

维持性血液透析患者血清瘦素和脑源性神经营养因子水平与认知功能的相关性

黄平¹, 韩锦祎¹, 曹娟²

1. 常熟市第一人民医院 苏州大学附属常熟医院肾内科, 江苏 常熟 215500;

2. 泰兴市人民医院肾内科, 江苏 泰兴 225400

摘要: **目的** 检测维持性血液透析患者血清瘦素和脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平, 并探讨其与患者认知功能的相关性。**方法** 选择 2014 年 3 月至 2016 年 10 月收治的 118 例慢性肾功能衰竭 (肾衰) 初次行维持性血液透析的患者作为观察组, 选取同期体检的 60 例健康人作为对照组。对照组一次、观察组于透析前后空腹抽取静脉血检测血清瘦素和 BDNF 水平; 对照组一次、观察组透析前后采用简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 和蒙特利尔认知评测量表 (MoCA) 评分测定认知功能; 观察不同指标之间的相关性。**结果** 观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月 MMSE 和 MoCA 评分均低于对照组 (P 均 < 0.01); 透析后 1 个月和 3 个月评分逐渐升高, 均高于透析前 (P 均 < 0.01)。观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平均低于对照组, 组间差异有统计学意义 (P 均 < 0.01); 透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平逐渐升高, 均高于透析前 (P 均 < 0.01)。观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月瘦素水平均高于对照组 (P 均 < 0.01); 透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平逐渐降低, 均低于透析前 (P 均 < 0.01)。MMSE 和 MoCA 与 BDNF 水平呈正相关关系 ($r = 0.885, P < 0.01; r = 0.814, P < 0.01$); 而与瘦素水平呈负相关关系 ($r = -0.928, P < 0.01; r = -0.893, P < 0.01$)。**结论** BDNF 和瘦素水平与维持性血液透析患者认知功能具有密切关系。

关键词: 肾功能衰竭, 慢性; 维持性血液透析; 瘦素; 脑源性神经营养因子; 认知功能

中图分类号: R 459.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1372-03

血液透析是慢性肾功能衰竭 (肾衰) 终末期的重要治疗方法。很多研究表明, 血液透析患者往往出现认知功能的下降^[1]。Vázquez 等^[2]通过临床随访发现, 维持性透析终末期肾衰患者均存在不同程度的认知功能障碍, 因此探讨影响其认知功能的因素, 可为改善患者的认知水平提供参考。研究发现, 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 最早由 Barde 发现, 是一种具有神经营养作用的蛋白质^[3]。瘦素是一种多肽类激素, 主要由脂肪细胞分泌, 近年来成为研究热点之一, 并有研究证实其具有改善认知功能的作用^[4]。本研究选取一定数量的病例, 检测血液透析前后 BDNF 和瘦素水平, 观察其在透析前后的变化, 并探讨其与认知功能的相关性, 为临床改善肾衰患者的认知功能提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2016 年 10 月本院收治的 118 例慢性肾衰初次行维持性血液透析

患者作为观察组, 其中男 60 例, 女 58 例; 年龄 22 ~ 80 (62.31 ± 5.44) 岁; 按病因分类: 慢性肾小球肾炎 36 例, 慢性间质性肾炎 24 例, 高血压肾病 31 例, 糖尿病肾病 19 例, 多囊肾 8 例。纳入标准: (1) 符合慢性肾衰的诊断标准, 病程 ≥ 3 个月; (2) Hachinski 评分 ≥ 7 分, 发病前无认知及情感障碍, 住院期间神志清楚, 无精神及听力障碍; (3) 无肿瘤、重大手术及外伤史; (4) 自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 纳入研究前有血透史; (2) 近期有感染史; (3) 有脑部器质性疾病; (4) 由于其他原因不能参与研究。选取同期在我院体检的 60 例健康人为对照组, 其中男 31 例, 女 29 例; 年龄 21 ~ 82 (62.65 ± 5.73) 岁。两组性别、年龄无统计学差异 (P 均 > 0.05)。

1.2 研究方法 采用费森尤斯 4008s 透析机 (费森尤斯公司, 德国), FreseniusF60S 聚砜膜血液透析滤过器 (费森尤斯公司, 德国); 各参数如下: 表面积为 1.3 m^2 ; 超滤系数为 $40 \text{ ml}/(\text{h} \cdot \text{mm Hg})$, 每周血液透析 2 ~ 3 次, 每次 4 ~ 5 h, 透析液流量 $500 \text{ ml}/\text{min}$ 。对照组一次、观察组于透析前、透析后 1 个月和 3 个月采用简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 对其认知功能进行测评, MMSE 评分 < 27 分为存在认知功能

障碍。同时采用蒙特利尔认知评测量表 (MoCA) 再次进行评分,包括注意力、执行能力、记忆力、语言、视结构技巧、抽象思维、定向力等 11 项内容,总分 30 分, <25 分为存在功能障碍。

1.3 血清学指标检测 对对照组进行一次清晨空腹于肘静脉穿刺抽取静脉血 2 ml,对观察组在透析前、透析后 1 个月和 3 个月三次清晨空腹于肘静脉穿刺抽取静脉血 2 ml,4 ℃ 3 000 r/min 离心 5 min,取血清,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清瘦素和 BDNF 水平。所用仪器为日本产 Model 680 型酶标仪。试剂盒由 SIGMA 公司提供,按说明书进行操作。BDNF 含量检测在 492 nm 处测光密度 (OD) 值,瘦素在 450 nm 处测定。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先进行方差齐性检验,方差齐者采用 *F* 检验,方差不齐者采用非参数两样本比较的 Wilcoxon 检验;组内不同时间比较采用重复测量方差分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验;运用 Pearson 直线相关进行相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知功能评分在观察组透析后 1、3 个月与透析前及健康人比较 观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月 MMSE 和 MoCA 评分均低于对照组 (*P* 均 < 0.01);透析后 1 个月和 3 个月评分逐渐升高,均高于透析前 (*P* 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 慢性肾衰患者血清瘦素和 BDNF 水平在观察组透析后 1、3 个月与透析前及健康人比较 观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平均低于对照组 (*P* 均 < 0.01);透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平逐渐升高,均高于透析前 (*P* 均 < 0.01)。观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月瘦素水平均高于对照组 (*P* 均 < 0.01);透析后 1 个月和 3 个月 BDNF 水平逐渐降低,均低于透析前 (*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 慢性肾衰患者血清学指标与认知功能评分的相关性 相关分析显示,MMSE 和 MoCA 与 BDNF 水平呈正相关关系,而与瘦素水平呈负相关关系 (*P* 均 < 0.01)。见表 3。

表 1 认知功能评分在观察组透析后 1、3 个月与透析前及健康人比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	指标	透析前	透析后 1 个月	透析后 3 个月	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	118	MMSE	23.2 ± 2.8	26.4 ± 2.9	27.9 ± 2.7	2.31	0.001
对照组	60	MMSE	29.4 ± 3.0*	-	-	-	-
<i>t</i> 值			4.32	2.99*	2.61*		
<i>P</i> 值			0.00	0.00*	0.00*		
观察组	118	MoCA	21.8 ± 2.3	25.3 ± 2.6	26.7 ± 2.2	2.23	0.001
对照组	60	MoCA	28.8 ± 4.2	-	-	-	-
<i>t</i> 值			5.33	3.28*	2.99*		
<i>P</i> 值			0.00	0.00*	0.00*		

注: * 表示研究中对照组一次检测; * 为与对照组相同的一次检测指标比较的检验值。

表 2 血清瘦素和 BDNF 水平在观察组透析后 1、3 个月与透析前及健康人比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	指标	透析前	透析后 1 个月	透析后 3 个月	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	118	BDNF (ng/ml)	11.2 ± 2.2	13.1 ± 2.3	13.9 ± 2.4	2.27	0.001
对照组	60	BDNF (ng/ml)	16.8 ± 2.7*	-	-	-	-
<i>t</i> 值			4.32	2.99*	2.61*		
<i>P</i> 值			0.00	0.00*	0.00*		
观察组	118	瘦素 (μg/L)	14.8 ± 2.4	12.6 ± 2.4	10.7 ± 2.2	2.19	0.001
对照组	60	瘦素 (μg/L)	5.4 ± 0.6*	-	-	-	-
<i>t</i> 值			5.78	5.34*	4.92*		
<i>P</i> 值			0.00	0.00*	0.00*		

注: * 表示研究中对照组一次检测; * 为与对照组一次检测指标比较的检验值。

表 3 血清学指标与认知功能评分的相关性

组别	MoCA		MMSE	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BDNF	0.814	0.000	0.885	0.000
瘦素	-0.893	0.000	-0.928	0.000

3 讨论

对慢性肾衰导致的终末期肾病患者而言,长期血液透析治疗是延长生命的唯一办法。但长期透析可出现高血压、心血管功能障碍、电解质与酸碱平衡紊乱、贫血、营养不良、肾性骨病、微量元素代谢障碍、神

经系统及皮肤并发症等,严重影响患者的生活质量^[5]。研究还发现,慢性肾衰患者会发生不同程度的焦虑、抑郁和认知功能障碍,加重恶化。因此,寻找影响血透患者认知功能的因素,对影响因素进行积极干预^[6],将有助于改善患者的认知功能障碍,从而改善预后。BDNF 于 1982 年被发现,在脑及外周血清中均有分布,具有促进神经元和突触再生、促进损伤的神经组织修复的作用^[7]。瘦素是一种多肽类激素,可影响脑组织多个区域,调节学习、记忆、认知功能、神经保护等多方面功能^[8]。有研究发现,高瘦素水平是老年人和糖尿病患者认知功能受损的独立危险因素^[9]。本研究对这两种因子进行分析,观察其与肾衰透析患者认知功能的关系,以期为临床治疗提供理论参考。

本研究结果证实,观察组透析前、透析后 1 个月和 3 个月认知功能 MMSE 和 MoCA 评分均低于健康人;透析后 1 个月和 3 个月评分逐渐升高,均高于透析前,差异有统计学意义。说明肾衰患者具有不同程度的认知功能障碍。王洁等^[10]在研究中也发现类似现象,即维持性透析终末期肾衰竭患者早期就存在认知功能障碍,这主要与电解质紊乱、贫血、代谢性酸中毒、小分子尿毒症毒素潴留等因素有关,而晚期认知功能障碍主要与中、大分子毒素潴留有关,而血透可改善这种认知障碍的程度,表现为认知功能评分的上升。BDNF 来源广泛,可来自血小板、脑神经元细胞、血管内皮细胞等,可通过血脑屏障,因此血清中 BDNF 水平可在一定程度上反映脑组织中的浓度^[11]。由于 BDNF 具有促进和维持神经细胞生长与分化、修复损伤神经元、调节突触可塑性的多种功能,因此血液透析后 BDNF 浓度相对升高,使认知功能得以改善,但其具体机制尚不明确^[12]。瘦素虽然具有调节认知功能的作用,但研究发现高瘦素水平是老年人和糖尿病患者认知功能受损的独立危险因素^[8]。本研究也发现类似现象,瘦素水平与认知功能的恢复程度呈负相关性,与 BDNF 的作用相反。有部分研究认为瘦素可促进脑功能的修复,但本研究结果与其矛盾,其原因可能与脑组织和血清中瘦素水平差异较大有关^[13],因此尚需大样本的研究进一步探讨。

综上所述,肾衰患者具有不同程度的认知功能障碍,而血液透析可改善认知功能,且与血清 BDNF 水

平升高和瘦素水平降低有相关性,但其具体作用机制还需要进一步研究。对肾衰患者早期检测血清指标水平,给予恰当的外源性营养因子干预,有可能抑制认知功能障碍的进展、避免痴呆的发生、提高患者的预后。

参考文献

- [1] 丁品荣,刘扬保.综合健康教育对血液透析患者健康知识及生活质量的影响[J].实用临床医药杂志,2013,17(16):150-152.
- [2] Vázquez I, Valderrábano F, Fort J, et al. Psychosocial factors and health-related quality of life in hemodialysis patients[J]. Qual Life Res, 2005, 14(1):179-190.
- [3] Greenberg GD, Laman-Maharg A, Campi KL, et al. Sex differences in stress-induced social withdrawal: role of brain derived neurotrophic factor in the bed nucleus of the stria terminalis[J]. Front Behav Neurosci, 2013, 7:223.
- [4] Morrison CD. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792(5):401-408.
- [5] 王苏杭,董春峰.北京基层医院维持性血液透析患者生活质量及其影响因素分析[J].医学综述,2013,19(11):2084-2086.
- [6] 胡延毅,邓红梅,龙红英,等.维持性血液透析患者认知功能障碍的相关因素分析及防治体会[J].中华全科医学,2015,13(2):320-322.
- [7] Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(5):387-394.
- [8] Morrison CD. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792(5):401-408.
- [9] Gunstad J, Spitznagel M B, Keary T A, et al. Serum leptin levels are associated with cognitive function in older adults[J]. Brain Research, 2008, 1230:233-236.
- [10] 王洁,李雪斌,林栩.不同血液透析方式对维持性透析终末期肾功能衰竭患者认知功能的影响[J].临床神经病学杂志,2009,22(4):248-250.
- [11] Rizos EN, Michalopoulou PG, Sifakas N, et al. Association of serum brain-derived neurotrophic factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia[J]. Neuropsychobiology, 2010, 62(2):87-90.
- [12] 王小泉,侯正华,袁勇贵,等.晚发性抑郁症患者血浆脑源性神经营养因子水平与认知功能[J].中华精神科杂志,2011,44(4):226-229.
- [13] Fernandez AM, Torres-Alemún I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(4):225-239.

收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-07-18 编辑:王国品