

论 著

基于¹H-MRS探究终末期肾病患者海马代谢异常的研究*李 朋¹ 王雪原¹ 刘同辉¹张华文¹ 李 楠^{2,*}

1.陕西省核工业二一五医院医学影像科

(陕西 咸阳 712021)

2.陕西省西电集团医院医学检验科

(陕西 西安 710077)

【摘要】目的 应用氢质子磁共振波谱成像技术(¹H-MRS)探究终末期肾病(ESRD)患者的海马代谢异常与认知损伤的关系。方法 选择37例ESRD患者(ESRD组)及27名年龄、受教育程度相匹配的健康志愿者(HC组),所有受试者进行一系列神经心理学量表评估及双侧海马单体素¹H-MRS波谱扫描。使用SPSS 18.0软件包对波谱数据及量表评分进行统计学分析。结果 两组受试者听觉词语学习测试(AVLT-H)中的瞬时记忆得分、颜色连线测试(CTT)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、数字符号转换测验、数字记忆广度测试评分均有明显统计学差异($P<0.05$); ESRD组的左侧海马N-乙酰基天门冬氨酸/肌酸(NAA/Cr)值较HC组减低($P<0.05$); ESRD组右侧海马NAA/Cr值及双侧海马NAA、胆碱(Cho)、Cr、Cho/Cr值均较HC组无明显统计学差异($P>0.05$)。Pearson相关性分析结果显示:左侧海马NAA/Cr值与MoCA中的记忆子项呈显著正相关($r=0.665$, $P<0.001$),与CTT 2呈显著负相关($r=-0.437$, $P=0.007$)。结论 ESRD患者出现左侧海马代谢异常,且与记忆及执行功能损伤密切相关,可为评估ESRD患者认知损伤潜在神经代谢异常提供新的影像学证据。

【关键词】终末期肾病; 海马; 氢质子波谱成像; 认知损伤

【中图分类号】R322.6+1

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省重点研发项目(2019SF-209)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.08.042

Investigating the Hippocampus Metabolic Abnormalities in Patients with End-stage Renal Disease: A ¹H-MRS Study*Li Peng^{1,2}, WANG Xue-yuan¹, LIU Tong-hui¹, ZHANG Hua-wen¹, Li Nan^{2,*}.

1.Department of Medical Imaging, Shaanxi Nuclear Geology 215 Hospital, Xianyang 712021, Shaanxi Province, China

2.Department of Clinical Laboratory, Xi'an Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the relationship between hippocampus metabolic abnormalities and cognitive impairment in patients with end-stage renal disease (ESRD) using hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS). **Methods** 37 patients with ESRD (ESRD group) and 27 healthy volunteers (HC group) with age and education level were selected. All subjects were evaluated by a series of neuropsychological scales, and bilateral hippocampal voxel H-MRS spectroscopy. SPSS 18.0 software package was used for statistical analysis of spectral data and scale score. **Results** The scores of transient memory in Auditory verbal learning test-Huashan version (AVLT-H), Color connection test (CTT), Montreal cognitive assessment scale (MoCA), digit symbol conversion test and digit memory span test were significantly different between the two groups ($P<0.05$). The left hippocampus N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr) value of the ESRD group was lower than HC group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the right hippocampus NAA/Cr value, bilateral hippocampus NAA concentration, Choline (Cho) concentration, Cr concentration, and Cho/Cr value in the ESRD group compared with HC group ($P>0.05$). Pearson Correlation analysis results showed that the left hippocampus NAA/Cr value was significantly positive correlated with the memory subitems in MoCA ($r=0.665$, $P<0.001$) and significantly negative correlated with CTT 2 ($r=-0.437$, $P=0.007$). **Conclusion** The ESRD patients have abnormal left hippocampus metabolism and related to cognitive impairment in memory and executive function, which may provide new imaging evidence for evaluating cognitive impairment in patients with ESRD potential neurometabolic abnormalities.

Keywords: Endstage Renal Disease; Hippocampus; Hydrogen Proton Spectrum Imaging; Cognitive Impairment

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)是一种以多器官功能衰竭为主要特征的慢性进展性疾病^[1]。ESRD患者常抱怨其记忆力减退、执行功能障碍等认知损伤症候群,并与高住院率、服药依从性差、死亡率显著增高密切相关^[1-3]。氢质子磁共振波谱成像技术(¹H-MRS)是一种非侵入性的磁共振定量技术,利用磁共振化学位移确定大脑特定区域的化学物质和大分子浓度^[4]。我们之前的¹H-MRS研究已经证实ESRD患者睡眠障碍与双侧丘脑代谢异常密切相关^[5]。本研究旨在利用¹H-MRS技术探究ESRD患者双侧海马代谢异常与认知损伤的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续纳入2018年6月至2019年6月在陕西省核工业二一五医院血液透析中心规律透析的ESRD患者40例,平均病程约39.5月,其中男性27例,女性13例,平均年龄(36.65 ± 11.27)岁。纳入标准:符合美国肾脏病基金会关于ESRD的诊断标准^[6];透析龄>3个月;均为右利手;既往无脑血管疾病、神经系统病变等影响认知功能的疾病史。排除标准:脑梗死、脑出血、脑外伤、脑肿瘤等颅脑器质性病变;既往精神类疾病或服用精神类药物;已知的听觉、视觉障碍;传染病,如乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病等;酒精及药物成瘾史。同期公开招募性别、年龄、受教育程度相匹配的健康志愿者27例,作为正常对照组。纳入标准:均为右利手;无重要脏器及精神类疾病,无传染病史;无酒精及药物成瘾。本研究获得陕西省核工业二一五医院伦理委员会批准,所有受试者均在检查前签署知情同意书,且无MRI检

【第一作者】李 朋,男,主治医师,研究方向:脑结构及功能磁共振研究。E-mail: lipenglinan@126.com

【通讯作者】李 楠,女,主管检验师,研究方向:慢性肾脏病血液代谢研究。E-mail: 396697172@qq.com

查禁忌证。

1.2 认知评估 我们使用了一系列神经心理学量表测试对两组被试认知功能进行了评估,包括听觉词语学习测试(auditory verbal learning test-huashan version, AVLT-H)、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)、颜色连线测试(color trail test: Test 1/Test 2, CTT 1/2)、数字符号转换测验(symboldigit test, SDT)、数字广度记忆测试(digit span test, DST)。AVLT-H被用来评估个体的记忆功能,包括:瞬时回忆试验、短期延迟回忆试验、长期延迟回忆试验和词语再认试验,试验的不同部分代表特定的记忆功能^[7]; MoCA是一种广泛应用于筛查轻度认知障碍患者的整体认知评估工具^[9]; CTT中测试1及2分别反映被试者注意力及执行功能^[8]; SDT评估处理速度、持续注意力和工作记忆^[10]。DST主要通过顺向和逆向记忆数字来评估瞬时记忆和注意力^[11]。

1.3 磁共振检查 使用GE Discovery MR750 3.0T 磁共振成像装置(Signa Horizon; GE Discovery MR750, Milwaukee, WI)及8通道头颈联合线圈扫描,所有被试佩戴耳塞,头部软垫固定以减少运动伪影。首先采用T₂ Flair序列进行常规全脑扫描,以排除颅内器质性病变。随后使用3D脑容积成像(3D brain volume imaging, 3D-BRAVO)序列采集所有受试者的全脑高分辨结构像(TR8.2ms, TE3.2ms, 层厚1mm, 层间隔=0, FA15, 矩阵256×256, FOV240mm×240mm, 扫描层数140层)。在¹H-MRS 数据采集过程中,利用3D-BROVA横断位选取体积大小约为8cm³(2cm×2cm×2cm)的双侧海马头部中心为感兴趣区(ROI)。这个选择感兴趣区域是手动引导的,选择边是自由的,选择过程中尽量避免脑沟、脑脊液等影响波谱数据的区域。使用点解析波谱(PRESS)序列(TR 1800ms, TE 144ms, NEX 8, 采集1次),均自动扫描完成。机器进行

了快速的自动匀场方法,经过水抑制和调节后,获得¹H-MRS波谱(见图 1)。用以上方法采集双侧海马波谱,所测定的主要代谢产物有 NAA(N-乙酰基天门冬氨酸)、Cr(肌酸)、Cho(胆碱)、NAA/Cr值、Cho/Cr值。

1.4 统计学方法 应用SPSS 18.0软件包对所有的测量数据进行处理。使用Shapiro-Wilk检验方法对所得数据进行正态性检验,符合正态分布的数据用($\bar{x} \pm s$),不符合正态分布分布的数据采用中位数(25分位数, 75位数),即M(P25, P75)表示。对符合正态分布的数据进行独立样本t检验分析,对于不符合正态分布的数据采用两组计量资料的秩和检验进行分析。两组间双侧海马代谢物异常与认知量表评估得分的相关性使用Pearson相关性分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

对两组数据进行统计学分析,两组受试者年龄及教育程度差异无明显统计学意义(P>0.05),可进行临床比较,见表1。两组左侧海马NAA/Cr值有明显统计学差异(P<0.05),右侧海马NAA/Cr值及双侧海马NAA浓度、Cho浓度、Cr浓度及Cho/Cr值均无统计学差异(P>0.05),见表2。两组受试者认知功能量表AVLT-H的瞬时记忆、CTT、MoCA、SDT及DST均有明显统计学差异(P<0.05),见表3。

Pearson相关性分析ESRD组左侧NAA/Cr值与MoCA中的记忆子项呈显著正相关(r=0.665, P<0.001),与CTT 2呈显著负相关(r=-0.437, P=0.007),见图 2~3。

AVLT-H:听觉词语学习测试; CTT: 颜色连线测试; MoCA: 蒙特利尔认知评估量表; SDT: 数字符号转换测验; DST: 数字广度记忆测试; *表示P<0.05,实验结果具有显著统计学差异。

表1 人口统计学特征

组别	例数	性别[n(%)]		受教育程度[年($\bar{x} \pm s$)]	年龄[岁($\bar{x} \pm s$)]	病程[月M(P25,P75)]
		男	女			
ESRD组	37	24(37.5)	13(20.3)	11.73±1.853	36.65±11.27	39.5(16.5,61.5)
HC组	27	17(26.6)	10(15.6)	12.19±1.981	32.48±8.102	
t或 χ^2		0.025		-0.970	1.653	
P		0.876		0.336	0.103	

表2 ESRD组与HC组的双侧海马代谢物的比较

组别	左侧海马					右侧海马				
	NAA	Cho	Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA	Cho	Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
ESRD组	10.10±3.26	10.08±3.48	8.72±2.69	1.27±0.21	1.39±0.23	13.84±4.12	12.40±3.94	11.37±5.62	1.41±0.18	1.37±0.15
HC组	11.60±3.78	9.96±3.65	8.85±2.61	1.40±0.22	1.34±0.28	14.15±4.47	11.88±4.61	11.56±3.31	1.35±0.33	1.26±0.29
t	-1.655	0.131	-0.181	-2.189	0.785	-0.289	0.481	-0.145	0.897	1.890
P	0.103	0.896	0.857	0.033*	0.451	0.774	0.633	0.885	0.373	0.064

*: P<0.05, 实验结果具有显著统计学差异。

3 讨论

本研究发现ESRD患者存在以记忆、执行功能为主要维度的认知损伤,¹H-MRS 结果提示ESRD组的左侧海马NAA/Cr值

较HC组显著减低,相关性分析同时发现左侧海马NAA/Cr值减低与MoCA中的记忆子项得分呈显著正相关,与CTT 2得分呈显著负相关,这表明ESRD患者出现记忆、执行为主的认知障碍可能与左侧海马代谢的异常减低有关。

表3 ESRD组与HC组神经心理学量表比较

量表		ESRD组	HC组	t	P
AVLT-H	瞬时记忆	24.83±4.61	27.40±6.60	-2.201	0.031*
	短延时记忆	9.11±2.01	9.55±1.84	-0.910	0.367
	长延时记忆	8.86±2.16	9.44±1.86	-1.120	0.267
	词语再认	11.35±1.05	11.77±0.58	-1.893	0.063
CTT	CTT 1	63.97±29.60	40.44±12.16	4.542	<0.001*
	CTT 2	121.08±39.94	86.11±14.72	4.890	<0.001*
MoCA	视觉空间	3.11±1.16	4.00±0.73	-3.683	<0.001*
	命名	2.52±1.19	2.62±0.97	-0.155	0.877
	记忆	4.21±1.10	4.86±0.67	-2.857	0.006
	注意	4.35±1.49	4.77±1.71	-1.058	0.294
	语言	1.76±0.68	2.44±0.58	-4.238	<0.001*
	抽象	1.54±1.23	2.11±1.12	-1.894	0.063
	定向	5.74±0.43	5.85±0.36	-0.953	0.345
	总分	23.43±3.34	26.70±3.29	-3.895	<0.001*
SDT		7.34±1.95	8.53±0.97	-3.227	0.002*
DST	正	6.89±0.99	8.22±1.28	-4.679	<0.01*
	逆	4.91±1.21	5.81±1.41	-2.722	0.008

作为记忆及学习加工功能的重要脑区，海马¹H-MRS所反映的代谢异常与多种维度的认知损伤密切相关^[4,12]。海马不同亚区域的变化与记忆及执行功能有关，其中海马头部参与情景记忆及执行功能^[21-22]，因此，我们选择双侧海马头部作为主要研究区域进行ESRD患者认知损伤的相关性研究。NAA(N-

乙酰基天门冬氨酸)是在神经元线粒体内合成的一种氨基酸，是神经元及其附属物的特异性标记物并与神经元密度和完整性相关，反应神经元代谢和结构的变化。NAA峰值减低被认为是神经元功能减低和/或神经元细胞数量减少的标志^[12]。Cho(胆碱)代表各种细胞膜前体及分解产物如磷胆碱、磷脂酰胆碱等，¹H-MRS中Cho峰值增加归因于膜磷脂代谢的加速或神经变性，在肝性脑病中也发现Cho峰的减低，提示脑细胞膜结构改变或细胞肿胀的证据^[13]。Cr(肌酸)水平反映细胞能量储存，由于Cr的相对浓度在脑内基本保持稳定，通常将其作为一个测量脑内代谢物浓度变化的参照^[14]。既往关于慢性肾脏病及ESRD患者¹H-MRS研究较少，且大多数研究报告了如基底节区、顶枕叶区域Cr和Cho峰的增加以及NAA值减低^[15-16]，提示ESRD患者存在相关区域细胞膜代谢的增加以及神经元结构受损，但未有单纯针对双侧海马¹H-MRS的研究。本文在¹H-MRS研究中发现ESRD患者左侧海马NAA/Cr值较正常对照组减低，由于我们的研究对象均为右利手，偏侧差异结果可能与左侧大脑为优势半球有关，说明维持性血液透析治疗的ESRD患者左侧海马神经元细胞损伤，这为研究ESRD患者大脑代谢异常提供了有力证据。

本研究中ESRD患者多个神经心理学测试量表得分均较正常对照组显著减低，提示维持性血液透析的ESRD患者存在多维度认知功能受损的表现，并以记忆及执行功能受损为主，这与我们之前的磁共振研究结果所对应的结构及功能异常脑区相一致^[5,7,17-20]。相关性分析结果发现ESRD患者左侧海马NAA/Cr值减低与MoCA中的记忆子项得分下降呈显著正相关，并与

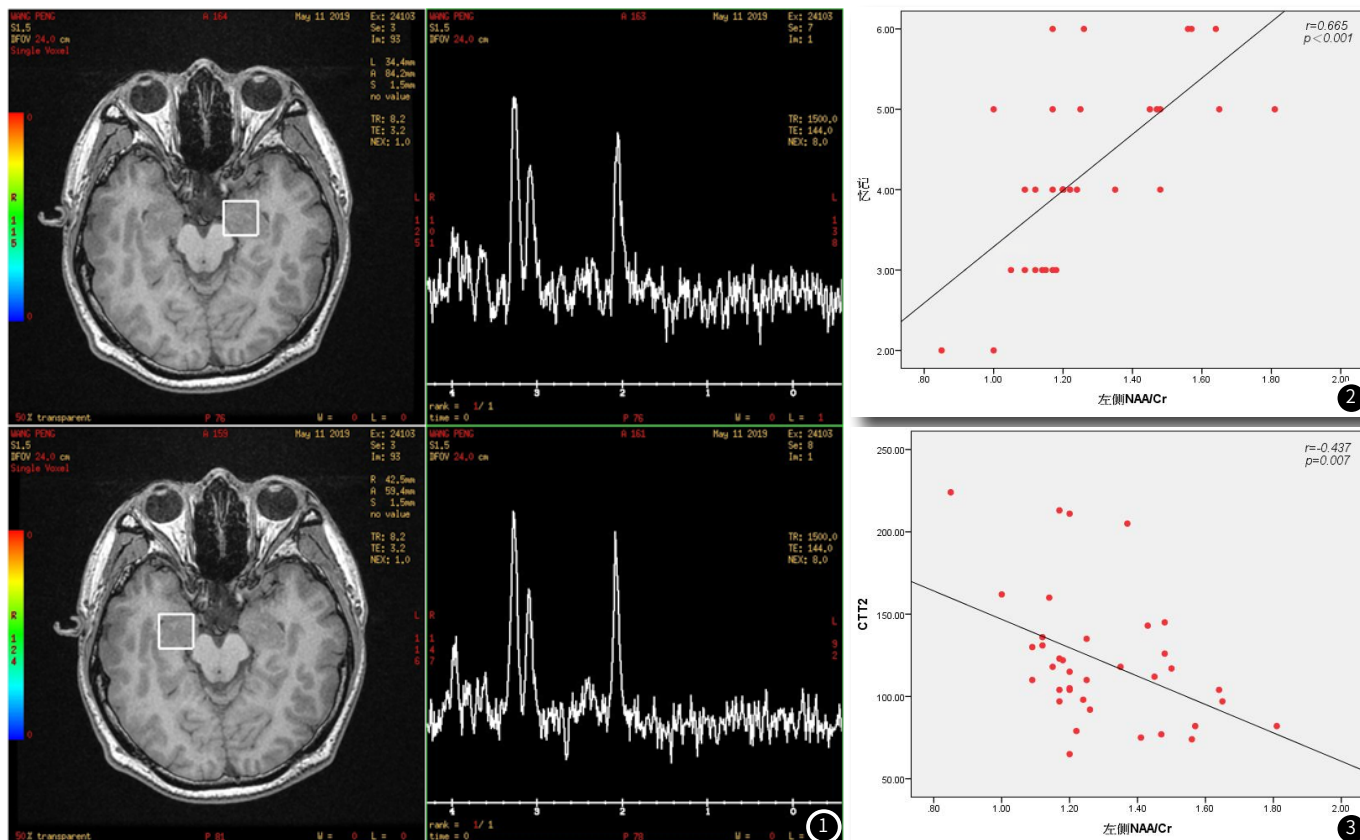


图1 利用3D-BROVA横断位选取双侧海马为感兴趣区(左)，获得双侧海马波谱图像(右)。图2 左侧海马NAA/Cr值与MoCA的记忆子项呈正相关。MoCA: 蒙特利尔认知评估量表; P<0.05, 结果具有显著统计学差异。图3 左侧海马NAA/Cr值与CTT 2呈负相关。CTT 2: 颜色连线测试2; P<0.05, 结果具有显著统计学差异。

CTT 2得分呈显著负相关,说明ESRD的患者出现记忆及执行为主的认知损伤可能是由于左侧海马神经元结构及代谢损伤有关,进一步提示ESRD患者在长期维持性血液透析治疗下,海马神经元细胞受损可能是导致其发生认知障碍的潜在神经代谢学基础,可为后期临床干预治疗提供影像学证据。

本研究为横断面研究,样本量较小,后续应着重ESRD患者纵向的大样本量研究。另外本研究未获得ESRD患者海马代谢异常在血液透析治疗过程中发生动态变化,应在后续跟踪随访中验证双侧海马代谢异常与认知损伤的关系。

参考文献

- [1] McCullough K P, Morgenstern H, Saran R, et al. Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(1): 127-135.
- [2] Drew D A, Weiner D E, Tighiouart H, et al. Cognitive decline and its risk factors in prevalent hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 780-787.
- [3] Angermann S, Schier J, Baumann M, et al. Cognitive impairment is associated with mortality in hemodialysis patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(4): 1529-1537.
- [4] Squarcina L, Stanley J A, Bellani M, et al. A review of altered biochemistry in the anterior cingulate cortex of first-episode psychosis[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2017, 26(2): 122-128.
- [5] Ma X, Zhang Y, Ma S, et al. Association between abnormal thalamic metabolites and sleep disturbance in patients with end-stage renal disease[J]. *Metab Brain Dis*. 2018, 33(5): 1641-1648.
- [6] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US renal data system 2017 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3 Suppl 1): A7.
- [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] Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*. 2015, 175(7): 1094-1103.
- [9] Tian X, Guo X, Xia X, et al. The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(6): e14390.
- [10] Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, et al. The trail making test[J]. *Assessment*, 2017, 24(2): 183-196.
- [11] Gignac G E, Weiss L G. Digit span is (mostly) related linearly to general intelligence: Every extra bit of span counts. [J]. *Psychol Assess*, 2015, 27(4): 1312-1323.
- [12] Rosso I M, Crowley D J, Silveri M M, et al. Hippocampus glutamate and n-acetyl aspartate markers of excitotoxic neuronal compromise in posttraumatic stress disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(8): 1698-1705.
- [13] Yadav S K, Goel A, Saraswat V A, et al. Evaluation of cognitiveness, proinflammatory cytokines, and brain magnetic resonance imaging in minimal hepatic encephalopathy induced by cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction[J]. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(12): 1986-1994.
- [14] Alkhalik Basha M A, Refaat R, Ahmed A F, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy (MRS) as a diagnostic tool for detecting early neurological changes in children with Wilson's disease[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 111: 41-46.
- [15] Tryc A B, Alwan G, Bokemeyer M, et al. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(8): 2635-2641.
- [16] Youssef D M, Mohamed A H, Attia W M K, et al. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in children with chronic kidney disease using magnetic resonance spectroscopy and Wechsler intelligence scale[J]. *Nephrol (Carlton)*, 2018, 23(8): 771-777.
- [17] 李朋, 马雪英, 丁墩, 等. 静息态fMRI观察终末期肾病患者大脑自发神经活动异常与认知障碍的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11): 1645-1649.
- [18] Mu J, Chen T, Li P, et al. Altered white matter microstructure mediates the relationship between hemoglobin levels and cognitive control deficits in end-stage renal disease patients[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(12): 4766-4775.
- [19] Mu J, Chen T, Liu Q, et al. Abnormal interaction between cognitive control network and affective network in patients with end-stage renal disease[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(4): 1099-1111.
- [20] 李朋, 丁墩, 马雪英, 等. 基于弥散张量成像的终末期肾病患者脑白质结构异常与认知功能障碍相关性分析[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(8): 1179-1183.
- [21] DeMaster D, Pathman T, Lee J K, et al. Structural development of the hippocampus and episodic memory: developmental differences along the anterior/posterior axis[J]. *Cerebral Cortex*, 2013, 24(11): 3036-3045.
- [22] Lee J K, Fandakova Y, Johnson E, et al. Changes in anterior and posterior hippocampus differentially predict item-space, item-time, and item-item memory improvement[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2020, 2(41): 100741.

(收稿日期: 2020-11-25)