

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.006

终末期肾病患者血液透析间期记忆功能受损的相关危险因素分析*

李楠¹, 孙巨军¹, 刘国², 尹阳¹, 任莉², 景海宁², 高翔^{3△}

1. 西电集团医院医学检验科, 陕西西安 710077; 2. 陕西省核工业二一五医院肾内科, 陕西咸阳 712000;

3. 陕西省核工业二一五医院医学检验科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨终末期肾病(ESRD)患者血液透析间期记忆功能异常的相关危险因素。方法 收集 2018 年 2 月至 2019 年 4 月在西电集团医院及陕西省核工业二一五医院血液透析室进行血液透析的 ESRD 患者 90 例(ESRD 组)及同期健康对照者 80 例(健康对照组)。所有 ESRD 患者在血液透析间期收集一般资料, 检测尿毒症毒素(血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C)、血红蛋白、血细胞比容、甲状旁腺激素及电解质(血钾、血钠、血氯、血钙、血磷)水平; 应用蒙特利尔认知量表(MoCA)评估研究对象的整体认知功能, 使用听觉词语学习测验(AVLT)评估研究对象的瞬时记忆、短期延迟记忆、长期延迟记忆、再认功能; 分析可能与血液透析间期记忆功能异常有关的临床危险因素。结果 (1)与健康对照组比较, ESRD 组在血液透析间期的瞬时记忆、短期延迟记忆及长期延迟记忆得分普遍降低($P < 0.05$)。 (2)ESRD 组在血液透析间期的 MoCA 得分与健康对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (3)Pearson 相关性分析显示, ESRD 组血红蛋白水平与瞬时记忆受损密切相关($r = 0.853, P = 0.021$); 肌酐水平与短期延迟记忆减退($r = -0.574, P = 0.003$)、长期延迟记忆减退($r = -0.566, P = 0.004$)密切相关; 血钙水平与长期延迟记忆减退密切相关($r = -0.566, P = 0.001$); 甲状旁腺激素水平与再认得分密切相关($r = -0.782, P = 0.030$)。 (4)多元逐步回归分析显示, 血红蛋白水平是 ESRD 患者瞬时记忆受损的主要危险因素($R^2 = 0.737, P < 0.01$), 肌酐水平是 ESRD 患者短期延迟记忆受损的主要危险因素($R^2 = 0.524, P < 0.01$)。结论 ESRD 患者血液透析间期出现多个维度的记忆功能损伤, 并与尿毒症毒素堆积、肾性贫血有关。

关键词:终末期肾病; 记忆; 贫血; 尿毒症毒素; 钙磷代谢紊乱

中图法分类号:R446.11+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2933-04

Analysis on interdialytic abnormal memory function impairment related risk factors in patients with end stage renal disease*

LI Nan¹, SUN Jujun¹, LIU Guo², YIN Yang¹, REN Li², JING Haining², GAO Xiang^{3△}

1. Department of Medical Laboratory, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710077, China;

2. Department of Nephrology; 3. Department of Medical Laboratory, 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the related risk factors of interdialytic memory function abnormality in the patients with end stage renal disease (ESRD). **Methods** A total of 90 patients with ESRD (ESRD group) and contemporaneous 80 healthy controls (healthy control group) were collected in the hemodialysis room of Xidian Group Hospital and 215 Hospital of Shaanxi Provincial Nuclear Industry from February 2018 to April 2019. The interdialytic general data were collected in all ESRD cases. The uremia toxins (serum creatinine, urea nitrogen, cystatin C), hemoglobin (Hb), hematocrit, parathyroid hormone and electrolytes (blood potassium, sodium, chlorine, calcium, phosphorus) levels were detected. The Montreal cognitive assessment (MoCA) was used to evaluate the overall cognitive function of the subjects, and the auditory verbal learning test (AVLT) was used to evaluate the transient memory, short-term delayed memory, long-term delayed memory and recognition function of the subjects. The clinical risk factors possibly relating with the interdialytic abnormal memory function were analyzed. **Results** (1) Compared with the healthy control group, the scores of transient memory, short-term delayed memory and long-term delayed memory in the ESRD group were generally decreased ($P < 0.05$). (2) There was no statistically significant difference in the MoCA score

* 基金项目: 陕西省科技攻关计划项目(2019SF-209)。

作者简介: 李楠, 女, 主管技师, 主要从事慢性肾脏病及终末期肾病生化及免疫检验研究。△ 通信作者, E-mail: 541462274@qq.com。

during hemodialysis between the ESRD group and the healthy control group ($P > 0.05$). (3) The Pearson correlation analysis showed that the Hb level in ESRD group was closely related to the transient memory impairment ($r = 0.853, P = 0.021$). The serum creatinine level was closely related to the short-term delayed hypomnesia ($r = -0.574, P = 0.003$) and long-term delayed hypomnesia ($r = -0.566, P = 0.004$). The serum calcium level was closely related to the long-term delayed hypomnesia ($r = -0.566, P = 0.001$); the parathyroid hormone level was closely related with re-recognition score ($r = -0.782, P = 0.030$). (4) The multiple step regression analysis showed that the Hb level was the main risk factor of transient memory impairment in ESRD patients ($R^2 = 0.737, P < 0.01$), and serum creatinine level was the main risk factor of short-term delayed memory impairment in ESRD patients ($R^2 = 0.524, P < 0.01$). **Conclusion** The multiple dimensions of interdialytic memory function impairment occur in ESRD patients, which are closely related to uremia toxin accumulation and renal anemia.

Key words: end stage renal disease; memory; anemia; uremia toxin; calcium and phosphorus metabolism disorder

记忆功能损伤已被证实广泛存在于维持性血液透析治疗的终末期肾病(ESRD)患者中。诸多研究报道,30%~80%的 ESRD 患者存在不同程度的记忆功能损伤,且随着透析龄的不断延长,记忆功能损伤逐渐影响其血液透析治疗依从性及复杂医嘱执行率,给患者及家庭带来了巨大的经济负担及心理负担^[1-2]。多项研究已经表明,ESRD 患者在一个血液透析单元中,透析间期记忆功能最佳,是最适合进行医患沟通及执行医嘱的时间点,但 ESRD 患者血液透析间期记忆损伤的具体类型及相关影响因素尚不清楚^[3-4]。听觉词语学习测验(AVLT)是一种广泛应用于轻度认知障碍及阿尔茨海默病的认知量表^[5],通过词语的重复记忆评估受试者瞬时记忆、短期延迟记忆、长期延迟记忆及再认功能。本研究旨在探讨 ESRD 患者在血液透析间期的记忆损伤类型及其相关的临床危险因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月至 2019 年 4 月于西电集团医院及陕西省核工业二一五医院行血液透析的 90 例 ESRD 患者纳入 ESRD 组。纳入标准:(1)符合美国肾脏病基金会(NKF)K/DOQI 分级中 ESRD 的诊断标准;(2)血液透析治疗 > 3 个月;(3)年龄 18~50 岁;(4)右利手;(5)无听力及视力障碍;(6)病因为原发性肾小球肾炎及肾病综合征。排除标准:(1)既往腹膜透析者;(2)既往脑外伤、脑肿瘤、脑出血、脑梗死、脑积水患者;(3)糖尿病患者;(4)已知的精神类疾病、传染病患者;(5)正在参加其他药物临床试验者。选择同期 80 例健康对照者纳入健康对照组。本研究经两所医院伦理委员会批准,所有入选的研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有 ESRD 患者和健康对照者人口学特征指标(性别、年龄、受教育年限、身

高及体质量),以及 ESRD 患者病程、透析龄、动脉血压(收缩压、舒张压、平均动脉压)。所有 ESRD 患者于血液透析后 24 h 采集静脉血 10 mL。使用希森美康 XN-2000 仪器测量血红蛋白及血细胞比容水平;使用罗氏 cobas 702 仪器测量尿毒症毒素(血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C)水平;使用罗氏 cobas e601 仪器测量甲状旁腺激素水平;使用罗氏 cobas ISE 仪器测量电解质(血钾、血钠、血氯、血钙、血磷)水平。

1.2.2 神经心理学测试 所有 ESRD 患者神经心理学评估均在血液透析间期(透析后 24 h)进行,所有健康对照者神经心理学评估亦在同一时间点完成。所有神经心理学评估均由同一名具有 5 年以上测评经验的神经心理科医师完成,内容如下:(1)蒙特利尔认知量表(MoCA)。MoCA 可综合评估 ESRD 患者及健康对照者的整体认知功能^[6],维度包括视空间及执行能力(画立方体、交替连线、画钟表)、延迟记忆、命名、注意力(注意、警觉性、集中)、语言(句子复述顺序、词语流畅性)、抽象思维、定向力(时间、地点)等方面的评估,总分为 30 分。若受试者受教育年限小于 12 年,测试结果在此基础上加 1 分,得分 26 分及以上为正常,小于 26 分为认知功能下降。(2)AVLT。本测试由 12 个两字词语构成(分服装、职业、鲜花 3 类),测试者将重复读这 12 个词语 3 遍,让受试者尽量多地去回忆所读词语。AVLT 得分分为以下 4 种,①瞬时记忆得分,前 3 次正确回忆所读词语总个数;②短期延迟记忆得分,5 min 后再次正确回忆曾经所读词语的个数;③长期延迟记忆得分,20 min 后再次正确回忆曾经所读词语的个数;④再认得分,测试者重新读 24 个词语(分服装、职业、鲜花 3 类;其中包括之前读过的 12 个词语),受试者正确指出之前所读词语的个数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 检验对两组计量资料的

正态性进行检验,当两组计量资料均服从正态分布时,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;若任意一组不是正态分布时,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 ESRD 患者记忆功能 AVLT 得分与临床指标(性别、年龄、受教育年限、身高、体质量、病程、透析龄、收缩压、舒张压、平均动脉压、血钾、血钠、血氯、血钙、血磷、血红蛋白、血细胞比容、血清肌酐、尿素氮、胱抑素 C、甲状旁腺激素)的相关性。采用多元逐步回归分析 ESRD 患者记忆损伤的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间相关资料比较 ESRD 组与健康对照组的年龄、性别及受教育年限比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。ESRD 组血清肌酐水平为 $(423.52\pm102.42)\mu\text{mol/L}$,尿素氮水平为 $(16.22\pm3.87)\mu\text{mol/L}$,胱抑素 C 水平为 $(5.39\pm0.93)\text{mg/L}$,甲状旁腺激素水平为 $(565.63\pm136.55)\text{pg/mL}$,血钙水平为 $(1.96\pm0.30)\text{mmol/L}$,血磷水平为 $(2.06\pm0.49)\text{mmol/L}$,血钠水平为 $(136.45\pm5.49)\text{mmol/L}$,血钾水平为 $(4.85\pm1.27)\text{mmol/L}$,血红蛋白水平为 $(85.44\pm25.02)\text{g/L}$,血细胞比容为 $(25.27\pm6.54)\%$ 。ESRD 组患者收缩压为 $(158.02\pm27.66)\text{mm Hg}$,舒张压为 $(108.45\pm20.96)\text{mm Hg}$,平均动脉压为 $(120.21\pm24.13)\text{mm Hg}$ 。

表 1 ESRD 组与健康对照组人口统计学资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女 (<i>n/n</i>)	受教育年限 ($\bar{x}\pm s$,年)
ESRD 组	90	31.42±10.63	65/25	11.22±2.83
健康对照组	80	31.17±10.23	55/25	12.26±2.86
<i>t</i> / χ^2		0.156	0.246	-1.67
<i>P</i>		0.876	0.620	0.097

2.2 两组间记忆功能及整体认知水平比较 与健康对照组比较,ESRD 组在血液透析后 24 h 瞬时记忆、短期延迟记忆、长期延迟记忆得分普遍降低($P<0.05$)。ESRD 组在血液透析后 24 h 的 MoCA 得分与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析显示:ESRD 患者血红蛋白水平与瞬时记忆受损密切相关($r=0.853,P=0.021$);肌酐水平与短期延迟记忆减退($r=-0.574,P=0.003$)、长期延迟记忆减退($r=-0.566,P=0.004$)密切相关;血钙水平与长期延迟记忆减退密切相关($r=-0.566,P=0.001$);甲状旁腺激素水平与再认得分密切相关($r=-0.782$,

$P=0.030$)。

表 2 ESRD 组与健康对照组记忆功能及整体认知水平比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$,分]

项目	ESRD 组 (<i>n</i> =90)	健康对照组 (<i>n</i> =80)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
整体认知功能				
MoCA 得分	27(26,28)	27(26,29)	-0.692	0.489
记忆功能				
瞬时记忆得分	23.85±2.87	27.01±4.23	-5.753	<0.001
短期延迟记忆得分	8.72±1.71	10.42±1.41	-7.020	<0.001
长期延迟记忆得分	8.11±1.73	10.61±1.40	-10.275	<0.001
再认得分	11.03±0.09	11.80±0.51	2.374	0.213

2.4 影响 ESRD 患者记忆功能评分的多因素分析 以 ESRD 患者 AVLT 评分为因变量,以血红蛋白、肌酐、血钙、甲状旁腺激素水平为自变量,进行多元逐步回归分析。结果显示,血红蛋白水平是 ESRD 患者瞬时记忆受损的主要危险因素($R^2=0.737,P<0.01$),肌酐是 ESRD 患者短期延迟记忆受损的主要危险因素($R^2=0.524,P<0.01$)。

3 讨 论

ESRD 患者在血液透析间期,其认知功能,尤其是记忆功能最佳^[7],血液透析间期是 ESRD 患者复杂医嘱执行的关键时间点,也是临床医生容易忽视的时间点^[8]。因此,需要充分了解 ESRD 患者血液透析间期记忆功能损伤的维度及相关危险因素,以便为后期临床干预提供帮助^[9]。本研究发现:ESRD 患者在透析间期整体认知功能正常,但出现多个维度的记忆功能受损;Pearson 相关及多元逐步回归分析提示,记忆功能损伤程度与 ESRD 患者肾性贫血、尿毒症毒素堆积密切相关。

作为一种慢性进展性疾病,ESRD 患者在长期的血液透析治疗过程中,需要保持良好且稳定的认知功能,尤其是记忆功能,以面对复杂的服药方案及饮食控制,而记忆功能损伤可造成 ESRD 患者遗忘或记错医嘱及饮食控制不佳^[8,10]。因此,需要密切关注 ESRD 患者血液透析治疗过程中记忆功能的动态变化,并寻找相关的临床危险因素^[10]。近年来,国际多个肾脏病学标杆杂志如《American Journal of Kidney Disease》《Journal of the American Society of Nephrology》均发表文章称,ESRD 患者在一个血液透析单元中,其记忆功能会出现波动性变化,以透析过程中的记忆功能最差,而随着尿毒症毒素的清除、电解质紊乱及贫血的部分纠正,血液透析间期记忆改善最佳^[3,11]。近期,德国汉诺威医学院肾脏病学教授 KURELLA 等^[10]及其团队纵向研究了 ESRD 患者在单次血液透析前及透析后第 2 天(透析间期)认知功

能的变化特征,结果发现 ESRD 患者在透析后第 2 天记忆功能的改善最为明显,而词语流利度及注意力未见改善,提示透析间期是医患沟通及执行医嘱的关键时间点,但该研究对此时记忆损伤的具体维度及损伤程度未能进一步分析。本研究选取 ESRD 患者透析间期为研究时间点,发现 ESRD 患者整体认知功能已恢复至正常水平,但瞬时记忆、短期延迟记忆及长期延迟记忆得分普遍降低,而再认得分恢复至正常水平。这为下一步评估血液透析引起记忆损伤的具体机制提供了一定的参考。

近期,肾脏病学顶级期刊《Nature Reviews Nephrology》发表综述文章称,ESRD 认知障碍与患者体内长期尿毒症毒素沉积、肾性贫血、钙磷代谢紊乱、甲状旁腺功能亢进等临床危险因素密切相关^[4]。而长期血液透析治疗引起大脑血流动力学不稳定、大量体液转换、氧化应激、炎症状态等,会加重 ESRD 患者认知功能的进一步损伤^[12]。本研究 Pearson 相关性分析结果显示:ESRD 患者血液透析间期瞬时记忆得分与肾性贫血指标密切相关,而短时延迟记忆及长期延迟记忆得分与血清尿毒症毒素堆积有关。此外,长期延迟记忆得分还与钙磷代谢异常密切相关。再认得分与甲状旁腺激素水平异常有关。本研究结果提示,ESRD 患者在血液透析间期多维度记忆功能损伤程度与体内尿毒症毒素、肾性贫血、钙磷代谢紊乱及甲状旁腺功能亢进有关,提示临床应加强相关并发症的治疗,以便进一步改善 ESRD 患者的记忆功能。

本研究的局限性:目前的研究结果属于横断面研究,样本量较小,缺乏对单次血液透析前后各量表及检测指标的纵向对比,下一步需要扩大样本量并进一步完善单次血液透析前后 ESRD 患者记忆损伤与临床危险因素的相关性研究。

综上所述,ESRD 患者在血液透析间期出现多个维度的记忆功能受损,而记忆功能损伤的维度及程度与 ESRD 患者尿毒症毒素堆积、肾性贫血密切相关,提示临床需要在透析间期提高对 ESRD 患者记忆损伤相关危险因素的关注,并控制并发症以改善 ESRD 患者的记忆功能。

参考文献

- [1] 乔勤,顾波.我国与全球终末期肾脏病的流行现状[J].中国血液净化,2014,13(10):729-732.
- [2] WILSON S,DHAR A,TREGASKIS P,et al. Known un-

knowns-examining the burden of neurocognitive impairment in the end-stage renal failure population[J]. Nephrology,2018,23(6):501-506.

- [3] O'LONE E,CONNORS M,MASSON P,et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis:a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis,2016,67(6):925-935.
- [4] LU R,KIERNAN M C,MURRAY A,et al. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting[J]. Nat Rev Nephrol,2015,11(12):707-719.
- [5] 洪霞,张振馨,武力勇,等.听觉词语学习测验对阿尔茨海默病的诊断价值[J].中国医学科学院学报,2012,34(3):262-266.
- [6] TIFFIN-RICHARDS F E,COSTA A S,BERNHARD H,et al. The montreal cognitive assessment (MoCA):a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients[J]. PLoS One,2014,9(10):e106700.
- [7] LI P,DING D,MA X Y,et al. Altered intrinsic brain activity and memory performance improvement in patients with end-stage renal disease during a single dialysis session[J]. Brain Imaging Behav,2018,12(6):1640-1649.
- [8] SCHNEIDER S M,MALECKI A K,MULLER K,et al. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients:a prospective clinical study[J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30(9):1551-1559.
- [9] COSTA A S,TIFFIN-RICHARDS F E,HOLSCHBACH B,et al. Clinical predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis,2014,64(3):434-442.
- [10] KURELLA T M,UNRUH M L,NISSENSON A R,et al. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials[J]. Am J Kidney Dis,2013,61(2):228-237.
- [11] FINDLAY M D,DAWSON J,DICKIE D A,et al. Investigating the relationship between cerebral blood flow and cognitive function in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol,2019,30(1):147-158.
- [12] SONG M K,PAUL S,WARD S E,et al. One-year linear trajectories of symptoms, physical functioning, cognitive functioning, emotional well-being, and spiritual well-being among patients receiving dialysis[J]. Am J Kidney Dis,2018,72(2):198-204.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-05-25)