制, 2022, 38(1): 14-17.
- [43] 汤银燕, 王旭, 肖婧, 等. 糖脂清颗粒治疗糖尿病脑病(早期) 120 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(17): 26-27.
- [44] 李慧灵. 基于络病理论的益气养阴活血方治疗糖尿病认知功能障碍的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(5): 3-5.
- [45] 袁有才, 张效科, 问莉娜, 等. 新葛根芩连汤对糖尿病脑病大鼠血脑屏障通透性及 occludin/Claudin-5 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2108-2111.
- [46] 袁有才, 魏光明. 新葛根芩连汤对糖尿病大鼠海马 ZO-1 及 JI-AM-1 蛋白表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(6): 78-79, 91.
- [47] 孙晓霞, 战丽彬, 侯圣林, 等. 滋补脾阴方药对脾阴虚大鼠空肠葡萄糖转运蛋白 1、葡萄糖转运蛋白 5 表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(5): 660-665.
- [48] 王旭, 邵鑫, 许海燕, 等. 糖脂清对糖尿病大鼠海马内质网应激相关因子 GRP78、CHOP、Caspase-12 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 73-77.
- [49] 石喆力, 王旭, 赵云, 等. 糖脂清方对高糖诱导 HT22 细胞损伤的保护作用[J]. 中医药信息, 2022, 39(3): 7-15.

(修回日期: 2022-12-07 编辑: 崔春利)