DOI:10.16016/j.1000-5404.201511027

慢性肾病对患者认知功能的影响及其相关因素的初步研究

吴 静[1],邓志宽[2],赵景宏[1],黄云剑[1],冯 兵[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院:肾内科[1],神经内科[2])

[摘要] **目的** 探讨慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)对患者认知功能的影响及其相关因素。**方法** 选择2014年6月至2015年6月在本院肾内科门诊就诊或住院,年龄>18岁,诊断为慢性肾病3~5期的患者266例,根据估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)水平分别纳入3期CKD(CKD3)组(60 mL/min > eGFR ≥30 mL/min,92例)、4期CKD(CKD4)组(30 mL/min > eGFR≥15 mL/min,96例)和5期CKD(CKD5)组(EGFR <15 mL/min,78例)。选择年龄、性别及教育程度相匹配的、eGFR >90 mL/min、外观基本正常的人群80例作为对照组。应用简易智力状况检查法(mini-mental state examination, MMSE)检测患者智能状态;应用OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪测定血清肌酐(Cr)、尿素氮(UN)、尿酸(UA)、胆固醇(CHE)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);应用五分类全自动血液细胞分析仪XFA9500测定血血红蛋白(Hb)含量。应用SPSS 13.0统计软件进行分析。**结果** 对照组认知障碍发生率为7.5%;CKD3~CKD5期患者认知障碍总体发生率为33.1%。与对照组相比,CKD3期患者认知障碍发生率明显增高,MMSE评分出现显著下降($P<0.05$);CKD4期患者认知障碍发生率显著增高($P<0.01$),MMSE评分降低更显著($P<0.01$),CKD5期患者认知障碍发生率进一步增高($P<0.01$),MMSE评分进一步降低($P<0.01$)。CKD患者MMSE评分与年龄、UN、Cr、UA呈显著负相关($P<0.01$),而与Hb及EGFR呈显著正相关(分别$P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** CKD显著影响患者认知功能,认知障碍的发生及程度与患者血UN、Cr、UA、年龄、Hb浓度及eGFR值密切相关。

[关键词] 慢性肾病;认知障碍;尿酸;血红蛋白
[中图法分类号] R181.32; R692.06; R741 [文献标志码] A

Impact of chronic kidney disease on patients' cognitive function and its related factors: a preliminary study

Wu Jing[1], Deng Zhikuan[2], Zhao Jinghong[1], Huang Yunjian[1], Feng Bing[1] ([1]Department of Nephrology, [2]Department of Neurology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the impact of chronic kidney disease (CKD) on patients' cognitive function and its related factors. **Methods** A total of 266 patients diagnosed with 3-5 stage CKD, age >18 years, enrolled as outpatients or inpatients in our nephrology department from June 2014 to June 2015, were subjected this study. According to the value of estimated glomerular filtration rate (eGFR), the patients were divided into stage 3 CKD group (CKD3) (60 mL/min > eGFR ≥ 30 mL/min, $n=92$), stage 4 CKD group (CKD4) (30 mL/min > eGFR ≥ 15 mL/min, $n=96$) and stage 5 CKD group (CKD5) (eGFR <15 mL/min, $n=78$). Eighty cases of control were recruited from hospital staffs following the criteria: normal appearance, eGFR >90 mL/min and matched age, sex, and education level with the patients. Mini-mental state examination (MMSE) was performed to evaluate the subjects' cognitive function. The levels of serum creatinine (Cr), urea nitrogen (UN), uric acid (UA), cholesterol (CHE), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were determined by OLYMPUS AU2700 automatic biochemical analyzer. Hemoglobin (Hb) level was examined by XFA9500 automatic blood

[通信作者] 邓志宽,E-mail:dzk2001@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160201.1434.021.html(2016-02-01)

cell analyzer. All data were analyzed using statistical software SSPS 13.0. **Results** The overall incidence of cognitive impairment in stage 3 – 5 CKD groups was remarkably higher (33.1%) than that of the control (7.5%). Moreover, the incidence of cognitive impairment was increased along the CKD stage from 3 to 5. In the CKD-4 and -5 groups the increased incidence was statistically significant ($P<0.01$). In addition, the MMSE score was significantly decreased from stage 3 to 5 compared to the control (CKD 3 group, $P<0.05$; CKD-4 and -5 groups, $P<0.01$). The MMSE score was negatively correlated with the factors of age, UN, Cr and UA ($P<0.01$), but positively correlated with Hb ($P<0.05$) and eGFR ($P<0.01$). **Conclusion** CKD affects the patients' cognitive function significantly. The incidence and severity of cognitive impairment are related closely with the levels of blood UN, Cr, UA, patients' age, Hb concentration and eGFR.

[**Key words**] chronic kidney disease; cognitive impairment; uric acid; hemoglobin

Corresponding author: Deng Zhikuan, E-mail: dzk2001@163.com

慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)具有高发病率和高患病率的特点,近年逐渐成为一种严重的社会健康问题[1]。认知功能改变是CKD患者的临床常见并发症之一[2]。认知障碍干扰患者对CKD治疗的依从性和药物使用准确性,影响总体疾病的进程及预后,严重影响患者的生活质量。目前,CKD患者认知障碍的发病机制仍不清楚,因而缺乏有效的干预措施。CKD患者体内存在各种毒性代谢产物的长期积聚、继发血色素下降以及内分泌激素浓度异常等因素,均可直接或间接损伤神经元及/或其传导功能,引起认知功能可逆或不可逆损害[3],因此,探讨CKD对患者认知功能的影响及其相关影响因素对进一步研究其病理机制十分重要。本研究试从CKD患者认知功能改变及其与各种临床指标的相关性,探讨CKD对患者认知功能的影响及其相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2014年6月至2015年6月在本院肾内科门诊就诊或住院、年龄>18岁、诊断为慢性肾病3~5期的患者。纳入标准:符合美国K/DOQI指南中CKD诊断标准;患者估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)水平<60 mL/min;病程超过3个月。CKD患者分期标准:3期:60 mL/min > eGFR ≥ 30 mL/min,4期:30 mL/min > eGFR ≥ 15 mL/min,5期:eGFR <15 mL/min。eGFR根据Cockcroft- Gault公式计算。eGFR = [体质量(kg) × (140 – 年龄) × 88.4]/[72 × Cr(mmol/L) × (女性 × 0.85)][4]。排除标准:文化程度低于初中水平,已接受透析治疗,精神疾病史,癫痫病史,颅内疾病(如脑肿瘤、卒中、脑炎)病史,脑外伤后伴意识障碍病史,正在服用抗胆碱酯酶药物史,心衰病史,长期大量饮酒(100 g/d,每周>3次,持续10年以上)史,血压(blood pressure,BP)>180/110 mmHg,不能配合各项检查者。

共纳入病例266例。其中3期CKD(CKD3)患者92例,男性54例,女性38例,年龄19~82岁;4期CKD(CKD4)患者96例,男性54例,女性42例,年龄21~80;5期CKD(CKD5)患者78例,男性44例,女性34例,年龄23~84岁。选择年龄、性别及教育程度与纳入患者匹配的、eGFR>90 mL/min、外观基本正常、在本院健康体检的人群80例作为对照组,男性48例,女性32例,年龄20~82岁。见表1。

1.2 方法

1.2.1 认知功能测定 应用简易智力状况检查法(mini-mental state examination,MMSE)检测患者智能状态。患者在确诊CKD后第2天进行MMSE检测。对照组在确定纳入研究后第2天进行检测。由神经内科专科医师盲法进行检测,并根据评分值判断其是否存在认知障碍。

1.2.2 血清肌酐(Cr)、尿素氮(UN)、尿酸(UA)、胆固醇(CHE)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血红蛋白(Hb)的测定 患者在确诊后第2天清晨抽空腹血检测上述指标。Cr、UN、UA、CHE、HDL-C、LDL-C应用OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪(日本,OLYMPUS)进行测定,其中血UA测定应用过氧化物酶法、Cr采用苦味酸法。Hb应用五分类全自动血液细胞分析仪XFA9500(中国,南京普朗)进行测定。根据Cr测定结果计算eGFR,并将患者列入各自组别。对照组在确定纳入研究后第2天清晨抽空腹血检测上述指标。

1.3 统计方法

应用SSPS 13.0统计软件,计量资料用$\bar{x} \pm s$表示。两样本均数的比较应用非成对student t检验;组间百分率的差异应用χ^2检验;单因素相关分析采用Pearson correlations进行分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

表1 CKD各期患者及对照组各临床指标值($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	UN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	UA(μmol/L)	CHE(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Hb(g/L)	eGFR(mL/min)
对照组	80	52.0±15.3	5.59±1.21	56.68±12.16	351.25±90.12	4.71±0.92	1.27±0.36	2.91±0.71	128.80±18.22	109.02±17.13
CKD3组	92	52.0±18.0	9.09±3.46[a]	159.99±55.60[a]	422.41±131.75[a]	5.12±2.57	1.13±0.38	3.19±1.78	5.74±19.75	43.97±9.40[a]
CKD4组	96	51.8±16.6	14.91±7.65[a]	307.94±108.46[a]	461.95±143.10[a]	4.99±2.33	1.13±0.33	3.10±1.46	97.69±19.71[a]	21.06±4.20[a]
CKD5组	78	48.4±14.2	30.95±9.13[a]	1 021.39±349.43[a]	565.05±154.68[a]	4.11±1.27	1.04±0.27	2.59±0.89	85.31±23.19[a]	6.52±2.39[a]

a:$P<0.01$,与对照组比较

2 结果

2.1 CKD各期患者及对照组各临床指标的变化

CKD各期患者及对照组各组间年龄、CHE、HDL-C及LDL-C均无显著差异($P>0.05$)。与对照组相比,CKD3期患者UN($P<0.01$)、Cr($P<0.01$)、UA($P<0.01$)、Hb($P<0.05$)及eGFR($P<0.01$)出现明显下降;CKD4期患者UN、Cr、UA、Hb及eGFR出现更显著降低($P<0.01$),CKD5期患者UN、Cr、UA、Hb及eGFR进一步降低($P<0.01$,表1)。

2.2 CKD各期患者认知评分及认知障碍发生率的改变

对照组认知障碍发生率为7.5%(6/80);CKD 3~5期患者认知障碍总体发生率为33.1%(88/266)。与对照组相比,CKD3期患者认知障碍发生率增高,但差异无统计学意义($P>0.05$);CKD4期患者认知障碍出现显著增高($P<0.01$),CKD5期患者认知障碍发生率进一步增高($P<0.001$,表2)。与对照组相比,CKD3期患者MMSE评分即出现显著下降($P<0.05$);CKD4期患者MMSE评分出现更显著降低($P<0.001$),CKD5期患者MMSE评分进一步降低($P<0.001$,表2)。

表2 对照组及CKD患者各组认知障碍发生率及评分的比较

组别	认知障碍百分率	χ^2值	P值	MMSE评分($\bar{x} \pm s$)	t值	P值
对照组	7.5%(6/80)			28.9±2.0		
CKD3组	19.6%(18/92)	2.594	0.107	27.9±2.5[a]	2.057	0.043
CKD4组	33.3%(32/96)[a]	8.601	0.003	26.5±3.7[b]	3.645	<0.01
CKD5组	48.7%(38/78)[b]	16.697	<0.01	24.5±5.2[b]	4.915	<0.01

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与对照组比较

2.3 CKD患者MMSE评分与各临床指标相关性

Pearson相关性分析显示,CKD患者MMSE评分与年龄、UN、Cr、UA呈显著负相关($P<0.01$),而与Hb及eGFR呈显著正相关($P<0.05$,$P<0.01$)。与CHE、HDL-C、LDL-C之间无相关性($P>0.05$,表3)。

表3 CKD患者MMSE评分与各临床指标相关性分析

项目	r值	P值
年龄	-0.195	0.010
UN	-0.403	<0.01
Cr	-0.370	<0.01
UA	-0.357	<0.01
CHE	0.049	0.521
HDL-C	0.017	0.828
LDL-C	0.123	0.107
Hb	0.151	0.047
eGFR	0.344	<0.01

3 讨论

本研究显示,CKD患者从3期开始其认知障碍程度及发生率即开始增高,随着CKD进展,4期、5期CKD患者的认知障碍程度和发生率进一步增高,CKD3期以上患者的认知障碍总体发生率为33.1%,揭示了CKD患者认知障碍的高发病率。与Egbi等[2]报道的35.3%相似,而与早期报道的CKD患者在透析前及终末期认知障碍的发生率17%~20%相比,本研究显示其发病率偏高,可能跟纳入研究的患者年龄、人种[5]及其他影响认知功能的临床指标的差异有关。

本研究应用Pearson相关分析表明,CKD患者的认知障碍与年龄、血液中Cr、UN、Hb及eGFR具有显著相关性,其中相关性最强者为eGFR、UN、Cr、UA。eGFR表示肾小球滤过情况,直接提示肾脏功能状态,可能表明体内毒物聚集的多少和严重程度,认知功能障碍程度与其呈显著正相关,提示CKD源于肾功能损害;且认知障碍程度与肾功能损害程度一致。UN、Cr既为肾功能损害的标记,又属于代谢毒素,其血液内水平与认知功能障碍程度具有相关性,显示其参与CKD患者的认知功能的损害。研究表明,CKD患者除可损伤脑血管血管内皮细胞及其功能导致脑水肿和脑血管病[6],并诱发中枢神经系统炎症和过氧化应激反应,直接损伤神经元及胶质细胞;CKD继发的神经递质代谢紊乱及甲状旁腺功能亢进可干扰神经冲动的传导,这些均可引起认知功能的损害[7];CKD患者Cr等胍类代谢产物在脑内聚集,可激活兴奋性NMDA受体,

同时抑制γ氨基丁酸受体,引起兴奋性神经毒性损伤;高浓度尿素可引起斑马鱼嗅球神经元的丧失[8]。另外,终末期CKD患者睡眠障碍多见,严重的睡眠障碍可引起白天困倦,注意缺陷,可能也是导致认知功能下降的原因。

本研究表明,UA与CKD患者的认知功能损害具有极强的相关性。尿酸在体内是一种嘌呤代谢产物,早年的研究显示,在一定的浓度下,它参与神经系统发育和损伤修复,并作为内源性抗氧化剂具有神经保护作用[9];但是在长时间浓度增高时,又具有显著的神经系统损伤作用。最近的研究显示,血尿酸在高浓度时,可诱发炎性反应,导致神经元变性,参与多种神经系统疾病的病理过程,并与多种神经系统变性疾病的发生有关[10-11]。高浓度的尿酸也可诱发氧化应激反应,导致神经元损伤。Molshatzki等[12]研究发现,高浓度血尿酸参与年龄相关的认知损害,可能与其诱发氧化应激反应有关。

本研究还显示,CKD认知功能的改变与患者的年龄和血红蛋白含量也具有相关性。研究[12-13]显示,神经系统老化患者可能对尿毒症毒素更敏感,更容易发生中枢神经系统功能的改变或实质受损。老年患者活性氧自由基明显增高,而内源性氧自由基拮抗因子谷胱甘肽的含量显著降低[13];高尿酸可诱发氧化应激反应,导致老年患者神经元变性,神经元数量明显下降,从而引起老年患者的认知损害。血液血红蛋白含量的下降也显示与CKD认知障碍有关,与Stivelman等[14]报道一致,表明积极治疗CKD,随着贫血状态好转,患者认知功能也得到明显改善。CKD患者血红蛋白下降一般认为与继发促红细胞生成素降低有关。近年研究[15]提示慢性肾病3~5期患者血清硫酸吲哚酚浓度增高(正常人的50~90倍)也是引起贫血的原因之一。研究表明白蛋白结合的硫酸吲哚酚通过促进钙离子内流损伤红细胞,使红细胞衰亡,清除白蛋白结合的硫酸吲哚酚有助于改善贫血[15]。Hb与携氧有关,氧供应不足干扰神经元有氧代谢,ATP生成减少,可降低神经元递质的形成和释放,干扰神经元传导,并影响神经元损伤的修复。

综上所述,对于CKD患者出现认知障碍,除检查患者的血Cr、UN浓度外,还应关注患者血CA及Hb水平,尽早通过透析降低患者血Cr、UN、UA水平,尽早纠正患者低血色素状态,可有助于预防或改善CKD患者的认知障碍。本研究样本量较少,拟进一步扩大纳入患者的数量进行深入探讨。

参考文献:

[1] Levey A S, Atkins R, Coresh J, *et al*. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes[J]. Kidney Int, 2007, 72(3): 247-259.

[2] Egbi O G, Ogunrin O, Oviasu E. Prevalence and determinants of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study in Benin City, Nigeria[J]. Ann Afr Med, 2015, 14(2): 75-81. DOI: 10.4103/1596-3519.149877

[3] Seifter J L, Samuels M A. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure[J]. Semin Neurol, 2011, 31(2): 139-143. DOI: 10.1055/s-0031-1277984

[4] Cockcroft D W, Gault M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.

[5] Etgen T, Sander D, Chonchol M, *et al*. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3144-3150. DOI: 10.1093/ndt/gfp230

[6] 梁新, 吴军, 韦杏雪, 等. 尿毒症血清蛋白对血管内皮细胞的损伤作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(24): 2485-2488.

[7] Baumgaertel M W, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 119: 383-393. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2

[8] Bettini S, Lazzari M, Ferrando S, *et al*. Histopathological analysis of the olfactory epithelium of zebrafish (Danio rerio) exposed to sublethal doses of urea[J]. J Anat, 2016, 228(1): 59-69. DOI: 10.1111/joa.12397

[9] Li R, Huang C, Chen J, *et al*. The role of uric acid as a potential neuroprotectant in acute ischemic stroke: a review of literature[J]. Neurol Sci, 2015, 36(7): 1097-1103. DOI: 10.1007/s10072-015-2151-z

[10] Fukae J, Ishikawa K, Hatano T, *et al*. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's disease patients[J]. J Parkinsons Dis, 2014, 4(3): 499-505. DOI: 10.3233/JPD-140353

[11] Fang P, Li X, Luo J J, *et al*. A Double-edged Sword: Uric Acid and Neurological Disorders[J]. Brain Disord Ther, 2013, 2(2): 109.

[12] Molshatzki N, Weinstein G, Streifler J Y, *et al*. Serum uric acid and subsequent cognitive performance in patients with pre-existing cardiovascular disease[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120862. DOI: 10.1371/journal.pone.0120862

[13] Fan Q, Chen L, Cheng S, *et al*. Aging aggravates nitrate-mediated ROS/RNS changes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 376515. DOI: 10.1155/2014/376515

[14] Stivelman J C. Benefits of anaemia treatment on cognitive function[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(Suppl 3): 29-35.

[15] 韦杏雪, 吴军, 梁新, 等. 蛋白结合硫酸吲哚酚损伤红细胞膜[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(24): 2467-2470.

(**收稿**:2015-11-04;**修回**:2015-12-07)

(编辑 龙 亮)