

- inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 3: 892-901.
- [34] Morte MI, Carreira BP, Falcao MJ, et al. Evaluation of neurotoxic and neuroprotective pathways affected by antiepileptic drugs in cultured hippocampal neurons. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27(8): 2193-2202.
- [35] Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: Protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(6): 805-822.
- [36] Schjetnan AG, Escobar ML. In vivo BDNF modulation of hippocampal mossy fiber plasticity induced by high frequency stimulation. *Hippocampus*, 2012, 22(1): 1-8.
- [37] Almeida LE, Roby CD, Krueger BK. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. *Mol Cell Neurosci*, 2014, 59: 57-62.
- [38] Cho GW, Kang BY, Kim KS, et al. Effects of valproic acid on the expression of trophic factors in human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Neurosci Lett*, 2012, 526(2): 100-105.

## 慢性肾病与脑小血管病

杨静 综述 谈跃 审校

昆明医科大学第二附属医院 云南省昆明市 650000

**摘要:** 慢性肾病 (CKD) 表现为肾小球滤过率下降和肾脏损害,是心脑血管等疾病的危险因素,也是一个日益增长的危害人类健康的因素。研究表明 CKD 在心脑血管疾病的发生发展中起重要作用。近年来发现其对脑小血管病有广泛的影响,目前越来越多的研究表明 CKD 与无症状脑梗死、脑白质病变、血管周围间隙扩大、脑微出血、视网膜动脉病变和认知障碍有关。

**关键词:** 慢性肾病; 脑卒中; 脑小血管病

慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 常被定义为估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  或肾脏损害 (肾脏结构或功能异常)。由于其是心脑血管疾病的危险因素,同时又是高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的并发症,CKD 被认为是一个日益增长的全球公共健康负担。

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 指由颅内小血管病变引起脑白质及深部灰质的脑损伤,最终导致认知功能、神经影像学 and 神经病理学等改变的疾病<sup>[1]</sup>。大量研究表明 CKD 与心脑血管疾病关系密切,近年来 CKD 与脑小血管病的关系也越来越受到关注,本文就近年来国内外有关 CKD 与脑小血管病相关研究综述如下。

### 1 慢性肾病和无症状脑梗死

无症状脑梗死 (silent brain infarction, SBI) 也称为静止性脑梗死 (SCI),是指无卒中病史,无明确的神经系统症状和定位体征,由影像学 (头颅 CT 或 MRI 等) 检查发现的脑梗死。有研究显示 CKD 与无症状性脑梗死有联系。Wada 等<sup>[2]</sup> 一项纳入 625 名社区老年人的横断面研究显示,研究对象低 eGFR 会增加患无症状脑梗死的风险。调整多变量后,CKD 与无症状脑梗死独立相关 ( $OR: 1.86; 95\% CI: 1.28 - 2.72$ )。提示,CKD 可能是无症状脑小血管疾病相关脑损伤的危险因素。

Chou 等<sup>[3]</sup> 将 1312 名研究对象按 eGFR 水平 ( $\geq 90.0, 60.0 \sim 89.9, 45.0 \sim 59.9$  和  $30.0 \sim 44.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 分为 4 组 (1、2、3a 和 3b), 研究结果

收稿日期: 2015-11-03; 修回日期: 2016-01-19

作者简介: 杨静 (1987-), 女, 在读研究生。

通讯作者: 谈跃 E-mail: tanyuan1962@yahoo.com.cn。

显示,无症状脑梗死患病率为4.7%,与1组相比3b组患无症状性脑梗死风险显著升高( $P < 0.05$ ),其余组没有差异。提示,无症状脑梗死和eGFR水平之间有显著相关性,eGFR在30.0~44.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>者患无症状性脑梗死风险显著升高。

Toyoda等<sup>[4]</sup>一项纳入1937人(无神经系统疾病人群)的横断面调查,结果显示,CKD组无症状性脑损伤患病率高于无CKD组,且经二元逻辑回归分析,CKD是无症状性脑梗死的危险因素( $OR: 1.90$ ; 95%  $CI: 1.18 - 3.05$ ;  $P < 0.01$ )。Takahashi等<sup>[5]</sup>对2106名无卒中史正常人群进行研究,结果显示,无症状脑梗死发病率与eGFR水平降低程度有显著相关性( $OR: 2.11$ ; 95%  $CI: 1.23 - 3.61$ ;  $P < 0.006$ ); eGFR  $\geq 90$ 、60~89和 $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>组,无症状脑梗死患病率分别为7%、6%和16%。提示,轻度肾损伤会增加患脑小血管疾病的风险。

## 2 慢性肾病和脑白质病变

脑白质病变(white matter lesions, WMLs)是一种大脑的结构性改变,以中枢神经细胞的髓鞘损害为主要特征,病变累及专门发挥高级大脑功能的白质束。有报道显示CKD会增加患脑白质病变的风险。Murea等<sup>[6]</sup>对478名欧裔美国人进行研究,结果显示,研究对象女性占55.2%、2型糖尿病患者占78.2%、eGFR均值为 $92.0 \pm 22.3$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>和尿白蛋白肌酐比为 $23.8 \pm 39.6$  mg/g。在无糖尿病人群,eGFR水平与海马灰质体积( $\beta: -1.0$ ,  $P = 0.03$ )、尿白蛋白肌酐比和脑白质病变体积( $\beta: -0.2$ ,  $P = 0.03$ )呈负相关。Khatri等<sup>[7]</sup>一项纳入615名(无卒中)参与者的研究显示,调整心血管危险因素后,当eGFR为15~60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>时,参与者脑白质病变体积增大( $\beta: 0.322$ ; 95%  $CI: 0.080 - 0.564$ )。提示,中等严重CKD与脑白质病变的相关性,可能是一个潜在的脑小血管疾病危险因素。

Ikram等<sup>[8]</sup>一项对484名( $\geq 60$ 岁)老年人的调查研究显示,eGFR水平降低,深白质体积减小、脑白质病变体积增加( $P < 0.05$ )。Akoudad<sup>[9]</sup>等对2526名一般人群的研究表明,肾功能恶化和脑白质病变体积增大有显著相关性( $P < 0.05$ )。提示,肾功能恶化是脑白质病变的危险因素。

## 3 慢性肾病和血管周围间隙扩大

血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)又称

Virchow-Robin间隙(VRS),是指围绕脑穿通动脉和小动脉的周边间隙。虽然任何年龄阶段均可存在生理性血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVS),但数目过多则为异常。随着白质高信号和症状性腔隙性梗死灶数目的增加,则出现血管周围间隙扩大,有研究表明血管间隙扩大是脑小血管疾病的标志<sup>[10,11]</sup>。

到目前为止,CKD对血管周围间隙扩大的相关研究很少。Xiao等<sup>[12]</sup>对413名患者的调查显示,调整潜在的混杂因素后,尿白蛋白和eGFR损害与半卵圆中心EPVS( $OR: 2.59$ ; 95%  $CI: 1.19 - 5.64$ 和 $OR: 2.37$ ; 95%  $CI: 1.19 - 4.73$ )和基底节EPVS( $OR: 5.12$ ; 95%  $CI: 2.70 - 12.10$ 和 $OR: 4.17$ ; 95%  $CI: 2.08 - 8.37$ )的严重程度有相关性。提示,CKD可能对血管周围间隙扩大有影响。

## 4 慢性肾病和脑微出血

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是一种亚临床的终末期微小血管病变导致的含铁血黄素沉积,CMBs多无明确相关症状和神经系统体征,且常规头颅CT和MRI检测对其不敏感。有研究显示CKD和脑微出血有关联。Saji等<sup>[13]</sup>对152名最近小的皮质下梗死患者研究显示,44(29%)人患有CKD,明显的CKD患者患脑微出血风险显著高于其他患者( $OR: 2.5$ ; 95%  $CI: 1.2 - 5.1$ ;  $P = 0.015$ )。Ovbiagele等<sup>[14]</sup>对197名最近首次脑内出血患者进行研究,结果显示,114(58%)人患脑微出血,52(26%)人患CKD。CKD与脑微出血发病率( $OR: 2.70$ ; 95%  $CI: 1.10 - 6.59$ )和数量( $OR: 2.04$ ; 95%  $CI: 1.27 - 3.27$ )有关。提示,CKD和脑微出血有关联。

Ryu等<sup>[15]</sup>对909名缺血性脑卒中患者研究显示,CKD中重度组脑微出血患者最多,占45.6%。在无糖尿病患者中,与CKD正常组相比,轻度和中重度组CKD与脑微出血发病率( $OR: 1.68$ ; 95%  $CI: 1.04 - 2.71$ 和 $OR: 3.74$ ; 95%  $CI: 1.87 - 7.47$ )独立相关。Ovbiagele等<sup>[16]</sup>对236名急性缺血性卒中或短暂性脑缺血病人研究表明,72(31%)患脑微出血,89(38%)人患尿白蛋白。尿白蛋白和脑微出血发病率( $OR: 2.33$ ; 95%  $CI: 1.19 - 4.95$ )和数量( $OR: 2.23$ ; 95%  $CI: 1.10 - 4.53$ )有显著相关性。提示,CKD是脑微出血的危险因素。

## 5 慢性肾病与视网膜动脉疾病

视网膜病变 (retinal artery disease) 和肾病是主要的糖尿病微血管并发症。近年来越来越多的报道表明,CKD 患者会增加患视网膜动脉疾病的风险。Gao 等<sup>[17]</sup> 一项纳入 9670 人的横断面调查研究显示,与无 CKD 参与者相比,CKD 患者视网膜病变 (28.5% vs. 16.3%,  $P < 0.001$ ) 和整体眼病变 (32.0% vs. 19.4%,  $P < 0.001$ ) 患病率高。调整潜在的混杂因素后,视网膜病变和整体眼病患者蛋白尿 OR 分别为 1.37 (95% CI: 1.12 - 1.67) 和 1.29 (95% CI: 1.07 - 1.55)。提示,CKD 患者视网膜病变比较常见。

Grunwald 等<sup>[18]</sup> 一项纳入 1904 人的横断面调查显示,与  $eGFR \geq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  研究对象相比, $eGFR$  为  $30 \sim 39 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  和  $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  患者患视网膜病变风险分别为 98% (95% CI: 38% - 183%) 和 199% (95% CI: 105% - 306%)。Sng 等<sup>[19]</sup> 对 261 名 CKD 患者和 651 名对照进行研究,按照视网膜分形维度值将研究对象分为 5 组,调整年龄、收缩压、糖尿病和其他危险因素后,结果显示,与第 4 组相比视网膜分形维度最低 (OR: 2.10; 95% CI: 1.15 - 3.83) 和最高组 (OR: 1.84; 95% CI: 1.06 - 3.17) 会增加 CKD 患病率,即使是无糖尿病或高血压参与者。Liew 等<sup>[20]</sup> 一项纳入 2971 人 (糖尿病 240 人) 的研究显示,CKD 患者视网膜微血管疾病 (45.8%) 更常见。调整年龄、性别、收缩压和空腹血糖等因素后,CKD 患者会增加患视网膜病变 (OR: 1.2; 95% CI: 1.0 - 1.5) 和小静脉扩张 (OR: 1.2; 95% CI: 1.0 - 1.5) 的风险,研究对象有无糖尿病得出的结论相似。患者 CKD 患病严重程度与视网膜病变严重程度呈正相关。提示,肾功能损害与视网膜血管疾病有关联。

## 6 慢性肾病和认知功能障碍

有报道表明 CKD 患者患认知功能障碍 (cognitive impairment) 的风险高于普通人群。Egbi 等<sup>[21]</sup> 一项纳入 190 名 CKD 患者和 100 名健康对照人群的研究显示,CKD 患者按  $eGFR$  水平 ( $30 \sim 59$ 、 $15 \sim 29$ 、 $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 分为 3 组 (3、4、5 组),3、4、5 组认知功能患病率分别为 24%、41.6% 和 46.2%,CKD 患者认知功能障碍总患病率为 35.3%,对照组为 6%。提示,CKD 患者可能会增加患认知功能障碍的风险,尤其是肾功能进一

步恶化的患者。

Kurella 等<sup>[22]</sup> 对 23405 名社区居民 ( $\geq 44$  岁) 的进行调查,结果显示,调整血管病和其他危险因素后, $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  会增加患认知功能障碍的风险 (OR: 1.23; 95% CI: 1.06 - 1.43),且  $eGFR$  每降低  $10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  患认知功能障碍的风险会增加 11% (OR: 1.11; 95% CI: 1.04 - 1.19)。Lee 等<sup>[23]</sup> 一项纳入 4686 名社区老年痴呆人群的研究表明,低  $eGFR$  水平参与者量表大部分项认知功能障碍评分低 ( $P < 0.05$ )。尤其是与正常和轻度 CKD 患者相比, $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  参与者量表连线测试 (OR: 2.347; 95% CI: 1.525 - 3.614) 和数字符号测试 (OR: 2.308; 95% CI: 1.486 - 3.585) 评分较低。提示  $eGFR$  可能是一个有效的方法筛查社区老年人认知功能障碍。

还有报道显示纵向研究中 CKD 也会影响认知改变。Helmer 等<sup>[24]</sup> 一项纳入 7839 人 ( $> 65$  岁,随访 7 年) 的研究显示,564 人患有痴呆, $eGFR$  下降超过 4 年会增加患血管性痴呆的风险,MMSE 评分高于之后的 3 年。提示,CKD 对认知功能障碍有影响。

## 7 结语

CKD 是心脑血管疾病的危险因素,同时又是高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的并发症,近来随着对脑血管疾病影响的广泛关注,发现 CKD 在脑小血管病的发生发展中起重要作用。

综上所述,研究表明 CKD 是无症状脑梗死、脑白质病变、脑微出血和视网膜动脉病变的危险因素,此外 CKD 对血管周围间隙扩大、认知功能障碍也有影响,即 CKD 与脑小血管病关系密切。但 CKD 对脑小血管病相关影响机制尚不完全清楚,有待进一步深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M, et al. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483-497.
- [2] Wada M, Nagasawa H, Iseki C, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*, 2008, 272(1-2): 36-42.
- [3] Chou CC, Lien LM, Chen WH, et al. Adults with late stage 3 chronic kidney disease are at high risk for prevalent si-

- lent brain infarction: a population-based study. *Stroke*, 2011, 42(8): 2120-2125.
- [4] Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, et al. Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2015, 5(1): 22-27.
- [5] Takahashi W, Tsukamoto Y, Takizawa S, et al. Relationship between chronic kidney disease and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(1): 18-23.
- [6] Murea M, Hsu FC, Cox AJ, et al. Structural and functional assessment of the brain in European Americans with mild-to-moderate kidney disease: Diabetes Heart Study-MIND. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8): 1322-1329.
- [7] Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*, 2007, 38(12): 3121-3126.
- [8] Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2008, 39(1): 55-61.
- [9] Akoudad S, Sedaghat S, Hofman A, et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 603-608.
- [10] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [11] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 376-381.
- [12] Xiao L, Lan W, Sun W, et al. Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 2015, 46(8): 2081-2086.
- [13] Saji N, Sato T, Sakuta K, et al. Chronic kidney disease is an independent predictor of adverse clinical outcomes in patients with recent small subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2014, 4(2): 174-181.
- [14] Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2013, 44(9): 2409-2413.
- [15] Ryu WS, Lee SH, Kim CK, et al. The relation between chronic kidney disease and cerebral microbleeds: difference between patients with and without diabetes. *Int J Stroke*, 2012, 7(7): 551-557.
- [16] Ovbiagele B, Liebeskind DS, Pineda S, et al. Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack. *Arch Neurol*, 2010, 67(1): 45-50.
- [17] Gao B, Zhu L, Pan Y, et al. Ocular fundus pathology and chronic kidney disease in a Chinese population. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 62.
- [18] Grunwald JE, Alexander J, Maguire M, et al. Prevalence of ocular fundus pathology in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5): 867-873.
- [19] Sng CC, Sabanayagam C, Lamoureux EL, et al. Fractal analysis of the retinal vasculature and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2252-2258.
- [20] Liew G, Mitchell P, Wong TY, et al. Retinal microvascular signs are associated with chronic kidney disease in persons with and without diabetes. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35(6): 589-594.
- [21] Egbi OG, Ogunrin O, Oviyasu E. Prevalence and determinants of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study in Benin City, Nigeria. *Ann Afr Med*, 2015, 14(2): 75-81.
- [22] Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2): 227-234.
- [23] Lee S, Shimada H, Park H, et al. The association between kidney function and cognitive decline in community-dwelling, elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(4): 349.
- [24] Helmer C, Stengel B, Metzger M, et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology*, 2011, 77(23): 2043-2051.