

• 论 著 •

老年 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1、Klotho 水平及二者对继发性轻度认知功能障碍的预测价值*

范方松¹, 刘 超², 邢红专¹, 李 戈¹, 杨 婧^{1△}

中国人民解放军联勤保障部队第九二一医院:1. 老年病科;2. 空勤科, 湖南长沙 410005

摘要:目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清摄食抑制因子-1(Nesfatin-1)、Klotho 水平及二者对继发性轻度认知功能障碍(MCI)的预测价值。方法 选取 2023 年 4 月至 2024 年 3 月于该院诊治的 118 例老年 T2DM 患者作为 T2DM 组,并根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)将其分为无 MCI 组($n=71$)和 MCI 组($n=47$);另选取同期该院体检健康者 110 例作为对照组。收集患者临床资料,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Nesfatin-1、Klotho 水平, Spearman 及 Pearson 相关分析 T2DM 患者血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与 MoCA 评分及相关临床指标的相关性,多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 患者继发性 MCI 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Nesfatin-1、Klotho 水平对老年 T2DM 患者继发性 MCI 的预测价值。结果 与对照组比较, T2DM 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平明显降低($P<0.05$), MCI 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平明显低于无 MCI 组($P<0.05$)。与无 MCI 组比较, MCI 组空腹血糖(FPG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、活性氧(ROS)和 C 反应蛋白(CRP)水平明显升高($P<0.05$), 且与血清 Nesfatin-1、Klotho 水平均呈负相关(均 $P<0.05$), 血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与 MoCA 评分呈正相关($P<0.05$)。FPG、ROS 水平升高及 Nesfatin-1、Klotho 水平降低为 T2DM 患者继发性 MCI 的危险因素($P<0.05$)。血清 Nesfatin-1、Klotho 及二者联合预测 T2DM 患者继发性 MCI 的曲线下面积分别为 0.803、0.829、0.932, 二者联合预测优于各指标单独预测($Z_{\text{二者联合-Nesfatin-1}}=3.421, P=0.001, Z_{\text{二者联合-Klotho}}=2.980, P=0.003$)。结论 T2DM 患者血清 Nesfatin-1 和 Klotho 水平均降低, 其与 T2DM 患者继发性 MCI 明显相关, 且二者对 T2DM 患者继发性 MCI 具有较高预测价值。

关键词:老年 2 型糖尿病; 摄食抑制因子-1; Klotho; 轻度认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.009

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2025)05-0553-05

文献标志码:A

Serum Nesfatin-1 and Klotho levels and their predictive value for secondary mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes*

FAN Fangsong¹, LIU Chao², XING Hongzhuan¹, LI Ge¹, YANG Jing^{1△}

1. Department of Geriatrics; 2. Department of Air Service Division, 921st Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Changsha, Hunan 410005, China

Abstract: Objective To investigate serum levels of food intake inhibitory factor-1 (Nesfatin-1) and Klotho and their predictive value for secondary mild cognitive impairment (MCI) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 118 elderly patients with T2DM diagnosed and treated in the hospital from April 2023 to March 2024 were selected as the T2DM group, and they were divided into the non-MCI group ($n=71$) and the MCI group ($n=47$) according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale. In addition, 110 healthy people in the same hospital during the same period were selected as the control group. The clinical data of the patients were collected. Serum Nesfatin-1 and Klotho levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman and Pearson correlation analysis were used to analyze the correlation of serum Nesfatin-1 and Klotho levels with MoCA score and related clinical indicators in elderly patients with T2DM. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for secondary MCI in elderly patients with T2DM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum Nesfatin-1 and Klotho levels for secondary MCI in elderly patients with T2DM. **Results** Compared with control group, the serum levels of Nesfatin-1 and Klotho were significantly

* 基金项目:2020 年湖南省教育厅科学研究项目(20C1152)。

作者简介:范方松,男,主治医师,主要从事老年代谢性疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:66823144@qq.com。

decreased in T2DM group ($P<0.05$). The serum levels of Nesfatin-1 and Klotho in MCI group were significantly lower than those in non-MCI group ($P<0.05$). Compared with the non-MCI group, the levels of fasting plasma glucose (FPG), insulin resistance index (HOMA-IR), reactive oxygen species (ROS) and C-reactive protein (CRP) were significantly increased in the MCI group (all $P<0.05$), and were negatively correlated with serum Nesfatin-1 and Klotho levels (all $P<0.05$). The serum levels of Nesfatin-1 and Klotho were positively correlated with MoCA score ($P<0.05$). Increased levels of FPG and ROS and decreased levels of Nesfatin-1 and Klotho were risk factors for secondary MCI in T2DM patients ($P<0.05$). The area under the curve of serum Nesfatin-1, Klotho and their combination for predicting secondary MCI in T2DM patients was 0.803, 0.829 and 0.932, respectively. The combined prediction of serum nesfatin-1 and Klotho was better than each index alone ($Z_{\text{combined-Nesfatin-1}}=3.421, P=0.001, Z_{\text{combined-Klotho}}=2.980, P=0.003$). **Conclusion** The serum levels of Nesfatin-1 and Klotho are decreased in T2DM patients, which are significantly correlated with secondary MCI in T2DM patients, and both of them have high predictive value for secondary MCI in T2DM patients.

Key words: elderly patients with type 2 diabetes; food intake inhibitory factor-1; Klotho; mild cognitive impairment

近年来,随着经济水平提高,受饮食、超重、缺乏身体活动等因素影响,2 型糖尿病(T2DM)患病人数在世界范围内均有所增加,其中我国由于各地人口寿命延长和老龄化趋势的加快,T2DM 患病率增长尤为明显^[1]。轻度认知功能障碍(MCI)是介于正常认知能力下降和痴呆之间的一种中间状态,其被认为是 T2DM 的重要合并症,且主要发生在老年人中^[2]。研究报道,T2DM 患者发生 MCI 涉及多种不同因素,包括高血糖、胰岛素抵抗、炎症等,但其具体机制目前尚未完全阐明^[3]。摄食抑制因子-1(Nesfatin-1)是一种能量调节肽,在中央和外周组织中广泛表达,其不仅在调节葡萄糖稳态方面发挥关键作用,还与神经精神类疾病存在密切联系^[4]。目前已有证据表明,Nesfatin-1 可通过调节糖脂代谢、炎症反应等途径参与 T2DM 发生发展^[5]。Klotho 是一种跨膜蛋白,其被释放至血清中可作为循环激素参与抗氧化、能量代谢等功能的调节^[6]。研究表明,Klotho 可通过抑制炎症反应减轻 T2DM 患者肾损伤^[7];此外,Klotho 作为抗衰老基因在认知功能中发挥着关键作用,其水平降低已被证实会增加阿尔茨海默病和帕金森病的风险^[8]。然而目前关于 Nesfatin-1、Klotho 是否参与 T2DM 患者继发 MCI 的相关性研究较少,故本研究旨在分析血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与 T2DM 患者继发 MCI 的关系,以期阐明 T2DM 继发 MCI 具体机制提供一定思路。

1.1 一般资料 选取 2023 年 4 月至 2024 年 3 月于本院诊治的 118 例老年 T2DM 患者作为 T2DM 组,其中男 63 例、女 55 例,年龄 60~75 岁,平均(68.95±5.99)岁。纳入标准:(1)所有患者经临床确诊,符合 T2DM 相关诊断标准^[9];(2)年龄≥60 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)有既往手术史;(2)合并恶性肿瘤;(3)近期服用过降糖、抗炎、镇静类等相关药物;(4)合并帕金森病及其他神经系统疾病。另选取同期于本院体检的 110 例体检健康者为对照

组,其中男 58 例、女 52 例,年龄 61~74 岁,平均(68.34±5.37)岁。T2DM 组和对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获本院伦理委员会批准(2022-12220015)。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MCI 评估及分组 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[10]评估所有患者认知功能,其中 MoCA 最高分为 30 分,MoCA 评分在 18~<26 分为伴有 MCI,MoCA≥26 分为认知功能正常,根据评分结果将其患者分为 MCI 组(47 例)和无 MCI 组(71 例)。

1.2.2 实验室指标检测 患者入院后及对照组体检当日采集空腹静脉血,采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG);采用 AU5800 型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司,美国)检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用放射免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平;计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR=(FPG\times FINS)/22.5$ 。

1.2.3 血清 Nesfatin-1、Klotho 及相关血清因子水平检测 取 1.2.2 中血液,室温静置 30 min,待析出血清后于 4℃,3 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,转至-80℃保存待测。按酶联免疫吸附试验检测试剂盒步骤,加入待测血清及相应抗体,待反应终止,采用 HBS-1101 型酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)测定血清活性氧(ROS)、Nesfatin-1、Klotho 水平;采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较行 t 检验;采用 Spearman 和 Pearson 相关分析血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与 MoCA 评分及相关临床指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 患者继发 MCI 的影响因素;采用受试者工作

特征(ROC)曲线评估血清 Nesfatin-1、Klotho 水平对老年 T2DM 患者继发 MCI 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T2DM 组与对照组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平比较 与对照组比较, T2DM 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 T2DM 组与对照组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	Nesfatin-1(ng/mL)	Klotho(ng/L)
对照组	110	1.75±0.49	272.99±34.18
T2DM 组	118	0.92±0.21	158.73±21.99
<i>t</i>		16.820	30.221
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 MCI 组与无 MCI 组临床资料比较 两组 FPG、HOMA-IR、ROS 和 CRP 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组性别、年龄、FINS 及血脂四项(TG、TC、HDL-C、LDL-C)水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 MCI 组与无 MCI 组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]				
临床资料	无 MCI 组 (<i>n</i> =71)	MCI 组 (<i>n</i> =47)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.001	0.972
男	38(53.52)	25(53.19)		
女	33(46.48)	22(46.81)		
年龄(岁)	68.76±5.75	69.24±6.37	0.425	0.671
FPG(mmol/L)	9.12±1.41	10.27±2.89	2.879	0.005
FINS(mU/L)	10.26±2.72	9.78±1.83	1.061	0.291
HOMA-IR	4.16±0.17	4.46±0.60	3.986	<0.001
TG(mmol/L)	1.65±0.28	1.73±0.44	1.208	0.230
TC(mmol/L)	6.48±2.31	7.24±2.47	1.702	0.091
HDL-C(mmol/L)	2.78±1.69	2.32±1.04	1.595	0.113
LDL-C(mmol/L)	3.82±1.23	4.17±1.85	1.235	0.219
ROS(μmol/L)	771.54±48.92	812.36±69.25	3.753	<0.001
CRP(mg/L)	16.27±9.54	25.41±12.16	4.561	<0.001

2.3 MCI 组与无 MCI 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平及 MoCA 评分比较 与无 MCI 组比较, MCI 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平及 MoCA 评分明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 T2DM 患者血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与临床相关指标及 MoCA 评分的相关性 T2DM 患者 Nesfatin-1、Klotho 水平与 FPG、HOMA-IR、ROS、CRP 均呈负相关(均 $P<0.05$), 与 MoCA 评分呈正相关 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 MCI 组与无 MCI 组血清 Nesfatin-1、Klotho 水平及 MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Nesfatin-1 (ng/mL)	Klotho (ng/L)	MoCA 评分 (分)
无 MCI 组	71	1.05±0.24	172.36±23.48	28.45±1.32
MCI 组	47	0.73±0.17	138.15±19.74	21.83±2.67
<i>t</i>		7.915	8.242	17.876
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 T2DM 患者血清 Nesfatin-1、Klotho 水平与临床相关指标及 MoCA 评分的相关性				
指标	Nesfatin-1		Klotho	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	-0.369	0.011	-0.356	0.020
HOMA-IR	-0.432	<0.001	-0.441	<0.001
ROS	-0.398	<0.001	-0.402	<0.001
CRP	-0.411	<0.001	-0.396	<0.001
MoCA 评分	0.439	<0.001	0.452	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者继发 MCI 的影响因素 以 T2DM 患者是否继发 MCI 为因变量(是 = 1, 否 = 0), 以 FPG、HOMA-IR、ROS、CRP、Nesfatin-1、Klotho、MoCA 评分为自变量(实测值), 行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, FPG、ROS 水平升高为 T2DM 患者继发 MCI 的危险因素 ($P<0.05$), Nesfatin-1、Klotho 水平升高为保护因素, 见表 5。

2.6 血清 Nesfatin-1、Klotho 水平对 T2DM 患者继发 MCI 的预测价值 血清 Nesfatin-1、Klotho 水平单独预测 T2DM 患者继发 MCI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.829, 灵敏度分别为 72.34%、74.47%, 特异度分别为 73.24%、84.51%, 二者联合预测 T2DM 患者继发 MCI 的 AUC 为 0.932, 灵敏度为 89.36%, 特异度为 83.10%, 二者联合预测价值较高 ($Z_{\text{二者联合-Nesfatin-1}}=3.421, P=0.001, Z_{\text{二者联合-Klotho}}=2.980, P=0.003$), 见表 6。

表 5 影响 T2DM 患者继发 MCI 的多因素 Logistic 回归分析						
指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
FPG	0.627	0.226	7.697	0.006	1.872	1.202~2.915
HOMA-IR	0.311	0.178	3.056	0.080	1.365	0.963~1.935
ROS	0.746	0.285	6.855	0.009	2.109	1.206~3.687
CRP	0.281	0.147	3.645	0.056	1.324	0.993~1.766

续表 5 影响 T2DM 患者继发 MCI 的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
MoCA 评分	0.014	0.293	0.003	0.959	1.015	0.571~1.802
Nesfatin-1	-0.770	0.315	5.976	0.015	0.463	0.250~0.858
Klotho	-0.428	0.179	5.709	0.017	0.652	0.459~0.926

表 6 血清 Nesfatin-1、Klotho 水平对 T2DM 患者继发 MCI 的预测价值

项目	AUC	最佳临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Nesfatin-1	0.803	0.85 ng/mL	0.719~0.870	72.34	73.24	0.456
Klotho	0.829	160.37 ng/L	0.748~0.892	74.47	84.51	0.590
二者联合	0.932	—	0.870~0.970	89.36	83.10	0.725

注：—为此项无数据。

3 讨 论

T2DM 与多种慢性并发症有关,涉及多种器官及系统,其中包括大脑和神经系统^[11]。现有证据显示,T2DM 与认知功能多个领域的表现下降及大脑结构异常密切相关,T2DM 患者痴呆风险会增加 50%,并主要发生于老年人^[12]。研究表明,MCI 是老年 T2DM 患者的常见并发症,然而 MCI 进展为痴呆通常会间隔 1 年以上的时间,这同时为临床干预提供了宝贵的窗口期^[13]。因此,尽早识别 T2DM 继发 MCI 患者,及时干预治疗对预防痴呆发生至关重要。近期有研究报道,T2DM 和 MCI 在病理生理学上存在许多共同之处,如内皮功能障碍、氧化应激、炎症等,也有研究发现 T2DM 患者发生认知障碍的原因可能是血管和神经退行性损伤共同造成的结果,并证实炎症和氧化应激与以上过程存在关联,但其潜在的分子机制仍未完全清楚^[14-15]。

Nesfatin-1 是一种厌食神经肽,来源于前体非酯化脂肪酸/核结合蛋白-2,对食物摄入具有关键抑制作用^[16]。KADOGLU 等^[17]研究显示,在高糖刺激下,Nesfatin-1 可通过腺苷酸活化蛋白酶信号途径促进胰岛 β 细胞释放胰岛素并摄取葡萄糖,从而发挥抗血糖作用^[18]。据报道,持续高血糖会引发机体产生氧化应激反应,而中枢神经系统极易受到氧化应激的影响,导致线粒体功能障碍^[18]。研究表明,线粒体功能丧失会影响淀粉样前蛋白的表达和加工,导致淀粉样蛋白 β 寡聚体的产生,而这些寡聚物会聚集成斑块阻碍突触传递,并激活炎症反应损害神经元细胞,导致阿尔茨海默病^[19]。然而,Nesfatin-1 是否可通过以上途径参与 T2DM 继发 MCI 过程尚不清楚。本研究结果显示,MCI 患者 FPG、ROS、CRP 水平均明显高于无 MCI 患者,Nesfatin-1 水平低于无 MCI 患者,且血清 Nesfatin-1 水平与 FPG、ROS 和 CRP 均呈负相关,提示 T2DM 患者继发 MCI 与高血糖、氧化应激和炎症因素有关,而 Nesfatin-1 水平降低可能与以上过程存在联系。另有研究表明,高血糖与大于 50 岁的糖尿病患者主观认知能力下降风险较高有关,而 Nesfa-

tin-1 受持续高血糖引起的胰岛素抵抗升高的影响,其在 T2DM 患者血清中水平明显降低^[20-21]。本研究结果显示,与无 MCI 组比较,MCI 组 HOMA-IR 明显升高,且与 Nesfatin-1 呈负相关,与前人研究结果相似,说明 Nesfatin-1 水平与胰岛素抵抗有关。基于此,推测 Nesfatin-1 参与 T2DM 继发 MCI 的具体机制可能为:由于 T2DM 患者持续高血糖引发的胰岛素抵抗,导致 Nesfatin-1 表达受到抑制,不能有效发挥抗高血糖作用,从而导致患者体内炎症和氧化反应加剧,影响了中枢神经系统,导致 MCI 的发生。因此,血清 Nesfatin-1 水平降低可能对预测 T2DM 继发 MCI 具有一定作用。本研究结果也证实了这一点,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Nesfatin-1 水平降低是 T2DM 患者继发 MCI 的危险因素,且其血清水平预测 T2DM 继发 MCI 的 AUC 为 0.803,具有一定预测价值,临床可考虑将其纳为预测 T2DM 继发 MCI 的血清标志物。

Klotho 是位于 13 号染色体上的重要基因之一,主要在大脑、肾脏和生殖器官中表达,其所编码的 Klotho 蛋白可作为成纤维细胞生长因子(FGF)-23 与 FGF-R 的共受体,对维持钙磷代谢和维生素 D 稳态至关重要^[22]。研究表明,分泌型 Klotho 蛋白可在血清中表达,其可通过抑制胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、核因子 κ B 及其他衰老相关信号通路,从而减少血管内皮细胞中的氧化损伤和凋亡,在认知功能中发挥着重要作用^[23]。另有研究表明,Klotho 在不改变葡萄糖水平的情况下可抑制高血糖诱导的 NADPH 氧化酶活性和超氧化物的产生,从而对 T2DM 中胰岛 β 细胞发挥保护作用,而 ROS 诱导的氧化应激会导致 β 细胞严重衰竭,使 Klotho 表达降低^[24]。由此可见,Klotho 表达与 T2DM 和认知功能之间均存在密切联系,但其是否与 T2DM 继发 MCI 有关尚不清楚。本研究结果显示,MCI 患者 Klotho 水平明显低于无 MCI 患者,且患者 Klotho 水平与 ROS、FPG 呈负相关,说明 Klotho 可能参与了与 T2DM 继发 MCI 过程,且其水平与患者体内血糖和氧化应激水平密切相

关,其参与 MCI 的具体机制可能为:随着 T2DM 病情进展,患者体内血糖水平持续升高,导致机体氧化应激反应加剧,从而抑制了 Klotho 表达,使其对胰岛 β 细胞的保护作用降低,并同时抑制了 IGF-1 等相关信号通路,导致神经元氧化损伤,最终发生 MCI。

本研究还发现,血清 Klotho 水平对 T2DM 继发 MCI 具有一定预测价值,其与血清 Nesfatin-1 联合预测 MCI 的 AUC 为 0.932,且灵敏度和特异度均较高,说明二者可能在预测 T2DM 继发 MCI 方面具有一定临床价值。

综上所述,T2DM 患者血清 Nesfatin-1 和 Klotho 水平均降低,其水平与 MCI 发生密切相关。本研究还存在一定局限性,由于本研究队列规模相对较小,可能会导致结果存在偏倚;此外,本研究虽表明 Nesfatin-1 和 Klotho 参与 MCI 可能与其氧化应激、炎症及胰岛素功能有关,但其具体机制尚未阐明。后续有必要扩大样本量,对以上结果进行验证,并深入探索其在 T2DM 继发 MCI 中的相关机制。

参考文献

- [1] 曹晴祎,田毅,王金浓.神经丝轻链蛋白与 2 型糖尿病认知功能障碍关系的研究进展[J].中国医学科学院学报,2024,46(1):98-103.
- [2] 郑桃林,刘超,彭璠.老年 2 型糖尿病患者血清外泌体中神经元特异性烯醇化酶和磷酸化 tau 的表达及其与继发轻度认知功能障碍的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(6):433-438.
- [3] EHTEWISH H,ARREDOUANI A,EL-AGNAF O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline[J]. Int J Mol Sci,2022,23(11):6144-6175.
- [4] XU D,YU Y,XU Y, et al. Plasma Nesfatin-1: potential predictor and diagnostic biomarker for cognitive dysfunction in T2DM patient[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021,14(1):3555-3566.
- [5] 汪惠敏,金国玺,方言,等.血清中 MANF、Nesfatin-1 水平在 T2DM 合并 NAFLD 患者中的变化及其相关性研究[J].牡丹江医学院学报,2023,44(5):44-48.
- [6] 曹楚江,蔡红兵,阳华英,等.血清可溶性 Klotho 蛋白、肌腱蛋白-C 与 IgA 肾病患儿病情严重程度及氧化应激的相关性[J].国际检验医学杂志,2024,45(4):430-434.
- [7] DONATE-CORREA J, MARTÍN-NÚÑEZ E, MORA-FE-RNÁNDEZ C, et al. Association of Klotho with coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function: a case-control study [J]. Int J Mol Sci, 2023,24(17):13456-12556.
- [8] CASTNER S A, GUPTA S, WANG D, et al. Longevity factor Klotho enhances cognition in aged nonhuman primates[J]. Nat Aging, 2023,3(8):931-937.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-

- 398.
- [10] 许莉,李慧英.脑梗死急性期患者糖化血红蛋白和纤维蛋白原水平与认知功能障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):627-630.
- [11] 马筱,尹良鸿,高飞,等.GRP78 在二型糖尿病(T2DM)及其并发症中表达研究进展[J].药物生物技术,2020,27(1):73-77.
- [12] DAMANIK J, YUNIR E. Type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment[J]. Acta Med Indones, 2021, 53(2):213-220.
- [13] YU H, LIU Y, HE T, et al. Platelet biomarkers identifying mild cognitive impairment in type 2 diabetes patients [J]. Aging Cell, 2021,20(10):e13469.
- [14] RIZZO M R, DI MEO I, POLITO R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment [J]. Pharmacol Res, 2022, 76(1): 106062.
- [15] 郭晓玲,张毅,陈芸,等. APOE、SLCO1B1 基因多态性与老年 2 型糖尿病认知功能障碍的相关研究进展[J].临床神经病学杂志,2023,36(5):382-385.
- [16] 向晶晶,王云,王玉.血清 Nesfatin-1 联合 aEEG 在早产儿脑损伤诊断及短期神经发育预测中的应用[J].中国妇幼保健研究,2024,35(3):20-26.
- [17] KADOGLU N P E, KORAKAS E, LAMPROPOULOS S, et al. Plasma Nesfatin-1 and DDP-4 levels in patients with coronary artery disease: kozani study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021,20(1):166-173.
- [18] 韩晓婷,宋海燕.线粒体功能障碍在糖尿病心肌病中的作用研究进展[J].心血管康复医学杂志,2024,33(1):94-97.
- [19] IONESCU-TUCKER A, COTMAN C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2021,107(1):86-95.
- [20] KOH D H, RHO Y J, LEE S Y, et al. Association between blood glucose control and subjective cognitive decline in Korean patients with diabetes aged over 50 years [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022,19(12):7267-7276.
- [21] KADIM B M, HASSAN E A. Nesfatin-1 as a diagnosis regulatory peptide in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Metab Disord, 2022,21(2):1369-1375.
- [22] 付彩雯,吴艳. FGF23/Klotho 在 2 型糖尿病肾病和骨质疏松共病中的研究现状[J].医学信息,2024,37(3):176-179.
- [23] PRUD'HOMME G J, KURT M, WANG Q. Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations[J]. Front Aging, 2022,3(1):931331.
- [24] 高白冰,卢宇,张佳欣,等. α -Klotho、 β -Klotho 与妊娠期糖尿病及妊娠不良结局的关系研究[J].大连医科大学学报,2022,44(6):485-489.