

# 慢性肾脏病相关神经精神疾病的研究

钟 旭

(天津市人民医院肾内科,天津 300000)

**摘要:**慢性肾脏病是肾内科常见病,其发病风险高,预后质量差,对患者生理功能及生活质量均具有较大影响。近年来,多项研究表明,慢性肾脏病患者神经精神类疾病的发生风险明显高于肾功能正常者,提示肾脏与大脑存在一定的相互作用,其发生机制多与炎症反应、毒物储留、代谢紊乱等原因相关。本文对慢性肾脏病相关神经精神疾病的研究进展进行综述,分析肾功能损害与脑功能之间的相关性,以期临床提供理论参考。

**关键词:**慢性肾脏病;认知障碍;抑郁;尿毒症周围神经病;尿毒症性脑病

中图分类号:R730.51

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.015

文章编号:1006-1959(2022)11-0051-03

## Study on Neuropsychiatric Diseases Associated with Chronic Kidney Disease

ZHONG Xu

(Department of Nephrology,Tianjin People's Hospital,Tianjin 300000,China)

**Abstract:**Chronic kidney disease (CKD) is a common disease in nephrology department, with high risk and poor prognosis, which has great influence on the physiological function and quality of life of patients. In recent years, many studies have shown that the risk of neuropsychiatric diseases in patients with chronic kidney disease is significantly higher than that in patients with normal renal function, suggesting that there is a certain interaction between the kidney and the brain, and its mechanism is mostly related to inflammatory response, toxic storage, metabolic disorders and other reasons. This paper reviews the research progress of neuropsychiatric diseases related to chronic kidney disease, and analyzes the correlation between renal impairment and brain function, in order to provide theoretical reference for clinical practice.

**Key words:**Chronic kidney disease;Cognitive impairment;Depression;Uremic peripheral neuropathy;Uremic encephalopathy

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是由慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、高血压、慢性肾盂肾炎等疾病引起的慢性肾脏结构及功能障碍综合征,随着病情恶化可逐渐进展至终末期肾衰竭(end stage renal disease,ESRD),严重影响着患者的生命健康<sup>[1]</sup>。近年来,慢性肾脏病的发病率呈逐年上升趋势,其临床研究也获得广泛关注。报道指出<sup>[2,3]</sup>,肾脏与脑之间存在明显的交互作用,慢性肾脏病的发生发展可引起相关神经系统疾病的发生,其中以认知障碍、抑郁、尿毒症性脑病及周围神经病等最为常见,其与患者不良结局独立相关,是导致慢性肾脏病患者病情加重及死亡风险升高的重要因素。在此,本文针对慢性肾脏病相关神经精神疾病的常见类型,对其研究进展作一综述,以介绍慢性肾脏病患者神经精神疾病的发生机制,为其临床研究提供相应参考。

### 1 慢性肾脏病相关神经精神疾病的常见类型

**1.1 认知障碍** 认知障碍(cognitive impairment,CI)是慢性肾脏病的常见合并症之一。有数据表明<sup>[4]</sup>,慢性肾脏病患者的认知障碍发病率是普通人的3倍,随着透析治疗的开展,其认知障碍风险显著提升,且认知损伤程度明显加重。认知障碍可涵盖多个方面,包括记忆障碍、定向障碍、语言障碍、视空间能力受损、执行能力下降等,对于慢性肾脏病患者而言,在其认知功能受损过程中,执行功能受到的影响最大,

对患者生活质量、自我健康管理、治疗依从性等均具有较大影响,可导致住院时间延长及死亡风险的升高<sup>[5]</sup>。基于此,相关研究已将认知障碍视为慢性肾脏病患者死亡率的独立预测因子之一<sup>[6]</sup>。另一方面,从社会角度而言,认知障碍的出现不仅增加了患者家庭的经济及精神负担,而且为当前公共卫生系统带来了较大挑战<sup>[7]</sup>。

**1.2 抑郁症** 现阶段,抑郁等精神问题与多种慢性病之间的相关性已获得越来越多的关注,慢性肾脏病作为透析治疗的主要群体,抑郁症已成为该病患者的常见精神疾病<sup>[8]</sup>。据统计<sup>[9]</sup>,约20%~30%的慢性肾脏病患者正经受着抑郁症的折磨,其症状若无法及时缓解,可导致终末期肾病的加速进展,不仅增加了反复住院的可能性,而且大大提升了患者的死亡风险。以往报道中,抑郁与透析患者死亡、住院风险间的关联已有详细记录,据Shafi ST等<sup>[10]</sup>研究指出,慢性肾脏病患者的抑郁症状可导致其肾功能损害加剧,增加住院风险,同时提升死亡概率。由此可见,抑郁发病率与其死亡率风险的增加存在显著相关,需积极应对。

**1.3 尿毒症性脑病** 尿毒症性脑病(uremic encephalopathy,UE)又称为肾性脑病,是发生于代谢性尿毒症患者中的中枢神经系统综合征,通常表现为急性或亚急性可逆性神经、精神症状,早期多伴有疲劳、注意力不集中、头晕、头痛、乏力、睡眠障碍等症状,随着病情进展,可引起寡言、淡漠、意识障碍、运动迟缓等现象<sup>[11]</sup>。此外,重症患者还可出现谵妄、木

作者简介:钟旭(1989.12-),女,辽宁鞍山人,本科,主治医师,主要从事肾脏内科疾病的诊治工作

僵、昏迷、扑翼样震颤等状态,甚至引发癫痫,对患者生活质量及身心健康造成了严重影响<sup>[12]</sup>。研究指出<sup>[13]</sup>,尿毒症性脑病引起的神经精神症状具有一定的可逆性,其影像学表现可涉及基底核区、皮质或白质等,多表现为脑沟、池、裂增宽及脑室扩大等,需及早诊断,并采取积极的治疗措施,以改善症状,降低病死率。

**1.4 尿毒症周围神经病** 尿毒症周围神经病(Uremic peripheral neuropathy, UPN)是发生于慢性肾脏病患者的感觉运动性周围神经病,好发于慢性肾衰竭期,以肢体远端对称性感觉障碍为主要特征,多伴有肢体远端烧灼感、蚁爬感、刺痛感及瘙痒感等表现,以下肢症状最为明显<sup>[14]</sup>。研究显示<sup>[15]</sup>,慢性肾衰竭后6个月即可并发尿毒症周围神经病,其发病风险及病情进展可随病程延长而增加。此外,尿毒症周围神经病起病较为隐匿,其进展通常以月为单位进行计算,而患者运动机能的缺失通常是疾病进展的预示信号<sup>[16]</sup>。近年来,随着更多诊断方式的运用,超过60%的慢性肾衰竭患者被诊断出患有尿毒症周围神经病,早期多以肢体远端(尤其是双足部)疼痛、麻木等表现为主,可出现一定程度的不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS),随着神经病变程度的不断加重,肢体乏力、麻痹以及运动功能丧失等症状也逐渐显现<sup>[17]</sup>。目前,研究指出<sup>[18]</sup>,针对尿毒症周围神经病的出现,可给予足够营养及大剂量维生素进行改善;同时,需及时开展肾脏替代治疗,以控制其病情的进展。

## 2 慢性肾脏病相关神经精神疾病的发生机制

**2.1 神经炎症机制** 炎症反应是慢性肾脏病的常见特征。研究指出<sup>[19]</sup>,肾脏在多种损伤性因素的作用下,可产生单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemo-tactic protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2(IL-2)等致炎因子,与促血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等致纤维化因子。以上物质在体内可形成复杂的网络系统,通过交互对话等机制相互影响,以此激活肾脏固有细胞,影响细胞外机制的产生与降解,最终可造成胞外基质成分的过度堆积,同时引起肾脏固有结构的消失,导致肾功能下降<sup>[20]</sup>。因此,临床多将炎症反应作为肾间质纤维化的重要启动因素。此外,慢性肾脏病可导致外周血炎症因子释放的增加,其细胞因子及趋化因子的大量释放可破坏机体血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB),使其通透性增加,导致多种代谢毒素进入脑区,引发中枢神经系统炎症,神经元与星形胶质细胞

损伤<sup>[21]</sup>。其中星形胶质细胞可参与多种功能,包括维持血脑屏障、神经元传递、调节代谢、中枢神经系统发育及信息传递等,炎症反应的发生可导致树突改变、突触丢失、神经元凋亡、下丘脑功能改变及记忆功能障碍等状态,由此引发尿毒症性脑病、认知障碍等并发症的出现<sup>[22]</sup>,这在 Yanai A 等<sup>[23]</sup>、Mazumder MK 等<sup>[24]</sup>研究中均具有说明。研究显示<sup>[25]</sup>,随着炎症指标的不断升高,体内葡萄糖-胰岛素稳态可受到影响,由此形成慢性炎症状态,此类炎症状态可导致抑郁症状的发生。同时,抑郁症状可进一步加重其炎症反应,二者相辅相成,对疾病进展就有较大影响。

**2.2 毒物储留机制** 肾功能减退可导致多种代谢毒素的蓄积,包括硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)、尿酸、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等,此类毒物被认为与脑耗氧的抑制作用及呼吸酶活性产物等机制有关,随着胍类化合物等蓄积量的不断增多,其高血压及缺血性脑损伤的易感性将大大增加,由此可引起神经毒性及血管内皮功能障碍,导致缺血性脑改变,造成尿毒症性脑病的形成<sup>[26]</sup>。同时,在尿毒症病例中,胍浓度越高,其抽搐及癫痫等发作风险越高,其中肌酐、肌醇、甲基胍及琥珀酸等胍类物质可激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor antibody, NMDAR antibody)的兴奋性,进而激活 $\gamma$ -氨基丁酸A( $\gamma$ -aminobutyric acid A, GABA)受体,最终抑制中枢神经系统,干扰神经传导功能,引起外周神经病变,导致尿毒症周围神经病的发生<sup>[27]</sup>。Akman C 等<sup>[28]</sup>研究表明,代谢毒物储留是引发尿毒症性脑病的重要危险因素;且 Camargo CRS 等<sup>[29]</sup>研究显示,毒物蓄积与尿毒症周围神经病的发生存在密切相关。以上研究均有效证实了毒物储留机制在尿毒症性脑病、尿毒症周围神经病形成中的关键作用。

**2.3 代谢紊乱机制** 肾功能受损患者大脑多表现出代谢活性降低及耗氧量下降等特征,易引发水、电解质、酸碱代谢及营养物质代谢紊乱等情况,导致高血钾、稀释性低血钠、低镁、低钙、高磷、代谢性酸中毒及血糖异常等状态<sup>[30]</sup>。其中,低钠血症可引起脑细胞水肿、脑病及癫痫的发作,而高钾血症引起的细胞内钙蓄积及钾-钙泵逆转机制,则可造成轴突损伤及轴突去极化的出现。另外,高钾与酸中毒可相互影响,进一步加重神经系统损伤,影响脑神经元代谢,同时损害正常的脑功能,导致尿毒症性脑病。

**2.4 其他** 同型半胱氨酸作为 N-甲基-D-天门冬氨酸受体激动剂,可增强中枢神经系统兴奋性,导致不宁腿综合征的发生,进而引发睡眠障碍,长期睡眠障碍易造成抑郁情绪的产生。同时,睡眠质量差可引起

注意力下降、兴趣丧失、疲劳感加重、反应迟钝等表现,加重患者的抑郁程度。而肾内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的异常活化也是导致慢性肾脏病患者抑郁的重要因素。

### 3 总结

认知障碍、抑郁、尿毒症性脑病、尿毒症周围神经病等均是慢性肾脏病相关神经精神疾病的常见类型,不仅影响着患者的病情进展及治疗情况,且对其生活质量及死亡风险也存在较大干扰。随着相关研究的不断深入,多项报道均证实,以上病症的发生原因可涉及神经炎性、毒物储留及代谢紊乱等方面,其发病因素复杂、症状表现丰富。临床可通过相关指标的检测与评估,明确慢性肾脏病相关神经精神疾病的发生风险,以实现此类病症的早期识别与干预,进而控制其整体病情进展。

### 参考文献:

[1]梁艳,戴晖,漆荣堂,等.慢性肾脏病3期患者血尿酸及同型半胱氨酸水平与动脉硬化的相关性[J].临床心血管病杂志,2020,36(11):1004-1007.

[2]孙婷,乐娟,袁腾飞,等.慢性肾脏病3~5期患者肾功能与皮质醇水平的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(12):1422-1425.

[3]方欢英,高继娟,褚阔,等.慢性肾脏病患者嗜酸性粒细胞计数与肾功能的相关性研究[J].临床输血与检验,2020,22(2):148-151.

[4]甘文倩,王洁,李雪斌,等.慢性肾脏病不同分期患者认知功能障碍的相关性研究[J].右江医学,2018,46(3):272-277.

[5]Yao H, Araki Y, Takashima Y, et al. Chronic Kidney Disease and Subclinical Brain Infarction Increase the Risk of Vascular Cognitive Impairment: The Sefuri Study [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2017, 26(2):420-424.

[6]张奕琳,刘东伟,乔颖进,等.慢性肾脏病患者认知和抑郁障碍的评估及分析[J].中国血液净化,2019,18(10):693-696.

[7]李楠,孙巨军,任莉,等.血液透析治疗对慢性肾脏病5期患者认知功能的影响[J].检验医学与临床,2021,18(9):1299-1302.

[8]程光敏,齐向明,徐兴欣,等.慢性肾脏病不同分期患者焦虑抑郁状态研究[J].安徽医学,2018,39(3):349-351.

[9]Thejavathi UC. Depression in chronic kidney disease patients [J]. Global Journal of Engineering Science and Research Management, 2021, 4(3):2581-5792.

[10]Shafi ST, Tahir S. A comparison of anxiety and depression between pre-dialysis chronic kidney disease patients and hemodialysis patients using hospital anxiety and depression scale [J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2017, 33(4):876-880.

[11]Hasan HF, Rashed LA, El Bakary NM. Concerted outcome of metformin and low dose of radiation in modulation of cisplatin induced uremic encephalopathy via renal and neural preservation [J]. Life Sci, 2021, 276:119429.

[12]Lee JY, Im K, Kwon KY. Bilateral thalamic and basal ganglia lesions in an old woman: unusual involvement of uremic encephalopathy [J]. Acta neurologica Belgica, 2018, 119(8):133-135.

[13]刘颖.慢性肾脏病患者可逆性后部白质脑病综合征临床特征分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(8):731-733.

[14]Yu XZ, Lu S, Gou W, et al. Assessment of the characteristics and quality of life of patients with uremic peripheral neuropathy [J]. Clinical Nephrology, 2017, 87(3):134-139.

[15]Bromberg MB. Peripheral Neuropathies (A Practical Approach) [J]. Uremic Neuropathy, 2018, 10(39):166-167.

[16]焦占峰,张宜明,马小芬,等.血液透析滤过对改善尿毒症患者周围神经病变的临床疗效观察[J].中国血液净化,2019,18(7):491-494.

[17]于秀峙,陆石,冯学震,等.尿毒症血液透析患者周围神经病的发生率及影响因素分析[J].临床肾脏病杂志,2017,17(8):486-489.

[18]蔡文利,苗书斋,王沛育,等.血液灌流联合血液透析改善尿毒症患者周围神经病变疗效观察及机制研究[J].中华医学杂志,2015,95(17):1319-1322.

[19]周元君,金兆辰.中晚期慢性肾脏病患者血脂异常及其与微炎症状态的相关性[J].包头医学院学报,2019,35(8):1-8.

[20]王君,姜晓燕,丁秀霞.慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白、成纤维细胞生长因子-23 水平与疾病严重程度的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(15):2079-2081.

[21]杨雄,尹爱萍.慢性肾脏病不同分期患者血清多项骨代谢指标变化与成纤维细胞生长因子 23 的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(4):58-61,66.

[22]郑昌玲,杨可,余彦霖,等.慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白水平与炎症因子的相关性分析[J].第三军医大学学报,2016,38(24):2606-2610.

[23]Yanai A, Uchiyama K, Ishibashi Y. Uremic encephalopathy in patients undergoing assisted peritoneal dialysis: a case series and literature review [J]. CEN Case Reports, 2019, 8(4):1-9.

[24]Mazumder MK, Phukan BC, Bhattacharjee A, et al. Disturbed purine nucleotide metabolism in chronic kidney disease is a risk factor for cognitive impairment [J]. Medical Hypotheses, 2018, 111(1):36-39.

[25]张恒远,张燕林,周凌辉,等.慢性肾脏病患者血清肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子与疾病进展的相关性分析[J].华中科技大学学报(医学版),2019,48(5):590-593.

[26]邓阳郡,黄芬芬,谢小行,等.慢性肾脏病患者尿蛋白肌酐比与 24 小时尿蛋白定量的相关性研究 [J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(12):877-882.

[27]王芹,魏从丽,张百中,等.不同甲状腺激素水平的慢性肾脏病 5 期患者贫血指标比较及相关性分析 [J]. 医学综述, 2017, 23(7):1454-1457.

[28]Akman C, Ülker Çakır D, Bakırdöğen S, et al. The Effect of Serum Calcium Levels on Uremic Encephalopathy in Patients with Acute Kidney Injury in the Emergency Department [J]. Medicina, 2019, 55(5):204.

[29]Camargo CRS, Schoueri JHM, Alves BDCA, et al. Uremic neuropathy: An overview of the current literature [J]. Revista da Associação Médica Brasileira, 2019, 65(3):469-474.

[30]丁浩,曹娟,章旭,等.慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白水平与血管钙化的相关性研究[J].重庆医学,2017,46(36):5093-5097.

收稿日期:2021-11-09;修回日期:2021-11-20

编辑/成森