

21

Wilkinson K, Vlachopoulos D, Klentrou P, et al. Soft tissues, areal bone mineral density and hip geometry estimates in active young boys; the PRO-BONE study[J]. Eur J Appl Physiol, 2017, 117(4): 833–842.

22

Connelly KJ, Larson EA, Marks DL, et al. Neonatal estrogen exposure results in biphasic age-dependent effects on the skeletal development of male mice[J]. Endocrinology, 2015, 156(1): 193–202.

23

Fagnant HS, Uzumcu M, Buckendahl P, et al. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor, methoxychlor, reduces lean body mass and bone mineral density and increases cortical porosity[J]. Calcif tissue int, 2014, 95(6): 521–529.

24

Chesi A, Mitchell JA, Kalkwarf HJ, et al. A Genomewide Association Study Identifies Two Sex – Specific Loci, at SPTB and IZU-MO3, Influencing Pediatric Bone Mineral Density at Multiple Skeletal Sites[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(6): 1274–1281.

25

Kemp JP, Medina-Gomez C, Estrada K, et al. Phenotypic dissection of bone mineral density reveals skeletal site specificity and facilitates the identification of novel loci in the genetic regulation of bone mass attainment[J]. PLoS genetics, 2014, 10(6): e1004423.

26

Li J, Funato M, Tamai H, et al. Impact of intra-and extrauterine growth on bone mineral density and content in the neonatal period of very-low-birth-weight infants[J]. Early hum dev, 2016, 92: 1–6.

27

Pereira-da-Silva L, Costa AB, Pereira L, et al. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(2): 203–209.

28

王涛涛,朱 萍,杨忠秀,等. 骨密度测定在脑性瘫痪高危儿随访中的临床应用[J]. 徐州医学院学报,2012,32(4):251–253.

29

王凌飞. 肥胖患儿骨密度的变化研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(11):99–100.

30

陈 聪,陈 忠,陈康荣,等. 糖尿病患者血元素钙与总钙的检测[J]. 河北医学,2009,15(8):973–974.

31

姬静璐. 妊娠期糖尿病孕妇对新生儿体重及神经系统发育影响分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(19):3208–3210.

[收稿日期 2017 – 10 – 27] [本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

慢性肾脏病患者认知功能障碍的研究概况

甘文倩(综述), 王 洁(审校)

基金项目: 广西自然科学基金项目(编号:2017GXNSFAA198320)

作者单位: 533000 广西,右江民族医学院研究生学院(甘文倩); 533000 广西,右江民族医学院附属医院肾内科(王 洁)

作者简介: 甘文倩(1989 –),女,在读硕士研究生,研究方向:肾内科疾病诊治。E-mail:990270907@qq.com

通讯作者: 王 洁(1969 –),女,医学硕士,教授,主任医师,研究方向:肾小球疾病基础与临床。E-mail:yyfywj@126.com

[摘要] 慢性肾脏病全球发病率逐年攀升,已成为一个全球性的公共健康问题,慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者有较高发生认知功能障碍(cognitive impairment,CI)的风险,二者的关系受到国内外学者重视。CI是健康老化与痴呆之间的一个过渡阶段,早期诊断率低,预后差,给患者家庭和社会带来严重负担。该文就CKD患者CI的研究概况作一综述。

[关键词] 慢性肾脏病; 认知功能障碍; 发病学

[中图分类号] R 692 [文献标识码] A [文章编号] 1674–3806(2018)04–0409–04

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2018.04.29

Research progress of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease GAN Wen-qian, WANG Jie. Graduate School, Youjiang Medical College For Nationalities, Guangxi 533000, China

[Abstract] The incidence of chronic kidney disease(CKD) is increasing globally year by year, and CKD has become a global public health problem. Researches of overseas and domestic scholars indicate that the patients with CKD have higher risk of cognitive impairment(CI). CI is a transitional phase between healthy aging and dementia, with a low rate of early diagnosis and poor prognosis. It gives the family and society a heavy burden. We review the research progress of cognitive impairment in the patients with CKD in this paper.

[Key words] Chronic kidney disease; Cognitive impairment; Etiology

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指由各种原因引起肾脏结构或功能障碍,包括 GFR 正常或异常的尿或血检异常、病理损伤、影像学异常超过 3 个月的一种疾病。CKD 的发病率为 8% ~ 16%, 已成为一个全球性的公共健康问题^[1,2]。近年来 CKD 与认知功能障碍(cognitive impairment, CI)的关系逐渐受到重视,研究发现 CKD 是 CI 的危险因素,CKD 患者常合并有不同程度的 CI,其患病率是一般人群的 3 倍^[3]。CI 是健康老化与痴呆之间的一个过渡阶段,CI 患者进展为痴呆的发病率为正常人的 10 倍^[4],CI 严重影响 CKD 患者的生活质量以及用药依从性,降低患者存活率,给家庭和社会带来严重负担。现就 CKD 患者 CI 的研究概况作一综述。

1 CI 的流行病学研究

CI 是近年提出观点,2013 年,美国精神病学协会(the American Psychiatric Association, APA)第五版精神障碍诊断与统计手册(the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM-5)认可了前痴呆阶段的 CI,指出其是健康老化与痴呆之间的一个过渡阶段。随着人口老年化,CI 在老年人群中发病越来越高,病因极其复杂,其中年龄、性别、高血压、高脂血症、糖尿病胰岛素抵抗、慢性炎症、血管钙化、高同型半胱氨酸血症等可影响影响认知功能。近年发现 CKD 与 CI 也有一定关系,CKD 患者比非 CKD 患者更容易发生认知功能受损,且随着肾功能水平的下降 CI 的发生率明显增加^[5]。CKD 患者发生 CI 以轻度多见,执行功能的损伤最严重,其次是延迟记忆以及注意力。研究表明,贫血、蛋白尿、尿毒症毒素、炎症状态、氧化应激、血管钙化、高同型半胱氨酸血症及高凝状态等都可能是 CKD 患者出现 CI 的影响因素^[5]。

2 CI 的影像学研究

CKD 患者发生 CI 在影像学上可有其特殊的表现,影像学可更早发现 CI 的征象,及早预防其发生并延缓向痴呆进展,不同的影像学有不一样的改变。在 30 多年前,Passer^[6]通过 CT 检测发现,在 CKD 患者中不管透析与否都存在不同程度的脑萎缩,主要表现为大脑皮层的萎缩。在 MRI 则多表现为脑白质病变、无症状性脑梗死(silent brain infarction, SBI)、脑微出血等,这些表现均 CKD 患者认知功能下降显著相关。SBI 在 CKD 发生率约为 8% ~ 28%,较正常人高,eGFR 水平与 SBI 显著相关,当 eGFR 在 30.0 ~ 49.0 ml/(min · 1.73 m²)时,SBI 的发生率最高,SBI 可增加 CKD 患者发生脑卒中、认知功能下降以及痴

呆的风险^[7]。Thong 等^[8]运用 MRI 及神经心理测量表评全面估患者整体认知功能,发现 SBI 和脑萎缩均独立影响患者的注意力、记忆力及语言功能,并且 SBI 还可以影响患者视觉运动能力及执行功能。对 CKD 患者进行磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检测,发现其改变主要发生在大脑的白质区域,并且 CKD 组患者均有注意力、记忆力及学习能力的损伤^[9]。

3 CI 发生的相关因素

3.1 血管钙化 血管钙化在 CKD 患者中主要累及血管中膜,即大中动脉的平滑肌肌层,表现为血管弹性降低、僵硬。颈动脉管腔狭窄,可造成脑局部供血区血流中断,加剧脑组织供血、供氧不足,研究发现,颈动脉内中膜厚度 II 级病变以上,慢性脑供血不足(chronic cerebral circulation insufficiency, CCCI)患者的认知障碍会增加^[10]。慢性脑供血不足脑组织缺血、缺氧可出现神经细胞发生不同程度的病理改变,引发神经组织的退行性变化,易诱发 CI、痴呆等症状的发生。大脑皮质和海马神经元对缺血缺氧最为敏感,在对大鼠的研究中可见慢性缺血缺氧时,大鼠海马 CA1 区域神经元形态结构会受到破坏,而海马在记忆、学习等方能起着重要作用^[11]。同时,长期慢性缺氧缺血可使脑室周围发生不同程度的脑白质疏松,而脑室周围有与情感、行为等认知活动有关的环路纤维联系,因长期脑供血不足,可中断脑室与环路的纤维联系,由此诱发 CI^[12]。

3.2 贫血 贫血是 CKD 患者最常见的并发症,为正细胞正色素性贫血,主要是肾脏产生红细胞生成素(erythropoietin, EPO)不足引起。贫血可影响 CKD 患者生活质量、认知功能障碍、心血管疾病的发病率,住院率和病死率,加重经济负担^[13]。晚期 CKD 患者 EPO 生成减少和红细胞生成抑制因子增多,导致的严重贫血及尿毒症毒素可间接或直接损伤神经系统,引起并加重 CKD 患者 CI^[14]。研究发现,贫血时血液的载氧能力降低,脑组织的供氧不足,人体会通过增加脑血流量(cerebral blood flow, CBF)来缓解大脑的缺氧状况,但明显增加的 CBF 与认知功能降低有关,如患者的贫血状况得到改善后 CBF 也随之下降^[15]。在社区人群调查发现中年人群中,CKD 和贫血与脑卒中发病风险显著增加密切相关,也就是说当贫血存在时,CKD 导致脑卒中发病风险显著增加(HR 5.43, 95% CI 2.04 ~ 14.41)^[16]。可见 CKD 患者贫血可影响 CI。

3.3 水电解质紊乱 水电解质紊乱在 CKD 患者中

很普遍,其中最常见为钙磷代谢紊乱,其不仅会影响血管钙化,也会引起并加重 CI。机体内钙磷水平的升高可直接影响血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的代谢和功能,并促进 VSMC 发生钙化。在 CKD 患者中,随着 GFR 下降,尿磷排泄减少,血磷升高,高血磷与血钙结合成磷酸钙沉积于软组织,血钙降低,抑制近曲小管产生 1,25-(OH)₂D₃(骨化三醇),从而刺激甲状旁腺分泌甲状旁腺激素。增高的血磷、钙磷沉积物及甲状旁腺功能亢进可导致血管钙化^[17]。研究发现血磷是预测动脉钙化的指标,其水平与冠状动脉钙化的程度呈正相关,血磷浓度每增加 0.32 mmol/L (1 mg/dL),冠状动脉钙化加重的程度相当于增加 2.5 年的血透时间^[18]。最新研究表明,抗衰老基因, Klotho 基因也参与 CKD 的进展,且在 CKD 患者 CI 的发生发展中有重要作用。膜型 Klotho 蛋白能够与 FGF23 受体(fibroblastic growth factor-23 receptor, FGFR)结合调节磷酸盐代谢,同时 Klotho 蛋白的减少还可能促进 CI 的发生发展^[19]。维生素 D 参与血管钙化同时,在炎症、氧化应激、神经认知功能损害也存在一定的影响,在中枢神经系统中维生素 D 可发挥神经保护和调节的作用^[20]。CKD 患者血钠及血浆渗透压降低时会出现脑水肿,有学者认为,24 h 血钠低于 125 mmol/L 可产生明显脑功能障碍;高血钾会引起脑细胞缺氧时损伤细胞膜,损伤神经细胞,低钙时增加了神经、肌肉的应激性,也使甲状腺素升高,而且高水平甲状旁腺素可引起精神神经症状^[21]。

3.4 炎症反应 高炎症反应是脑缺血损伤的一个重要因素,可影响认知功能,在 CKD 患者体内自始至终都伴随着氧化应激及炎症反应的发生,两者互为因果,大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活核转录因子(nuclear factor κB, NF-κB)、激活蛋白 1(activator protein-1, AP-1)可促进炎症介质释放,而炎症反应通过激活中性粒细胞 NADPH 氧化酶,又可促进 ROS 的产生,形成恶性循环,加重患者体内的氧化应激和炎症水平^[22]。研究发现,CKD 患者血清 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、白介素-6(IL-6)和 MMP-9 水平均较正常健康人群显著升高,而且对动脉硬化有一定的影响,以上炎症因子水平异常升高组颈动脉超声检查 IMT 明显高于正常对照组^[23]。ROS、IL-6、NO、肿瘤坏死因子(TNF-α)以及一些尿毒症毒素是神经毒性物质,可导致神经元细胞损伤和死亡,可引起神经变性,导致 CKD 患者认知功能下降^[24]。通过抑制 TNF-α、IL-6 和 PGE2

的增加,可影响 2 型糖尿病小鼠的学习与记忆功能^[25]。AGEs(advanced glycation end products)与巨噬细胞表面受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合后可以激活许多细胞内与炎症机制有关的信号转导通路,使 TNF-α、IL-6 等炎症因子的表达增加,同时还可以通过 NF-κB 途径,促进人主动脉平滑肌细胞 OCN、Cbfa1 的表达,促进血管钙化^[26]。持续微炎症状态及动脉硬化,脑血管壁顺应性降低、管腔狭窄甚至闭塞使,导致 CBF 降低导致脑供血不足^[27]。研究发现,血管内皮细胞对氧化应激反应十分敏感,当慢性脑血流灌注不足时可引起线粒体功能障碍、增加活性氧产物、减少 NO 生物利用度,以及破坏脑血管功能并严重影响局部区域脑组织灌注,最终导致认知功能障碍和阿尔茨海默病^[28]。

3.5 高同型半胱氨酸 85% 以上的 CKD 患者存在高(homocysteine, Hcy)血症,CKD 患者的血清 Hcy 水平随着肾功能下降逐渐升高。Hcy 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸的中间代谢产物。当血浆 Hcy 浓度高于 10 μmol/L 时,称为高同型半胱氨酸血症(HHcy)。HHcy 参与心脑血管疾病、神经系统退行性疾病、外周血管疾病、慢性肾病等疾病发展,是痴呆的危险因素之一^[29]。研究发现血浆 Hcy 水平对语言、记忆、视空间功能有重要影响,Hcy 通过引起脑血管病变,使神经元细胞凋亡或使细胞死亡的敏感性增高可引起轻度 CI^[30]。血清 Hcy 浓度与 MMSE 评分呈明显的负相关性,监测血浆 Hcy 水平能为 CI 的早期干预和治疗提供依据^[31]。Hcy 对血管内皮细胞有直接毒性作用,通过抑制 NO 合成酶,减少 NO 产生或增加 NO 降解,从而降低血管内皮依赖性舒张功能,促进动脉粥样硬化^[32]。Hhcy 血症会对内皮细胞蛋白 s-亚硝基产生抑制,引起内皮细胞损伤,而且载脂蛋白 A-I 在高水平 Hcy 下表达减少,影响胆固醇逆转运,增加动脉粥样硬化风险^[33]。Hcy 可使炎症因子等在血管内皮层聚集,促进泡沫细胞产生,导致血管钙化^[34]。血管内皮损害或动脉硬化影响机体微循环,造成大脑的缺血性损害,引起大脑皮质低血流灌注,脑神经元损伤、诱导细胞凋亡,加重脑萎缩与认知功能减退^[35],最终可导致神经功能障碍。此外 Hcy 通过促进氧自由基和过氧化氢的生成,抑制神经传导功能导致患者的认知功能障碍^[36]。Hcy 参与 CKD 患者 CI 的进展,早期通过检测 Hcy 水平,控制血清 Hcy 水平有望能延迟 CI 的发生、发展。

4 结语

综上所述,参与 CKD 患者 CI 的原因很多,病因

极其复杂,目前尚未有明确的预防及治疗手段,寻找引起 CKD 患者 CI 的原因从而提出早期诊断及治疗方迫在眉睫。

参考文献

- Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China; a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818):815-822.
- Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives[J]. *The Lancet*, 2013, 382 (9888):260-272.
- 韦存胜,徐俊.慢性肾脏病相关认知障碍研究进展[J]. *实用老年医学*, 2014, 28(7):536-539.
- 王鲁宁.老年人轻度认知功能障碍的研究进展[J]. *中华保健医学杂志*, 2009, 11(4):251-253.
- Etgen T, Chonchol M, Förstl H, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment; a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 35(5):474-482.
- Passer JA. Cerebral atrophy in endstage uremia[J]. *Proc Clin Dial Transplant Forum*, 1977, 7: 91-94.
- Chou CC, Lien LM, Chen WH, et al. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent silent brain infarction: a population-based study[J]. *Stroke*, 2011, 42(8):2120-2125.
- Thong JY, Hilal S, Wang Y, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11):1219-1225.
- Tryc AB, Alwan G, Bokemeyer M, et al. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8):2635-2641.
- 王安平,黄 璩,张贵斌,等.慢性脑供血不足患者认知功能障碍分析[J]. *临床误诊误治*, 2011, 24(2):44-45.
- 潘丽雅,翁保慧,邓 珊.非痴呆型血管认知功能障碍危险因素分析[J]. *内科*, 2014, 9(4):375-377.
- 刘 楠,刘 薇,李 冰,等.老年轻度认知障碍患者的相关因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 7(8):38-39.
- Yousaf F, Spinowitz B. Hypoxia-Inducible Factor Stabilizers: a New Avenue for Reducing BP While Helping Hemoglobin? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(3):23.
- Madan P, Kalra OP, Agarwal S, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(2):440-444.
- Zheng G, Wen JQ, Lu HZ, et al. Elevated global cerebral blood flow, oxygen extraction fraction and unchanged metabolic rate of oxygen in young adults with end-stage renal disease: an MRI study [J]. *Eur Radiology*, 2016, 26(6):1732-1741.
- Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(2):610-615.
- 唐冰瑶,李绍梅.慢性肾脏病患者动脉粥样硬化危险因素的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1):101-104.
- 石凯峰,张 宁,刘世巍.高磷血症致慢性肾脏病血管钙化的研究及治疗进展[J]. *世界中医药*, 2017, 12(2):465-469.
- 周晓辉,于兆海,苗海军.血清 Klotho 蛋白浓度与轻度认知功能障碍的相关研究[J]. *中华精神科杂志*, 2014, 47(1):17-20.
- Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5):291.
- 胡 晓,魏雪梅.我国网络专利检索平台分析和评价[J]. *科技管理研究*, 2010, 30(14):75-77, 81.
- Spartalis M, Papagianni A. Receptor activator of kB ligand/osteoprotegerin axis and vascular calcifications in patients with chronic kidney disease[J]. *World J Nephrol*, 2016, 5(1):1-5.
- 古贤君,王 洁,黄 鹏,等.慢性肾衰竭患者 CRP、IL-6 及 MMP-9 水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(32):3612-3614.
- De Deyn PP, Vanholder R, Elout S, et al. Guanidino compounds as uremic (neuro) toxins[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(4):340-345.
- Wang T, Fu F, Han B, et al. Danshensu ameliorates the cognitive decline in streptozotocin-induced diabetic mice by attenuating advanced glycation end product-mediated neuroinflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 245(1/2):79-86.
- Wang Y, Zhang ZY, Chen XQ, et al. Advanced glycation end products promote human aortic smooth muscle cell calcification in vitro via activating NK-kB and down-regulating IGF1R expression [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4):480-486.
- Ren H, Zhou X, Luan Z, et al. The relationship between carotid Atherosclerosis, Inflammatory Cytokines, and Oxidative Stress in Middle-Aged and Elderly Hemodialysis Patients [J]. *Int J Nephrol*, 2013, 2013:835465.
- Zhu X, Smith MA, Honda K, et al. Vascular oxidative stress in Alzheimer disease. [J]. *Neurol Sci*, 2007, 25(7):240-246.
- 董 潇,马春蕾.脑卒中合并高同型半胱氨酸血症的临床研究现状与进展[J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(5):589-591.
- 赵海云,王艳芳.脑梗死患者轻度认知障碍与同型半胱氨酸的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(17):1-3.
- 孙玉华.H 型高血压与血管性认知功能障碍的关系探讨[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(2):101-102.
- 郭碧波,张黎明,唐 琦,等.慢性肾脏病患者血清微球蛋白与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国血液净化*, 2014, 13(9):620-624.
- 陈 伟,王 洁.慢性肾脏病患者同型半胱氨酸水平与心血管疾病的关系[J]. *右江医学*, 2015, 43(2):231-235.
- Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80:63-72.
- 宋如君,张怀安,葛成东.高同型半胱氨酸与阿尔茨海默病关系探讨[J]. *吉林医学*, 2012, 33(34):7431-7432.
- Alshaikh B, Schall JJ, Maqbool A, et al. Choline supplementation alters some amino acid concentrations with no change in homocysteine in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency 2[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(5):418-429.

[收稿日期 2017-10-23][本文编辑 谭 毅 韦 颖]