



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.013

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.013

· 论著 ·

## 2 型糖尿病患者认知功能与骨代谢水平的相关性研究

郝文庆 李楠 王丽萍

**[摘要]** **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者认知功能与骨代谢水平的相关性。**方法** 选取于 2022 年 1 月~2023 年 1 月在我科住院的 T2DM 患者 102 例。采用简易精神状态量表(MMSE)评估认知功能,根据认知功能测定结果将其分为认知功能正常组(NC 组,48 例)和认知功能障碍组(CI 组,54 例)。分组比较两组患者一般临床资料、实验室检查及骨代谢指标。各指标间的相关性评估采用 Spearman 相关分析。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者认知功能障碍发生的影响因素。**结果** CI 组规律运动患者比例、MMSE 评分、血浆骨钙素(OC)、I 型胶原氨基端延长肽(PINP)、血钙、25-羟维生素 D[25-(OH)D<sub>3</sub>]、L1-4 骨密度均低于 NC 组,服用降糖药物患者比例、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、甲状旁腺激素(PTH)、β-胶原特殊序列(β-CTX)均高于 NC 组( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,CI 组中,MMSE 评分与 T2DM 患者血钙、OC 水平、25-(OH)D<sub>3</sub>、L1-4 骨密度均呈正相关,与 HbA<sub>1c</sub>、PTH 水平均呈负相关( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,β-CTX、PTH、HbA<sub>1c</sub> 水平升高均是认知功能障碍发生的独立危险因素,L1-4 骨密度、PINP、OC、25-(OH)D<sub>3</sub>、血钙水平升高及规律运动、服用降糖药物均是认知功能障碍发生的独立保护因素( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** T2DM 患者认知功能可能与骨代谢水平有关。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 认知功能; 骨代谢; 骨密度

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A

随着 2 型糖尿病(T2DM)患病率的逐渐增加,糖尿病相关的慢性并发症对患者的生活造成了极大困扰。研究显示,T2DM 是引起认知功能障碍的危险因素,如不及时予以有效治疗,则易引发认知功能障碍<sup>[1]</sup>,使患者生存质量明显降低。因此,对糖尿病合并认知功能障碍的患者,应在第一时间予以诊断和治疗。研究发现认知功能与骨代谢异常有关<sup>[2]</sup>,两者之间可能有着某种关联。目前国内外有关骨代谢水平对认知功能影响相关的临床研究较少,为了深入探究两者的潜在联系,本研究拟对 T2DM 人群进行血清骨代谢水平检测,通过组间对照的方式,深入分析骨代谢对 T2DM 患者认知功能的影响。

### 对象与方法

#### 1. 对象:收集 2022 年 1 月~2023 年 1 月于西安市

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-006);西安市科技计划医学研究一般项目(24YXYJ0036)

作者单位:710003 西安,西安交通大学附属西安市中心医院内分泌科  
通讯作者:李楠,E-mail:doctormancy@163.com

中心医院内分泌科住院的 T2DM 患者 102 例,其中男 58 例、女 44 例,年龄 60~74 岁,平均年龄(66.69 ± 3.40)岁。纳入标准:(1)均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)年龄 > 60 岁;(3)具有中学及以上文化水平且能配合检查并完成神经心理学测试。排除标准:(1)有甲状腺相关疾病病史;(2)既往有精神疾病导致的认知功能障碍;(3)近 3 月内有精神药物服用史、酗酒史;(4)既往有严重低血糖或酮症酸中毒性昏迷病史;(5)既往有颅脑外伤或肿瘤及相关手术史、骨折病史;(6)既往或正在服用促进骨形成药物、抑制骨吸收药物、钙剂等影响骨代谢的药物;(7)有严重肾、肺、心功能衰竭病史;(8)听力及沟通障碍等不能配合。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集两组受试者的一般临床资料、实验室检查及骨代谢指标,包括性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟、饮酒、规律运动情况、既往病史、服用降糖药物情况、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2h PG)、餐后 2 h C 肽(2h CP)、餐后 2 h

血胰岛素(2h INS)、血钙、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)、甲状旁腺激素(PTH)、I 型胶原氨基端延长肽(P I NP)、骨钙素(OC)、25-羟维生素 D [25-(OH)D<sub>3</sub>]、β-胶原特殊序列(β-CTX)。采用双能 X 线骨密度仪(DXA)测定腰椎 L1-4 骨密度。根据《2018 中国痴呆与认知障碍诊疗指南》<sup>[4]</sup>,采用简易精神状态检查量表(MMSE)对疑似存在认知功能减退的患者予以认知功能评估,MMSE 评分 < 24 分判定为认知功能障碍,MMSE 评分 ≥ 24 分判定为认知功能正常。按照认知功能评估情况,将所有患者分为认知功能正常组(NC 组,48 例)和认知功能障碍组(CI 组,54 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。各指标间的相关性评估采用 spearman 相关分析。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者认知功能障碍发生的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者一般临床资料、实验室检查指标及骨代谢指标比较:CI 组规律运动患者比例、MMSE 评分、血浆 OC、P I NP、Ca、25-(OH)D<sub>3</sub>、L1-4 骨密度均低于

NC 组,服用降糖药物患者比例、FPG、2h PG、HbA1c、PTH、β-CTX 均高于 NC 组( $P < 0.05$ )。两组患者其余资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. MMSE 评分与 T2DM 患者骨密度、血浆骨代谢指标的相关性:Spearman 相关分析结果显示,CI 组中,MMSE 评分与 T2DM 患者血钙、OC 水平、25-(OH)D<sub>3</sub>、L1-4 骨密度均呈正相关,与 HbA1c、PTH 水平均呈负相关( $P < 0.05$ );与 β-CTX、P I NP 水平无相关性( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 MMSE 评分与 T2DM 患者血浆骨代谢指标、骨密度的 spearman 相关分析结果

指标	r 值	P 值
PTH	-0.258	0.030
血钙	0.249	0.035
OC	0.316	0.020
HbA1c	-0.381	0.002
P I NP	-0.013	0.464
β-CTX	-0.004	0.487
25-(OH)D <sub>3</sub>	0.329	0.008
L1-4 骨密度	0.325	0.008

3. T2DM 患者认知功能障碍发生的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,β-CTX、PTH、HbA1c 水平升高均是认知功能障碍发生的独立危险因素,L1-4 骨密度、P I NP、OC、25-(OH)D<sub>3</sub>、血钙水平升高及规律运动、服用降糖药物均是认知功能障碍发生的独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者一般临床资料、实验室检查指标及骨代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	女性[例,(%)]	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	糖尿病病程(年)	吸烟[例,(%)]	饮酒[例,(%)]	规律运动[例,(%)]
CI 组	54	25(46.30)	67.18 ± 3.15	25.79 ± 3.82	7.07 ± 2.82	21(38.89)	24(44.44)	26(48.15)
NC 组	48	19(39.58)	66.14 ± 3.61	26.12 ± 3.16	6.02 ± 2.80	20(41.67)	25(52.08)	30(62.50)
$\chi^2/t$ 值		0.468	-1.552	0.472	-1.883	0.082	0.594	4.420
P 值		0.494	0.124	0.638	0.063	0.775	0.441	0.035
组别	例数	既往病史[例,(%)]			服用降糖药物	2h PG	2h CP	2h INS
		心脑血管疾病	高血压	高脂血症	[例,(%)]	(mmol/L)	[μg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	[μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]
CI 组	54	14(25.93)	30(55.56)	33(61.11)	49(90.74)	10.71 ± 2.50	3.43(2.46, 5.76)	39.06(18.43, 55.24)
NC 组	48	11(22.92)	21(43.75)	30(62.50)	40(83.33)	9.52 ± 1.90	4.29(2.89, 6.26)	33.26(20.91, 45.05)
$\chi^2/t$ 值		0.124	1.417	0.021	4.530	-2.675	-1.180	-1.100
P 值		0.724	0.234	0.885	0.033	0.009	0.238	0.271
组别	例数	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	MMSE 评分(分)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH[μIU/ml, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	
CI 组	54	8.25 ± 1.67	7.79 ± 1.60	18.05 ± 2.56	4.85 ± 0.57	11.42 ± 1.85	2.22(1.56, 3.19)	
NC 组	48	7.28 ± 1.22	6.97 ± 0.87	26.52 ± 1.36	5.03 ± 0.64	11.58 ± 1.86	2.09(1.50, 2.65)	
$\chi^2/t$ 值		-3.309	-3.239	21.105	1.502	0.435	-1.431	
P 值		0.001	0.002	<0.001	0.136	0.665	0.152	
组别	例数	PTH	血钙	OC	P I NP	β-CTX	25-(OH)D <sub>3</sub>	L1-4 骨密度
		(pg/ml)	(mmol/L)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(g/cm <sup>2</sup> )
CI 组	54	53.88 ± 12.48	2.32 ± 0.07	16.47 ± 4.64	28.77 ± 6.39	0.40 ± 0.12	17.20 ± 4.86	0.826 ± 0.08
NC 组	48	48.54 ± 11.55	2.36 ± 0.06	18.28 ± 3.73	32.45 ± 6.53	0.34 ± 0.09	19.64 ± 6.03	0.866 ± 0.09
$\chi^2/t$ 值		-2.237	2.836	2.153	2.870	-2.734	2.261	2.230
P 值		0.028	0.006	0.034	0.005	0.007	0.026	0.028

表 3 T2DM 患者认知功能障碍发生的多因素 logistic

回归分析结果

指标	$\beta$ 值	S. E.	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
LI-4 骨密度	-0.406	0.198	4.184	0.307	0.101 ~ 0.602	0.041
$\beta$ -CTX	0.422	0.208	4.113	5.141	3.121 ~ 7.257	0.043
PINP	-1.246	0.312	5.124	0.912	0.851 ~ 0.973	0.025
OC	-0.613	0.275	4.962	0.900	0.819 ~ 0.989	0.035
25-(OH)D3	-1.005	0.277	10.110	0.918	0.843 ~ 0.988	<0.001
PTH	1.303	0.285	5.467	1.038	1.022 ~ 1.051	0.022
血钙	-0.215	0.100	4.625	0.102	0.100 ~ 0.203	0.038
HbA1c	0.266	0.113	5.593	1.769	1.254 ~ 2.213	0.020
规律运动	-0.452	0.269	10.817	0.637	0.376 ~ 0.915	<0.001
服用降糖药	-0.757	0.149	4.975	0.468	0.350 ~ 0.634	0.030

## 讨 论

随着中国老龄人口剧增,患病人数也大幅增加。老年人抗病能力差、机能衰退,容易出现糖尿病、认知功能障碍等常见疾病,导致其生存质量显著降低。糖尿病是认知功能受损的危险因素,一项 Meta 分析表明,与非糖尿病人群相比,糖尿病患者发生认知功能障碍的危险性增加 1.2 倍,发生阿尔茨海默病(AD)的危险性增加 1.5 倍<sup>[5]</sup>。多项研究提示,具有内分泌功能的骨骼系统,在很大程度上影响着机体内的糖、脂、能量代谢,并由此影响人的认知功能<sup>[6]</sup>。有学者推测骨密度是早期认知障碍的潜在危险因素<sup>[7]</sup>。糖尿病认知功能障碍的发病率及患病率不断攀升,已经成为影响患者生活质量的主要威胁。

本研究发现,与 NC 组比较,CI 组患者 HbA1c、FPG、2h PG 均升高,MMSE 评分与 HbA1c 呈负相关。已有许多研究证明 T2DM 与认知功能障碍紧密相关,且血糖控制不佳、血糖波动大等因素会加重认知功能障碍。其中,随着 HbA1c 水平的升高,脑血管病变的发生风险增加,从而使认知功能障碍发生率提升<sup>[8]</sup>。

骨骼在人体中起着非常重要的作用,具有一定的内分泌调节功能。 $\beta$ -CTX、血钙、25-(OH)-D3、PTH 等指标可以反映机体骨代谢情况。通过影像学方法如 DXA 可以测定骨骼密度,评估骨质疏松程度。本研究发现,CI 组的 PTH 水平高于 NC 组,25-(OH)D3、血钙水平均低于 NC 组,MMSE 评分与 PTH 水平呈负相关,与血钙、25-(OH)D3 水平呈正相关。血钙、25-(OH)-D3、PTH 共同发挥作用,从而维持人体正常生理功能,均与认知功能有一定相关性。PTH 过高与认知功能障碍有关,有研究认为,高水平的 PTH 可能存在神经毒性,在人类大脑中,存在 PTH 受体,PTH 能穿透血脑屏障,从而影响中枢神经系统,造成认知功能障碍<sup>[9]</sup>,且 PTH 的水平与局部脑血流量减少的程度存在相关性<sup>[10]</sup>。Ca 在神经元中扮演着重要的角色,神经元分

化和迁移、突触传递等均与之相关,因而在记忆形成中起着关键作用。较低的血钙可能与老年人认知功能障碍有一定联系<sup>[11]</sup>,Mattson 等<sup>[12]</sup>认为,血钙很容易通过血脑屏障,从而渗入大脑,导致细胞内出现过量 Ca;这种情况下,人体的神经元细胞大量死亡并形成认知功能损伤。Ca 水平异常可能会加重血脑屏障中老年斑沉积,同时还会加快神经纤维缠结,这可能是 AD 进展的相关病理生理机制。有学者推测,Ca 水平的异常是糖尿病的一个关键靶点,进而负向调节海马功能和行为<sup>[13]</sup>;此外,多项研究表明,Ca 信号改变可进一步导致神经元对凋亡细胞机制的敏感性异常,同时还会以不同的途径调节淀粉样级联<sup>[14-15]</sup>。Ca 离子内流与神经细胞损伤、变性密切相关,使患者认知功能下降;而血钙水平越低,PTH 的水平则越高,破骨程度越来越显著。

维生素 D 是一种具有抗氧化、改善认知功能等作用的类固醇激素。其可通过对脑内  $\beta$  淀粉样蛋白的清除来减少神经元的损害。在糖尿病患者中,低血清 25-(OH)D3 水平往往意味着骨质原料补充缺乏,同时也是认知功能低下的预测因子<sup>[16]</sup>,被认为是认知功能减退的独立危险因素。本研究发现,25-(OH)D3、血钙水平与 MMSE 评分之间表现为明显的正相关性,PTH 水平与 MMSE 评分呈负相关,这提示高水平 PTH 可能会导致认知功能减退。

OC、PINP 及  $\beta$ -CTX 作为骨代谢过程中重要的物质,参与骨形成和骨吸收,维持骨健康。还参与糖脂代谢、能量代谢,影响神经递质合成,从而对认知功能造成影响<sup>[17]</sup>。本研究中 CI 组的血浆 OC、PINP 均低于 NC 组, $\beta$ -CTX 均高于 NC 组,MMSE 评分与 OC 水平呈正相关,与 PINP、 $\beta$ -CTX 水平无相关性。研究发现,在 T2DM 患者中,低水平的血清 OC 与认知表现较差相关<sup>[18]</sup>。Khrimian 等<sup>[19]</sup>发现,注射外源 OC 对老龄小鼠的认知功能有所改善。有研究发现,成骨细胞分泌的 OC 可以穿过血脑屏障,通过与神经元结合,促进单胺类神经递质的合成及分泌,有利于学习和记忆的形成<sup>[20]</sup>。PINP 和  $\beta$ -CTX 分别作为反映骨形成和骨吸收敏感性较高的标志物,在本研究发现血  $\beta$ -CTX 在 CI 组和 NC 组间有差异,PINP 在两组间无差异,MMSE 评分与 PINP、 $\beta$ -CTX 水平无相关性。CI 组血钙水平较 NC 组低,低 Ca 可刺激甲状旁腺,使 PTH 水平提升,进而加快骨吸收;当机体组织中的 Ca 稳态失调,神经细胞坏死,这将导致认知功能降低<sup>[21]</sup>。Zhou 等<sup>[22]</sup>的研究发现,低骨密度人群发生 AD 的风险增加 2 倍,其中  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ ) 沉积是 AD 的病理性特征,也在骨重塑过程中发挥一定作用。Wnt/ $\beta$ -catenin

信号通路参与了多种疾病的发生,该信号通路异常时,会引起骨代谢平衡的破坏,导致骨质疏松的发生,且加剧  $A\beta$  沉积和 Tau 磷酸化程度,最终出现认知功能障碍<sup>[23]</sup>。大量研究表明,体力活动及运动在降低糖尿病患者认知障碍发生风险方面发挥着积极作用。多项研究成果有力地支撑了这一观点:有研究指出,体力活动或运动能够降低糖尿病和认知障碍的发病风险<sup>[24-25]</sup>。一篇涵盖 7 000 多例 T2DM 患者的系统评价显示<sup>[26]</sup>,体力活动水平与认知测试评分呈正相关,T2DM 患者中,活动量低的人群患痴呆或轻度认知功能障碍的风险更高;而经过体力训练,T2DM 合并认知功能障碍患者的认知测试结果得到显著改善。一项 Meta 分析结果也表明,中高强度的体力活动可使认知功能减退风险降低 35% ~ 38%<sup>[27]</sup>。本研究同样发现,认知功能正常的 T2DM 患者规律运动的比例高于认知功能障碍组,这进一步证实了体育锻炼对降低认知障碍发生风险的积极意义。在药物治疗方面,二甲双胍展现出治疗认知障碍和痴呆的潜力。布宜诺斯艾利斯大学的研究人员发现,接受二甲双胍、吡格列酮等糖尿病药物治疗的 T2DM 患者,其认知障碍发生率低于未接受药物治疗的患者<sup>[28]</sup>。此外,有研究者以血糖正常的小鼠为实验对象进行实验和代谢组学分析,结果表明长期使用二甲双胍可改善小鼠的运动和认知功能<sup>[29]</sup>。然而,值得注意的是,当机体缺乏维生素 B 时,二甲双胍的使用未必能改善患者的认知功能<sup>[30]</sup>。

综上所述,T2DM 患者认知功能可能与骨代谢水平密切相关,两者之间相关的作用机制仍需不断验证,研究结果以期改善 T2DM 患者认知功能障碍早期防控提供参考依据。

## 参 考 文 献

- [1] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes systematic overview of prospective observational studies [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (12) : 2460-2469.
- [2] Luckhaus C, Mahabadi B, Grass-Kapanke B, et al. Blood biomarkers of osteoporosis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2009, 116 (7) : 905-911.
- [3] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7) : 539-553.
- [4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三): 痴呆的认知和功能评估 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (15) : 1125-1129.
- [5] Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies [J]. *Intern Med J*, 2012, 42 (5) : 484-491.
- [6] Sui SX, Williams LJ, Holloway-Kew KL, et al. Skeletal Muscle Health and Cognitive Function: A Narrative Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1) : 255.
- [7] Laudisio A, Fontana DO, Rivera C, et al. Bone Mineral Density and Cognitive Decline in Elderly Women: Results from the InCHIANTI Study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98 (5) : 479-488.
- [8] Dreier J, Schernhammer E, Haslacher H, et al. Hemoglobin A1c Serum Level Predicts 5-year Mortality in Patients with Cognitive Impairment [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2023, 22 (2) : 1705-1714.
- [9] Jiang W, Hu CY, Li FL, et al. Elevated Parathyroid Hormone Levels and Cognitive Function: A Systematic Review [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 87 : 103985.
- [10] Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52 (11) : 1863-1869.
- [11] Jiang QW, Cui PJ. Correlation between mild cognitive impairment and bone metabolism level in the elderly [J]. *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2018, 38 (4) : 407-410.
- [12] Mattson MP, Chan SL. Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease [J]. *Cell Calcium*, 2003, 34 (4-5) : 385-397.
- [13] Qi Y, Cheng H, Wang Y, et al. Revealing the Precise Role of Calretinin Neurons in Epilepsy: We Are on the Way [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38 (2) : 209-222.
- [14] Arancio O, Bezprozvanny I, Berger T, et al. Calcium Hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13 (2) : 178-182.
- [15] De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, et al. A beta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (15) : 11590-11601.
- [16] Liao S, Gan L, Qin W, et al. Inhibition of GSK3 and MEK induced cancer stem cell generation via the Wnt and MEK signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40 (4) : 2005-2013.
- [17] 杨倩, 顾明颖. 骨钙素与认知功能障碍关系的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23 (7) : 969-973.
- [18] Fang H, Xu XY, Xu RZ, et al. Decreased serum undercarboxylated osteocalcin is associated with cognitive impairment in male patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32 (1) : 56-60.
- [19] Khirman L, Obri A, Ramos-Brossier M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (10) : 2859-2873.
- [20] Oury F, Khirman L, Denny CA, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions [J]. *Cell*, 2013, 155 (1) : 228-241.
- [21] Davis AA, Fritz JJ, Wess J, et al. Deletion of M1 muscarinic acetylcholine receptors increases amyloid pathology in vitro and in vivo. [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (12) : 4190.
- [22] Zhou R, Zhou H, Rui L, et al. Bone Loss and Osteoporosis are Associated with Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11 (7) : 706-713.
- [23] Tapia-Rojas C, Inestrosa NC. Loss of canonical Wnt signaling is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13 (10) : 1705-1710.
- [24] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (11) : 2065-2079.
- [25] Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, et al. Routine Assessment and Promotion of Physical Activity in Healthcare Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 137 (18) : e495-e522.
- [26] Régo ML, Cabral DA, Costa EC, et al. Physical Exercise for Individuals with Hypertension: It Is Time to Emphasize its Benefits on the Brain and Cognition [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2019, 13 : 1179546819839411.
- [27] Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies [J]. *J Intern Med*, 2011, 269 (1) : 107-117.
- [28] Domínguez RO, Marschoff ER, González SE, et al. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98 (1) : 68-74.
- [29] Li W, Chaudhari K, Shetty R, et al. Metformin Alters Locomotor and Cognitive Function and Brain Metabolism in Normoglycemic Mice [J]. *Aging Dis*, 2019, 10 (5) : 949-963.
- [30] Porter KM, Ward M, Hughes CF, et al. Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated With B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (10) : 4837-4847.

(收稿日期: 2025-01-10)

(本文编辑: 高婷)