

糖尿病周围神经病与认知障碍的研究进展

姜英琪 谈跃

650101 昆明医科大学第二附属医院脑血管病科

通信作者:谈跃, Email: de243116486@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.012

【摘要】 糖尿病周围神经病与认知障碍作为糖尿病的神经系统并发症常共存于糖尿病个体中,严重影响患者的生活质量。二者分别表现为糖尿病的周围和中枢神经系统病变,传统观点认为二者为独立的疾病。目前越来越多的证据表明,二者存在显著的相关性,病理生理机制有许多共同之处,且存在许多共同的生物学标志物。现对糖尿病患者发生周围神经及认知损伤的临床表现及电生理表现、病理生理机制、病理变化、生物学标志物进行综述,以进一步阐述二者之间的相互联系。

【关键词】 糖尿病; 周围神经系统疾病; 认知障碍; 综述

Research progress of diabetic peripheral neuropathy and cognitive impairment Jiang Yingqi, Tan Yue
Department of Cerebrovascular Diseases, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: Tan Yue, Email: de243116486@126.com

【Abstract】 Diabetic peripheral neuropathy and cognitive impairment, as the neurological complications of diabetes, often occur in diabetic individuals at the same time, and seriously affect the quality of life of diabetic patients. The two manifested as diabetic peripheral and central nervous system diseases respectively. The traditional view is that the two are independent diseases. At present, more and more evidences show that there is a significant correlation between diabetic peripheral neuropathy and cognitive impairment. The pathophysiological mechanisms of the two have many things in common, and the two have many common biological markers. This article reviews the clinical manifestations and electrophysiological manifestations, pathophysiological mechanisms, pathological changes, and biological markers of peripheral nerve and cognitive impairment in diabetic patients to further illustrate the relationship between the two.

【Key words】 Diabetes mellitus; Peripheral nervous system diseases; Cognition disorders; Review

据国际糖尿病联合会估计,到2045年糖尿病患病人数将上升至6.28亿例,随着糖尿病患者的逐年增长,糖尿病并发症的发病率也呈上升趋势^[1]。糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的并发症之一,至少有50%的糖尿病患者伴发不同程度的周围神经病^[2]。近年来多项研究表明,认知障碍也是糖尿病的并发症之一,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发生认知障碍的风险较非糖尿病患者可增加1.5~2.5倍,而部分轻度认知功能障碍患者最终可能发展为痴呆^[3]。DPN和糖尿病相关的认知障碍分别表现为外周和中枢神经系统病变,两种并发症常共存于糖尿病个体中,严重影响患者的生活质量^[2-3]。一项研究通过功能磁共振成像观察到,刺激DPN患者的周围神经可激活大脑认知相关区域(颞叶、海马、

梭状回)^[4],提示周围神经可能与认知功能之间存在联系。据报道,DPN是认知功能障碍的危险因素,DPN患者较单纯T2DM患者发生认知障碍的风险高1.61倍,且周围神经损伤的严重程度与认知障碍程度成正比^[5-6],以上证据表明DPN与认知障碍密切相关,但二者相关的机制目前尚不明确。现就DPN及糖尿病相关认知障碍的临床表现、电生理表现、病理生理机制、病理变化、生物学标志物展开综述。

一、临床表现及神经电生理表现

周围神经病变伴认知功能障碍在糖尿病患者中十分常见。一项研究对严重DPN患者的认知功能进行评估,发现其平均认知障碍程度仅为轻度,提示糖尿病患者的周围神经病和中枢神经病可同时出现在糖尿病患者中,但严重程度及发展速度可能不一致^[5]。糖尿病患者的周围神经病变往往比认知障

碍的进展速度更快,这可能是由于周围孤立的神经纤维比中枢的神经网络更脆弱^[5]。在DPN早期,患者可能没有任何周围神经系统损伤的症状,但神经电生理检查可能发现神经传导功能异常,如复合动作电位的振幅下降、潜伏期延长、神经传导速度下降等,且感觉纤维受累往往早于运动纤维^[7]。随着疾病的进展,部分DPN患者出现对称性肢体疼痛、麻木、运动障碍等周围神经系统功能紊乱的症状。症状的出现往往遵循下肢早于上肢、远端早于近端、感觉异常早于运动异常的原则^[7]。此时神经传导功能可能进一步下降。DPN的慢性疼痛等症状会对患者的睡眠、情绪等产生负面影响,严重影响患者的日常生活,这可能导致DPN患者逐渐出现认知功能下降症状^[8]。一项针对中国1型糖尿病患者的研究表明,DPN患者的记忆、语言、视空间、执行能力、抽象功能、注意力等多个认知领域均表现较差^[9]。但由于认知障碍起病隐匿,多数DPN患者仅关注周围神经系统病变的症状,而忽略了认知功能的下降^[3]。此外,DPN伴认知障碍的患者步态障碍可能更重,跌倒风险增加^[10]。因此在临床实践中应关注糖尿病患者有无认知下降的表现,特别是周围神经受累的糖尿病患者,有助于认知障碍的早期诊断及干预,并且应尽早采取相应措施预防DPN伴认知障碍患者跌倒。

神经电生理检查被广泛应用于DPN诊断。与其他周围神经相比,DPN的腓肠神经感觉纤维最易受累,腓肠神经感觉纤维传导速度下降在DPN患者中最为常见^[11]。研究表明腓肠神经感觉传导速度降低可能是糖尿病患者发生认知障碍的独立危险因素^[9],提示神经传导速度可作为评估糖尿病患者认知功能的指标,周围神经损伤越严重,则认知功能可能就越差。另一项研究报道了上肢神经传导速度与认知功能的关系,结果表明正中神经、尺神经传导速度与记忆功能、执行功能呈显著正相关,提示上肢周围神经传导速度越慢,记忆、执行能力可能越差^[6]。以上研究表明DPN的周围神经损伤情况与认知功能有关,神经电生理检查上肢、下肢的周围神经传导速度均与认知功能呈正相关,即神经传导速度越慢,认知功能越差。神经传导速度可以反映糖尿病患者的认知功能,有助于临床上糖尿病患者发生认知障碍甚至痴呆的早期诊断。临床上需要为神经传导速度减低的糖尿病患者进行认知功能筛查,以早期干预达到延缓认知障碍的进展及改善预后的目的。

二、病理生理机制

1. 遗传易感性: 糖尿病神经系统并发症的发生与载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)密切相关。APOE是一种糖蛋白,参与胆固醇和甘油三酯的转运, APOE在人类的基因中具有多态性,有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 3个亚型^[12]。据报道, DPN患者APOE $\epsilon 4$ 的基因频率(15.7%)显著高于无周围神经病变的T2DM患者(8.9%)^[13],提示APOE $\epsilon 4$ 基因的携带者更容易发生DPN。这可能与APOE $\epsilon 4$ 携带者的血浆APOE水平较 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 携带者低有关^[14],血浆中APOE有促进周围神经轴突生长和再生的作用^[12],因此携带APOE $\epsilon 4$ 基因患者的神经更容易受损。APOE基因也介导了糖尿病患者的认知损伤。APOE与其受体的结合激活双亮氨酸拉链激酶(dual leucine zipper kinase, DLK),导致细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)磷酸化,激活的ERK1/2进一步诱导转录因子c-fos磷酸化,刺激转录因子活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1),增强了 β 淀粉样蛋白前体蛋白(beta-amyloid precursor protein, β -APP)的转录,从而增加 β 淀粉样蛋白(beta amyloid, A β)的沉积^[15]。A β 的沉积被认为是认知障碍最早发生的病理变化之一^[16]。不同亚型的APOE刺激神经元产生A β 的作用强弱顺序为 $\epsilon 4 > \epsilon 3 > \epsilon 2$ ^[15],说明APOE $\epsilon 4$ 携带者神经元产生A β 的作用最强,对认知功能的影响最大。此外,动物实验研究表明, APOE $\epsilon 4$ 基因对A β 的清除作用也较 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 低^[16]。A β 的清除主要是通过大脑星形胶质细胞完成的,星形胶质细胞中APOE $\epsilon 4$ 基因的表达会影响A β 的清除,促使A β 聚集和沉积,且增加神经炎症反应,参与认知损伤的过程^[16]。另一项研究表明,携带APOE $\epsilon 4$ 基因的小鼠较携带 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 基因小鼠的脑脊液Tau蛋白水平更高、神经炎症更重、脑萎缩更明显、认知障碍更严重,而敲除了APOE $\epsilon 4$ 基因的小鼠则对此具有保护作用^[17]。以上证据表明APOE基因在DPN和认知功能的发生发展中均起着重要的作用,且APOE $\epsilon 4$ 基因的表达可能是糖尿病并发症的重要遗传因素, APOE $\epsilon 4$ 基因的靶向治疗能否同时改善DPN和认知障碍尚不清楚,有待进一步研究证实。

2. 氧化应激和炎症反应: 氧化应激是体内氧化与还原作用失衡的一种状态,高血糖引起的氧化应激反应参与糖尿病神经系统病变发病机制的多个环节^[18]。高血糖导致组织损伤的机制包括:多元醇途径、激活晚期糖基化终末产物(advanced glycation

end products, AGEs)产生、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的激活、氨基己糖通路活性增高^[18]。2005年Brownlee^[19]提出上述机制均是由线粒体电子传递链中活性氧的过量产生,进而氧化还原反应失衡所导致,这是糖尿病并发症的共同病理机制^[18]。除上述高糖环境下导致组织损伤的多种途径外,细胞内过量的活性氧引起的氧化应激反应还可直接引起细胞内蛋白质氧化、脂质膜过氧化,诱导细胞凋亡^[20];破坏神经突触活动,导致突触功能障碍,最终导致施万细胞凋亡、大脑内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成,参与DPN和认知障碍的病理过程^[20-21]。动物实验研究表明,糖尿病小鼠由于活性氧的过量产生导致约53%的有髓纤维丢失,导致神经纤维结构异常^[22]。其次,氧化应激导致神经血管内皮氧化,引起内皮细胞肿胀、增生进而血管壁增厚,管腔狭窄甚至闭塞^[23]。研究表明,DPN患者的神经血管闭合率增高,且神经血管闭合率与DPN严重程度呈正相关^[23]。提示氧化应激反应除直接对周围神经造成氧化损伤外,还会导致神经组织血流灌注不足,进一步导致周围神经受损。另外,在过表达APP且缺乏抗氧化物的转基因小鼠中,发现A β 沉积增加,记忆功能下降^[24],说明氧化应激反应对A β 沉积及认知功能有较大的影响。

此外,高血糖环境下的抗氧化防御能力也显著下降,高血糖导致核呼吸因子2(nuclear respiratory factor 2, NRF2)水平降低^[25]。NRF2是机体发挥抗氧化作用的重要物质,DPN和糖尿病相关认知障碍患者中均报道了NRF2的降低^[25-26],及时补充抗氧化物质可延缓DPN和认知障碍的进展。研究表明,褪黑素等抗氧化作用物质的补充可抑制高血糖产生的活性氧,减少高糖诱导的施万细胞凋亡^[20],且能够显著降低大脑内A β 42和过度磷酸化的Tau蛋白水平^[21],有助于改善周围神经受损及认知功能损害。另外,在活性氧过量产生及NRF2缺失的环境下,转录因子 κ B(nuclear factor of kappa B, NF- κ B)激活增加^[25]。NF- κ B是编码和调控多种趋化因子、细胞因子等,参与炎症反应和细胞凋亡,NF- κ B反过来也可抑制NRF2的产生,形成恶性循环^[25]。提示NF- κ B的激活和NRF2的抑制之间的相互作用导致了神经炎症的发生。动物实验研究表明DPN小鼠的周围神经及糖尿病伴认知功能障碍小鼠的大脑皮层和海马的NF- κ B表达均增加^[25,27],NF- κ B转录因子诱导的炎症反应损伤周围神经及认知功

能。此外,活化的NF- κ B还可以促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等多种炎症因子表达,而TNF- α 反过来也可增加NF- κ B的活化,从而形成正反馈作用使NF- κ B不断地被活化,使炎症反应逐渐加重^[28]。神经炎症促使糖尿病患者周围神经纤维损伤、施万细胞凋亡和局部脱髓鞘,参与DPN的发生^[25],还可导致糖尿病患者大脑内A β 沉积和过度磷酸化的Tau蛋白形成,参与认知功能下降的发生发展^[29]。而抑制NF- κ B、TNF- α 等炎症因子不但可以减少大脑神经元的炎症,从而延缓认知功能受损,还可以在在一定程度上减缓糖尿病患者周围神经的损伤^[25,27,29],提示神经炎症与DPN及糖尿病相关认知障碍的发生发展密切相关。

氧化应激、神经炎症是DPN及糖尿病相关认知障碍的重要病理生理机制,因此抑制氧化应激及神经炎症有助于糖尿病患者神经细胞的存活及神经损伤的恢复,对于临床上预防和治疗糖尿病患者发生周围神经损伤及认知障碍有重要意义。

3.胰岛素抵抗:在神经系统中,胰岛素是神经元生长因子之一,它可以通过中枢和周围神经系统表达的胰岛素受体来调节不同的神经功能。正常情况下,中枢神经系统中胰岛素参与多种物质转运、能量代谢以及突触可塑性的调节等过程,从而参与调节机体的学习、记忆以及进食行为等^[30]。T2DM患者发生胰岛素抵抗,一方面使胰岛素信号传导受损致大脑中多种代谢受到严重影响,加速神经元损伤,影响认知功能^[30]。另一方面,胰岛素抵抗促进了A β 的毒性作用和NFT的形成,进一步影响认知功能^[31]。因此胰岛素抵抗被认为是认知功能障碍的病理因素之一。再者,胰岛素抵抗导致由胰岛素、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)组成的胰岛素-PI3K-Akt信号传导通路受损,引起哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号改变^[32]。mTOR是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶,它在细胞的蛋白质合成、自噬、存活、应激中起着关键的调节作用,这种mTOR信号的改变将导致Tau蛋白过度磷酸化以及A β 沉积,参与认知损伤的发生发展^[32]。同时,胰岛素抵抗也通过胰岛素-PI3K-Akt途径介导了DPN的发生。在正常情况下,PI3K/Akt通路对于周围神经系统神经元的存活和髓鞘的形成起着关键性的作用^[33],施万细胞需要胰岛素/胰岛素样生长因子受体1(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R)信号激活PI3K/

Akt通路来维持神经元存活和参与周围神经髓鞘的形成,而胰岛素信号抵抗导致胰岛素-PI3K-Akt信号通路受损促使神经营养因子和神经生长因子逆向转运减少,进而导致周围神经传导速度下降,参与周围神经病变的发生与发展^[32-33]。综上,胰岛素抵抗是DPN及糖尿病合并认知障碍的重要病理生理机制之一,胰岛素-PI3K-Akt信号通路受损可能同时参与了DPN和认知损伤的病理过程。调节该信号通路是否是治疗DPN伴认知障碍的一种潜在的治疗措施值得进一步探讨。

三、病理变化

高血糖引起的神经轴突变性导致糖尿病患者周围神经病变的同时也会损害认知功能。生理情况下,神经元胞体合成的蛋白质等物质通过胞浆运输至末梢神经以维持正常的神经生理功能,然而在高浓度的葡萄糖的作用下,神经元发生蛋白质糖基化、微管扩张、线粒体肿胀等变化,导致轴突运输障碍^[34]。此外,胰岛素缺乏引起的细胞骨架神经丝和微管蛋白的改变,以及微管相关蛋白(如Tau蛋白)磷酸化紊乱,进一步影响轴突运输,轴突运输障碍导致神经必需的营养物质不能得到及时供给,最终导致轴突变性^[35],参与DPN与认知障碍的发生发展。研究表明,胰岛素信号受损引起炎症途径激活、轴突线粒体功能障碍和氧化应激增强从而导致膜脂质过氧化,最终导致周围神经发生施万细胞凋亡、轴突肿胀、节段性脱髓鞘等变化^[34],大脑内的海马、感觉皮层、内嗅皮层也出现典型的轴突肿胀、曲张和纤维增粗^[36]。此外,胰岛素缺乏引起的轴突运输障碍被认为影响突触的可塑性,同时也会加重轴突肿胀并导致神经变性和认知功能下降^[35]。研究发现DPN患者的腓总神经明显水肿,这可能与多元醇途径的激活增加有关^[34]。在生理条件下,葡萄糖的代谢通过己糖激酶/葡萄糖激酶的磷酸化进行,大约3%的葡萄糖在多元醇途径中代谢;然而,在葡萄糖水平升高的情况下,糖酵解途径在己糖激酶/葡萄糖激酶的磷酸化过程中达到饱和,这导致多余的葡萄糖进入多元醇途径,进一步代谢为山梨醇,由于山梨醇不能穿过细胞膜,过多的山梨醇聚集在神经细胞内造成神经元胞体和神经纤维内渗透压增高,进而影响 Na^+/K^+ -ATP酶的代谢,导致施万细胞脱髓鞘及轴突肿胀,从而引起神经传导阻滞,参与DPN的发生发展^[34]。总之,在高血糖环境下的中枢和周围神经系统均发生轴突运输障碍、轴突肿胀变性等病理变化。另外,糖尿病患者大脑海马区的灰质体

积减小,认知功能下降,而DPN患者较单纯糖尿病患者大脑中灰质体积减小更明显、认知功能更差,可能是由周围神经轴突的变性导致中枢神经细胞活动减少引起^[35]。

四、生物学标志物

1. 淀粉样蛋白(amyloid protein): 淀粉样蛋白是一种球蛋白和黏多糖复合物,淀粉样蛋白的沉积引起蛋白质错误折叠所导致的疾病被称为淀粉样变性,许多人类的疾病都与之相关,迄今为止已发现37种多肽或蛋白质形成淀粉样蛋白的沉积^[37],不同疾病所涉及的淀粉样蛋白种类不同,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者的淀粉样蛋白沉积主要是 $\text{A}\beta_{40}$ 和 $\text{A}\beta_{42}$ ^[38],而T2DM所涉及的淀粉样蛋白主要是胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP), IAPP是一种在胰腺 β 细胞中与胰岛素共同产生和分泌的激素, IAPP有助于调节血糖水平、控制肥胖和饱腹感^[37]。糖尿病患者由于胰岛素抵抗,胰岛素代偿性过量产生, IAPP也大量的生成^[38]。虽然不同种类的淀粉样蛋白参与不同疾病的病理过程,但它们之间也有交叉作用, IAPP可能会影响到中枢和周围神经系统,这是因为糖尿病患者IAPP的大量产生并沉积,这种沉积不仅仅发生在胰腺, IAPP还可以穿过血脑屏障,在大脑中(海马区)沉积。这可能导致包括线粒体在内的细胞器的损伤,导致活性氧的产生和炎性反应,继而通过引起氧化应激和神经炎症导致各种类型的细胞损伤^[38-39],直接损害了认知功能。进入大脑中的IAPP可能进一步引起 $\text{A}\beta$ 的错误折叠和聚集^[40],间接参与了认知功能损害的过程。此外, IAPP淀粉样蛋白沉积所导致的细胞损伤机制不仅仅发生在胰岛 β 细胞和神经元中,它还可能发生在施万细胞中,导致周围神经系统的髓鞘受损,引起周围神经脱髓鞘、神经传导速度下降^[39],最终发展为DPN。因此,推测抑制IAPP在糖尿病患者中的产生或阻止IAPP沉积可能对糖尿病周围及中枢神经系统病变有重要作用,有待进一步研究探讨。

2. 神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE): NSE是一种糖酵解酶,其生理作用是调节神经细胞的生长发育、参与神经细胞的能量代谢等^[41]。生理情况下, NSE存在于神经细胞及神经内分泌细胞的胞浆中,不会进入细胞外液中,因此血清及脑脊液中的NSE水平很低。然而,在神经受损时,由于伴随着神经的再生, NSE的需求量极大增加, NSE代偿性分泌增多以保证神经细胞存活。过多的NSE

被释放到血液及脑脊液中,因此NSE增加可以间接反映神经损伤程度^[42]。糖尿病患者在接受周围神经病变时,血清NSE水平显著增高,且血清NSE水平与DPN的严重程度呈显著正相关^[42]。并且经过治疗后好转的DPN患者NSE水平明显下降^[43],因此血清NSE可作为DPN的生物学标志物。最近一项研究表明,NSE可以同时作为糖尿病患者周围神经系统与中枢神经系统病变的标志物,NSE除与DPN密切相关外,也能反映糖尿病患者的认知功能。他们发现糖尿病合并认知障碍患者的血清NSE水平显著高于无认知障碍的糖尿病患者,且血清NSE水平与认知障碍程度呈正相关^[11],这可能是因为糖尿病使中枢神经系统受损的同时分泌大量NSE,且NSE会破坏血脑屏障,导致过多的NSE从受损的血脑屏障中释放到脑脊液并最终进入血液中,使血清NSE升高^[11]。此外,NSE和过度磷酸化的Tau蛋白呈正相关,因此认知障碍越严重血清中NSE水平就越高^[41]。综上,糖尿病患者的血清NSE与DPN和认知障碍程度均呈正相关,NSE可以作为DPN和糖尿病相关认知障碍的共同预测因子。

五、小结

DPN和认知障碍常共存于糖尿病个体中,二者共病的患者除存在DPN和认知障碍症状外,还可能增加跌倒风险,严重影响糖尿病患者生存质量。DPN与认知障碍在病理生理机制上存在许多相似之处,二者均与APOE ε4基因相关,且氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗等机制均参与了二者的病理改变过程,导致周围及中枢神经系统发生轴突运输障碍、轴突肿胀变性等病理变化,参与DPN及认知障碍的发生发展。了解二者共病的病理生理机制有助于进一步探索共病治疗方法,有待进一步研究及探讨。另外,DPN和认知障碍存在多种共同的生物学标志物,如淀粉样蛋白、NSE等,期待未来在二者共病的生物标志物方面开展更多、更可靠的研究,为DPN伴认知障碍的早期诊断提供临床依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写、论文修订为姜英琪,谈跃军校

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 41. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- [3] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [4] Li J, Zhang W, Wang X, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals differences in brain activation in response to thermal stimuli in diabetic patients with and without diabetic peripheral neuropathy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190699. DOI: 10.1371/journal.pone.0190699.
- [5] Wu YJ, Tseng P, Huang HW, et al. The Facilitative Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Visuospatial Working Memory in Patients with Diabetic Polyneuropathy: A Pre-post Sham-Controlled Study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 479. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00479.
- [6] Ni W, Zhang Z, Zhang B, et al. Connecting Peripheral to Central Neuropathy: Examination of Nerve Conduction Combined with Olfactory Tests in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3097-3107. DOI: 10.2147/DMSO.S312021.
- [7] Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 400-420. DOI: 10.1038/s41574-021-00496-z.
- [8] Rong W, Zhang C, Zheng F, et al. Persistent moderate to severe pain and long-term cognitive decline[J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(9): 2065-2074. DOI: 10.1002/ejp.1826.
- [9] Ding X, Fang C, Li X, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive impairment and diabetic peripheral neuropathy in Chinese adults: results from a prospective cross-sectional study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 34. DOI: 10.1186/s12902-019-0359-2.
- [10] Vinik AI, Camacho P, Reddy S, et al. Aging, Diabetes, and Falls[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(9): 1117-1139. DOI: 10.4158/EP171794.RA.
- [11] Elsharkawy RE, Abdel Azim GS, Osman MA, et al. Peripheral Polyneuropathy and Cognitive Impairment in Type II Diabetes Mellitus[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 627-635. DOI: 10.2147/NDT.S284308.
- [12] Yin C, Guo ZD, He ZZ, et al. Apolipoprotein E Affects In Vitro Axonal Growth and Regeneration via the MAPK Signaling Pathway[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6): 691-703. DOI: 10.1177/0963689718808736.
- [13] 王艳梅,王思轩,武曦嵩,等. 2型糖尿病周围神经病变与载脂蛋白E基因多态性的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(1): 14-17. Wang YM, Wang SX, Wu XA, et al. Relationship between type 2 diabetic peripheral neuropathy and ApoE gene polymorphism[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 26(1): 14-17.
- [14] Chernick D, Ortiz-Valle S, Jeong A, et al. Peripheral versus central nervous system APOE in Alzheimer's disease: Interplay across the blood-brain barrier[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 708: 134306. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134306.
- [15] Huang YA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and Abeta Secretion[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 427-441.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.044.

- [16] Liu CC, Zhao N, Fu Y, et al. ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology[J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1024-1032, e3. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.11.013.
- [17] Shi Y, Yamada K, Liddelow SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527. DOI: 10.1038/nature24016.
- [18] Papachristoforu E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7489795. DOI: 10.1155/2020/7489795.
- [19] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- [20] Tiong YL, Ng KY, Koh RY, et al. Melatonin Prevents Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in High Glucose-Treated Schwann Cells via Upregulation of Bcl2, NF-kappaB, mTOR, Wnt Signalling Pathways[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(7): 198. DOI: 10.3390/antiox8070198.
- [21] Kamsrijai U, Wongchitrat P, Nopparat C, et al. Melatonin attenuates streptozotocin-induced Alzheimer-like features in hyperglycemic rats[J]. *Neurochem Int*, 2020, 132: 104601. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104601.
- [22] Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, et al. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons[J]. *FASEB J*, 2002, 16(13): 1738-1748. DOI: 10.1096/fj.01-1027com.
- [23] Dyck PJ, Hansen S, Karnes J, et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(8): 2513-2517. DOI: 10.1073/pnas.82.8.2513.
- [24] Murakami K, Murata N, Noda Y, et al. SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid beta protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52): 44557-44568. DOI: 10.1074/jbc.M111.279208.
- [25] Mittal R, Kumar A, Singh DP, et al. Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: targeting Nrf2/HO-1/NF-kB and COX signalling pathway[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 755-768. DOI: 10.1007/s10787-017-0413-5.
- [26] Campolo M, Casili G, Lanza M, et al. Multiple mechanisms of dimethyl fumarate in amyloid beta-induced neurotoxicity in human neuronal cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1081-1094. DOI: 10.1111/jcmm.13358.
- [27] Pei B, Sun J. Pinocembrin alleviates cognition deficits by inhibiting inflammation in diabetic mice[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 314: 42-49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.11.006.
- [28] Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(1): 60-67. DOI: 10.2174/138945008783431718.
- [29] Decourt B, Lahiri DK, Sabbagh MN. Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 412-425. DOI: 10.2174/1567205013666160930110551.
- [30] Lee J, Kim J, Shin SA, et al. Moderating Effect of Insulin Resistance on the Relationship between Gray Matter Volumes and Cognitive Function[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 413. DOI: 10.3390/jcm7110413.
- [31] Akhtar A, Sah SP. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104707. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104707.
- [32] Gasecka A, Siwik D, Gajewska M, et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9). DOI: 10.3390/jcm9092807.
- [33] Hackett AR, Strickland A, Milbrandt J. Disrupting insulin signaling in Schwann cells impairs myelination and induces a sensory neuropathy[J]. *Glia*, 2020, 68(5): 963-978. DOI: 10.1002/glia.23755.
- [34] Li G, Sun C, Wang Y, et al. A clinical and neuropathological study of Chinese patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91772. DOI: 10.1371/journal.pone.0091772.
- [35] Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, et al. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1681-1688. DOI: 10.2337/dc13-2610.
- [36] Zhou Y, Luo Y, Dai J. Axonal and dendritic changes are associated with diabetic encephalopathy in rats: an important risk factor for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(4): 937-947. DOI: 10.3233/JAD-121762.
- [37] Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 27-68. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115.
- [38] Ferreira S, Raimundo AF, Menezes R, et al. Islet amyloid polypeptide & amyloid beta peptide roles in Alzheimer's disease: two triggers, one disease[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 16(6): 1127-1130. DOI: 10.4103/1673-5374.300323.
- [39] Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, et al. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1553. DOI: 10.3390/cells9061553.
- [40] Wang Y, Westermark GT. The Amyloid Forming Peptides Islet Amyloid Polypeptide and Amyloid beta Interact at the Molecular Level[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11153. DOI: 10.3390/ijms22011153.
- [41] Schmidt FM, Mergl R, Stach B, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE) in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 570: 81-85. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.007.
- [42] Li J, Zhang H, Xie M, et al. NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3405-3410. DOI: 10.2337/dc13-0590.
- [43] M A, Ummer VS, Maiya AG, et al. Effect of photobiomodulation on serum neuron specific enolase (NSE) among patients with diabetic peripheral neuropathy - A pilot study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1061-1063. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.065.

(收稿日期: 2021-07-23)

(本文编辑: 赵金鑫)