

无相关性。研究结果表明笔者选择的4种研究指标中除了miR-199a-3p对肝癌的针对没有意义外,其他3种miRNAs对肝癌的诊断均有一定的研究价值,且与肝癌的相关性大于早起传统的肝癌血清肿瘤标志物AFP和其他临床病理指标。

综上所述,血清miR-21、miR-223-3p、miR-221在肝癌患者和正常对照者中的表达水平平均比较差异有统计学意义,因此可以考虑在临床上将三者作为潜在的肝癌肿瘤标志物。特别是血清中miR-221在肝癌组、慢性活动性肝炎组和正常对照组3组间的表达量比较差异有统计学意义,有作为早期预测癌变进展的指标可能,笔者将在后续的实验研究中扩大样本量进一步研究。

参考文献

- 1 Tang J, Amir A, Sarkar FH, et al. The role of microRNAs in breast cancer migration, invasion and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13414 - 13437
- 2 Sakurai M, Masuda M, Miki Y, et al. Correlation of miRNA expression profiling in surgical pathology materials, with Ki - 67, HER2, ER and PR in breast cancer patients[J]. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(2): 190 - 199
- 3 Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7): 2257 - 2261
- 4 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(6): 929 - 946
- 5 Huang J, Zhang Y, Peng Z, et al. A modified TNM - 7 staging system to better predict the survival in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2013, 139(10): 1709 - 1719
- 6 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74 - 108

- 7 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, et al. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130: 187 - 196
- 8 Nouraei N, Van Roosbroeck K, Vasei M, et al. Expression, tissue distribution and function of miR - 21 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73009
- 9 Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, et al. Serum miR - 21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(12): 849 - 859
- 10 Zhao J, Tang N, Wu K, et al. MiR - 21 simultaneously regulates ERK1 signaling in HSC activation and hepatocyte EMT in hepatic fibrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108005
- 11 Liu LZ, Li C, Chen Q, et al. MiR - 21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF - 1 alpha expression[J]. *PLoS One* 2011, 6(4): e19139
- 12 Rossi AF, Cadamuro AC, Biselli - Périco JM, et al. Interaction between inflammatory mediators and miRNAs in Helicobacter pylori infection[J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(10): 1444 - 1458
- 13 Zheng H, Zou AE, Saad MA, et al. Alcohol - dysregulated microRNAs in hepatitis B virus - related hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178547
- 14 Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, et al. Profiles of serum microRNAs; miR - 125b - 5p and miR223 - 3p serve as novel biomarkers for HBV - positive hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7): 4513 - 4519
- 15 Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR - 199a/b - 3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 232 - 243
- 16 Sohn W, Kim J, Kang SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e184

(收稿日期:2017-07-15)

(修回日期:2017-10-22)

2型糖尿病远端对称性多发性神经病变的临床特点及相关因素分析

霍丽丽 兰玲 李泉 陈佳 左庆瑶 张国英 邓微

摘要 目的 探讨2型糖尿病并发远端对称性多发性神经病变(DSPN)的患病情况、临床特点及相关危险因素。**方法** 选取2016年1~6月北京积水潭医院门诊或病房明确诊断2型糖尿病并自愿参加糖尿病神经病变筛查的患者160例,根据是否

基金项目:北京市医院管理局“青苗”计划项目(QML20160404);北京市留学人员科技活动择优基金资助项目

作者单位:100035 北京积水潭医院内分泌科

通讯作者:邓微,电子信箱:dengwei95@163.com

合并 DSPN 分为 DSPN 组和非 DSPN 组,比较两组的临床特点、糖尿病肾病及糖尿病相关合并症的发生情况,采用 Logistic 回归分析探讨 DSPN 的危险因素。结果 在 160 例 2 型糖尿病患者中,共筛查出合并 DSPN 患者 98 例,DSPN 发生率达 61.3%。DSPN 组患者的年龄、糖尿病病程和吸烟率高于非 DSPN 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);DSPN 组较非 DSPN 组糖尿病肾病发生率和心脑血管疾病发生率高,且差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示年龄、糖尿病病程、HbA1c、是否吸烟、是否合并糖尿病肾病以及是否合并心血管疾病与 2 型糖尿病并发 DSPN 有关。结论 2 型糖尿病患者 DSPN 发生率高,年龄大、糖尿病病程长、吸烟、糖尿病肾病以及合并心血管疾病是 2 型糖尿病并发 DSPN 的危险因素。

关键词 2 型糖尿病 糖尿病远端对称性多发性神经病变 危险因素

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.016

Clinical Characteristics and Risk Factors for Distal Symmetric Polyneuropathy among People with Type 2 Diabetes. *Huo Lili, Lan Ling, Li Quan, et al. Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China*

Abstract Objective To explore the prevalence, clinical characteristics and risk factors for distal symmetric polyneuropathy (DSPN) among people with type 2 diabetes. **Methods** We enrolled 160 people with type 2 diabetes from the clinic or ward of Endocrinology Department of Beijing Jishuitan Hospital between January and June in 2016 who were consent to participate in the screening for diabetic neuropathy. The participants were divided into DSPN group and non - DSPN group according to the screening results. We compared the clinical characteristics, the prevalence of diabetic nephropathy and diabetes related co - morbidities between two groups and apply logistic regression analysis to explore the risk factors of DSPN. **Results** Among 160 subjects, 98 patients were complicated with DSPN and the prevalence of DSPN was 61.3%. DSPN group was significantly higher ($P < 0.05$) than non - DSPN group in age, duration of diabetes, smoking rate and the prevalence of diabetic nephropathy and cardio - cerebrovascular disease. Multivariate Logistic regression analysis showed that age, duration of diabetes, HbA1c, smoking, diabetic nephropathy and cardiovascular disease have regression relation with DSPN in people with type 2 diabetes. **Conclusion** The prevalence of DSPN among people with type 2 diabetes was high. Older age, longer duration of diabetes, smoking, diabetic nephropathy and cardiovascular disease were associated with higher risk of developing DSPN in type 2 diabetes.

Key words Type 2 diabetes; Diabetic distal symmetric polyneuropathy; Risk factors

糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症,可涉及整个神经系统的不同部位,临床表现各异。糖尿病远端对称性多发性神经病变(DSPN)是糖尿病神经病变中最常见的一种,通常起病隐匿,会导致肢体疼痛麻木和活动能力下降,严重者可引起足部溃疡、坏疽,甚至截肢,严重影响患者的生活质量,增加个人和社会的医疗负担。早期诊断和合理治疗则可能减慢或停止其病情进展甚至逆转,避免发生严重后果。本研究旨在了解 2 型糖尿病患者 DSPN 的患病情况、临床特点及相关危险因素,为 DSPN 的早期识别和有效治疗提供临床依据。

资料与方法

1. 研究对象:为 2016 年 1~6 月于笔者医院病房与门诊明确诊断 2 型糖尿病并自愿参加糖尿病神经病变筛查的患者 160 例。2 型糖尿病的诊断依据 1999 年 WHO 制定的诊断标准,排除糖尿病各种急性并发症或感染、创伤、严重疾病等应激状态,各种脏器功能不全,恶性肿瘤以及妊娠或者哺乳期女性。糖尿病远端对称性多发性神经病变(DSPN)的诊断采用 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南中提出的诊断标

准:①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与 DPN 的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5 项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任 1 项异常;无临床症状者,5 项检查中任 2 项异常,临床诊断为 DPN。排除其他病变如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗死、格林-巴利综合征、严重动静脉血管病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等,药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。

2. 研究方法:获取所有患者年龄、性别、生活习惯、病程、合并症、用药等情况,测定血压、身高、体重,计算体重指数(BMI),对所有患者进行 DPN 筛查,筛查项目包括:踝反射、针刺痛觉、温度觉、震动觉(128Hz 音叉)和压力觉(10g 单丝)。患者禁食 8~12h,于次日空腹抽静脉血,检测空腹血糖、肌酐(CREA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和糖化血红蛋白(HbA1c)。门诊患者留取随机尿测定尿白蛋白/肌酐,住院患者留取 24h 尿

测定 24h 尿微量白蛋白。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,CREA 测定采用酶法,TCHO 测定采用 CHOP-PAP 法,TG 测定采用 GPO-APA 法,LDL-C 测定采用直接法-表面活性剂清除法,HDL-C 测定采用直接法-过氧化氢酶清除法,尿白蛋白测定采用终点法,尿肌酐测定采用酶法,以上测定均在日立 7600-110E/日立 7180E 型自动生化分析仪上进行。HbA1c 测定采用高压液相离子层析法(Bio-Rad Variant II 糖化血红蛋白 A1c 测定仪)。24h 尿微量白蛋白的测定采取免疫比浊法(Beckman Coulter Immage800)。BMI(kg/m²) = 体重(kg)/身高²(m²)。

3. 统计学方法:全部资料输入统计学软件 SPSS 19.0 进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验;偏态分布的剂量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用秩和检验;两组间计数资料的比较应用 χ^2 检验;DPN 与各影响因素相关分析采用 Logistic 多因素回归分析,采用 Backword 法进行因素筛选,0.05 为纳入标准,0.1 为排除标准。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. DSPN 发生率:在 160 例 2 型糖尿病患者中,共筛查出合并 DSPN 患者 98 例,DSPN 发生率达 61.3%。2 型糖尿病合并 DSPN 患者中有临床症状(麻木、疼痛、感觉异常及针刺感等)者仅占 55.1%,见表 1。

2. DSPN 组和非 DSPN 组一般临床资料及生化指标比较:非 DSPN 组和非 DSPN 组在性别、是否饮酒、BMI、SBP、DBP、HbA1c、血肌酐、TCHO、TG、LDL-C 和 HDL-C 的差异无统计学意义。DSPN 组患者的年龄、糖尿病病程和吸烟率高于非 DSPN 组,且差异均有统计学意义(*P* < 0.05,表 1)。

3. DSPN 组和非 DSPN 组糖尿病肾病和合并症发生率的比较:非 DSPN 组和非 DSPN 组在高脂血症发生率、他汀类药物使用率和高血压病发生率上的差异无统计学意义。DSPN 组较非 DSPN 组糖尿病肾病发生率和心脑血管疾病发生率高,且差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 2)。

4. Logistic 回归分析:以 2 型糖尿病患者有无并发 DSPN 为因变量,以年龄、性别、糖尿病病程、是否吸烟、BMI、HbA1c、血肌酐、是否有高血压、是否有高脂血症、是否有糖尿病肾病、是否有心脑血管疾病作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,

年龄、糖尿病病程、HbA1c、是否吸烟、是否合并糖尿病肾病以及是否合并心血管疾病与 2 型糖尿病并发 DSPN 有关,见表 3。

表 1 DSPN 组及非 DSPN 组一般资料比较

项目	DSPN 组	非 DSPN 组	<i>P</i>
<i>n</i>	98	62	
性别(男性/女性)	47/51	31/31	0.832
年龄(岁)	60.0 ± 10.7	53.6 ± 11.9	0.000
DM 病程(年)	10(2~15)	7.0(1~10)	0.022
吸烟[<i>n</i> (%)]	31(31.6)	8(12.9)	0.008
饮酒[<i>n</i> (%)]	18(18.4)	10(16.1)	0.832
BMI(kg/m ²)	25.2 ± 5.5	26.4 ± 5.9	0.172
SBP(mmHg)	132.5(124.0~148.5)	133.0(119.5~142.3)	0.213
DBP(mmHg)	74.0(67.0~82.0)	73.0(66.8~82.0)	0.821
糖化血红蛋白(%)	9.1 ± 2.3	8.5 ± 1.9	0.110
血肌酐(μmol/L)	60.4 ± 14.6	59.7 ± 12.9	0.770
TCHO(mmol/L)	4.74 ± 0.99	4.84 ± 1.11	0.567
TG(mmol/L)	1.43(1.00~2.03)	1.54(1.10~2.18)	0.461
LDL-C(mmol/L)	2.86 ± 0.83	3.02 ± 0.99	0.294
HDL-C(mmol/L)	1.38 ± 0.33	1.33 ± 0.34	0.443
临床症状[<i>n</i> (%)]	54(55.1)	14(22.6)	0.000

表 2 DSPN 组及非 DSPN 组糖尿病肾病及糖尿病合并症发生率比较[*n*(%)]

项目	DSPN 组	非 DSPN 组	χ^2	<i>P</i>
糖尿病肾病	25 (27.5)	5 (9.3)	6.851	0.010
微量白蛋白尿期	23 (25.3)	5 (9.3)		
临床蛋白尿期	2 (2.2)	0 (0)		
高脂血症	68 (69.4)	46 (74.2)	0.933	0.386
他汀类药物应用	34 (34.7)	26 (41.9)	1.013	0.351
高血压病	47 (48.0)	25 (40.3)	3.466	0.072
心脑血管疾病	23 (23.5)	5 (8.1)	13.668	0.000

表 3 DSPN 与各影响因素的 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
年龄	0.057	13.781	0.000	1.059	1.027~1.091
DM 病程	0.057	6.418	0.011	1.058	1.013~1.105
HbA1c	0.269	11.750	0.001	1.308	1.122~1.526
吸烟	0.866	5.930	0.015	2.377	1.184~4.772
糖尿病肾病	1.347	9.993	0.002	3.846	1.668~8.866
心脑血管疾病	1.457	10.260	0.001	4.292	1.760~10.465
常量	-6.312	25.916	0.000	0.002	

讨 论

DSPN 是最常见的糖尿病神经病变,占有糖尿病神经病变的 75%^[1-3]。其病因及发病机制尚未完全阐明,目前认为氧化应激、炎症反应和代谢紊乱等多因素共同作用损坏神经细胞,促使糖尿病神经病变发生、发展^[4,5]。临床实践中 DSPN 可简单定义为糖尿病患者出现相关神经病变症状和(或)外周神经损

伤的体征并排除其他原因。本研究应用 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南中 DSPN 的诊断标准^[6], 结果显示 DSPN 在本研究人群中发生率为 61.3%, 这与文献报道相似^[7-9]。此外, 本研究显示确诊为 DSPN 的患者中仅有一半 (55.1%) 有疼痛、麻木、感觉异常等临床症状, 证实了 DSPN 起病的隐匿性以及单纯凭借临床症状诊断 DSPN 会造成大量漏诊。

2012 年一项研究显示, 对无神经病变症状的 2 型糖尿病患者行神经电生理检查, 超过 1/3 的患者有 DSPN^[10]。本研究还显示无 DSPN 的患者中有近 1/5 (22.6%) 的 2 型糖尿病患者也报告了疼痛、麻木、感觉异常等临床症状, 2015 年唐键等的研究显示手足麻木发生率在 DPN 组 (33.0%) 和对照组 (28.5%) 比较, 差异无统计学意义^[11]。故应当重视对 DSPN 的早期筛查, 但是单纯凭借临床症状诊断 DSPN, 其敏感度和特异性均较差, 而包括踝反射、温度觉、振动觉、针刺觉和压力觉 5 种临床体征检查方法的筛查方法不仅应用简便且有效。研究显示与神经电生理检查进行对比, 此 5 项组合筛查曲线下面积可达 80%^[12]。

本研究结果显示, 2 型糖尿病并发 DSPN 患者的年龄、糖尿病病程和吸烟率明显高于非并发 DSPN 患者, 且 DSPN 组的糖尿病肾病和心脑血管疾病发生率显著高于非 DSPN 组。Logistic 回归分析显示年龄、糖尿病病程、HbA1c、是否吸烟、是否合并糖尿病肾病以及是否合并心血管疾病与 2 型糖尿病并发 DSPN 有关。这些结果与其他研究报道相符, 反映年龄越大、病程越长、血糖控制越差, DSPN 发病的风险越高^[11, 13, 14]。高血糖是 DSPN 发病的中心环节, 长期的高血糖可引起氧化应激反应增强、糖基化终末产物形成、多元醇代谢通路增强和肌醇代谢紊乱, 从而导致神经结构和功能受损^[15]。吸烟也可能增加 DSPN 的发病风险, 本研究显示 2 型糖尿病患者中, 吸烟者的 DSPN 患病风险是不吸烟者的 2.4 倍。2015 年的一项 Meta 分析发现吸烟和 DSPN 的发生率呈正相关^[16]。吸烟可能通过影响体脂分布、增加胰岛素抵抗和损害胰岛 β 细胞功能影响各项代谢指标的控制^[17]。同时, 吸烟也与氧化应激和内皮功能损伤相关, 从而与代谢紊乱一起增加 DSPN 发生、发展的风险^[17, 18]。

本研究亦发现 2 型糖尿病患者合并糖尿病肾病和心血管疾病会使 DSPN 患病风险显著增加。糖尿病肾病与 DSPN 的发病机制虽不尽相同, 但两者均与微血管病变、微循环障碍及糖代谢紊乱有关。有研究

显示另一个糖尿病微血管并发症即糖尿病视网膜病变也与 DSPN 相关, 合并糖尿病视网膜病变患者发生 DSPN 的风险增加 2.6 倍^[13]。心血管疾病的主要病因是动脉粥样硬化, 其与 DSPN 在病理机制上也有共性, 如内皮功能的损害和氧化应激等, 且与 DSPN 有共同的危险因素如吸烟、增龄、糖尿病病程长以及血糖控制差等。因此在 2 型糖尿病合并糖尿病肾病或心血管疾病人群中应重视并及时筛查 DSPN, 并尽早治疗。

综上所述, 2 型糖尿病患者中 DSPN 发生率高, 鉴于其对患者的生活质量影响较大, 因此 DSPN 的早期筛查及干预十分重要。2 型糖尿病患者 DSPN 的发生、发展是多因素共同作用的结果, 年龄越大、糖尿病病程越长、血糖控制越差, DSPN 发生、发展风险越高, 此外, 吸烟、合并糖尿病肾病和合并心血管疾病也是 DSPN 发生、发展的危险因素。但本研究样本量较小, 且是一个横断面研究, 故研究结论尚需大样本、前瞻性的研究来进一步证实。

参考文献

- 1 Pop - Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, *et al.* Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1):136 - 154
- 2 Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, *et al.* Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27 (7):620 - 628
- 3 Albers JW, Pop - Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14 (8):473
- 4 O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, *et al.* ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21 (4):621 - 633
- 5 Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36 (8):439 - 449
- 6 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447 - 498
- 7 Lu B, Yang Z, Wang M, *et al.* High prevalence of diabetic neuropathy in population - based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88 (3):289 - 294
- 8 Ang L, Jaiswal M, Martin C, *et al.* Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (9):528
- 9 Pop - Busui R, Lu J, Brooks MM, *et al.* Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (10):3208 - 3215

(转第 4 页)

临床医学研究中心建设这一契机,建立中国 AD 临床前期联盟这一平台,联合全国不同层级的医院进行 SCD 多中心研究来开发我国丰富的病例资源,把论文写在健康中国建设的大地上,推动 AD 早期诊断及我国临床医学的跨越式发展。

参考文献

- 1 Sabayan B, Sorond F. Reducing risk of dementia in older age[J]. *JAMA*, 2017,317(19):2028
- 2 潘晓东,陈晓春. 阿尔茨海默病的治疗——路在何方[J]. *中华神经科杂志*, 2017,50(5):323-325
- 3 Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *New England J Med*, 2014,370(4):322-333
- 4 Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014,370(4):311-321
- 5 Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016,388(10043):505-517
- 6 St-Amour I, Cicchetti F, Calon F. Immunotherapies in Alzheimer's disease: too much, too little, too late or off-target? [J]. *Acta Neuropathol*, 2016,131(4):481-504
- 7 Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *The Lancet*, 2017,390(10113):2673-2734
- 8 Visser PJ, Tijms B. Brain amyloid pathology and cognitive function; Alzheimer disease without dementia? [J]. *JAMA*, 2017,317(22):2285-2287
- 9 Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer disease: looking back, moving forward[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017,14(4):426-440
- 10 Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014,10(6):844-852
- 11 Sun Y, Yang F C, Lin C P, et al. Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015,21(10):768-775
- 12 Sun Y, Dai Z, Li Y, et al. Subjective cognitive decline: mapping functional and structural brain changes - A combined resting-state functional and structural MR imaging study[J]. *Radiology*, 2016,281(1):185-192
- 13 Shu N, Wang X, Bi Q, et al. Disrupted topologic efficiency of white matter structural connectome in individuals with subjective cognitive decline[J]. *Radiology*, 2017:162696
- 14 赵一鸣. 试论临床研究模式转变[J]. *中华医学杂志*, 2009,89(46):3307-3309
- 15 韩缨,戴建平. 处于研究转折中的阿尔茨海默病——解读 2016 年 Lancet 新论述[J]. *医学研究生学报*, 2016,29(12):1233-1236
- 16 Müller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2005,15(4):869-877
- 17 Jack CJ, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013,12(2):207-216
- 18 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease; recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011,7(3):280-292
- 19 李则. 国家临床医学研究中心竞标[J]. *中国医院院长*, 2012,17:33-34
- 20 赵一鸣,曾琳,李楠,等. 临床医学研究协同网络建设的意义[J]. *中华医学杂志*, 2014,94(44):3460-3462

(收稿日期:2018-04-20)

(修回日期:2018-04-25)

(接第 70 页)

- 10 胡泓,李红,郑芬萍,等. 不同神经病变评分系统在中无症状糖尿病周围神经病变筛查中的临床价值比较 [J]. *中华内科杂志*, 2012,51(1):13-17
- 11 唐键,王博,张玄娥,等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病周围神经病变危险因素分析 [J]. *中国全科杂志*, 2015,18(30):3657-3661
- 12 Yuan HJ ZJ, Zhao ZG, et al. Evaluating the usefulness of the diabetic peripheral neuropathy screening process [J]. *Diabetes Metab*, 2012,38(Suppl 5):1
- 13 聂琛,鲍海萍. 糖尿病周围神经病变的相关危险因素分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012,26(6):467-469
- 14 Li L, Chen J, Wang J, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with over-

weight/obese in Guangdong province, China [J]. *Prim Care Diabetes*, 2015,9(3):191-195

- 15 胡晓莉. 氧化应激与糖尿病神经病变相关性研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011,25(4):318-320
- 16 Clair C, Cohen MJ, Eichler F, et al. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2015,30(8):1193-1203
- 17 Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes [J]. *Transl Res*, 2017,184:101-107
- 18 Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function [J]. *Chest*, 2016,150(3):606-612

(收稿日期:2017-10-20)

(修回日期:2017-10-26)