

ESRD腹膜透析患者认知障碍相关因素研究进展

王文昊^{1*}, 魏明明^{2#}, 孟雪²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年3月7日; 录用日期: 2024年3月13日; 发布日期: 2024年6月6日

摘要

鉴于认知障碍已严重影响终末期肾脏病腹膜透析患者的生活质量及存活率, 现已成为严重的并发症之一。本文旨在从流行病学、发病机制及影响因素等方面综述终末期肾脏病腹膜透析患者认知障碍的研究进展, 以为临床工作与研究提供参考。

关键词

终末期肾脏病, 腹膜透析, 认知障碍, 影响因素

Research Progress on Related Factors of Cognitive Impairment in ESRD Peritoneal Dialysis Patients

Wenhao Wang^{1*}, Mingming Wei^{2#}, Xue Meng²

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Mar. 7th, 2024; accepted: Mar. 13th, 2024; published: Jun. 6th, 2024

Abstract

Cognitive impairment has seriously affected the quality of life and survival rate of peritoneal dialysis patients with end-stage renal disease, and it has become one of the serious complications.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王文昊, 魏明明, 孟雪. ESRD 腹膜透析患者认知障碍相关因素研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 206-211. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32030

This paper aims to review the research progress of cognitive impairment in peritoneal dialysis patients with end-stage renal disease from the aspects of epidemiology, pathogenesis and influencing factors, so as to provide reference for clinical work and research.

Keywords

End-Stage Renal Disease, Peritoneal Dialysis, Cognitive Impairment, Influencing Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

认知功能(Cognitive Function)是大脑反映客观事物的特征、状态及其相互联系,并揭示事物对人的意义与作用的能力,是一种高级心理功能。它包括注意力、记忆力、视觉空间想象力、语言能力、定向力和执行功能等多个方面。认知障碍(Cognitive Impairment, CI)是指其中的一个或多个领域功能减退,分为轻度认知障碍到痴呆等不同程度[1]。

认知障碍现已成为终末期肾脏病(End-Stage Renal Disease, ESRD)患者严重并发症之一,尤其是在注意力和执行功能领域患病率较高[2]。在接受腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)治疗的患者中,认知障碍会影响患者的医疗依从性及生活质量,也会导致PD相关性腹膜炎的发生,甚至增加患者住院率和死亡率。已有研究表明,认知障碍是决定ESRD PD患者死亡率的独立危险因素。因此为提高患者的生活质量,降低住院率和死亡率,就应早期发现认知障碍的危险因素并尽早干预。PD患者发生认知障碍的危险因素有很多,包括一般人口统计学因素、血液相关指标、合并症以及尿毒症或透析相关因素等。因此,本文将对ESRD PD患者认知障碍的相关影响因素进行综述,旨在为临床管理提供借鉴。

2. ESRD PD 患者认知障碍的患病率

ESRD是慢性肾脏病的第5期,此期肾小球率过滤 $< 15 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,是世界上发病率和死亡率最高的疾病之一。PD是目前最有效的肾脏替代治疗之一,由于PD是一种居家自我管理的治疗模式,具有更稳定的血液动力学,更大的生活方式灵活性,并且操作容易,因此成为患者的首选。随着PD技术提高,ESRD患者生存率显著提高,但焦虑、抑郁、虚弱和认知障碍等并发症严重影响了患者生活质量。据报告,认知障碍在ESRD患者中患病率为16%~38% [3],明显高于一般人群。Shea YF等[4]研究表明,进行PD治疗的ESRD患者认知障碍发病率仍高达29%。且有研究表明,当估算肾小球率过滤(eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 时,eGFR每下降 $10 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$,患者认知障碍的发生率可增加11% [5]。

3. ESRD PD 患者发生认知障碍的可能机制

3.1. 血管性因素

ESRD PD患者大多数并发高血压、血脂异常、凝血功能异常、氧化应激及炎症反应等,大大增加了脑血管疾病发病的风险,而大脑小血管的病变及脑萎缩都与认知障碍紧密相关。

3.2. 脑代谢因素

ESRD PD患者体内较高的炎症因子和尿毒症毒素,以及电解质紊乱、贫血等因素均会直接损害大脑

中枢神经系统,影响神经递质的传递,干扰脑组织代谢,从而导致认知障碍。

3.3. PD 相关因素

长期 PD 的患者可因超滤过多、渗透压失衡、有效血容量不足等原因,导致反复发作性低血压,进一步可导致大脑皮层萎缩,从而发生认知障碍[6]。

4. PD 患者一般人口学资料与认知障碍的关系

4.1. 年龄

尚有研究已证实[7],年龄与认知功能之间存在一定的关系:年龄越大,认知障碍发生率越高,严重程度也越重。Wang 等[8]发现,年龄是影响 PD 患者认知功能的独立危险因素。在较低的年龄水平(≤ 60 岁),PD 组与健康对照组之间的特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分差异具有统计学意义;然而在较高的年龄水平(> 60 岁),两组之间的 MoCA 评分差异并没有统计学意义。可能是由于年龄越大,循环血内皮祖细胞数目越少,越容易导致认知障碍。而且年龄每增加 5 岁,认知障碍发生率升高 1 倍[9]。因此,在 60 岁或以下的 PD 患者中,年龄与认知功能呈显著相关。

4.2. 性别

有研究表明,性别与认知障碍的关系并不存在统计学意义。相反,Xu R 等[10]发现,性别几乎与所有认知功能指标均显著相关。同时,Yi C 等[11]发现,虽然在单因素回归分析结果中发现女性与认知障碍相关,但是调整混杂因素后的多元回归分析结果却显示女性并非 PD 患者认知障碍的独立危险因素。因此,性别与 PD 患者认知障碍的关系目前仍存在争议。

4.3. 受教育程度

受教育程度较高的 PD 患者可能因具有足够大的知识储备,从而可以延缓认知功能减退,并且能够更好地完成认知测试。因此,受教育程度也被认为是 PD 患者发生认知障碍的影响因素之一[8] [12]。受教育程度为初中及以上患者发生认知障碍的风险较小学或以下者低[13]。Shea YF [14]也发现,小学或以下教育程度是 PD 患者发生认知障碍的独立危险因素。大量的既往研究均已证实,受教育程度对认知功能有积极作用。因此提高人群文化水平,对延缓 PD 患者发生认知障碍具有重要作用。

5. PD 患者实验室指标与认知障碍的关系

5.1. 低钠

近年来,低钠血症已被证实为普通人群及慢性病患者认知障碍的独立危险因素。低钠血症可导致透析不充分,也可直接影响脑细胞功能,促进中枢神经系统的损伤,从而共同导致认知障碍。一项对多中心 476 名 PD 患者的研究发现,在调整混杂后的多元回归分析结果中,低钠血症与总体认知障碍和执行功能障碍独立相关[10]。此外,一项对 150 名年龄 ≥ 70 岁且血清钠 < 130 mmol/L 患者的研究表明,在解决低钠血症问题后,使用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评估其认知功能均有显著改善[15]。

5.2. 维生素 D (VitD)

在 ESRD PD 患者中,慢性肾衰竭、饮食的限制以及腹膜透析过程中 VitD 的损失,往往是导致 PD 患者 VitD 缺乏的主要原因。迄今为止, VitD 影响认知功能的具体机制尚不明确。但 VitD 可通过抗炎、

抗氧化特性改善脂肪变性大鼠的认知障碍[16]。此外, VitD 也可升高脑脊液中淀粉样 β 蛋白的水平从而改善认知功能[17]。然而 VitD 水平与认知障碍之间的关系有着不同的研究结论, Chei 等[18]的研究结果表明, VitD 缺乏与执行功能损害有关, 而与总体认知障碍无关。但是在 Liu 等[19]的研究结果中, VitD 缺乏影响总体认知功能, 而与执行功能无关。因次, 还需进一步证实 VitD 缺乏与 PD 患者认知障碍的相关性。

5.3. 贫血

贫血是 ESRD PD 患者常见的合并症之一, 然而 Hb < 11 g/dl 与认知功能严重损害有关[20]。具体机制可能是因为 Hb 是人体主要的携氧工具, 低水平 Hb 可能会减少脑组织的供氧, 从而影响神经递质代谢和功能, 导致认知障碍[21]。其次, 贫血与炎症有关, 较高水平的炎症因子又与认知功能的减退相关[22]。Stivelman 等人[23]的研究也发现, 较高的 Hb 水平是认知功能的保护因子。因此, 尽早到的发现并纠正 PD 患者 Hb 水平可预防认知障碍的发生与进展。

5.4. 碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)

ALP 可参与微管相关蛋白 tau 的去磷酸化, 促进 tau 蛋白与海马体中的 M 受体(M1 和 M3)结合, 从而导致神经细胞死亡[24]。ALP 还参与 γ -氨基丁酸的代谢, 而 γ -氨基丁酸是大脑皮质功能的重要物质。因此 ALP 可通过上述机制共同导致 PD 患者认知障碍的发生。研究发现, ALP 已是脑卒中患者认知障碍的独立危险因素[25]。同时耿明慧[26]等人发现, ALP 也是血液透析患者认知障碍的独立危险因素且能预测认知障碍的发生。但是在 PD 患者中 ALP 是否与认知障碍相关还需我们进一步探究。

6. PD 患者合并症与认知障碍的关系

6.1. 高血压

高血压是 ESRD PD 患者的常见合并症之一。长期血压升高可引起大脑白质及微血管的病变, 同时高血压也通过诱导内皮功能障碍、血脑屏障功能障碍、氧化应激和神经炎症等几个关键的细胞及分子机制来影响 PD 患者的认知功能[20] [27]。国外也有研究证实, 高血压是老年人认知障碍的独立危险因素[28]。国内的一项回顾性研究也证实了高血压是影响 PD 患者认知功能的独立危险因素[29]。因此, 维持 PD 患者血压处于稳定水平也是预防和改善认知功能的有效措施之一。

6.2. 糖尿病

糖尿病是 ESRD 的原发病之一, 且又可导致高血压、血脂异常以及炎症反应的发生, 从而造成认知功能的损害。其次, 慢性高血糖对神经有毒性作用, 可导致晚期糖基化终末产物的形成, 从而导致氧化反应及神经元损伤[30]。国外研究发现, PD 患者合并糖尿病是发生认知障碍的危险因素[12]。所以, 在 PD 过程中, 应更加关注血糖控制情况, 从而延缓 PD 患者认知障碍的发生。

6.3. 左室肥厚

左室肥厚是心脏终末期器官损害的典型征象, 其可作为血压慢性升高的标志物, 也可作为血管危险因素长期存在的指标。一项研究发现, 左室肥厚与 PD 患者的认知障碍独立相关, 尤其是在视觉空间、执行功能、延迟记忆、语言能力和注意力方面[12]。其机制可能是额叶背外侧和眶前外侧回路区域发生白质损伤, 这些部位白质损伤的特征表现就是执行功能和记忆力受损。尽管 PD 患者左室肥厚和认知障碍之间的具体机制尚未阐明, 但早期发现左室肥厚并给予对症治疗对降低认知障碍的患病率存在显著的益处。

7. PD 相关因素与认知障碍的关系

7.1. 尿毒症毒素

PD 不充分的 ESRD 患者体内往往残留大量的尿毒症毒素, 包括尿素(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)以及全段甲状旁腺激素(iPTH)等。它们在体内长期蓄积会引起神经系统的损伤, 从而导致认知障碍。Kalaitzidis 等[20]认为 iPTH 与整体的认知功能和执行功能相关, iPTH 可通过血脑屏障, 增加脑内钙离子浓度, 干扰中枢神经系统的神经传递而影响认知功能[31], 同时也可升高脑内 ALP 水平从而加速细胞凋亡。因此, 充分的 PD 才能减少尿毒症毒素的蓄积, 进而有效的预防认知障碍的发生。

7.2. 尿素清除指数(Kt/V)

Kt/V 是透析器尿素清除率 and 时间的乘积与尿素分布容积的比值, 是用于反应透析充分性的量化指标。研究发现, Kt/V 与认知障碍之间存在显著关系。透析充分性越高, 体内 BUN、Cr、iPTH 等尿毒症毒素的残留越少, 继而对中枢神经系统的损害越轻。因此 PD 过程中应更加关注透析的充分性, 以达到减少毒素蓄积从而延缓患者认知障碍发生的目的。

8. 小结

综上所述, 认知障碍在 ESRD PD 患者中非常常见, 其认知功能受年龄、性别、受教育程度、低钠、VitD、ALP、贫血、高血压、糖尿病、左室肥厚、Kt/V 等多因素的影响。目前针对 PD 患者认知障碍相关因素的研究尚不充分, 因此也常常被临床工作者所忽略。在今后的临床工作中, 我们仍需扩大样本量或者进行多中心的临床研究, 进一步探究影响 ESRD PD 患者认知障碍的危险因素, 做到早预防、早筛查、早干预, 从而延缓 PD 患者认知障碍的发生, 提高 PD 患者的生活质量, 降低患者死亡率。

参考文献

- [1] 张守宇. 血管性认知障碍的诊断与治疗[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 161-164.
- [2] O'Lone, E., Connors, M., Masson, P., et al. (2016) Cognition in People with End-Stage Kidney Disease Treated with Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **67**, 925-935. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.028>
- [3] Hermann, D.M., Kribben, A. and Bruck, H. (2014) Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Clinical Findings, Risk Factors and Consequences for Patient Care. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **121**, 627-632. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1160-z>
- [4] Shea, Y.F., Lee, M.C., Mok, M.M., et al. (2019) Prevalence of Cognitive Impairment among Peritoneal Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, **23**, 1221-1234. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01762-1>
- [5] Kurella, T.M., Wadley, V., Yaffe, K., et al. (2008) Kidney Function and Cognitive Impairment in US Adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, **52**, 227-234. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.05.004>
- [6] 王欢, 徐佳美, 郭艳香. 腹膜透析患者并发低血压的原因分析及护理[J]. 护理与康复, 2013, 12(11): 1060-1061.
- [7] 冯丽, 贾伟丽, 叶娜, 等. 脑白质病变患者不同程度分级与不同年龄组认知障碍临床特点的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2018(8): 851-854.
- [8] Wang, Y., Zhang, H.X., Wang, Y.C., et al. (2022) A Survey of Cognitive Function in Peritoneal Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **26**, 822-826. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13777>
- [9] 李霖, 张晗, 张翕婷, 等. 血管性痴呆与亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4638-4640.
- [10] Xu, R., Pi, H.C., Xiong, Z.Y., et al. (2015) Hyponatremia and Cognitive Impairment in Patients Treated with Peritoneal Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 1806-1813. <https://doi.org/10.2215/CJN.02240215>

- [11] Yi, C., Zhang, W., Ye, H., *et al.* (2021) Association of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity with Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis Patients. *Renal Failure*, **43**, 934-941. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1937221>
- [12] Zhu, X., Jing, R., Li, X., *et al.* (2023) Left Ventricular Hypertrophy, Carotid Atherosclerosis, and Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis Patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, **23**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03130-0>
- [13] 李芬. 慢性肾脏病腹膜透析病人认知功能障碍现状及影响因素分析[J]. 全科护理, 2020, 18(35): 4905-4907.
- [14] Shea, Y.F., Lam, M.F., Lee, M.S., *et al.* (2016) Prevalence of Cognitive Impairment among Peritoneal Dialysis Patients, Impact on Peritonitis and Role of Assisted Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, **36**, 284-290. <https://doi.org/10.3747/pdi.2014.00247>
- [15] Brinkkoetter, P.T., Grundmann, F., Ghassabeh, P.J., *et al.* (2019) Impact of Resolution of Hyponatremia on Neurocognitive and Motor Performance in Geriatric Patients. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12526. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49054-8>
- [16] Erbaş, O., Solmaz, V., Aksoy, D., *et al.* (2014) Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Cognitive Dysfunction and Reduces Inflammation in a Rat Fatty Liver Model of Metabolic Syndrome. *Life Sciences*, **103**, 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.03.035>
- [17] Hooshmand, B., Lökk, J., Solomon, A., *et al.* (2014) Vitamin D in Relation to Cognitive Impairment, Cerebrospinal Fluid Biomarkers, and Brain Volumes. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, 1132-1138. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu022>
- [18] Chei, C.L., Raman, P., Yin, Z.X., *et al.* (2014) Vitamin D Levels and Cognition in Elderly Adults in China. *Journal of the American Geriatrics Society*, **62**, 2125-2129. <https://doi.org/10.1111/jgs.13082>
- [19] Liu, G.L., Pi, H.C., Hao, L., *et al.* (2015) Vitamin D Status Is an Independent Risk Factor for Global Cognitive Impairment in Peritoneal Dialysis Patients. *PLOS ONE*, **10**, E143782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143782>
- [20] Kalaitzidis, R.G., Karasavvidou, D., Tatsioni, A., *et al.* (2013) Risk Factors for Cognitive Dysfunction in CKD and Hypertensive Subjects. *International Urology and Nephrology*, **45**, 1637-1646. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0450-y>
- [21] Pivina, L., Semenova, Y., Doşa, M.D., *et al.* (2019) Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *Journal of Molecular Neuroscience*, **68**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>
- [22] Narasimhalu, K., Lee, J., Leong, Y.L., *et al.* (2015) Inflammatory Markers and Their Association with Post Stroke Cognitive Decline. *International Journal of Stroke*, **10**, 513-518. <https://doi.org/10.1111/ijss.12001>
- [23] Stivelman, J.C. (2000) Benefits of Anaemia Treatment on Cognitive Function. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **15**, 29-35. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027973>
- [24] Díaz-Hernández, M., Gómez-Ramos, A., Rubio, A., *et al.* (2010) Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase Promotes the Neurotoxicity Effect of Extracellular Tau. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 32539-32548. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.145003>
- [25] Jia, H., Li, H., Liu, Y., *et al.* (2020) Elevated Serum Alkaline Phosphatase as a Predictor of Cognitive Impairment in Patients with Acute Ischaemic Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **89**, Article ID: 104104. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104104>
- [26] 耿明慧, 黎煜妍, 陶密, 等. 维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱与认知障碍的关系[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(9): 730-736.
- [27] Li, Z., Wang, W., Sang, F., *et al.* (2023) White Matter Changes Underlie Hypertension-Related Cognitive Decline in Older Adults. *NeuroImage: Clinical*, **38**, Article ID: 103389. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103389>
- [28] Viscogliosi, G. (2015) Disentangling the Differential Contribution of Hypertension and Aging on Dementia Risk. *Recenti Progressi in Medicina*, **106**, 92-96.
- [29] 陈真真. 慢性肾脏病腹膜透析患者认知功能现状及影响因素[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(11): 23-25.
- [30] Gupta, M., Pandey, S., Rumman, M., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms Underlying Hyperglycemia Associated Cognitive Decline. *IBRO Neuroscience Reports*, **14**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.12.006>
- [31] Arnold, R., Issar, T., Krishnan, A.V., *et al.* (2016) Neurological Complications in Chronic Kidney Disease. *JRSM Cardiovascular Disease*, **5**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>