

文章编号: 1005-8982(2016)01-0052-05

临床论著

胰岛素降解酶活性与 2 型糖尿病患者 认知功能障碍的相关性研究*

张志月¹, 房辉², 李玉凯², 王耕银², 马一嘉¹, 邱明月², 张馨心²,
张红蕊¹, 甄艳凤², 张翠林¹, 杨营², 关如花¹

(1. 华北理工大学 研究生院, 河北 唐山 063009; 2. 河北省唐山市工人医院
内分泌二科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨胰岛素降解酶(IDE)活性与 2 型糖尿病(T2DM)患者认知功能障碍的相关性。**方法** 筛选 2015 年 5 月 -2015 年 7 月在唐山市工人医院内分泌二科住院的 T2DM 患者 80 例为病例组, 同期体检健康者 80 例为对照组, 收集所有研究对象的一般资料, 包括性别、年龄、受教育年限、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体重指数(BMI)、病程等, 以及生化指标, 包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FIN)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。计算稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)(空腹胰岛素×空腹血糖/22.5)并进行可重复的成套神经心理状态测量量表(RBANS)评分。应用 IDE 活性试剂盒(IDE Immunocapture Act)检测血清 IDE 活性水平, 比较对照组与病例组 IDE 活性及认知功能是否存在差异, 并分析 IDE 与认知功能的相关性。将病例组按照 IDE 活性中位数水平分为高 IDE 活性水平组 and 低 IDE 活性水平组, 比较两组之间认知功能是否存在差异。**结果** ①与对照组比较, 病例组患者病程长, BMI、FPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、hs-CRP、Hcy、HOMA-IR 水平较高, IDE 活性水平降低($P < 0.05$), 而年龄、性别、受教育年限、血压、HDL 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); ②与对照组比较, 病例组 RBANS 量表即时记忆、言语功能、注意力、延迟记忆、总分降低($P < 0.05$); ③在病例患者中, 与高 IDE 活性水平组相比, 低 IDE 活性水平组即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分以及总分降低($P < 0.01$); ④在病例患者中, IDE 活性与 IR 呈负相关($P < 0.01$); ⑤在病例患者中, IDE 与即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟功能、总分呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 病例患者血清 IDE 活性水平下降是认知功能降低的危险因素之一。

关键词: 胰岛素降解酶; 2 型糖尿病; 认知

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Association of activity of insulin degrading enzyme with cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients*

Zhi-yue Zhang¹, Hui Fang², Yu-kai Li², Geng-yin Wang², Yi-jia Ma¹, Ming-yue Qiu²,
Xin-xin Zhang², Hong-rui Zhang¹, Yan-feng Zhen², Cui-lin Zhang¹, Ying Yang², Ru-hua Guan¹

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan,
Hebei 063009, China; 2. Department of Endocrinology, Tangshan
Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the association of the activity of insulin degrading enzyme (IDE) with cognitive deficits in T2DM patients. **Methods** Eighty patients in Tangshan Gongren Hospital and 80 controls without T2DM from the Medical Examination Center between May 2015 and July 2015 were recruited. The

收稿日期: 2015-09-21

* 基金项目: 河北省自然科学基金(No: H2015105083)

[通信作者] 房辉, E-mail: fanghui@medmail.com.cn; Tel: 0315-3722505

• 52 •

data on demographic characteristics (including gender, age, education, duration of illness and BMI) and clinical parameters (including FPG, FIN, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HDL-C, hs-CRP and Hcy) were collected. IDE was measured by IDE Immunocapture Act. Cognitive performance was assessed by the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) which consists of five subtests including immediate memory, visuospatial constructional, language, attention and delayed memory; and the scores from the above five subtests are scaled together to create a total score. Difference in RBANS scores was compared between the T2DM group and control group. T2DM patients were divided into high-IDE-activity group and low-IDE-activity group according to the median level of IDE activity, and the difference in cognitive function was compared between the two groups. **Results** Serum FPG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, hs-CRP, Hcy and HOMA-IR levels, and BMI of the T2DM patients were higher than those of the controls; and duration of illness was longer and the activity of IDE were lower than that of the controls ($P < 0.05$). Age, gender, education, SBP, DBP and serum HDL-C were similar in both groups ($P > 0.05$). RBANS scores were lower in the T2DM patients than in the controls on the total score and all subtests ($P < 0.05$) except for constructional of RBANS. In the T2DM patients, immediate memory, visuospatial/constructional, language, attention, delayed memory and total score of the patients with high IDE were higher than those of the patients with low IDE ($P < 0.01$). Stepwise regression analysis showed that the activity of IDE inversely correlated with IR; and the activity of IDE positively correlated with immediate memory, visuospatial/constructional, language, attention, delayed memory and total score in the T2DM patients ($P < 0.01$). **Conclusions** Decreased activity of IDE may be one of the risk factors of cognitive deficits in T2DM patients.

Keywords: insulin degrading enzyme; type 2 diabetes mellitus; cognition

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 作为一种系统性疾病,可引起一系列并发症,如糖尿病脑病、肾病、眼病等^[1],其中 T2DM 对中枢神经系统的影响备受关注,特别是糖尿病认知障碍成为当前国内外研究的热点。研究发现,糖尿病患者认知功能异常或阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病率较对照人群高 2 ~ 3 倍^[2],但其确切机制尚未完全阐明。胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 是一种含锌离子的水解蛋白酶,目前,研究证实 IDE 活性不仅与 T2DM、AD 有关^[3-4],而且与认知功能有一定的联系^[5]。因此本研究旨在探讨 T2DM 患者血清 IDE 活性与认知功能障碍的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 5 月 -2015 年 7 月在唐山市工人医院内分泌二科住院的 2 型糖尿病患者 80 例为病例组,同期体检健康者 80 例为对照组,入选标准:①符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准;②所有入选患者知情同意,并自愿参加。排除标准:①先天性智能障碍,多次脑卒中,以及其他感染中毒肿瘤代谢等导致脑病可能;②经询问病史查体和查阅体检化验记录,有与免疫有关的疾病,曾经应用精神抑制药物或免疫抑制治疗;③检查前 1 个月有明确感染史及手术创伤史;④甲状腺功能减退及肝

肾功能障碍患者,酒精依赖患者;⑤文盲不能配合检查者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 记录所有研究对象人口学资料,包括性别、年龄、受教育年限、体重指数 (body mass index, BMI)、病程。收集其临床检验结果,包括超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FIN)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、稳态胰岛素评价指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} \div 22.5$ 。

1.2.2 血清 IDE 活性水平测定 患者于上午 6:00 ~ 7:00 抽取空腹静脉血 5 ml, 室温放置 30 min 后 3 000 r/s 离心 15 min, 收集上清液放入 -80℃ 冰箱中待用。应用 IDE 活性试剂盒 (Inno Zyme Insulysin/IDE Immunocapture Act) 检测血清 IDE 活性水平, 该试剂盒由德国默克公司提供。

1.2.3 分组 将所有研究对象分为病例组和对照组, 比较两组的一般临床资料及认知功能评分; 此外,

将病例组按照 IDE 活性中位数水平分为高 IDE 活性水平组 and 低 IDE 活性水平组,对两组的认知功能评分进行比较。

1.2.4 认知功能测定 由经过神经心理学专家制作可重复的成套神经心理状态测量 (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) 量表评分测定认知功能。RBANS 量表评分分别从词汇学习、故事复述、图形临摹、线条定位、图画命名、语义流畅性检验、数字广度、编码测验、词汇回忆、词汇再识、故事回忆、图形回忆这 12 项检查内容对人的 5 个认知领域(即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆)进行评估。将以上 5 个认知领域测验得分相加,经查表后获得一个校正年龄影响的总分。已经翻译成中文的 RBANS 量表在汉族人群中试用结果显示出良好的信度和效度,是评价认知功能的敏感工具。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,正态数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态数据用中位数(四分位数间距)[M(Q25, Q75)]表示,组间比较用 t 检验或秩和检验,相关性分析用多元逐步回归检测方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料和生化指标比较

与对照组比较,病例组患者病程长, BMI、FPG、

HbA1c、TC、TG、LDL-C、hs-CRP、Hcy、HOMA-IR 水平较高, IDE 活性水平降低 ($P < 0.05$), 而年龄、性别、受教育年限、血压和 HDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 RBANS 量表评分比较

与对照组比较,病例组 RBANS 量表即刻记忆、言语功能、注意力、延迟记忆、总分降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 型糖尿病患者高、低 IDE 活性水平组 RBANS 量表评分比较

在 2 型糖尿病患者中,与高 IDE 活性水平组比较,低 IDE 活性水平组即时记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分以及总分降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

2.4 2 型糖尿病患者 IDE 活性与一般资料的相关性

在 2 型糖尿病患者中,校正年龄、性别、病程、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、BMI、hs-CRP、Hcy、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响, IDE 活性与 IR 呈负相关 ($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 2 型糖尿病患者 RBANS 量表评分与一般资料的相关性

在 2 型糖尿病患者中,校正年龄、性别、教育、病程、SBP、DBP、BMI、hs-CRP、Hcy、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响, IDE 活性与即刻记忆、

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
病例组($n=80$)	39/41	55.39 \pm 9.80	11.87 \pm 2.58	26.16 \pm 2.03	10.05 \pm 1.80	11.04 \pm 2.46	126.67 \pm 9.49
对照组($n=80$)	35/45	54.35 \pm 13.16	11.85 \pm 2.08	24.74 \pm 3.13	4.92 \pm 0.64	5.00 \pm 0.61	128.40 \pm 8.26
$t/z/\chi^2$ 值	0.16	-0.57	-0.07	-3.39	-23.87	-21.28	1.23
P 值	0.875	0.570	0.946	0.001	0.000	0.000	0.222

组别	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L)
病例组($n=80$)	80.51 \pm 5.59	0.99 \pm 0.38	3.21 \pm 1.18	5.01 \pm 1.18	1.68(1.27-2.44)
对照组($n=80$)	80.27 \pm 5.22	1.08 \pm 0.24	2.68 \pm 0.89	5.36 \pm 0.74	1.54(1.17-2.13)
$t/z/\chi^2$ 值	-0.28	1.72	-3.20	2.23	-2.11
P 值	0.782	0.088	0.002	0.027	0.035

组别	hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	Hcy/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	IDE 活性/[pmol/(s·mg), $\bar{x} \pm s$]	HOMA-IR/($\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
病例组($n=80$)	10.16 \pm 4.15	12.77 \pm 5.00	677.05 \pm 16.37	1.68 \pm 0.24	8.51 \pm 6.14
对照组($n=80$)	7.83 \pm 1.22	9.33 \pm 2.23	684.1 \pm 19.06	1.26 \pm 0.14	-
$t/z/\chi^2$ 值	-4.81	-5.61	2.51	-13.33	-
P 值	0.000	0.000	0.013	0.000	-

表 2 两组患者 RBANS 量表评分比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	即时记忆	视觉广度	言语功能	注意力	延迟记忆	总分
病例组	83.22 ± 14.75	79.83 ± 11.87	94.97 ± 10.50	96.46 ± 13.54	91.03 ± 10.56	87.45 ± 7.71
对照组	94.08 ± 13.29	83.16 ± 11.74	103.73 ± 9.04	119.05 ± 10.69	96.10 ± 7.12	95.15 ± 5.13
t 值	4.89	1.78	0.35	0.22	3.55	7.43
P 值	0.000	0.077	0.000	0.048	0.001	0.000

表 3 2 型糖尿病患者高、低 IDE 活性组 RBANS 量表评分比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	即时记忆	视觉广度	言语功能	注意力	延迟记忆	总分
高 IDE 活性组	88.050 ± 14.702	84.100 ± 11.484	98.675 ± 8.413	101.625 ± 12.437	95.025 ± 8.922	91.700 ± 7.390
低 IDE 活性组	78.400 ± 13.308	75.575 ± 10.800	91.275 ± 11.160	91.300 ± 12.744	87.050 ± 10.667	83.200 ± 5.383
t 值	3.08	3.42	3.35	0.92	0.23	0.03
P 值	0.003	0.001	0.001	0.000	0.001	0.000

视觉广度、言语功能、注意力、延迟功能、总分呈正相关($P<0.01$);此外,hs-CRP、TG 与即时记忆呈负相关($P<0.05$);年龄与注意力呈负相关($P<0.05$);教育与延迟记忆呈正相关($P<0.05$)。见表 5。

表 4 2 型糖尿病患者 IDE 活性与一般资料的相关性

因素	回归系数		t 值	P 值
	B	SE		
常数项	715.057	12.236	58.44	0.000
HOMA-IR	-22.558	7.190	-3.14	0.002

表 5 2 型糖尿病患者 RBANS 量表评分与一般资料的相关性

组别	因素	回归系数		t 值	P 值
		B	SE		
即时记忆	常数项	-125.927	61.934	-2.03	0.046
	IDE 活性	0.325	0.091	3.57	0.001
	CRP	-0.785	0.358	-2.19	0.031
	TG	-1.431	0.675	-2.12	0.037
视觉广度	常数项	-106.384	51.471	-2.07	0.042
	IDE 活性	0.275	0.076	3.62	0.001
言语功能	常数项	-121.757	41.837	-2.91	0.004
	IDE 活性	0.320	0.062	5.18	0.001
注意力	常数项	-115.874	57.682	-2.01	0.048
	IDE 活性	0.339	0.083	4.10	0.001
	年龄	-0.314	0.138	-2.27	0.026
延迟记忆	常数项	-145.849	42.156	-3.46	0.001
	IDE 活性	0.332	0.061	5.42	0.001
	教育	1.002	0.388	2.58	0.012
总分	常数项	-90.548	29.996	-3.02	0.003
	IDE 活性	0.263	0.044	5.94	0.001

3 讨论

2 型糖尿病患者的发病率不断升高,预计该趋势将继续上升^[6]。全国流行病学调查显示,我国糖尿病患病率已达 9.7%,糖尿病前期患病率已高达 15.5%^[7]。越来越多的临床研究发现,糖尿病患者会出现认知功能障碍^[8],使其注意力、执行功能、精神运动速度等方面下降^[9]。有研究报道,随着糖尿病病程的进展,轻度认知功能障碍会发展为痴呆^[10]。本研究结果显示,T2DM 患者 RBANS 量表即时记忆、言语功能、注意力、延迟记忆评分及总分降低,表明认知功能下降,与当前研究结果一致。

胰岛素降解酶是一种金属蛋白酶,在肝、脑、肌肉等组织中产生,位于细胞浆及过氧化物酶体中,在淋巴细胞、小胶质细胞的培养液以及某些细胞表面也能检测到^[11]。IDE 的主要功能是高度特异性地降解胰岛素,生成短肽和氨基酸,此外,其在脑中还可以减少 β 淀粉样蛋白产生。

研究表明,T2DM 患者 IDE 活性水平下降^[12],本研究表明,T2DM 患者血清 IDE 活性显著降低,并且 IDE 活性水平与 IR 呈负相关,目前 Ho 等^[13]研究发现,高脂饮食导致的胰岛素抵抗与胰岛素降解酶的减少(活性水平降低)有关,但确切机制尚未阐明,可能与 T2DM 患者 IDE 基因突变有关,研究证实高胰岛素血症、高血糖、胰岛素抵抗等 2 型糖尿病表型可因 IDE 基因突变造成,机制为 IDE 功能改变,胰岛素的生物学作用及降解产生异常^[14]。

胰岛素降解酶广泛存在,用 Northern blot 方法检测大鼠组织中 rIDE mRNA 水平发现,大脑、舌、及睾丸中 IDE mRNA 含量最高。有研究表明,阿尔茨海默病

患者脑脊液或血清 IDE 活性水平下降^[15], 并且 IDE 对 AD 模型具有神经保护作用^[16], 其机制为 IDE 拥有裂解 β 淀粉样蛋白和影响大脑中 β 淀粉样蛋白水平的功能, 从而降低 A β 的毒性作用^[17]。血清 IDE 水平降低与认知功能下降相关, 在外源性补充 IDE 后, 认知功能得到改善^[16]。上述研究可以得出, IDE 对认知具有保护作用。本研究结果显示, 血清 IDE 活性降低与 T2DM 患者认知功能下降相关。此外还发现年龄、CRP、TG 与认知功能损伤相关, 与目前患者的衰老^[18]、炎症反应^[19]、血脂异常^[20]参与 T2DM 认知功能损伤的结论一致。

总之, T2DM 患者伴有认知功能下降、血清 IDE 活性降低, 并且其 IDE 活性降低与认知功能下降相关。因此, 对于存在 T2DM 认知功能障碍的患者, 通过外源性补充适量的 IDE, 有可能改善该类患者的认知功能, 为临床治疗 T2DM 认知功能障碍提供一条新思路。

参 考 文 献:

- [1] Zhao LL, Chao WF, Wei BW, et al. Prevalence of chronic complications of type diabetes mellitus in outpatients—a cross-sectional hospital based survey in urban China[J]. Health Qual Life Outcomes, 2010, 8(1): 62-65.
- [2] Butterfield DA, Di DF, Barone E, et al. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease a key role for oxidative stress in brain[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9): 1693-1706.
- [3] Abdul HSO, Kang D, Mc BM, et al. Deletion of insulin-degrading enzyme elicits antipodal, age-dependent effects on glucose and insulin tolerance[J]. PLoS One, 2011, 6(4): 156-159.
- [4] Wang S, He F, Wang Y. Association between polymorphisms of the insulin-degrading enzyme gene and late-onset Alzheimer disease[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2015, 28(2): 94-98.
- [5] Mcfall GP, Wiebe SA, Vergote D, et al. IDE (rs6583817) polymorphism and type 2 diabetes differentially modify executive function in older adults[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(9): 2208-2216.
- [6] Yan LW, Yan PD, Wen Z, et al. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(11): 1185-1200.
- [7] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [8] Messier C, Awad SN, Gagnon M, et al. Glucose regulation is associated with cognitive performance in young nondiabetic adults[J]. Behav Brain Res, 2011, 222(1): 81-88.
- [9] Szeman B, Nagy G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
- [10] Velayudhan L, Poppe M, Archer N, et al. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment[J]. Br J Psychiatry, 2010, 196(1): 36-40.
- [11] Safav A, Miller BC, Cottam L, et al. Identification of γ -endorphin-generating enzyme as insulin-degrading enzyme [J]. Biochemistry, 2010, 35(4): 14318-14325.
- [12] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 4162-4167.
- [13] Ho L, Qin W, Pompl PN, et al. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic amouse model of Alzheimer's disease[J]. FASEB J, 2004, 18(23): 902-904.
- [14] 徐颖, 石建华, 项平. 胰岛素降解酶基因与 2 型糖尿病的关系研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 4(3): 426-429.
- [15] Leaal MC, Surace EI, Holgaado MP, et al. Notch signaling proteins HES-1 and Hey-1 bind to insulin degrading enzyme (IDE) proximal promoter and repress its transcription and activity: implications for cellular A β metabolism[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(2): 227-235.
- [16] 陈敏, 单培彦, 刘爱芬, 等. 阿尔茨海默病患者血糖、胰岛素及胰岛素降解酶水平的研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 3(4): 75-78.
- [17] Leal MC, Magnani N, Villordo S, et al. Transcriptional regulation of insulin-degrading enzyme modulates mitochondrial amyloid β (A β) peptide catabolism and functionality[J]. Biol Chem, 2013, 288(24): 12920-12931.
- [18] Atkins JL, Whincup PH, Morriss RW, et al. Low muscle mass in older men: the role of lifestyle, diet and cardiovascular risk factors[J]. J Nutr Health Aging, 2014, 18(1): 26-33.
- [19] Boraska V, Rayner NW, Groves CJ, et al. Large-scale association analysis of TNF/LTA gene region polymorphisms in type 2 diabetes[J]. BMC Med Genet, 2010, 11(25): 69-85.
- [20] Debette S, Seshadri S. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline[J]. Neurology, 2011, 77(5): 461-468.

(申海菊 编辑)