

血糖变异系数与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析

印小蓉, 胡秀娟, 王淑倩, 崔梦捷, 黄沁仪, 尹杨柳, 张 雅, 孙 艳
(安徽医科大学第一附属医院 老年内分泌科, 安徽 合肥, 230022)

摘要: 目的 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 住院患者的临床资料及持续葡萄糖监测系统 (CGM) 收集的血糖数据与糖尿病周围神经病变 (DPN) 的相关性及风险预测价值。方法 收集安徽医科大学第一附属医院的 97 例 T2DM 患者的临床资料, 并通过 CGM 记录血糖情况, 计算平均血糖、血糖变异系数 (CV)、血糖标准差 (SD)、24 h 平均血糖波动幅度 (MAGE)、日间血糖平均绝对差 (MODD) 及葡萄糖正常目标范围内时间 (TIR)。将入组患者分为无 DPN (NDPN) 组 ($n=49$) 和 DPN 组 ($n=48$)。分析 2 组临床资料及 CGM 相关指标; 采用二元 Logistic 回归分析探讨 CGM 相关指标与 DPN 发生风险的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 CV 对 DPN 发生的预测价值。结果 DPN 组年龄、收缩压、血小板 (PLT) 与 NDPN 组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。CGM 相关数据分析结果提示, 2 组 CV、SD、MAGE、MODD 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示, CV 高是发生 T2DM 周围神经病变的危险因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线的曲线下面积为 0.714 (95% CI: 0.613~0.814, $P<0.001$), 截断值为 45.80%, 敏感度为 66.70%, 特异度为 65.30%。结论 NDPN 组和 DPN 组年龄、收缩压、PLT、CV、SD、MAGE、MODD 有显著差异, CV 是 DPN 发生的影响因素, 对于 DPN 的发生具有较好的预测价值。

关键词: 2 型糖尿病; 持续葡萄糖监测; 变异系数; 糖尿病周围神经病变; 血糖波动; 相关性

中图分类号: R 587.2; R 587.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)13-048-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231487

The correlation between the coefficient of variation of blood glucose and peripheral neuropathy in type 2 diabetes

YIN Xiaorong, HU Xiujuan, WANG Shuqian, CUI Mengjie, HUANG Qinyi,
YIN Yangliu, ZHANG Ya, SUN Yan

(Department of Geriatric Gerontoendocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230022)

Abstract: Objective To explore the correlations of clinical data and glucose data collected by continuous glucose monitoring system (CGM) with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in hospitalized type 2 diabetic patients (T2DM) and its risk prediction value. **Methods** The clinical data of 97 T2DM patients hospitalized in the Department the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University were collected, and their blood glucose was recorded by CGM, and the mean blood glucose, coefficient of variation of blood glucose (CV), standard deviation of blood glucose (SD), mean 24-hour fluctuation of blood glucose (MAGE), mean absolute difference of day-to-day blood glucose (MODD) and time within normal target range for glucose (TIR). The enrolled patients were divided into non-DPN free (NDPN) group ($n=49$) and DPN group ($n=48$). Clinical data and CGM-related indicators were analyzed between the two groups, and the correlations between CGM-related indicators and the risk of DPN development were analyzed using binary Logistic regression analysis; the predictive value of CV for the development of DPN was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The differences in age, systolic blood pressure and platelets (PLT) were found between the DPN group and the NDPN group ($P<0.05$). The results of CGM correlation data analysis suggested statistically significant differences in CV, SD, MAGE and MODD between the

收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-06-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82072134); 安徽医科大学校科研基金项目 (2021xkj144);

安徽医科大学第一附属医院临床研究项目 (LCYJ2021YB006)

通信作者: 孙艳, E-mail: 1184559005@qq.com

two groups ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that higher CV was a risk factor for T2DM peripheral neuropathy ($P < 0.05$). The area under the ROC curve was 0.714 (95% CI, 0.613 to 0.814, $P < 0.001$), with a cut-off value of 45.80%, the sensitivity was 66.70% and the specificity was 65.30%. **Conclusion** There are significant differences in age, systolic pressure, PLT, CV, SD, MAGE and MODD between the two groups; CV is a influencing factor for the development of DPN, and has a good predictive value for the development of DPN.

Key words: type 2 diabetes; continuous glucose monitoring; coefficient of variation; diabetic peripheral neuropathy; glucose fluctuation; correlation

2型糖尿病(T2DM)是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢疾病,可引起全身多器官的慢性并发症。糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症。研究^[1]显示,2013年中国住院T2DM患者中有51%的患者合并周围神经病变。DPN患者典型症状为四肢对称性麻木、感觉减退和异常,并可伴随疼痛,且与糖尿病足密切相关。目前DPN发病机制尚未明确,可能与代谢紊乱、氧化应激、血管损害、神经营养因子缺乏和免疫损伤等共同作用有关^[2]。由于其早期症状不典型,易造成漏诊、误诊,引发严重后果,因此,早期发现及防治DPN对于改善T2DM患者生存质量至关重要。血糖变异系数(CV)是持续性葡萄糖监测系统(CGM)用于评估血糖的常见指标,能够简便、有效地评估血糖波动情况。研究^[3]结果提示,CV是糖尿病全因死亡率的独立预测因素。因此,CV与糖尿病慢性并发症的相关性引起了研究者的广泛关注。目前国内外对于CV与DPN的相关性研究较少,本研究旨在观察T2DM患者临床资料与动态血糖监测数据的特征,发现DPN可能的危险因素,评估CV对DPN发生风险的预测价值,为早期防治DPN提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年5月—2022年2月安徽医科大学第一附属医院住院治疗的T2DM患者97例为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁者;②符合T2DM诊断标准,且既往3个月内有稳定降糖方案者;③病历资料完整者。排除标准:①1型糖尿病、糖尿病自身免疫抗体阳性者,如胰岛细胞抗体阳性、胰岛素抗体阳性;②出现急性并发症者,如感染、糖尿病酮症酸中毒等;③伴有严重心脑血管疾病及肝脏或肾脏功能障碍疾病者;④

合并精神疾病者;⑤病历资料不全或不配合者。

按照中国T2DM防治指南(2020版)^[4]对T2DM进行诊断。典型的糖尿病症状:①空腹血糖(空腹至少8 h以上无任何热量摄入) ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$;②无糖尿病典型临床症状时必须复检血糖,以确认诊断。

DPN诊断标准参考中国T2DM防治指南(2020版)神经病变的诊断标准:①有明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现神经病变;③有典型DPN症状(远端肢体出现麻木、疼痛、感觉异常等)和1项阳性体征(温度觉、针刺痛觉、压力觉、震动觉、踝反射5项体征检查有任意1项异常)或有 ≥ 2 项阳性体征伴或不伴症状,临床诊断为DPN;④有明确糖尿病史,缺乏典型的DPN临床表现,可采用神经电生理检查,当神经传导速度降低时,可确诊为DPN。本研究选取符合临床诊断标准或确诊为DPN的患者。

1.2 方法

收集患者年龄、性别、病程、血压等一般资料。患者禁食8~12 h,于清晨空腹抽取静脉血,采用全自动生化分析仪测定相关生化指标,包括白细胞(WBC)、血小板(PLT)、空腹血糖(FBS)、HbA1c、白蛋白、尿酸(UA)、肌酐(Cr)、肾小球滤过率(GFR)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(FIB),留取24 h尿,测定尿微量白蛋白与尿肌酐的比值(A/C)。应用CGM连续监测患者血糖,并根据血糖结果计算平均血糖值、CV、血糖标准差(SD)、24 h平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)及葡萄糖正常目标范围内时间(TIR)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据处理。满

足正态性分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。采用 χ^2 检验和独立样本 t 检验分析 2 组差异。采用二元 Logistic 回归分析探讨 2 组 CGM 与 DPN 的相关性。应用受试者工作特征(ROC)曲线评价 CV 对 DPN 的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NDPN 组和 DPN 组临床资料及生化指标的比较

NDPN 组(男 35 例,女 14 例)与 DPN 组(男 35 例,女 13 例)性别比较,差异无统计学意义($P = 0.870$)。2 组年龄、收缩压、PLT 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组病程、舒张压、WBC、FBS、HbA1c、白蛋白、UA、Cr、GFR、尿 A/C、FIB、TG、TC、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

临床资料	NDPN 组($n = 49$)	DPN 组($n = 48$)
年龄/岁	56.37 $\pm$ 15.57*	63.60 $\pm$ 14.90
病程/年	9.85 $\pm$ 9.07	12.49 $\pm$ 9.09
收缩压/mmHg	130.02 $\pm$ 18.75*	138.08 $\pm$ 20.77
舒张压/mmHg	80.00 $\pm$ 11.84	77.65 $\pm$ 11.36
白细胞/($\times 10^9/L$)	6.64 $\pm$ 4.50	6.39 $\pm$ 2.06
血小板/($\times 10^9/L$)	227.29 $\pm$ 59.44*	201.21 $\pm$ 60.42
空腹血糖/(mmol/L)	9.01 $\pm$ 3.30	9.48 $\pm$ 3.91
糖化血红蛋白/%	8.20 $\pm$ 2.04	8.14 $\pm$ 1.81
白蛋白/(mmol/L)	40.14 $\pm$ 8.70	40.10 $\pm$ 7.41
尿酸/(mmol/L)	339.20 $\pm$ 89.63	341.79 $\pm$ 94.20
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	73.14 $\pm$ 34.09	78.56 $\pm$ 44.59
GFR/(mL/min)	102.41 $\pm$ 27.97	92.15 $\pm$ 30.02
尿 A/C	5.22 $\pm$ 11.84	10.60 $\pm$ 19.91
FIB/(mmol/L)	3.22 $\pm$ 1.22	3.61 $\pm$ 1.88
总胆固醇/(mmol/L)	4.51 $\pm$ 1.37	4.30 $\pm$ 1.26
甘油三酯/(mmol/L)	2.50 $\pm$ 2.55	2.17 $\pm$ 2.14
LDL-C/(mmol/L)	2.59 $\pm$ 0.84	2.54 $\pm$ 1.06

NDPN: 无糖尿病周围神经病变; DPN: 糖尿病周围神经病变;
GFR: 肾小球滤过率; 尿 A/C: 尿微量白蛋白与肌酐的比值;
FIB: 纤维蛋白原; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。
与 DPN 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 NDPN 组和 DPN 组 CGM 相关指标比较

2 组 SD、MODD、CV、MAGE 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组血糖平均值、TIR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 DPN 影响因素的二元 Logistic 回归分析结果

为了解 CGM 监测的相关指标与 DPN 发生的相关性,以是否患有 DPN(NDPN = 0, DPN = 1)作为因变量,以 CGM 相关指标中 2 组有差异的 SD、MODD、CV、MAGE 作为协变量,进行二元 Logistic

表 2 2 组 CGM 测定相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	NDPN 组($n = 49$)	DPN 组($n = 48$)
SD/(mmol/L)	2.65 $\pm$ 0.73*	3.13 $\pm$ 0.78
CV/%	30.62 $\pm$ 4.59*	35.45 $\pm$ 5.95
血糖平均值/(mmol/L)	8.61 $\pm$ 1.62	8.76 $\pm$ 1.45
MAGE/(mmol/L)	5.88 $\pm$ 1.40*	6.48 $\pm$ 1.53
MODD/(mmol/L)	1.99 $\pm$ 0.71*	2.32 $\pm$ 0.83
TIR/%	72.95 $\pm$ 14.16	65.23 $\pm$ 17.51

SD: 血糖标准差; MAGE: 24 h 平均血糖波动幅度;
MODD: 日间血糖平均绝对差;
TIR: 葡萄糖正常目标范围内时间。
与 DPN 组比较, * $P < 0.05$ 。

回归分析。结果显示, CV 是 DPN 的影响因素, 见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 CV 预测 DPN 的价值

为评估 CV 对 DPN 发生风险的预测价值,本研究采用 ROC 曲线进行分析。ROC 曲线的曲线下面积为 0.714 (95% CI: 0.613 ~ 0.814), 截断值为 45.80%, 约登指数为 0.32, 此时的敏感度为 66.70%, 特异度为 65.30%, 表明 CV 对 DPN 的发生具有良好的预测价值($P < 0.001$), 见图 1。

3 讨 论

DPN 是糖尿病的一种常见并发症,是糖尿病足发生的危险因素,显著增高了 T2DM 患者的病死率和致残率。早期对糖尿病患者进行 DPN 识别,有助于延缓病情进展,减少严重并发症及恶性事件的发生。国内相关研究^[5]表明,年龄是 T2DM 并发 DPN 的影响因素之一。年龄越大,糖尿病患者并发 DPN 的风险越大,其机制可能与伴随年龄的增长,糖尿病患者小神经纤维及表皮内神经纤维的神经密度逐渐减小有关^[6]。赫广玉等^[7]发现,收缩压是 DPN 发生的危险因素,收缩压与 DPN 的发生呈正相关,收缩压每下降 10 mmHg, 糖尿病相关并发症风险可下降 12%。因此,对于老年 T2DM 患者,积极控制血压,有助于降低 DPN 的发病率。

PLT 的活化和聚集与 DPN 的发生密切相关。研究^[8]发现,糖尿病患者 PLT 聚集力增大,存活时间缩短,机制可能是高糖能增大血液黏滞度和凝固性,促进血小板膜磷脂释放花生四烯酸,形成血栓烷 A₂ (TXA₂), 而 TXA₂ 能够刺激血小板聚集,使得 PLT 数量减少。国内外研究^[7, 9-11]表明,病程、WBC、FIB、尿 A/C、脂代谢异常等均与

表 3 二元 Logistic 回归分析结果

因变量	β	<i>S. E</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
SD	-0.443	0.796	0.311	0.642	0.135 ~ 3.053	0.577
CV	0.288	0.093	9.524	1.334	1.111 ~ 1.601	0.002
MAGE	-0.281	0.252	1.249	0.755	0.461 ~ 1.236	0.264
MODD	0.567	0.628	0.816	1.763	0.515 ~ 6.031	0.366

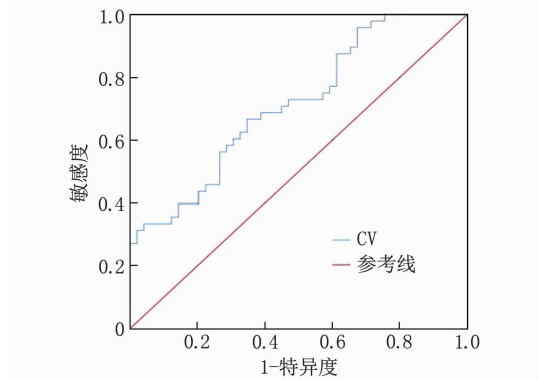


图 1 ROC 曲线分析 CV 的预测价值

DPN 的进展密切相关,但本研究 2 组无显著差异,可能与本研究样本量较小,部分糖尿病患者目前正在使用调脂稳斑的药物及相关并发症的治疗有关。高糖和微血管病变是发生 DPN 的主要因素。长期高血糖会增加多元醇代谢途径,提高晚期糖基化终末产物水平,增强氧化应激反应,导致细胞因子分泌紊乱,引起 T2DM 患者神经细胞结构和功能异常,最终发生 DPN^[12]。通过阅读大量文献发现,慢性波动性高血糖较持续性高血糖患者的 DPN 发生率更高^[13]。因此,稳定的血糖控制和有效的血糖监测对于 DPN 治疗至关重要。

传统指标 HbA1c 一直是评估血糖控制的“金标准”。CGM 是糖尿病患者自我监测血糖的重要手段,其监测数据较 HbA1c 能更全面反映 CV 及波动情况,且相对于传统指测血糖更加便捷舒适。研究^[14]发现,糖尿病患者规范合理地应用 CGM,有助于降低 HbA1c 水平,降低血糖波动及低血糖风险。目前,CGM 用于评估血糖波动的指标主要有平均血糖值、CV、SD、MAGE、MODD、TIR 等。本研究结果显示,DPN 组 SD、CV、MAGE、MODD 均高于 NDPN 组,提示 T2DM 患者血糖波动幅度越大,越容易导致 DPN 的发生。其中 CV 可作为预测 DPN 的潜在指标。CV 主要反映患者血糖的离散程度,CV 越高,表示血糖波动越大。ROD-BARD D^[15]研究发现,CV 不依赖于平均葡萄糖水平和 HbA1c,相对较恒定,可能是用于表征血糖波动的最佳参数。《TIR 国际共识》推荐将 CV 作

为反映血糖波动的主要指标,并以 CV = 36% 作为区分稳定性血糖和不稳定性血糖的切点^[16]。研究者发现,CV 与糖尿病并发症的发生有一定关联性。孙磊^[17]研究表明,CV 与糖尿病患者视网膜病变发生有一定相关性。SLIEKER R C 等^[18]发现,CV 与糖尿病大血管病变和糖尿病视网膜病变相关,可能增大发生微血管并发症的额外风险。还有研究^[19-20]提示,CV 与肾移植、脓毒症等多种疾病相关,提示其对于非糖尿病患者预后也有一定参考价值。查阅文献发现,CV 和 DPN 的相关研究较少。本研究发现,CV 升高是 DPN 发生的相关危险因素,CV 对于 DPN 的发生具有较好的预测价值。

CV 运用了数学统计方法计算变量的波动幅度,因此,研究者对于 CV 在其他血糖指标上的应用进行了更多的探索。SU J B 等^[21]研究表明,较高水平的 CV-HbA1c 与较高的神经病变风险有关。一项前瞻性研究^[22]也表明,HbA1c、FBS 和 2 hPP 的变异性与 DPN 发生有一定相关性,并提出了 CV-FBS、CV-2 hPP、CV-HbA1c 可作为 DPN 发生的潜在危险因素,这些结果也为以后的研究方向提供了新的思路。本研究还有一些局限性和不足之处:①总体样本量较小,今后将进一步扩大样本量;②未评估 DPN 的严重程度及分析 CV 与 DPN 严重程度的关系。

综上所述,CV 作为血糖波动的简易参数,可能是 DPN 发生的潜在预测指标。对于病程长、合并有高血压或血糖波动大的 T2DM 患者,临床医者应对其尽早进行 DPN 筛查,做到早发现、早诊断、早治疗,在血糖达标的同时减少血糖波动,以降低 DPN 的发生风险,改善患者预后。

参考文献

[1] 段丽君,王健,韩静,等. 天津市 2 型糖尿病慢性并发症流行病学研究[J]. 重庆医学,2019,48(22): 3874 - 3878.

[2] 杨晓晖,白颖. 糖尿病性周围神经病变的诊断和处理[J]. 中华全科医学,2017,15(1): 5 - 6.

[3] SELAM J L. How to measure glycemic instability? [J]. Dia-

- betes Metab, 2000, 26(2): 148–151.
- [4] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315–409.
 - [5] 雷远, 陶睿, 王佑民. 不同年龄层次糖尿病患者并发周围神经病变的危险因素比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8): 453–456.
 - [6] SHUN C T, CHANG Y C, WU H P, *et al.* Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments[J]. Brain, 2004, 127(Pt 7): 1593–1605.
 - [7] 赫广玉, 孙成林, 刘玉佳, 等. 糖尿病周围神经病变神经损害特点及相关因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 118–121.
 - [8] 赵军明, 陈蜀敏, 李伶俐, 等. 2 型糖尿病周围神经病变与血小板平均体积的相关性分析[J]. 临床医学, 2015, 35(10): 11–12.
 - [9] 刘爱兰, 马利军, 赵恺, 等. 外周血白细胞计数对 2 型糖尿病并发周围神经病变的早期诊断价值[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(15): 2514–2516.
 - [10] 李利阳, 高松, 虎晓燕, 等. 血浆纤维蛋白原水平与 2 型糖尿病神经病变的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(9): 1159–1162.
 - [11] ZHANG Y Z, JIANG Y, SHEN X M, *et al.* Can both normal and mildly abnormal albuminuria and glomerular filtration rate be a danger signal for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Neurol Sci, 2017, 38(8): 1381–1390.
 - [12] 秦明, 宋玉玲, 张亭, 等. 中国人群 2 型糖尿病周围神经病变危险因素的系统评价[J]. 中国当代医药, 2021, 28(1): 20–26.
 - [13] 姜涛, 宋秀霞, 张敏, 等. 波动性高血糖对 2 型糖尿病患者周围神经病变的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(1): 54–56.
 - [14] FONSECA V A, GRUNBERGER G, ANHALT H, *et al.* Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology[J]. Endocr Pract, 2016, 22(8): 1008–1021.
 - [15] ROBBARD D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(10): 868–876.
 - [16] MONNIER L, COLETTE C, WOJTUSCISZYN A, *et al.* Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): 832–838.
 - [17] 孙磊. 血糖变异性对糖尿病视网膜病变患者眼血流参数的影响研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(33): 141–145.
 - [18] SLIEKER R C, VAN DER HEIJDEN A A W H, NIJPELS G, *et al.* Visit-to-visit variability of glycemia and vascular complications: the Hoorn Diabetes Care System cohort[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 170.
 - [19] 汪博, 李亚娟, 杜端妮, 等. 血糖变异系数对肾移植预后的预测价值[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 361–365.
 - [20] 曾建琼, 程青虹, 王桂萍. 老年脓毒症患者血糖变异性与预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2520–2522.
 - [21] SU J B, ZHAO L H, ZHANG X L, *et al.* HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 47.
 - [22] FIROUZABADI M D, POOPAK A, SHEIKHY A, *et al.* Glycemic profile variability: an independent risk factor for diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Prim Care Diabetes, 2023, 17(1): 38–42.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)

(上接第 47 面)

- [12] QIN Q X, WAN H M, WANG D L, *et al.* Effect of cerebral microbleeds on cognitive function and quality of life in parkinson disease[J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e935026.
- [13] LIU Y, DONG Y H, LYU P Y, *et al.* Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment[J]. Chin Med J, 2018, 131(5): 615–619.
- [14] QIU C X, DING J, SIGURDSSON S, *et al.* Differential associations between retinal signs and CMBs by location: the AGES-Reykjavik Study[J]. Neurology, 2018, 90(2): e142–e148.
- [15] SCHALL J D. On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades[J]. Vis Res, 2004, 44(12): 1453–1467.
- [16] 徐瑶, 吴宇飞. 缺血性脑卒中合并脑微出血患者认知功能的临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(5): 332–337.
- [17] 任慧玲, 步玮, 李晓娜, 等. 老年颅内微出血敏感加权成像与认知功能障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 66–69.
- [18] GYANWALI B, LUI B, TAN C S, *et al.* Cerebral microbleeds and white matter hyperintensities are associated with cognitive decline in an Asian memory clinic study[J]. Curr Alzheimer Res, 2021, 18(5): 399–413.
- [19] LI X T, YUAN J L, QIN W, *et al.* Cerebral microbleeds are associated with impairments in executive function and processing speed[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 81(1): 255–262.
- [20] SEKI M, YOSHIZAWA H, HOSOYA M, *et al.* Neuropsychological profile of early cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2022, 51(5): 600–607.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)