

2型糖尿病患者伴轻度认知障碍非药物干预方法研究进展

穆珍珍¹, 孙咪咪², 温 莲¹, 房凤凤¹, 边红艳^{1*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月18日; 录用日期: 2022年11月12日; 发布日期: 2022年11月22日

摘 要

糖尿病是我国常见病。在糖尿病的治疗上, 除药物干预外, 非药物干预对2型糖尿病伴轻度认知障碍病人的影响日益突出。对T2DM伴MCI病人的非药物干预研究现状及进展进行文献回顾和梳理, 分析病人可行的运动干预、饮食干预、认知干预方式, 明确下一步研究需指出各干预方式及联合干预的具体实施方法与效果。

关键词

2型糖尿病, 轻度认知障碍, 非药物干预, 生活方式, 认知干预

Research Progress of Non-Drug Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Mild Cognitive Impairment

Zhenzhen Mu¹, Mimi Sun², Lian Wen¹, Fengfeng Fang¹, Hongyan Bian^{1*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 18th, 2022; accepted: Nov. 12th, 2022; published: Nov. 22nd, 2022

Abstract

Diabetes is a common disease in our country. In the treatment of diabetes, in addition to drug

*通讯作者。

文章引用: 穆珍珍, 孙咪咪, 温莲, 房凤凤, 边红艳. 2型糖尿病患者伴轻度认知障碍非药物干预方法研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10472-10479. DOI: 10.12677/acm.2022.12111509

intervention, non-drug intervention on type 2 diabetes patients with mild cognitive impairment has become increasingly prominent. To review and sort out the current status and progress of non-drug intervention research on T2DM patients with MCI, analyze the feasible exercise interventions, diet interventions and cognitive interventions for patients, and make clear that the specific implementation methods and effects of each intervention method and combined intervention should be pointed out in the next research.

Keywords

Type 2 Diabetes, Mild Cognitive Impairment, Non-Drug Intervention, Life Style, Cognitive Intervention

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种慢性代谢性疾病,表现为胰岛素作用和分泌功能障碍,主要可分为两种亚型:1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)和2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM),后一种约占所有糖尿病病例的90%。根据国际糖尿病联合会(The International Diabetes Federation, IDF)的数据显示,全世界有超过5亿人受到DM的影响,预计全球DM患病率将从2021年的10.5%(5.366亿人)上升增加到2045年的12.2%(7.832亿人)。我国是DM患者最多的国家,预计到2021年将超过1.4亿,到2045年将超过1.74亿[1]。DM的主要特征是长期血糖控制不佳,从而导致广泛的并发症,包括心脑血管病、肾病、视网膜病变、糖尿病足(DF)、感染和周围神经病变等。除此之外,近年来,越来越多研究发现糖尿病与轻度认知障碍甚至痴呆有关[2]。由于我国T2DM病人基数较大,T2DM伴轻度认知功能障碍病人较多,T2DM伴轻度认知功能障碍病人的干预已成为不可忽视的问题。除药物控制外,非药物干预对T2DM伴轻度认知障碍病人的影响日益突出。认知功能障碍是糖尿病到痴呆的中间过渡过程,此过程存在可逆性[3]。因此,寻找T2DM并发轻度认知功能障碍的非药物干预措施,预防轻度认知功能障碍的发生发展已刻不容缓。

本研究旨在对T2DM伴轻度认知功能障碍的非药物干预研究现状及进展进行文献回顾和梳理,分析T2DM伴轻度认知功能障碍病人非药物干预的可行策略,为今后进一步开展系统、综合的干预研究和实践提供参考。

2. T2DM与MCI的关系

认知是人类活动的一种,是指个体认知和理解事物的心理过程。包括从简单对自己和环境的确定、感知、注意、学习和记忆、思维和语言等。认知功能由多个认知域组成,包括记忆、计算、时间和空间定向能力、结构能力、执行能力(计划、起始、顺序、运行、反馈、决策和判断等)、语言理解和表达及应用等方面。认知功能障碍(cognitive impairments, CI)泛指有各种原因导致的各种程度的认知功能损害,从轻度认知损害到痴呆。轻度认知功能损害(mild cognitive impairments, MCI)及其分型,是指有记忆障碍和(或)轻度的其他认知功能障碍,但个体的社会职业或日常生活功能未受到影响,亦不能由已知的医学或神经精神疾病解释,是介于正常老化与轻度痴呆之间的一种临床状态[4]。

研究发现 MCI 在 T2DM 患者中的患病率估计为 45%，在所有成年人中为 21.8%~67.5%。T2DM 患者 MCI 的发生率在全球范围内较高，特别是在中国[5]。除此之外，近年来，越来越多研究发现[6] [7]。DM 与轻度认知障碍(MCI)甚至痴呆有关。研究显示，与未患 DM 的正常人相比，DM 患者发生轻度认知功能障碍的风险增加了 1.5 至 2.5 倍[8] [9] [10]。同时，T2DM 胰岛素抵抗是导致 MCI 和痴呆的独立危险因素[11]。一项系统综述[12]表明 T2DM 发生 MCI 危险因素众多，如高血糖、低血糖、血糖波动、病程、胰岛素抵抗、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)抵抗、Tau 磷酸化、DM 并发症、基因改变、炎症反应、年龄、脑血流量、生活习惯、心理等。T2DM 导致 MCI 的主要机制是胰岛素抵抗、血管功能损害、炎症反应、高血糖等。此外，T2DM 还与较低的大脑皮质厚度有关，而大脑皮质厚度与认知功能有关，T2DM 与间接与认知功能损害有关[13]。迄今为止，大样本(2400 名)的尸检研究证实，DM 与脑梗死，特别是腔隙性脑梗死相关；与单独梗死相比，DM 合并脑梗死与简易智力状态检查量表评分较低有关；T2DM 与非 T2DM 相比，T2DM 患者的死亡年龄相对较小[14]。流行病学、尸检、临床试验和影像学为 T2DM 诱发 MCI 的机制提供了研究基础。因此，可以认为 T2DM 对患者的认知功能产生了一定程度的影响。

3. 非药物干预研究现状及进展

3.1. 运动干预

多项研究发现多种运动方式均能改善 T2DM-MCI 患者认知功能。例如，Edgardo 等[15]认为 4 个月步行训练可以改善 T2DM 老年女性患者的认知功能。Espeland 等[16]对 70~89 岁的老年人进行了持续 26 周的运动干预(步行训练、阻力训练和柔韧性训练)，发现多种运动干预方式均能改善了老年人的认知功能。韦忠培等[17]也赞同上述观点，通过将 T2DM-MCI 老年患者随机分组，对照组给与常规糖尿病干预(饮食干预、药物治疗、健康教育)，观察组给与常规糖尿病干预加有氧运动干预，发现观察组空腹血糖低于对照组，观察组自身对比发现干预后认知测试评分高于干预前，尤其在视觉网与执行功能、注意力、语言、延迟记忆方面。因此，运动干预对于改善 T2DM-MCI 患者认知功能有临床价值。Marinda [18]等对老年人痴呆症分别进行 6 个月的日常活动、运动训练、日常活动联合运动训练，结果发现日常生活活动锻炼联合运动训练干预对认知功能和情绪的改善效果最好，尤其是在执行能力方面。多种运动方式干预[19]认为有氧运动联合抗阻运动对健康老年人的认知益处更多。然而，有氧运动[20]以及有氧运动联合其他运动，均有助于 T2DM 患者改善认知功能。有氧运动和抗阻运动都可以改善病人认知功能，只是分子机制不同[21]。此外，Hewston 等[22]发现更长时间的运动可能会为老年人带来更大的认知益处。适当运动对老年 T2DM 患者外周血清脑源性神经营养因子产生积极影响，同时减少外周血清甲基乙二醛浓度，对改善认知障碍起重要作用[23]。因此，T2DM 患者进行早期运动干预有重要意义。

然而，目前 T2DM 伴 MCI 病人的运动干预的机制复杂且不明确，探索最佳运动类型、强度、持续时间和频率对 T2DM 伴 MCI 病人刻不容缓；此外，关于运动干预对 T2DM 伴 MCI 病人认知功能认知域影响的研究较少，有待进一步探索。

3.2. 饮食干预

3.2.1. 饮食方式

流行病学数据表明，遵循健康、均衡的饮食和生活方式已被证实可降低心血管风险，也有助于预防或延缓认知障碍的发生发展。日本从日本传统饮食向西方饮食的过渡期间，痴呆率从 1985 年的 1% 上升到 2008 年的 7% [24]。目前，多项研究发现各种矿物质、微量营养素和维生素对认知功能有改善作用，如抗氧化和抗炎[25]。目前，地中海饮食(MedDiet)受到国外大量研究者的广泛关注。MedDiet 主要以植物为基础，其特点是每天大量食用蔬菜，豆类，全麦面包和其他谷物，坚果和种子，餐后食用适量水果，特

级初榨橄榄油(EVOO)作为脂肪的主要来源,食用少量至中等量乳制品、鱼类、家禽和鸡蛋的,食用少量红肉,以及适量饮酒,通常随餐服用[26]。多项研究[27][28]表明,MedDiet与降低痴呆风险有关,MedDiet依从性好的研究对象发生MCI或痴呆的风险降低了33%[29]。但仍然需要进一步在不同人群和种族中进行探索。MedDiet已被证明具有多种健康益处,与低脂饮食、低碳水饮食相比,只有MedDiet可以显著改善肥胖DM患者空腹血糖水平,降低了32.8 mg/dl[30]。同时,观察和干预研究的证据表明,MedDiet有益于预防多种慢性疾病,包括心血管结果,癌症和神经退行性疾病[31]。值得注意的是,坚持MedDiet与大脑皮质厚度有关,皮质厚度与认知障碍的风险有关[32]。Elena等[33]的研究表明,MedDiet与低脂饮食相比,MedDiet对认知功能的改善更明显。然而,神经退行性延迟的地中海-得舒饮食干预疗法(MIND)与地中海饮食相比,MIND与认知障碍患者12年的发病率下降有关[34]。

MedDiet、心智饮食、得舒饮食等饮食方式更多关注于认知障碍病人;这些饮食方式是“西化”的,也是可取的,但需要考虑到我国经济、文化、人群的差异性。同时,也需要更多学者探索不同饮食方式对T2DM伴MCI病人的效果。

3.2.2. 食物和天然提取物

多项研究表明,核桃对认知功能有益处。鉴于素食和长链n-3(ω -3)脂肪酸对健康有益,人们对 α -亚麻酸(ALA)非常感兴趣了解,其是一种植物衍生的n-3脂肪酸,对心脏代谢疾病和认知功能有改善作用。越来越多的证据表明ALA主要来源于核桃和亚麻籽[35]。淀粉样蛋白 β 蛋白(A β)是痴呆患者大脑中淀粉样蛋白斑块的主要成分。A β 增加了神经元中自由基的产生,从而导致氧化损伤和细胞死亡[36]。主要机制是核桃抑制A β 纤维化、溶解A β 原纤维,核桃提取物可以防止A β 诱导的氧化损伤和相关的细胞死亡。在1113种食物中,核桃的抗氧化剂含量检测排名第二[37]。动物实验和临床试验均表明,在饮食中补充核桃可以改善认知,降低MCI和痴呆的风险和进展。同时,有较多研究聚焦了维生素和叶酸。Moore K等[38]认为叶酸和B族维生素(维生素B12,维生素B6和核黄素)可以减缓认知能力下降。动物实验发现,B族维生素可以调节大鼠下丘脑TK活性,以降低肥胖大鼠认知缺陷的严重程度[39]。崔梅芳[40]等对T2DM伴MCI的老年患者在药物干预的基础上联合叶酸及维生素B12治疗,结果发现1年后患者认知功能得到改善。动物实验和临床干预均证明维生素和叶酸对认知功能有改善作用。此外,动物实验和临床研究还发现长链n-3聚氨基酯(EPA)[41]、荔枝核提取物[42]、人参皂苷Rb1[43]、番茄红素复合维生素E[44]、牛磺酸[45]、银杏叶提取物[46]、海风藤提取物[47]等天然提取物可以明显改善T2DM引起的认知功能障碍。天然提取物的最适合剂量、使用方法、使用时间还未明确。

目前,部分天然提取物已被证实可以明显改善T2DM鼠认知功能障碍,但动物实验不能直接应用到病人身上,还需要研究者进一步探索。部分用到病人身上的食物以及饮食方式,有待进一步探索。

3.3. 认知干预

美国神经病学学会(AAN)关于MCI的指南推荐临床实施认知训练[48]。多项研究表明认知训练可以改善T2DM病人的认知功能。例如,一项Meta分析表明,虚拟现实(VR)训练对于MCI患者和痴呆都是一种有效的治疗方法,VR训练可以改善MCI患者的认知、注意力、记忆、结构和运动表现[49]。然而,另一项Meta分析发现,VR认知训练对延迟记忆、即时记忆、注意力没有影响,VR认知训练可以短期改善MCI患者的认知功能和执行功能[50]。同时,多项研究发现[51][52],计算机化认知训练后12周对认知功能可能略有益处,然而目前确定计算机化认知训练是否改善认知障碍患者的认知功能尚不明确,还需要长时间的大样本随访。吴迪等[53]对老年T2DM伴MCI病人进行计算机远程认知训练也有相同发现。此外,温秀芳等[54]采用游戏式模拟体验认知干预,对实验组进行血糖跳棋游戏、图片认读游戏、词

组联想记忆、方向游戏、扑克游戏,发现游戏式模拟体验认知干预可以改善首诊 T2DM 伴 MCI 病人的认知功能和血糖水平。怀旧疗法[55]和认知重塑教育模式[56]对 T2DM 伴 MCI 病人的应用,也带来了认知益处。认知干预形式多样,但需要结合病人的个体差异性探索合适的认知干预形式,同时也需要比较不同认知干预方式的效果。

3.4. 联合干预

联合训练可以改善 MCI 患者的认知功能,可能有效降低 MCI 进展为痴呆的速率[57] [58] [59]。将体育锻炼与认知训练相结合是预防痴呆的指南中流行的干预措施。Gavelin HM 等[60]比较同时联合干预、顺序联合干预和单独干预三种类型的干预方式对老年人认知改善的功效,纳入随机对照试验将认知和体能训练相结合的 Meta 分析,在认知健康的老年人和 MCI 中,联合干预相对于单独干预效果较好,尤其是在整体认知和身体功能。同步训练是最有效的认知方法,其次是顺序组合和单独认知训练,并且认知训练效果优于体育锻炼。研究表明,同时和顺序联合干预措施对于促进老年人的认知和身体健康都是有效的,因此应该优先实施单独干预。Li B [61]对 MCI 患者进行为期 12 周的太极拳联合认知训练发现,与短时间训练相比,长时间的训练可以进一步延缓认知和记忆力的下降,训练主要改善患者言语记忆、命名和执行功能方面。汪佳[62]对老年 T2DM 合并认知功能障碍采用穴位按摩联合认知训练,联合训练有利于降低老年 T2DM 合并认知功能障碍患者的血糖,延缓认知障碍的进程。

以往研究多关注单独的干预方式,关于联合干预的研究较少。但临床护理工作中面对 T2DM 伴 MCI 病人,往往需要综合的联合干预措施。综合的联合干预效果还需要大量研究,总结并形成标准化的联合干预方案,从而更好的指导临床护理实践。同时,还需要多学科、多专业整合联合干预方案。

4. 小结

目前 T2DM 的病因及发病机制尚未完全阐明,并且对 T2DM 伴 MCI 病人缺乏针对病因的治疗。应该对 T2DM 伴 MCI 病人进行早期干预,根据病人情况和病情变化,及时调整治疗、干预方案。研究通过分析运动干预、饮食干预、认知干预对 T2DM 伴 MCI 病人的治疗效果,本研究发现单独的干预对认知功能有益处,但联合干预效果尚不清楚。需要进一步的研究,未来的研究应扩大干预方式,提高研究质量,以降低我国认知障碍的发病率。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E.J. and Magliano, D.J. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Carracher, A.M., Marathe, P.H. and Close, K.L. (2018) International Diabetes Federation 2017. *Journal of Diabetes*, **10**, 353-356. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12644>
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 T2DM 防治指南(2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [4] 李焰生. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(7): 485-487.
- [5] You, Y., Liu, Z., Chen, Y., Xu, Y., Qin, J., Guo, S., Huang, J. and Tao, J. (2021) The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Diabetologica*, **58**, 671-685. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01648-9>
- [6] Biessels, G.J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. and Scheltens, P. (2006) Risk of Dementia in Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *The Lancet Neurology*, **5**, 64-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
- [7] Koekkoek, P.S., Kappelle, L.J., van den Berg, E., Rutten, G.E. and Biessels, G.J. (2015) Cognitive Function in Patients with Diabetes Mellitus: Guidance for Daily Care. *The Lancet Neurology*, **14**, 329-340.

- [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
- [8] Winkler, A., Dlugaj, M., Weimar, C., *et al.* (2014) Association of Diabetes Mellitus and Mild Cognitive Impairment in Middle-Aged Men and Women. *Journal of Alzheimer's Disease*, **42**, 1269-1277. <https://doi.org/10.3233/JAD-140696>
- [9] Profenno, L.A., Porsteinsson, A.P. and Faraone, S.V. (2010) Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*, **67**, 505-512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
- [10] Cheng, P.Y., Sy, H.N., Wu, S.L., *et al.* (2012) Newly Diagnosed Type 2 Diabetes and Risk of Dementia: A Population-Based 7-Year Follow-Up Study in Taiwan. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **26**, 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.003>
- [11] 张峥, 张兆辉. 阿尔茨海默病与 2 型糖尿病的相关性研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 112-117.
- [12] Yuan, X.Y. and Wang, X.G. (2017) Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus and Related Risk Factors: A Review. *Reviews in the Neurosciences*, **28**, 715-723. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0016>
- [13] Moran, C., Beare, R., Wang, W., Callisaya, M. and Srikanth, V. (2019) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 Diabetes Mellitus, Brain Atrophy, and Cognitive Decline. *Neurology*, **92**, e823-e830. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006955>
- [14] Abner, E.L., Nelson, P.T., Kryscio, R.J., Schmitt, F.A., Fardo, D.W., Woltjer, R.L., Cairns, N.J., Yu, L., Dodge, H.H., Xiong, C., Masaki, K., Tyas, S.L., Bennett, D.A., Schneider, J.A. and Arvanitakis, Z. (2016) Diabetes Is Associated with Cerebrovascular but Not Alzheimer's Disease Neuropathology. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 882-889. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.006>
- [15] Molina-Sotomayor, E., Gómez-Campos, R., Ulloa-Tapia, E., *et al.* (2021) Effects of Physical Exercise on Aerobic Fitness and Cognition in Older Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Médica de Chile*, **149**, 37-44. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872021000100037>
- [16] Espeland, M.A., Lipska, K., Miller, M.E., *et al.* (2017) Effects of Physical Activity Intervention on Physical and Cognitive Function in Sedentary Adults with and without Diabetes. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **72**, 861-866.
- [17] 韦忠培, 华丽, 张慧, 等. 有氧运动对老年糖尿病合并轻度认知功能障碍的干预作用[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(5): 510-512.
- [18] Henskens, M., *et al.* (2018) Effects of Physical Activity in Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **46**, 60-80. <https://doi.org/10.1159/000491818>
- [19] Cai, Y.H., Wang, Z., Feng, L.Y. and Ni, G.X. (2022) Effect of Exercise on the Cognitive Function of Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, **16**, Article ID: 876935. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.876935>
- [20] Wang, R., Yan, W., Du, M., *et al.* (2021) The Effect of Physical Activity Interventions on Cognition Function in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3443. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3443>
- [21] Tsai, C.L., Pai, M.C., Ukropec, J., *et al.* (2019) Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Current Alzheimer Research*, **16**, 316-332. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190228125429>
- [22] Hewston, P., Kennedy, C.C., Borhan, S., *et al.* (2021) Effects of Dance on Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Age and Ageing*, **50**, 1084-1092. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa270>
- [23] 罗晖, 孙波, 任建功. 运动行为对老年 2 型糖尿病患者脑源性神经营养因子、甲基乙二醛及认知功能影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8): 593-596.
- [24] Grant, W.B. (2016) Using Multicountry Ecological and Observational Studies to Determine Dietary Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, **35**, 476-489. <https://doi.org/10.1080/07315724.2016.1161566>
- [25] Meydani, M. (2001) Antioxidants and Cognitive Function. *Nutrition Reviews*, **59**, S75-S82. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2001.tb05505.x>
- [26] Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J. and Murphy, K. (2015) Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*, **7**, 9139-9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- [27] Dominguez, L.J., Veronese, N., Vernuccio, L., Catanese, G., Inzerillo, F., Salemi, G. and Barbagallo, M. (2021) Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*, **13**, Article 4080. <https://doi.org/10.3390/nu13114080>
- [28] Scarmeas, N., Anastasiou, C.A. and Yannakouli, M. (2018) Nutrition and Prevention of Cognitive Impairment. *The Lancet Neurology*, **17**, 1006-1015. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30338-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30338-7)

- [29] Singh, B., Parsaik, A.K., Mielke, M.M., Erwin, P.J., Knopman, D.S., Petersen, R.C. and Roberts, R.O. (2014) Association of Mediterranean Diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, **39**, 271-282. <https://doi.org/10.3233/JAD-130830>
- [30] Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D.R., Witkow, S., Greenberg, I., Golan, R., Fraser, D., Bolotin, A., et al. (2008) Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 229-241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
- [31] Guasch-Ferré, M. and Willett, W.C. (2021) The Mediterranean Diet and Health: A Comprehensive Overview. *Journal of Internal Medicine*, **290**, 549-566. <https://doi.org/10.1111/joim.13333>
- [32] Staubo, S.C., Mielke, M.M., Petersen, R.C., et al. (2017) Mediterranean Diet, Micronutrients and Macronutrients, and MRI Measures of Cortical Thickness. *Alzheimer's & Dementia*, **13**, 168-177. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2359>
- [33] Martínez-Lapiscina, E.H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., et al. (2013) Mediterranean Diet Improves Cognition: The PREDIMED-NAVARRA Randomised Trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **84**, 1318-1325. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>
- [34] Hosking, D.E., Eramudugolla, R., Cherbuin, N. and Anstey, K.J. (2019) MIND not Mediterranean Diet Related to 12-Year Incidence of Cognitive Impairment in an Australian Longitudinal Cohort Study. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.011>
- [35] Sala-Vila, A., Fleming, J., Kris-Etherton, P. and Ros, E. (2022) Impact of α -Linolenic Acid, the Vegetable ω -3 Fatty Acid, on Cardiovascular Disease and Cognition. *Advances in Nutrition*, **13**, 1584-1602. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac016>
- [36] Chauhan, A. and Chauhan, V. (2020) Beneficial Effects of Walnuts on Cognition and Brain Health. *Nutrients*, **12**, Article 550. <https://doi.org/10.3390/nu12020550>
- [37] Halvorsen, B.L., Carlsen, M.H., Phillips, K.M., Bøhn, S.K., Holte, K., Jacobs Jr., D.R. and Blomhoff, R. (2006) Content of Redox-Active Compounds (ie, Antioxidants) in Foods Consumed in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **84**, 95-135. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.95>
- [38] Moore, K., Hughes, C.F., Ward, M., Hoey, L. McNulty, H. (2018) Diet, Nutrition and the Ageing Brain: Current Evidence and New Directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, **77**, 152-163. <https://doi.org/10.1017/S0029665117004177>
- [39] Zheng, Y., Chen, Z.Y., Ma, W.J., Wang, Q.Z., Liang, H. and Ma, A.G. (2021) B Vitamins Supplementation Can Improve Cognitive Functions and May Relate to the Enhancement of Transketolase Activity in a Rat Model of Cognitive Impairment Associated with High-Fat Diets. *Current Medical Science*, **41**, 847-856. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2456-5>
- [40] 崔梅芳, 彭娟娥. 尼莫地平联合叶酸及维生素 B12 对老年 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者的干预研究[J]. 医学信息, 2017, 30(16): 101-102.
- [41] Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., et al. (2014) Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2014**, 313570-313570. <https://doi.org/10.1155/2014/313570>
- [42] 曾媛, 包春容, 唐勇, 等. 荔枝核提取物对 2 型糖尿病大鼠认知障碍的改善[J]. 中成药, 2016, 38(3): 672-676.
- [43] Yang, R., Jiang, X., He, X., et al. (2020) Ginsenoside Rb1 Improves Cognitive Impairment Induced by Insulin Resistance through Cdk5/p35-NMDAR-IDE Pathway. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 3905719. <https://doi.org/10.1155/2020/3905719>
- [44] 贺源, 王紫玉, 虞立霞, 等. 番茄红素复合维生素 E 对轻度认知障碍老年人群干预的随机对照研究[J]. 营养学报, 2017, 39(1): 27-30.
- [45] 赵慧文, 许琳, 单姗, 等. 牛磺酸对 1-溴丙烷致大鼠认知功能障碍的保护作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(2): 14-21.
- [46] 刘进, 周杰, 李王文, 等. 不同剂量银杏叶提取物对血管性认知功能障碍大鼠认知功能和神经递质水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 182-186.
- [47] 崔瑶瑶, 李雷, 隋少梅, 等. 海风藤提取物对 A β 1-42 寡聚体诱导阿尔茨海默氏病模型鼠认知功能障碍干预的可能机制[J]. 阿尔茨海默氏病及相关病, 2022, 5(1): 46-52.
- [48] Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G.S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G.S., Sager, M., Stevens, J. and Rae-Grant, A. (2018) Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **90**, 126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

- [49] Papaioannou, T., Voinescu, A., Petrini, K. and Stanton Fraser, D. (2022) Efficacy and Moderators of Virtual Reality for Cognitive Training in People with Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, **88**, 1341-1370. <https://doi.org/10.3233/JAD-210672>
- [50] Zhong, D., Chen, L., Feng, Y., Song, R., Huang, L., Liu, J. and Zhang, L. (2021) Effects of Virtual Reality Cognitive Training in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **36**, 1829-1847. <https://doi.org/10.1002/gps.5603>
- [51] Gates, N.J., Rutjes, A.W., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L.Y., March, E., Martínez, G. and Vernooij, R.W. (2020) Computerised Cognitive Training for 12 or More Weeks for Maintaining Cognitive Function in Cognitively Healthy People in Late Life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD012277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012277.pub3>
- [52] Ge, S., Zhu, Z., Wu, B. and McConnell, E.S. (2018) Technology-Based Cognitive Training: A Systematic Review. *BMC Geriatrics*, **18**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0893-1>
- [53] 吴迪, 黄彦飞, 陈芬, 等. 计算机远程认知训练在老年 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者中的应用效果研究[J]. 中外医学研究, 2018, 16(34): 165-167.
- [54] 温秀芳, 杜雪霞, 刘红平, 等. 游戏式模拟体验认知干预对首诊 2 型糖尿病伴轻度认知功能障碍患者的影响[J]. 临床护理杂志, 2022, 21(2): 57-59.
- [55] 王莹, 李梅, 董微, 等. 怀旧疗法在糖尿病伴轻度认知功能障碍患者中的应用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3): 551-554.
- [56] 吕丽雪, 刘俊卿, 黄丽容, 等. 认知重构教育模式在 2 型糖尿病伴轻度认知功能障碍病人护理干预中的应用[J]. 护理研究: 中旬版, 2016, 30(6): 2151-2153.
- [57] Langa, K.M. and Levine, D.A. (2014) The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment. *JAMA*, **312**, 2551-2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- [58] Okamura, H., Otani, M., Shimoyama, N. and Fujii, T. (2018) Combined Exercise and Cognitive Training System for Dementia Patients: A Randomized Controlled Trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **45**, 318-325. <https://doi.org/10.1159/000490613>
- [59] Ng, T.P., Feng, L., Nyunt, M.S., Feng, L., *et al.* (2016) Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-Up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurology*, **73**, 456-463. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4899>
- [60] Gavelin, H.M., Dong, C., Minkov, R., Bahar-Fuchs, A., Ellis, K.A., Lautenschlager, N.T., Mellow, M.L., Wade, A.T., Smith, A.E., Finke, C., Krohn, S. and Lampit, A. (2021) Combined Physical and Cognitive Training for Older Adults with and without Cognitive Impairment: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ageing Research Reviews*, **66**, Article ID: 101232. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101232>
- [61] Li, B., Tang, H., He, G., Jin, Z., He, Y., Huang, P., He, N. and Chen, S. (2022) Tai Chi Enhances Cognitive Training Effects on Delaying Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1002/alz.12658>
- [62] 汪佳, 李贞贞, 陈园园, 任晓艳, 徐明明. 穴位按摩联合认知训练在老年 2 型糖尿病合并认知功能障碍中的效果观察[J]. 临床护理杂志, 2021, 20(2): 26-29.