



# SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 学者介绍



胡 春 医学硕士  
HU Chun M.M

副教授、副主任医师

Associate Professor, Associate Chief Physician

ORCID ID: 0000-0002-7024-0099



胡 春（1969—），上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏内科副主任医师。2007 年获温州医学院医学硕士学位。现任中华医学会上海肾脏病分会腹膜透析组委员、上海医疗事故鉴定专家库成员、中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专业委员会国际交流与合作学组委员。

从事肾脏病的临床、教学及科研工作 20 余年，在慢性肾脏病、继发性肾脏病、终末期肾病及肾脏替代治疗方面积累了丰富的临床经验。承担并参与国家自然科学基金、上海市卫生健康委员会资助项目、上海市科学技术委员会资助项目、上海交通大学医学院及附属第九人民医院临床研究课题等。在国内外核心期刊上发表论文 10 余篇。曾于 2007 年入选上海交通大学医学院百人计划。

该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科—临床医学—临床研究中心建设”项目。

**HU Chun**, born in 1969, associate chief physician of the Department of Nephrology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her Master's Degree in Clinical Medicine from Wenzhou Medical College in 2007. She is a committee member of Peritoneal Dialysis Group, Shanghai Society of Nephrology, Chinese Medical Association, a medical expert in Shanghai Medical Malpractice Identification, and a member of International Communication and Cooperation Group in Nephropathy and Dialysis, Chinese Non-government Medical Institutions Association.

Dr. HU has been engaged in clinical, teaching and scientific research of kidney disease for more than twenty years. She has accumulated extensive clinical experience in common diseases including chronic kidney disease, secondary nephropathy, end-stage renal disease and renal replacement therapy. She has been supported by National Natural Science Foundation of China and several funds from Shanghai Municipal Health Commission, Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine and Shanghai Ninth People's Hospital. She has published more than ten articles on national and international core journals. She was selected in Hundred Talents Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2007.

The research relies on the Project of Clinical Research Center, Clinical Medicine, First-Class Discipline of "National Double First-Class" and "Shanghai Top-Level" high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.

## 论著·临床研究

## 维持性血液透析的终末期肾病患者脑结构性异常及认知功能分析

周悦玲, 丁 巍, 艾红兰, 卢建新, 丁 峰, 胡 春

上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏内科, 上海 200011

**[摘要]** **目的**·探究行维持性血液透析终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者脑部结构性异常和认知功能变化特点, 分析可能影响其神经系统结构和功能异常的相关因素。**方法**·选取于上海交通大学医学院附属第九人民医院进行维持性血液透析治疗的 ESRD 患者 37 例, 所有患者既往均无脑卒中史。对入选患者进行颅脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 平扫和简易精神状态量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评价。根据 MRI 结果分为腔隙性脑梗死患病组 ( $n=33$ ) 和对照组 ( $n=4$ ), 或者分为脑白质高信号患病组 ( $n=14$ ) 和对照组 ( $n=23$ )。采用  $t$  检验、Mann-Whitney  $U$  检验、 $\chi^2$  检验及 Fisher 精确检验比较患病组和相应对照组在人口学特征、既往病史、血液指标、透析充分性等方面的差异, 采用 Spearman 相关性分析研究临床特征、脑结构性异常与认知功能间的相关性。**结果**·37 例患者中, 男性 19 例、女性 18 例, 平均年龄 ( $59.4 \pm 12.3$ ) 岁。腔隙性脑梗死和脑白质高信号发生率分别为 89.2% 和 37.8%, 24.3% 的患者存在认知损害。腔隙性脑梗死患者年龄较大, 血红蛋白、红细胞比容、血清白蛋白、总蛋白水平较低, 甲状旁腺素、红细胞沉降率、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素 -6 水平较高。脑白质高信号患者年龄较大, 转铁蛋白饱和度较低, 甲状旁腺素水平较高, 且差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。相关性分析结果显示, MMSE 总分与年龄负相关 ( $r = -0.471$ ,  $P = 0.003$ ), 与受教育程度 ( $r = 0.355$ ,  $P = 0.031$ )、高血压史 ( $r = 0.358$ ,  $P = 0.030$ ) 正相关。研究未发现腔隙性脑梗死或脑白质高信号与 MMSE 总分之间的关联, 但回忆力与腔隙性脑梗死存在一定程度负相关 ( $r = -0.357$ ,  $P = 0.030$ )。**结论**·行维持性血液透析 ESRD 患者脑血管病变及认知损害发生率较高, 高龄、贫血、炎症状态、慢性肾脏病矿物质和骨异常等可能是血液透析患者出现脑结构性异常及认知损害的影响因素。

**[关键词]** 终末期肾病; 维持性血液透析; 颅脑磁共振成像; 腔隙性脑梗死; 脑白质高信号; 认知损害

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.07.016 **[中图分类号]** R692.5 **[文献标志码]** A

## Cerebral structural abnormalities and cognitive function in end-stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis

ZHOU Yue-ling, DING Wei, AI Hong-lan, LU Jian-xin, DING Feng, HU Chun

Department of Nephrology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

**[Abstract]** **Objective**·To explore the patterns of cerebral structural abnormalities and cognitive function alterations in end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing maintenance hemodialysis, and the underlying correlative factors. **Methods**·Thirty-seven ESRD patients undergoing maintenance hemodialysis without prior stroke in Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were selected. All patients underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) and assessment of cognitive function by using Mini-Mental State Examination (MMSE). Patients were divided into lacunar infarction group ( $n=33$ ) and non-lacunar infarction group ( $n=4$ ), or white matter hyperintensities (WMH) group ( $n=14$ ) and non-WMH group ( $n=23$ ). The difference of demographic characteristics, past history, blood parameter and dialysis adequacy between patients and their controls were analyzed by  $t$  test, Mann-Whitney  $U$  test,  $\chi^2$  test and Fisher exact test. Spearman correlation analysis were performed to explore the relationship between clinical features, cerebral structural abnormalities and cognitive function. **Results**·Nineteen male and eighteen female patients participated in the study. The mean age was ( $59.4 \pm 12.3$ ) years. The incidences of lacunar infarction and WMH were 89.2% and 37.8%, respectively. 24.3% of the participants were diagnosed as cognitive impairment. Patients with lacunar infarction were elder, who had lower level of hemoglobin, hematocrit, serum albumin and serum total protein, while parathyroid hormone (PTH), erythrocyte sedimentation rate, tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 were elevated. Patients with WMH were also significantly elder, lower in transferrin saturation and higher in PTH. The differences between the two groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed MMSE score had a negative correlation with age ( $r = -0.471$ ,  $P = 0.003$ ) and had positive correlations with education status ( $r = 0.355$ ,  $P = 0.031$ ) and hypertension ( $r = 0.358$ ,  $P = 0.030$ ). The study did not find the relationship among lacunar infarction, WMH and MMSE score; however, recall function was found negatively correlated with lacunar infarction ( $r = -0.357$ ,  $P = 0.030$ ). **Conclusion**·ESRD patients undergoing maintenance hemodialysis have a high prevalence of cerebrovascular disease and cognitive impairment. Older age, anemia, inflammation status, chronic kidney disease-mineral and bone disorder may be the influencing factors of the cerebral structural abnormalities and cognition decline.

**[Key words]** end-stage renal disease (ESRD); maintenance hemodialysis; brain magnetic resonance imaging; lacunar infarction; white matter hyperintensities (WMH); cognitive impairment

**[作者简介]** 周悦玲 (1989—), 女, 住院医师, 博士; 电子信箱: stellabright@163.com。

**[通信作者]** 胡 春, 电子信箱: spring\_115@hotmail.com。

**[Corresponding Author]** HU Chun, E-mail: spring\_115@hotmail.com.

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为全世界所面临的一类重大慢性疾病。脑血管病变及认知损害在CKD患者中较为常见,尤其在终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)行透析治疗的患者中尤为突出<sup>[1]</sup>。我国ESRD患者数量较多,其中血液透析患者已达近百万,脑血管病变及认知损害严重影响着患者的生活质量,也给家庭和社会造成了沉重的卫生经济负担。目前,国内关于该部分群体脑血管病变及认知损害的临床研究仍较少,因此开展相关研究具有重要的医学和社会价值。本研究以行维持性血液透析ESRD患者为研究对象,通过进行颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分析和认知功能评价,探究血液透析患者脑部结构性异常和认知功能的变化特点,分析可能影响神经系统结构和功能异常的因素,以期为诊疗措施的制定提供更多启示。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年6月—2018年12月于上海交通大学医学院附属第九人民医院血液净化室行维持性血液透析ESRD患者45例,所有患者均进行了颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫检查。

纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁。②有完善的实验室检查资料及病史信息。③完成简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)认知功能评价。排除标准:①既往有明确脑梗死、脑出血、脑外伤、痴呆等病史。②因视力、听力或精神异常无法配合检查。③存在糖尿病并发高血糖高渗状态、糖尿病性酮症酸中毒、消化道出血等急性疾病。

45例患者中有1例因听力受损无法配合MMSE认知功能评价,2例拒绝行MMSE认知功能评价,5例实验室检查资料不齐全。因此,最终共入选37例患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 一般资料收集** 收集患者的一般信息和既往病史,包括性别、年龄、受教育程度、透析龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史、家族史。收集患者的实验室检查资料,包括血红蛋白、红细胞比容、血清白蛋白、总蛋白、血清钙、血清磷、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)、血清铁、运铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)、铁蛋白、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TAG)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、血 $\beta 2$ 微球蛋白(serum  $\beta 2$ -microglobulin, serum  $\beta 2$ -MG)、尿素下降率(urea reduction ratio, URR)等。

**1.2.2 MMSE评价** 采用MMSE对患者的认知功能进行评价。MMSE包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言能力5个维度,分值范围为0~30分;一般认为27~30分为认知功能正常,低于27分为认知功能障碍。鉴于受教育程度对于认知功能存在影响,故进一步对MMSE分值进行细化,针对不同受教育程度人群设定了相应的认知功能正常的分值范围:初中及以上教育程度者 $>26$ 分,小学教育程度者 $>22$ 分,文盲 $>17$ 分<sup>[2-3]</sup>。

**1.2.3 颅脑MRI检查** 采用3.0T MRI扫描仪(MAGNETOM Verio, 德国Siemens)对患者进行颅脑MRI平扫,包括T1加权像、T2加权像、液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)序列及磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)序列。所有影像学资料均由2名高年资放射科医师进行双盲阅片,确定有无腔隙性脑梗死、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、微出血等改变<sup>[4]</sup>。当2名医师诊断不一致时,由2名医师进行商讨或由第3名医师进行独立阅片后共同决定。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。定量资料进行正态分布检验,符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。定性资料以频数和百分率表示。符合正态分布的定量资料2组间比较采用 $t$ 检验,非正态分布的定量资料组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。定性资料2组间比较采用 $\chi^2$ 检验及Fisher精确检验。对头颅MRI影像学改变、实验室指标与认知功能间的相关性采用Spearman相关性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学及临床资料特征

37例患者的人口学及相关临床资料特征如表1所示。患者年龄为 $(59.4 \pm 12.3)$ 岁,男女比例接近,中位透析龄为92.1个月,血红蛋白浓度为 $(11.7 \pm 1.4)$  g/dL,血清白蛋白为 $(36.5 \pm 2.8)$  g/L,中位PTH水平为302.8 pg/mL(表1)。33例(89.2%)患者存在腔隙性脑梗死,14例(37.8%)患者存在WMH,均未发现脑微出血改变。



表 1 不同颅脑 MRI 影像学改变下临床特征的比较  
Tab 1 Comparison of general information among groups with different brain MRI results

Item	Total	Lacunar infarction			WMH		
		Yes (N=33)	No (N=4)	P value	Yes (N=14)	No (N=23)	P value
Age/year	59.4±12.3	60.9±11.7	47.0±11.2	0.030	66.4±11.2	55.2±11.1	0.006
Male/n (%)	19 (51.4)	16 (48.5)	3 (75.0)	0.604	9 (64.3)	10 (43.5)	0.226
Dialysis vintage/month	92.1 (56.1, 133.0)	93.0 (58.2, 134.3)	71.4 (34.1, 120.7)	0.328	112.4 (61.5, 154.4)	81.0 (36.4, 130.6)	0.085
Hemoglobin/(g·dL <sup>-1</sup> )	11.7±1.4	11.5±1.3	13.3±1.0	0.013	11.3±1.3	11.9±1.4	0.185
Hematocrit/%	35.7±4.0	35.1±3.8	40.3±2.2	0.013	34.7±3.6	36.3±4.2	0.262
Total protein/(g·L <sup>-1</sup> )	62.7±4.2	62.5±4.4	64.4±0.7	0.032	61.6±4.3	63.3±4.1	0.231
Serum albumin/(g·L <sup>-1</sup> )	36.5±2.8	36.2±2.8	39.2±1.2	0.044	36.2±3.1	36.7±2.7	0.617
Serum calcium/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.26±0.24	2.25±0.25	2.35±0.06	0.076	2.30±0.22	2.24±0.25	0.446
Serum phosphorus/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.80±0.56	1.81±0.58	1.76±0.32	0.859	1.81±0.49	1.80±0.60	0.933
PTH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	302.8 (181.7, 725.7)	439.5 (194.8, 745.7)	147.2 (45.4, 246.9)	0.045	572.3 (221.8, 1 045.0)	237.3 (94.8, 527.9)	0.036
TSAT/%	32.34±13.77	31.82±14.23	36.49±9.73	0.530	25.61±8.70	36.62±14.82	0.017
Ferritin/(ng·mL <sup>-1</sup> )	291.4 (126.6, 468.9)	301.5 (153.9, 524.5)	156.9 (106.4, 223.6)	0.107	266.2 (101.7, 351.8)	302.6 (174.4, 562.2)	0.330
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.72±0.74	3.71±0.77	3.78±0.50	0.853	3.55±0.94	3.82±0.59	0.282
TAG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.44 (1.06, 1.95)	1.44 (0.98, 1.95)	1.40 (1.29, 2.29)	0.807	1.62 (0.91, 2.40)	1.44 (1.23, 1.71)	0.707
TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )	19.6±4.0	20.2±3.9	15.2±1.5	0.016	19.6±3.6	19.6±4.3	0.991
ESR/(mm·h <sup>-1</sup> )	29.1±13.8	30.8±13.3	14.5±8.6	0.023	29.1±10.6	29.0±15.7	0.995
IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	5.06 (3.29, 7.99)	6.05 (3.36, 8.82)	3.02 (2.41, 3.73)	0.023	4.97 (3.19, 6.98)	6.03 (3.47, 9.06)	0.459
Serum β2-MG/(mg·L <sup>-1</sup> )	38.9 (35.8, 45.6)	39.1 (36.0, 45.6)	35.5 (30.5, 50.1)	0.307	37.0 (35.2, 40.1)	41.0 (36.0, 49.1)	0.185
URR/%	70.4 (65.8, 76.0)	70.4 (65.8, 76.4)	69.8 (64.6, 73.8)	0.597	70.9 (67.2, 77.1)	69.9 (64.2, 75.8)	0.256
Hypertension history/n (%)	25 (67.6)	22 (66.7)	3 (75.0)	1.000	11 (78.6)	14 (60.9)	0.271
Diabetes mellitus history/n (%)	7 (18.9)	7 (21.2)	0 (0)	0.570	4 (28.6)	3 (13.0)	0.249
Smoking history/n (%)	9 (24.3)	7 (21.2)	2 (50.0)	0.244	3 (21.4)	6 (26.1)	0.752

2.2 不同颅脑 MRI 影像学改变下患者的临床特征差异

按照颅脑 MRI 有无腔隙性脑梗死进行分组统计发现, 腔隙性脑梗死组患者年龄较大 ( $P=0.030$ ), 血红蛋白 ( $P=0.013$ )、红细胞比容 ( $P=0.013$ )、血清白蛋白 ( $P=0.044$ )、总蛋白 ( $P=0.032$ ) 水平较低, PTH ( $P=0.045$ )、ESR ( $P=0.023$ )、TNF-α ( $P=0.016$ )、IL-6 ( $P=0.023$ ) 水平较高 (表 1)。

按照颅脑 MRI 有无 WMH 进行分组统计发现, WMH 组患者年龄较大 ( $P=0.006$ ), TSAT 较低 ( $P=0.017$ ), PTH 水平较高 ( $P=0.036$ ) (表 1)。

2.3 实验室指标与认知功能的相关性分析

37 例患者均接受了 MMSE 评价, 7 例 (18.9%) 为小学教育程度, 23 例 (62.2%) 为初中教育程度, 6 例 (16.2%) 为高中/中专教育程度, 1 例 (2.7%) 为大学教育程度。37 例患者 MMSE 得分为 ( $27.1±2.5$ ) 分, 其中 9 例 (24.3%) 存在认知损害。

针对实验室指标对认知功能的影响进行分析发现, MMSE 总分与年龄 ( $r=-0.471$ ,  $P=0.003$ )、受教育程度 ( $r=0.355$ ,  $P=0.031$ )、高血压史 ( $r=0.358$ ,  $P=0.030$ ) 具有一定相关性。进一步对定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言能力 5 个维度进行分析发现, 定向力与

TAG ( $r=-0.369$ ,  $P=0.024$ ) 水平负相关;注意力和计算力与高血压史 ( $r=0.414$ ,  $P=0.011$ ) 正相关;回忆力与年龄 ( $r=-0.384$ ,  $P=0.019$ )、透析龄 ( $r=-0.386$ ,  $P=0.018$ ) 负相关,与受教育程度 ( $r=0.428$ ,  $P=0.008$ )、TSAT ( $r=0.345$ ,  $P=0.039$ ) 正相关;语言能力与年龄 ( $r=-0.501$ ,  $P=0.002$ )、铁蛋白 ( $r=-0.338$ ,  $P=0.044$ ) 负相关。

## 2.4 颅脑 MRI 影像学改变与认知功能的相关性分析

针对颅脑 MRI 影像学改变对认知功能的影响进行分析发现,有无腔隙性脑梗死或 WMH 与 MMSE 总分之间未发现显著相关性,但回忆力与腔隙性脑梗死存在负相关 ( $r=-0.357$ ,  $P=0.030$ )。

## 3 讨论

CKD 患者脑血管事件发生率较同年龄正常人高,易导致认知功能受损,甚至痴呆;高龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等是 CKD 和脑血管疾病共同的危险因素<sup>[5]</sup>。CKD 患者还存在某些非传统性危险因素,如慢性炎症、氧化应激、致血栓因子等,这些因素可引发血管损伤和内皮功能紊乱,进而导致心脑血管疾病发生。此外,尿毒症毒素、钙磷代谢异常、水钠潴留、继发性甲状旁腺功能亢进等在 CKD 患者尤其是 ESRD 患者脑血管事件发生中起到了非常重要的作用<sup>[11,6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>发现,ESRD 患者脑血管病变主要包括无症状性脑梗死、WMH、脑微出血等,这些表现在血液透析和腹膜透析患者中均较常见。内皮功能紊乱、脑低灌注、神经血管偶联、血脑屏障破坏等均参与介导了上述脑小血管疾病和白质病变的发生。伴随着脑血管事件的发生,ESRD 血液透析患者认知损害的患病率亦增高<sup>[8]</sup>;认知损害可导致住院率和医疗资源占用率升高、患者易退出透析治疗、死亡率升高等。COGNITIVE-HD 研究观察了 676 例成年血液透析患者在学习和记忆、整体注意力、执行功能、语言、知觉运动功能五大维度上的表现,发现认知损害在该人群中极为常见,同一患者甚至可同时出现多维度认知损害<sup>[9]</sup>。而目前国内关于行维持性血液透析 ESRD 患者脑部病变及认知功能的研究尚较少,本研究可作为一定补充。

本研究通过对本中心 37 例成年行维持性血液透析 ESRD 患者观察发现,89.2% 的患者存在腔隙性脑梗死,37.8% 的患者存在 WMH 表现,这些结果与 ESRD 血液透析患者脑小血管疾病和白质病变发生率较高相一致。本研究中,与不存在脑部病变依据的患者比较,存在腔隙性脑梗死或 WMH 的患者年龄较大,提示高龄可能为脑部病变

的影响因素。存在腔隙性脑梗死的患者血红蛋白、红细胞比容、血清白蛋白及总蛋白水平较低,而 PTH、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较高;存在 WMH 的患者 PTH 水平也较高,而 TSAT 较低。其中,血红蛋白水平较低,提示贫血可能为脑部病变的影响因素;TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平较高,提示炎症状态。此外,PTH 为慢性肾脏病矿物质和骨异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 的指标,而 CKD-MBD 是 CKD 常见的并发症。本研究发现有 24.3% 的患者存在认知损害,MMSE 得分与年龄、受教育程度相关,透析龄、高血压、TSAT 等也与某些维度的认知功能相关,而研究未发现腔隙性脑梗死或 WMH 与 MMSE 总分之间的关联,但回忆力与腔隙性脑梗死存在一定程度的负相关。上述研究结果提示,高龄、贫血、炎症状态、CKD-MBD 等在行维持性血液透析 ESRD 患者脑部病变的产生中可能发挥一定作用。Roman 等<sup>[10]</sup>发现甲状旁腺功能亢进患者在进行甲状旁腺切除术后,在抑郁、焦虑、视觉空间记忆和言语记忆方面均有所提升。Jorde 等<sup>[11]</sup>发现血清 PTH 水平较高的患者在认知功能测试方面表现较差,鉴于大脑中存在 PTH 受体且 PTH 可能跨过血脑屏障,提示 PTH 对认知功能可能存在影响。此外,多项研究提示炎症因子与认知损害存在一定关联。在肾脏缺血再灌注损伤继发脑损伤的患者中发现,血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平升高<sup>[12]</sup>;对 5 653 例患者进行 39 个月观察发现,IL-6 升高与执行功能下降相关<sup>[13]</sup>。研究者在 CKD 大鼠的脑组织中发现了 DNA 损伤,而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎症细胞因子水平升高介导了这一损伤的发生<sup>[6]</sup>。而对阿尔茨海默病患者进行的研究<sup>[14]</sup>则进一步提示 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等参与的神经炎症反应与认知功能下降存在明显关联。近年来也有研究<sup>[15-16]</sup>发现,血液透析治疗造成的脑血流量急性下降与血液透析患者脑血管病变风险增高以及认知功能下降密切相关。

此外,本研究也存在一定局限性。首先,本研究为横断面研究,且样本量较小,尤其入选患者中无腔隙性脑梗死者仅为 4 例,同时研究未选取健康对照,不利于明确脑部影像学病变与认知损害的病因。其次,本研究对象来自单中心,研究结果可能不适用于其他国家或地区。第三,本研究所使用的认知功能评价工具较为简单,未能对认知功能进行多维度深度评价。目前常用的认知功能评价量表包括 MMSE 和蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。MMSE 在临床筛查中应用非常广泛,对痴呆筛查的敏感度较高,量表内容较全面,简便易行;而 MoCA 则基于 MMSE 进一步发展,在血管源性轻度认知损害患者的早期诊断具有一定优势<sup>[17]</sup>,

对各维度评价更为深入,但耗时也较MMSE长,且存在部分患者配合度欠佳的情况。本研究旨在对入选的37名血液透析患者进行认知功能初步探究,故目前仅采用MMSE进行筛查,后续将进一步应用MoCA以及其他更完善的评价工具对患者认知功能的变化情况进行研究。

本研究显示行维持性血液透析ESRD患者脑血管病

及认知损害发生率较高,高龄、炎症状态等情况下可能更易发生脑血管病变及认知损害。而目前关于肾脏疾病与神经系统疾病之间的关联机制尚不明确,未来需要进一步深入研究,对行维持性血液透析ESRD患者的神经系统异常做到早发现、早治疗,对于改善患者预后、降低医疗支出等具有重要价值。

## 参·考·文·献

- [1] Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 823-833.
- [2] 张振馨,洪霞,李辉,等.北京城乡55岁或以上居民简易智能状态检查测试结果的分布特征[J].*中华神经科杂志*, 1999, 32(3): 149-153.
- [3] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [4] Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10): 1606-1614.
- [5] Ninomiya T. Risk of stroke in kidney disease[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 179: 58-66.
- [6] Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 184-193.
- [7] Pi HC, Xu YF, Xu R, et al. Cognitive impairment and structural neuroimaging abnormalities among patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 986-996.
- [8] O'Lone E, Connors M, Masson P, et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 925-935.
- [9] van Zwielen A, Wong G, Ruospo M, et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(7): 1197-1206.
- [10] Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 131-137.
- [11] Jorde R, Waterloo K, Saleh F, et al. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study[J]. *J Neurol*, 2006, 253(4): 464-470.
- [12] Hsieh YH, McCartney K, Moore TA, et al. Intestinal ischemia-reperfusion injury leads to inflammatory changes in the brain[J]. *Shock*, 2011, 36(4): 424-430.
- [13] Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(1): 77-85.
- [14] Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(4): 224-230.
- [15] Polinder-Bos HA, García DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1317-1325.
- [16] Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, et al. Investigating the relationship between cerebral blood flow and cognitive function in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(1): 147-158.
- [17] Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): E106700.

[收稿日期] 2019-12-23

[本文编辑] 崔黎明