

尿毒症性脑病及其影像学

潘之颖, 郑罡, 娄亚先, 赵铁柱 综述 卢光明 审核

【摘要】 首先,阐述了血液透析和腹膜透析这两种透析方法对尿毒症脑病的影响;其次,介绍了尿毒症性脑病的认知功能障碍方面的机制和诊断;最后,分别介绍了单光子发射计算机断层扫描技术、多普勒技术、计算机断层扫描和磁共振成像技术等尿毒症脑病的影像学特点,以及这些技术的影像学进展对诊断尿毒症性脑病起的重要作用。

【关键词】 尿毒症; 脑疾病; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R692.5; R742; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)06-0715-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.06.035

尿毒症可能会影响中枢及外周神经系统,其中急性肾功能衰竭对神经系统的影响更为明显。尿毒症患者出现神经、精神等中枢神经系统方面的异常称为尿毒症脑病(uremic encephalopathy, UE),也称为肾性脑病(renal encephalopathy, RE),在 1831 年由 Richard Bright 首次提出。尿毒症性脑病综合征是一种常见的终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD),是指急、慢性肾衰竭患者除了一般尿毒症症状外,还伴有中枢神经精神症状的一系列表现。UE 的特点是多变的波动的过程,与认知和记忆的问题有关,可能发展为精神错乱、抽搐、昏迷等,通常表现出精神症状(易疲乏、妄想),性格改变(冷漠、情绪不稳定)以及神经心理缺陷(注意力、速度、决策、学习和记忆力)^[1]。尿毒症是临床肾内科常见的危重症之一,药物治疗效果欠佳,一般的治疗方法有血液透析(hemodialysis, HD)、腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)和肾移植。透析对尿毒症毒素的清除具有明显的高峰与低谷变化,不适当的初期透析反而会加重患者尿毒症脑病的症状,因此,要取得满意的疗效,必须把握好透析治疗的各个环节。临床对尿毒症脑病的检查方法一般为实验室或脑电图,影像学检查很少。而磁共振成像(MRI)、计算机断层扫描(CT)等影像学表现与临床表现呈现平行关系,为量化中枢神经系统的受损程度提供了客观依据,具有鉴别诊断 UE 的意义。本文将介绍血液透析和腹膜透析这两种透析方法对尿毒症性脑病的影响,归纳尿毒症性脑病的机制和临床诊断,并阐述单光子发射计算机断层扫描、多普勒技术、计算机断层扫描和磁共振成像技术等尿毒症脑病的影像学表现在诊断方面的进展。

透析与尿毒症性脑病

血液透析(hemodialysis, HD)和腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是治疗尿毒症的两种主要方法,都能使患者的血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)浓度下降,改善电解质紊乱,平衡酸碱失衡,从而改善内环境,解除对神经、精神的损害。不过,两者在对 UE 的影响程度、溶质清除率、剂量控制和预后恢复等方面各有不同。应当根据医院的实际条件和 UE 患者的病情,选择合适的透析方式和频率。

血液透析(HD)是最常用的终末期肾病治疗方式。充分透

析能迅速清除体内代谢废物,并调节水、电解质及酸碱平衡,对改善 UE 起到积极的治疗作用。然而,HD 并不总是改善神经系统和认知症状^[2]。HD 对尿毒症毒素的清除有明显的高峰与低谷,透析前后血流动力学波动大,不适当的初期透析反而会加重患者的 UE 症状。因为 HD 最初阶段可快速清除血液中的小分子毒素和酸性产物,但脑组织里由于受血脑屏障的阻隔作用,脑脊液及脑组织中小分子毒素和酸性产物弥散相对缓慢,体循环和脑组织间的渗透压及 pH 梯度增大,促使血液中的水分向脑组织渗透转移或颅内酸中毒明显,导致脑水肿、颅内压增高和脑细胞酸中毒,加重 UE 的神经精神症状,可能发生短暂性低血压、电解质和脑组织含水量的波动,导致细微脑损伤,加重透析失衡和急性脑功能障碍。血液透析患者中脑血管疾病是很常见的。Nakatani 等^[3]使用头颅磁共振成像(MRI)对血液透析患者进行的研究表明以血液透析维持的慢性肾功能衰竭的患者,无症状性脑梗死和脑血管的患病率增加。

与血液透析相比,腹膜透析(PD)疗效相似,而 PD 有不少优势,如技术简单、心血管耐受好、不需要抗凝、没有体外循环回路、内环境稳定、出血风险低、水电解质失衡的风险低^[4]。Radic 等^[5]对腹膜透析和血液透析患者研究后发现与血液透析相比,连续腹膜透析能在更大程度上改善认知功能。但 PD 局限性在于需要一个完整的腹膜腔,有腹腔感染、机械性并发症和蛋白质损失的风险,总有效性更低,溶质清除率比 HD 低等。尽管腹膜透析有不足之处,但在发展中国家 PD 仍被广泛用于急性肾功能衰竭(ARF),因为连续 PD 提供了允许适当代谢和 pH 控制的高溶质清除率、充分的透析剂量和液体清除率,而透析相关并发症发生率比血液透析低,且没有严重的并发症^[6]。

尿毒症性脑病的病因及诊断

终末期肾病的认知功能障碍的病因和机制目前还不能完全确定,有观点认为尿毒症脑病是多因素作用的结果^[7]。Deyn 等^[8]认为 UE 的病因很可能是几个胍基化合物(GCS):肌酐、胍(G)、胍基琥珀酸(GSA)、甲基胍(MG),因为在 UE 患者的血清、脑脊液、脑组织中这 4 个胍基化合物大幅增加。Tatsumoto 等^[9]认为 UE 的可逆异常可能是由于可逆的缺血性变化、可逆的脑水肿、脑代谢异常和尿毒症毒素的影响。Van 等^[10]认为 UE 的神经生理机制包括突触通路中断和改变的兴奋抑制性氨基酸平衡,与代谢产物积聚、电解质代谢紊乱、酸碱平衡失调、激素干扰、干扰中间代谢及兴奋性和抑制性神经递质失衡等因素有关。慢性透析患者的贫血会加重 UE,随着血红蛋白水平上升,红细胞压积增高会增强大脑氧输送,脑血流量减少到正

作者单位: 210016 南京,南京航空航天大学民航学院(潘之颖、郑罡、娄亚先、赵铁柱); 210002 南京,南京军区南京总医院医学影像科(潘之颖、郑罡、娄亚先、赵铁柱、卢光明)

作者简介: 潘之颖(1990—),女,江苏苏州人,主要从事医学影像诊断工作。

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(81101039, 81230032, 81071236);江苏省博士后基金资助课题(1002083C)

常水平,可以降低颅内压力,使中枢神经系统功能得到改善^[11]。综合考虑,尿毒症患者体内的尿毒症毒素,如血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、胍基化合物(GCS)、二甲胺、13-羟丁酸、酚酸、胆胺等不断蓄积,水、电解质紊乱、酸碱失衡,致使发生脑内血液循环障碍,引起中枢及周围神经病变,导致尿毒症性脑病^[12,13]。

依据 1997 年北戴河肾炎座谈会制定的标准,UE 的临床诊断为:①确诊的尿毒症患者,血液生化指标突然加重,肌酐 Scr>707 $\mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率<15 mL/(min $\cdot$ 1.73m²),尿素氮值 BUN>28.6 mmol/L;②尿毒症患者临床表现有神经、精神系统的症状;③实验室检查肝功能正常,血糖波动在 5.4~13.2 mmol/L;④头颅影像学改变为脑萎缩、低密度病灶或(和)长 T₁、T₂ 异常信号灶,影像学表现与临床表现呈现平行关系;⑤除外下列可能引起神经及精神症状的情况:药物中毒及精神性疾病、脑血管意外所致的昏迷,糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷、肝性脑病、肺性脑病、癫痫、威尼克脑病等。

尿毒症性脑病的影像学改变

长期性脑病是指弥漫性脑功能障碍的临床情况,通常是由于全身性、代谢性或毒性紊乱。目前,终末期肾脏病患者产生神经精神症状,可以用来鉴别诊断尿毒症性脑病。但是,在慢性肾脏病(CKD)患者出现任何可以观察到的明显神经系统症状之前很长一段时间,认知功能障碍就已经可能发生了。在这种情况下,临床评价的效果不是很好,而成像技术在诊断、治疗反应的评估和对紊乱的预后中起着重要的作用。因此,放射科医师熟悉一些比较经常遇到的代谢性脑病的影像学特征,能更及时开始适当的治疗。影像学表现与临床表现呈现平行关系,所有尿毒症脑病患者均有高级精神活动障碍。当尿毒症脑病患者出现抽搐时,影像学检查常可检出脑部病灶,明确指出部分抽搐患者抽搐的直接原因。UE 的影像学表现虽无特异性,但具有鉴别诊断的意义,可以排除其他原因导致的意识障碍。

单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)技术能够断层扫描测量全脑和局部脑血流量(rCBF),为研究脑血管疾病的简单、重复、定量测定提供了足够的空间和时间分辨率。Fazekas 等^[14]用该技术研究慢性血液透析治疗的患者脑血流量(CBF)的脑区异常和认知功能障碍之间的关系,SPECT 扫描的可视化解释显示缺血性梗死相应的局灶性灌注缺损,表现为额叶和丘脑的 CBF 值显著减少。Waldemar 等^[15]用该技术确定全脑和区域 CBF 值,利用多元逐步回归分析年龄、性别和萎缩在全脑 CBF 的变化中的影响,其结果可以有效地区分脑萎缩是由于年龄还是单纯由疾病造成的。

独立角度的多普勒(Doppler)技术可以提供实时的经颈内动脉血流量和速度读数,因为独立角度的多普勒技术允许多次采样的血液经过一个血管并同步计算出血管直径,能比其他技术更精确地测量总血流量,因为其他技术是通过估计血管大小来计算血管直径或估计平均流速^[16]。经颈多普勒技术是一种非侵入性的,评估风险和神经系统受损后的早期诊断和监测的工具。Albers 等^[17]用多普勒技术检测出溶血性尿毒症脑病患者脑基底节血流速度异常。Prohovnik 等^[16]将血液透析、腹膜透析的终末期肾病患者与健康组对比,采用了 MRI 检测脑萎缩,动脉自旋标记技术(ASL)的单个减法的定量灌注成像二代方法测脑血流量(CBF),定量多普勒技术测经颈内动脉血流和

脑血氧,发现终末期肾病患者在血液透析期间脑血流量低、脑氧合水平低加上动脉粥样硬化,而这些就可能是导致脑萎缩、认知功能障碍和高中风发病率的显著病因。

UE 的影像变化具有不明确性。CT 和 MRI 显示脑沟、池、裂增宽,脑室扩大,髓纹加深或髓质萎缩性改变及颅内桥脑附近的低密度病症。部分患者可继发腔隙性脑梗死、脑出血。UE 患者脑萎缩率可高达 85%,可见低密度病灶或(和)长 T₁、T₂ 异常信号灶,病灶集中在椎体外系核团^[18]。Bathla 等^[19]研究回顾了 CT 和 MRI 代谢性脑病的成像特征,影像学检查出肾性脑病患者图像典型的异常显示在基底节对称或不对称的双边,以及内囊、外囊以及极端囊等区域。这些区域 CT 通常会出现下降衰减,右基底节、内囊和丘脑低密度, MRI 出现 T₁ 和 T₂ 延长,上述异常区为高轴向 T₂WI,比 CT 更好地显示了左侧内囊。Okada 等^[20]对尿毒症脑病患者做 CT 检查,基底节双边、内囊和脑室周围白质上显示低密度,透析后临床症状、血生化指标和 CT 都好转。尿毒症性脑病病理过程是血管自动调节机制紊乱,在 CT 和 MRI 中显示出可逆的异常,特点是由于血中尿素氮水平升高的颅内异常,影像学显示基底节的多个区域对称水肿,在严重的情况下可以看出有或无出血的局灶性梗死^[21]。

CT 可用于初步检查,由于 CT 广泛的可用性和检查时间短,特别适用于紧急情况下。而由于 MRI 有着高分辨率和弥散加权成像的特点,使其具有更好的灵敏度。因此,与 CT 相比 MRI 在一定程度上优于 CT,成为评估尿毒症性脑病首选的成像方法^[22]。由于其高代谢活性,在大多数情况下双侧基底节的变化是很明显的。Yalho 等^[23]对透析的终末期肾脏病患者的神经影像学图像研究显示双侧基底神经节有病变,尿毒症可能出现双侧基底节病变的急性或亚急性运动障碍。中枢神经系统的其他部分的并行成像异常为脑病可能产生的根本原因提供有用的诊断信息。长期血液透析的终末期肾病患者往往会产生中枢神经系统并发症,最常见的并发症有白质病变、脑萎缩、渗透性脱髓鞘综合征、透析性脑病、高血压性脑病、颅内出血、脑梗死、静脉窦血栓形成和感染。Mima 等^[24]诊断行血液透析的 CKD 患者时,脑电图显示慢波,脑磁共振成像(MRI)显示后叶有 T₂ 高信号病变,诊断为后可逆性脑病综合征(PRES),而 CT 和 SPECT 并无明显异常。灌注 MRI 能比其他序列更早地显示出梗塞,磁共振造影可以评估静脉窦通畅,再加上自旋回波和梯度回波技术能排除患者的出血, MRI 结合新的和传统的方法对及时诊断很有帮助^[24]。Tatsumoto 等^[9]研究由尿毒症引起的严重肾功能不全并发严重神经系统紊乱的患者,其头颅 MRI 在枕叶和顶叶皮质和皮质下区域双边可见信号强度的增加。Okada 等^[20]对尿毒症脑病患者做 MRI 检查,在基底节双边、内囊和脑室周围白质上, T₁ 加权 MRI 显示低信号强度, T₂ 加权 MRI 显示高信号强度,透析后临床症状、血生化指标和 MRI 都好转。Nakatani 等^[3]使用头颅 MRI 技术,结合多因素 Logistic 回归分析,对血液透析患者进行的无症状性脑梗死和脑血管的患病率研究同样显示 T₁WI、T₂WI 上都可定义直径 15mm 的重点区域的梗塞,在 T₁ 加权图像为低信号强度,在 T₂ 加权图像上为高信号强度区,以此研究造成脑梗死的危险因素。除此之外, MRI 及磁共振波谱特性的异常信号的强度和扩散限制模式为诊断和指导进一步的治疗提供了重要的线索。

质子磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)可以用来检测慢性透析患者的大脑代谢改变。Geissler 等^[26]对 HD、CAPD 患者和正常人进行研究,光谱实验在枕叶灰质体素和顶叶白质体素上进行,观察到 HD、CAPD 患者大脑代谢物比值较正常组具有统计上的显著变化,灰质改变最为明显,患者枕叶灰质体素的肌醇和甘氨酸(myo-inositol and glycine, Myo)峰较正常人显著增高。认为体内水分含量和主要渗透调节物质的慢性间歇性的变化可能导致脑代谢物的变化。质子磁共振波谱可以用来监测大脑中由于慢性透析导致的代谢变化。Tryc 等^[1]对 CKD 非透析患者和血液透析患者进行了大脑磁共振波谱(^1H -MRS)检查,分析出代谢浓度的改变主要在顶枕叶白质,未出现尿毒症性脑病临床症状的 CKD 患者表现出不同大脑区域的代谢紊乱以及认知障碍,而血液透析患者有更严重的认知功能障碍和代谢变化。认知功能障碍对应于不同脑区的代谢变化,因而,质子磁共振波谱能够通过检测大脑代谢的改变,在患者出现明显的尿毒症性脑病临床症状之前,有效鉴别诊断出认知功能障碍,尽早治疗。

通常情况下,诊断 UE 并不是直截了当的,典型的成像功能需要结合相关的临床和实验室数据来准确评估。

对终末期肾脏疾病(ESRD)患者来说治疗目标不仅是要延长生命,而且要最大限度地提高生活质量。当新的治疗创新技术出现,对大脑功能和生活质量的影响也应该成为评估的一部分。可以通过对大脑成像图案和信号异常作一个系统的评估,来诊断尿毒症性脑病。使用 CT、MRI 等成像技术得到典型的影像学特征,与临床和实验室数据相结合,这样能更及时准确地诊断,进行透析治疗,使病情得到好转。

参考文献:

- Tryc AB, Alwan G, Bokemeyer M, et al. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(8): 2635-2641.
- Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, et al. Free pcrsylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010, 25(4): 1183-1191.
- Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrology*, 2003, 23(2): 86-90.
- Yeates K, Cruz DN, Finkelstein FO. Re-examination of the role of peritoneal dialysis to treat patients with acute kidney injury[J]. *Peritoneal Dialysis International*, 2012, 32(3): 238-241.
- Radic J, Ljutic D, Radic M, et al. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients[J]. *Editorial Information*, 2010, 68(4): 153-157.
- Ponce D, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute kidney injury: a viable alternative[J]. *Peritoneal Dialysis International*, 2011, 31(4): 387-389.
- McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2010, 6(8): 471-479.
- De Deyn PP, Vanholder R, Elout S, et al. Guanidino compounds as uremic (neuro) toxin[J]. *Semin Dial*, 2009, 22(4): 340-345.
- Tatsumoto N, Fujisaki K, Nagae H, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with severe uremic encephalopathy[J]. *Clinical Nephrology*, 2010, 74(2): 154-158.
- Van Dijck A, Van Daele W, De Deyn PP. Uremic encephalopathy[J]. *Miscellanea on Encephalopathies*, 2012, 25(4): 23-38.
- Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study[J]. *J Am Geriatrics Society*, 2010, 58(2): 338-345.
- Moody WE, Edwards NC, Chue CD, et al. Arterial disease in chronic kidney disease[J]. *Heart*, 2013, 99(6): 365-372.
- Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis[J]. *J Am Society of Nephrology*, 2013, 24(3): 353-363.
- Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Pattern of cerebral blood flow and cognition in patients undergoing chronic haemodialysis treatment[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 1996, 17(7): 603.
- Waldemar G, Hasselbalch SG, Andersen AR, et al. ^{99m}Tc -d, l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging[J]. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1991, 11(3): 508-521.
- Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease[J]. *J Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2007, 27(11): 1861-1869.
- Albers JM, Pavenstaedt H, Dlugos C, et al. An increased pulsatility index in transcranial Doppler sonography is associated with shiga-toxin-related encephalopathy in hemolytic uremic syndrome[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2012, 33(4): 403-404.
- Hussein A, Abusabib A, Althahir A, et al. Neurological manifestations of chronic renal failure among adult sudanese patients[J]. *Khartoum Medical J*, 2012, 3(3): 493-499.
- Bathla G, Hegde AN. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults[J]. *Clinical Radiology*, 2013, 68(6): 545-554.
- Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H, et al. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy[J]. *Neuroradiology*, 1991, 33(6): 524-526.
- Best AC, Acosta NR, Fraser JE, et al. Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies[J]. *Radiographics*, 2012, 32(4): 1179-1196.
- Donmez FY, Basaran C, Kayahan Ulu EM, et al. MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome in 33 patients[J]. *J Neuroimaging*, 2010, 20(1): 22-28.
- Yaltho TC, Schiess MC, Furr-Stimming E. Acute bilateral basal ganglia lesions and chorea in a diabetic-uremic patient on dialysis[J]. *Archives of Neurology*, 2010, 67(2): 246.
- Mima A, Matsubara T, Endo S, et al. Use of a polysulfone hemodialysis membrane may prevent recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient undergoing hemodialysis[J]. *International Urology and Nephrology*, 2013, 4(1): 1-6.
- Lakadamyali H, Ergün T. MRI for acute neurologic complications in end-stage renal disease patients on hemodialysis[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2011, 17(1): 112-117.
- Geissler A, Fründ R, Kohler S, et al. Cerebral metabolite patterns in dialysis patients: evaluation with ^1H -MR spectroscopy[J]. *Radiology*, 1995, 194(3): 693-697.