

· 论著 ·

血清Hcy、CysC及UA水平与终末期肾病血液透析患者认知功能障碍的关系*

樊一筠* 程艳 杜桂英 刘冬雨
郑州市第三人民医院肾内科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探究血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(CysC)及尿酸(UA)水平与终末期肾病血液透析患者认知功能障碍的关系。**方法** 选取2021年6月至2022年11月在郑州市第三人民医院肾内科行血液透析的终末期肾病患者92例,根据是否出现认知功能障碍分为障碍组和非障碍组,获取两组临床资料,分析患者认知功能障碍危险因素,并分析血清Hcy、CysC及UA与认知功能障碍关系。**结果** 92例患者出现认知功能障碍52例,发生率56.52%。障碍组与非障碍组在年龄、透析龄、高血压、糖尿病、尿素氮、肌酐、中性粒细胞/淋巴细胞比值、前白蛋白、Hcy、CysC、UA、白蛋白及C反应蛋白中比较有统计学意义($P<0.05$)。经logistic回归分析得出,年龄 >60 岁,透析龄长,合并高血压、糖尿病,血清Hcy、CysC及UA升高是终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。Pearson相关性分析得出,血清Hcy、CysC与蒙特利尔认知评估量表呈负相关($r=-$, $P=$),血清UA与蒙特利尔认知评估量表呈正相关($r=$, $P=$)。**结论** 血清Hcy、CysC及UA水平与终末期肾病血液透析患者认知功能障碍密切相关,可作为终末期肾病血液透析患者认知功能障碍的潜在生物学指标。

【关键词】 同型半胱氨酸; 胱抑素C; 尿酸; 终末期; 肾病; 血液透析; 认知功能障碍

【中图分类号】 R696+6

【文献标识码】 A

【基金项目】 2022年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220821)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.2.040

Association between Serum Hcy, CysC, and UA Levels and Cognitive Dysfunction in Hemodialysis Patients with End-stage Renal Disease*

FAN Yi-yun*, CHENG Yan, DU Gui-ying, LIU Dong-yu
Department of Nephrology, The Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy), cystatin C (CysC) and uric acid (UA) levels and cognitive dysfunction in hemodialysis patients with end-stage renal disease. **Methods** A total of 92 patients with end-stage renal disease who underwent hemodialysis in the Department of Nephrology of the Third People's Hospital of Zhengzhou from June 2021 to November 2022 were enrolled, and they were divided into impairment group and non-impairment group according to the presence or absence of cognitive dysfunction. **Results** Cognitive dysfunction occurred in 52 patients in 92 patients, with an incidence rate of 56.52%. There were significant comparisons between the impaired and non-disordered groups in age, dialysis age, hypertension, diabetes, urea nitrogen, creatinine, neutrophil/lymphocyte ratio, prealbumin, Hcy, CysC, UA, albumin, and C-reactive protein ($P<0.05$). According to logistic regression analysis, age > 60 years, long dialysis age, hypertension, diabetes, elevated serum Hcy, CysC and UA were risk factors for cognitive dysfunction in hemodialysis patients with end-stage renal disease ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Hcy and CysC were negatively correlated with the Montreal Cognitive Assessment Scale ($r=-$, $P=$), and serum UA was positively correlated with the Montreal Cognitive Assessment Scale ($r=$, $P=$). **Conclusion** Serum Hcy, CysC and UA levels are closely related to cognitive dysfunction in hemodialysis patients with end-stage renal disease, and can be used as potential biological indicators of cognitive dysfunction in hemodialysis patients with end-stage renal disease.

Keywords: Homocysteine; Cystatin C; Uric Acid; Terminal Stage; Nephropathy; Hemodialysis; Cognitive Dysfunction

血液透析可取代部分肾脏功能改善疾病症状,延长终末期肾病患者预期生命^[1],但无法根治且伴随多种并发症,这类患者中约30%~60%表现出认知功能障碍^[2]。认知功能障碍会引起记忆力、注意力、执行力、信息处理速度、智能水平呈进行性下降。寻找终末期肾病血液透析患者认知功能障碍标志物,尽早进行诊断治疗并积极采取针对性干预,有助于延缓终末期肾病血液透析患者病情进展,但目前尚未发现理想标志物。Hcy水平升高已被证实与脑血管疾病明显有关,愈来愈多证据^[3-4]表明血清Hcy水平与认知有关,并提出高Hcy水平可能会增加认知损害风险观点,因此推测Hcy可作为终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的预测指标。另有学者发现^[5],CysC在神经组织内广泛表达,可能在神经细胞病理改变过程中发挥作用,可刺激小胶质细胞引发神经毒性,进而破坏多巴胺神经元。也有研究表示^[6],CysC可调节血管内皮细胞凋亡发挥脑保护作用,但具体机制并未明确。这表示CysC作用于神经功能仍有争论,需进一步探讨。另外,研究发现^[7]UA对黑质神经元变性有预测作用,可减少神经变性风险,但

具体作用机制并未确切阐明。所以,本研究重点探讨血清Hcy、CysC及UA水平与终末期肾病血液透析患者认知功能障碍的关系,以期临床诊疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年6月至2022年11月在我院进行血液透析的终末期肾病患者92例作为研究对象。

纳入标准: 维持性血液透析 >6 个月;18岁以上;既往无认知功能障碍;心、肝、肺等重要脏器无异常;临床资料完整无缺失;均签署知情同意书。**排除标准:** 近4周有抗生素使用史、严重感染史、急性心血管事件发生史及外科手术史;严重精神障碍,依从性较差;合并其他神经系统疾病、原发性甲状腺疾病、自身免疫性疾病;慢性疾病不稳定或急性发作期或应激状态;肾移植或急性肾衰竭;存在药物或酗酒史;严重营养不良。获得郑州市第三人民医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

【第一作者】 樊一筠,女,主治医师,主要研究方向:终末期肾病透析。E-mail: lijunj2020@163.com

【通讯作者】 樊一筠

1.2.1 收集资料 包括患者性别、年龄、透析龄等一般资料；血常规、总胆固醇、尿素氮、肌酐、中性粒细胞/淋巴细胞比值、前白蛋白、甘油三酯、Hcy、CysC、UA、甲状旁腺素、白蛋白及C反应蛋白等实验室资料。其中Hcy、CysC、UA检测方法为：透析第二天清晨取患者空腹肘静脉血，4mL，在3000r/min条件下离心10min，取上层血清，分别采用酶联免疫吸附试验、免疫比浊法及电化学发光法检测，试剂盒均购自同一公司(浙江世纪康大医疗科技公司)。

1.2.2 分组标准 根据蒙特利尔认知评估量表^[8]评分标准将研究对象分为非障碍组(>26分)和障碍组(≤26分)。受教育年限<12年则加1分，矫正教育偏差。由培训合格神经心理测验人员在相对安静的室内测定，测定时间为10min，均测量1次。

1.3 统计学方法 数据采用SPSS 24.0软件分析。计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示，两组比较采用t检验，计数数据用[n(%)]表示，两组比较采用 χ^2 检验，logistic回归分析终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的危险因素，Pearson相关性分析Hcy、CysC、UA与认知功能障碍关系。P<0.05为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 92例患者出现认知功能障碍52例，发生率56.52%。障碍组与非障碍组在年龄、透析龄、高血压、糖尿病、尿素氮、肌酐、中性粒细胞/淋巴细胞比值、前白蛋白、Hcy、CysC、UA、白蛋白及C反应蛋白中比较有统计学意义(P<0.05)，其余比较无统计学意义(P>0.05)，见表1。

2.2 影响终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的多因素分析 根据是否出现认知功能障碍(1=是, 0=否)为因变量，表1中有统计意义项目作为自变量纳入多因素logistic回归分析，结果得出，年龄>60岁，透析龄长，合并高血压、糖尿病，血清Hcy、CysC及UA升高是终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的危险因素(P<0.05)，见表2。

2.3 血清Hcy、CysC、UA与认知功能障碍相关性分析 Pearson相关性分析得出，血清Hcy、CysC与蒙特利尔认知评估量表呈负相关(r=-0.512、-0.612, P<0.005)，血清UA与蒙特利尔认知评估量表呈正相关(r=0.456, P<0.001)，见图1A-1C。

表1 两组临床资料比较

项目	障碍组(n=52)	非障碍组(n=40)	χ^2/t	P
性别 ^a				
男	29(55.77)	22(55.00)	0.005	0.941
女	23(44.23)	18(45.00)		
年龄 ^a (岁)				
≤60	28(53.85)	8(20.00)	10.874	0.001
>60	24(46.15)	32(80.00)		
透析龄 ^b (年)	5.44±0.46	3.07±0.35	27.094	<0.001
高血压 ^a	41(78.85)	20(50.00)	8.420	0.004
糖尿病 ^a	21(40.38)	4(10.00)	10.574	0.001
冠心病 ^a	10(19.23)	8(20.00)	0.009	0.927
血红蛋白 ^b (g/L)	110.15±10.26	108.74±10.10	0.657	0.512
白细胞计数 ^b (×10 ⁹ /L)	5.81±0.74	6.05±0.81	1.479	0.142
红细胞计数 ^b (×10 ¹² /L)	3.49±0.23	3.61±0.25	0.995	0.322
中性粒细胞计数 ^b (×10 ⁹ /L)	4.52±0.49	4.51±0.46	0.087	0.930
淋巴细胞计数 ^b (×10 ⁹ /L)	1.03±0.15	1.07±0.18	1.162	0.248
总胆固醇 ^b (mmol/L)	3.88±0.31	3.76±0.29	1.892	0.061
尿素氮 ^b (mmol/L)	22.24±2.57	26.38±2.63	7.582	<0.001
肌酐 ^b (μmol/L)	705.42±75.42	908.12±81.55	12.335	<0.001
中性粒细胞/淋巴细胞比值 ^b	6.52±0.85	3.91±0.38	18.063	<0.001
前白蛋白 ^b (mg/L)	241.83±22.58	304.17±28.37	11.738	<0.001
甘油三酯 ^b (mmol/L)	1.78±0.78	2.03±0.73	1.566	0.120
Hcy ^b (μmol/L)	29.88±2.63	15.49±2.28	27.540	<0.001
CysC ^b (mg/L)	6.22±0.84	1.53±0.52	31.014	<0.001
UA ^b (μmol/L)	371.73±39.72	427.45±42.43	6.475	<0.001
甲状旁腺素 ^b (mmol/L)	352.48±33.55	372.81±37.62	1.388	0.168
血清白蛋白 ^b (g/L)	36.45±3.89	39.63±3.71	3.965	<0.001
C反应蛋白 ^b (mg/L)	12.12±2.41	6.57±1.77	12.239	<0.001

注：a表示[n(%)]；b表示。

表2 影响终末期肾病血液透析患者发生认知功能障碍的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄(1=>60岁, 0=≤60岁)	1.874	0.474	15.631	0.000	6.514	2.573~16.495
透析龄	2.647	0.884	8.966	0.003	14.112	2.495~79.809
高血压	3.157	1.387	5.181	0.023	23.500	1.550~56.210
糖尿病	0.874	0.287	9.274	0.002	2.396	1.365~4.206
Hcy	1.257	0.105	143.315	0.000	3.515	2.861~4.318
CysC	2.335	0.358	42.541	0.000	10.329	5.121~20.836
UA	3.257	1.347	5.847	0.016	25.972	1.853~63.988

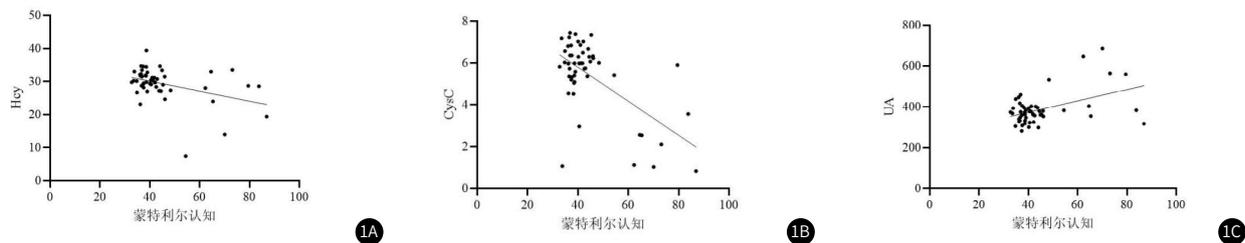


图1A-1C 血清Hcy、CysC、UA与认知功能障碍相关性分析。

3 讨论

终末期肾病因其发病率高、预后差、负担重等已成为全球性健康问题,预计2030年我国终末期肾病将超400万人^[9]。血液透析能够有效减少血浆中毒物残余量,但临床上不仅要维持患者生命还需要提高其生活质量^[10]。我国截止2020年血液透析患者近7万人。近期一项横断面研究显示^[11],613例血液透析患者发生认知障碍高达80.91%,严重影响患者生活质量提升及血液透析依从性。因此及早识别终末期肾病血液透析患者认知功能障碍,对社会、患者及其家属尤为重要。本研究以蒙特利尔认知评估量表作为评估工具,具有简单、可操作性强、信效度良好等优势,将 ≥ 27 分诊断为认知功能正常, < 27 分诊断为认知功能障碍。本研究发现92例患者出现认知功能障碍52例,发生率56.52%,Luo等^[12]研究针对老年血液透析患者认知障碍调查发现,约80.9%的患者出现认知障碍;周维娜^[13]等发现中老年维持性血液透析患者认知障碍发生率为79.4%,本研究均低于上述研究,笔者认为与量表、地区、种族及学历等因素有关。

本研究探讨终末期肾病血液透析患者认知功能障碍影响因素,结果显示:年龄、透析龄长、高血压、糖尿病是患者发生认知功能障碍的影响因素。研究分析认为:老龄患者病理、生理变化具有独特性,给予促红细胞生成素时血红蛋白水平升高,易引发脑卒中导致认知功能障碍,并且老龄化所致的机体功能减退、认知能力减弱,伴随着透析时间增加而进一步加重,进而提升认知功能障碍发病风险。高血压与糖尿病对动脉粥样硬化的危害众所周知,这会引发脑血管病变,使血管通透性增加,为白蛋白渗出提供条件,从而引起神经系统组织受损影响神经系统功能。

本研究发现血清Hcy、CysC与蒙特利尔认知评估量表呈负相关,血清UA与蒙特利尔认知评估量表呈正相关,进一步分析发现三者均是患者发生认知障碍的影响因素。Hcy是蛋氨酸代谢中间产物,被认为是心脑血管疾病独立危险因素^[14]。目前,对于Hcy与血液透析患者认知功能机制并未完全确定,有研究认为^[15]Hcy属于兴奋性神经毒性物质,能提升神经元对神经毒性和氧化损伤敏感性,引发认知功能障碍。本研究认为血液透析患者存在微血管病变及血管内皮细胞损伤,Hcy升高加剧了上述损伤,之后又反射性刺激血管内皮细胞分泌血栓调节蛋白、组织因子途径抑制物,进入微循环中,并通过与分泌物相互作用,参与内皮细胞损伤影响血液透析患者认知功能障碍的发生发展。CysC影响认知功能机制为:①CysC升高提示肾脏储备功能降低,而肾功能反映血管老化关键指标,可反映亚临床血管疾病严重性,以及心血管危险因素累积效应,而血管老化与老年认知功能密切相关。②脑微循环变化影响认知功能障碍,脑微循环变化与认知能力降低及痴呆风险有关。既往研究报道^[16],高水平CysC与MRI定义的亚临床脑梗死或白质病变相关,推测亚临床或未检出的缺血性疾病诱发的脑功能变化,可能利用了CysC与认知功能关系。遗传学和病理学研究也指出^[17-18]CysC与认知障碍发生有关;另有研究报道^[19],痴呆患者大脑中存在CysC与 β 淀粉样蛋白,CysC的CST3基因多态性加剧痴呆发生风险。此外,CysC作为肾功能降低敏感指标,与心血管疾病、死亡、衰弱等相关,但其与认知功能障碍关系独立于估计肾小球滤过率,可作为认知功能障碍生物标志物。UA是天然抗氧化剂,能对神经元发挥良

好抗氧化作用,一旦其含量减少,会激活氧化应激反应,促进神经变性疾病发生。氧化应激与血液透析患者发生心脑血管事件密切相关^[20],是因为多巴胺产生时会释放大量的氧自由基,促使多巴胺神经元出现氧化应激,而UA可清除多于氧自由基,发挥神经元保护作用,一旦UA含量减少,氧自由基增多,就会促进神经元变性。因此血清UA降低会增加认知障碍发生风险。此外,UA是嘌呤核苷酸代谢最终产物,也是乙酰胆碱酯酶潜在抑制剂之一,乙酰胆碱酯酶活性降低被认为是认知功能障碍和痴呆早期标志物,因此UA可能利用该特征影响了认知功能。

综上所述,对于终末期肾病血液透析患者,在透析过程中应更加关注年龄,透析龄长,合并高血压、糖尿病,红细胞分布宽度、 β_2 微球蛋白升高的患者,同时严格监测血清Hcy、CysC及UA水平。

参考文献

- [1]孔花娟,韩晓敏.慢性肾病患者血清Hcy、Cys C水平与认知功能障碍的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2018,33(2):70-73.
- [2]税灵,达静静,何平红,等.血小板/淋巴细胞比值与糖尿病合并维持性血液透析患者认知功能障碍的相关性[J].中华医学杂志,2021,101(10):722-726.
- [3]姚小燕,张冬冬,金青松,等.帕金森病伴2型糖尿病患者认知障碍程度与血清Hcy、BDNF、胃饥饿素及肥胖抑制素水平的关系[J].临床和实验医学杂志,2023,22(5):461-465.
- [4]柯维春,陈向红,苏庆杰.血清GFAP、Hcy与Fazekas评分对脑小血管病患者认知障碍的预测价值[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(1):45-49.
- [5]王小玲,张霞,程秋凤,等.老年帕金森病患者血清EGF、CysC、 $A\beta 1-42$ 表达变化及其与疾病分期、认知障碍的相关性[J].中国老年学杂志,2022,42(11):2737-2740.
- [6]侯越,赵妍,王友明,等.脑卒中患者血清胱抑素C水平与卒中后认知障碍相关性的Meta分析[J].现代检验医学杂志,2022,37(2):142-147.
- [7]李璐,张颖,张春丽,等.脑小血管病患者外周血Hcy、VILIP-1和UA水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(2):173-178.
- [8]项洁,耿德勤,覃朝晖.蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍诊断中的价值[J].中华老年医学杂志,2009,28(11):905-907.
- [9]梁振林,黄星华.血液灌流联合血液透析治疗对尿毒症患者血清同型半胱氨酸、全段甲状旁腺激素、胱抑素C水平的影响[J].吉林医学,2023,44(2):411-413.
- [10]方庆柏,田霞,张伟.血液灌流联合血液透析对尿毒症患者肾功能及血清Hcy、AGEs水平的影响[J].中外医学研究,2022,20(36):20-23.
- [11]郭一丹,张春霞,田茹,等.中老年维持性血液透析患者认知功能损伤特征的横断面研究[J].中华肾脏病杂志,2021,37(8):632-638.
- [12]Luo Y, Murray AM, Guo YD, et al. Cognitive impairment and associated risk factors in older adult hemodialysis patients: a cross-sectional survey[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):12542.
- [13]周维娜,卢根娣.老年维持性血液透析患者认知功能障碍现状及其危险因素[J].国际护理学杂志,2022,41(18):3300-3302.
- [14]姜文灿,殷晓晴,李晚彤,等.中枢神经系统脱髓鞘疾病和其他类型中枢神经系统疾病差异指标的筛选[J].中国实验诊断学,2023,27(5):505-511.
- [15]刘欢,付睿,王海燕,等.原发性高血压老年患者血清Hcy表达、血压波动性与轻度认知障碍的相关性[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(5):92-95.
- [16]秦琳,华键,潘晓帆.脑白质病变与老年首次短暂性脑缺血/轻型卒中患者认知障碍的研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2020,14(1):7-12.
- [17]马娜,何慧君,刘远洪,等.脑梗死后血管性认知障碍病人血清CysC、RBP、颈动脉狭窄程度与认知功能的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(4):742-745.
- [18]董琳端,常青青,马建军,等.帕金森病患者自主神经功能障碍与认知障碍的相关性研究[J].中国全科医学,2023,26(12):1450-1455,1471.
- [19]苑少杰,张彤,赵晓辉,等.血清可溶性髓样细胞触发受体2在血管性痴呆患者中的表达及与 β 淀粉样蛋白1-42和脂蛋白相关磷酸酶2的关系[J].中华老年医学杂志,2022,41(5):523-527.
- [20]黄玮,陈肖霖,黄宏强,等.轻度认知障碍患者中医体质分布情况及其认知功能与血清尿酸、超氧化物歧化酶的相关性研究[J].广州中医药大学学报,2022,39(3):481-484.

(收稿日期:2023-06-25)

(校对编辑:翁佳鸿)