

• 中枢神经影像学 •

终末期肾病患者脑血流灌注改变:基于 pCASL 法 MRI 研究及与认知功能障碍的相关性

吴龙, 郑罡, 张龙江, 文吉秋, 刘亚, 陈惠娟, 罗松, 孔祥, 卢光明, 张宗军

【摘要】 目的:采用伪连续式动脉自旋标记法(pCASL)MRI 对终末期肾病(ESRD)患者的脑灌注变化进行无创性测量,并讨论这种改变与认知功能障碍之间的关系。**方法:**将 40 例 ESRD 患者和 40 例性别、年龄相匹配的健康志愿者纳入研究,所有受试者进行实验室检查(血红蛋白、血肌酐和尿素)和神经心理学测试[包括数字连接试验-A(NCT-A)、数字符号试验(DST)、焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)],随后行 pCASL-MRI 检查,测量全脑、脑灰质和脑白质区的脑血流量(CBF)。对两组间的各项资料进行统计学分析。**结果:**ESRD 组全脑、灰质和白质的 CBF 值均明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组间 DST、SAS 和 SDS 分值的差异有统计学意义($P < 0.05$),而 NCT-A 分值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。ESRD 患者的全脑、灰质和白质的 CBF 值与血红蛋白含量间均呈明显负相关关系($P < 0.01$),与 DST 分值亦呈负相关关系($P < 0.05$);血红蛋白含量与 DST 分值间呈明显正相关关系($P < 0.05$)。而血肌酐和尿素含量与各神经心理学量表分值间无显著相关关系($P > 0.05$)。**结论:**ESRD 患者的认知功能较健康人群减低,这种改变与其脑组织血流灌注以及血红蛋白含量具有显著相关性。

【关键词】 磁共振成像; 伪连续式动脉自旋标记法; 脑灌注; 肾病,终末期; 认知功能

【中图分类号】 R445.2; R692.5; R747.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)08-0808-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.08.005

Brain blood perfusion changes in patients with end-stage renal disease: a MRI study using pseudo continuous arterial spin labeling (pCASL) technique and the correlation of these changes with cognitive dysfunction WU Long, ZHEN Gang, ZHANG Long-jiang, et al. Department of Medical Imaging, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objectives: To noninvasively assess changes of cerebral perfusion in patients with end-stage renal disease (ESRD) using the pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) MRI, and to identify the relationships between these changes and the cognitive impairments. **Methods:** Forty ESRD patients and 40 sex- and age-matched healthy volunteers were recruited. Laboratory examinations including hemoglobin content, serum creatinine and urea levels were made, and neuropsychological evaluation using the number connection test type A (NCT-A), the digital symbol test (DST), the self rating anxiety scale (SAS) and the self rating depression scale (SDS) was performed. Then pCASL MRI was performed, and the mean values of cerebral blood flow (CBF) of the whole brain, gray matter and white matter were measured. The clinical and laboratory data, neuropsychological scale data and cerebral blood flow (CBF) data of the two groups were compared statistically. **Results:** CBFs of the ESRD group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). There were statistically significant differences in DST, SAS and SDS scores between the two groups ($P < 0.05$), and no obvious difference was found in NCT-A scores ($P > 0.05$). There were significant negative correlations between CBF of the whole brain, gray matter, white matter and the hemoglobin content or DST score ($P < 0.05$). The hemoglobin content was positively correlated with DST score ($P < 0.05$). No significant correlation was found between the level of serum creatinine and urea and the scores of four neuropsychological scales ($P > 0.05$). **Conclusion:** The cognitive function of ESRD patients is significantly lower than that of normal subjects, and the changes are significantly correlated with the elevation of CBF and the content of hemoglobin.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Pseudo continuous arterial spin labeling; Cerebral perfusion; Renal disease, end stage; Cognition function

作者单位: 210002 南京, 南京军区南京总医院医学影像科(吴龙、郑罡、张龙江、刘亚、陈惠娟、罗松、孔祥、卢光明、张宗军); 221004 江苏, 徐州医科大学医学影像学院(吴龙、张宗军); 210002 南京, 南京军区南京总医院全军肾脏病研究所(文吉秋); 210016 南京, 南京航空航天大学(郑罡、刘亚)

作者简介: 吴龙(1990—)男, 河北廊坊人, 硕士研究生, 主要从事脑功能磁共振成像研究工作。

通讯作者: 张宗军, E-mail: 13814020968@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(81671667, 81471644); 中国博士后基金(2016T90445)

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)是各种慢性肾脏疾病的终末阶段, 患者的肾小球滤过率通常低于 $15\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)^{[1-2]}$ 。人体内代谢产物的累积使 ESRD 患者经常出现不同程度的认知功能障碍, 如人格改变、记忆力减退等^[3], 严重影响了患者

的生活质量。

研究表明,ESRD 患者的脑灌注改变与其认知功能的损伤关系密切^[4-5],但具体的发病机制尚不清楚。进一步明确两者之间的关系对于研究 ESRD 患者认知功能损伤的发生机制和治疗具有重要意义。Hirakata 等^[4]利用 PET 进行研究,发现慢性肾衰患者的脑血流量(cerebral blood flow,CBF)明显增加。但是目前对这类患者采用无辐射、无创伤性的检查技术进行研究的文献报道较少。本研究利用先进的磁共振成像技术——伪连续式动脉自旋标记法(pseudo continuous arterial spin labeling,pCASL)对 ESRD 患者的脑血流灌注情况进行无创性测量,并讨论 CBF 值的改变与认知功能障碍之间的关系。

材料与方法

1. 研究对象

将 2013 年 3 月—2015 年 12 月在南京军区南京总医院肾脏病研究所透析中心接受血液透析治疗的 40 例 ESRD 患者纳入本研究,其中男 20 例、女 20 例,平均年龄(42±5)岁。同期招募了 40 例性别、年龄相匹配的健康志愿者作为对照组,其中男 20 例、女 20 例,平均年龄(42±7)岁。所有受试者均无精神疾病、药物或酒精滥用、脑部肿瘤或梗死、出血等病史。将本研究内容以书面形式告知所有受试者。本研究经本院医学伦理委员会批准通过。

2. 检查方法和数据处理

所有 ESRD 患者先进行实验室检查(血红蛋白、血肌酐和尿素等)以及神经心理学测试,后者包括数字连接试验-A(number connection test type A,NCT-A)、数字符号试验(digital symbol test,DST)、焦虑自评量表(self rating anxietys scale,SAS)和抑郁自评量表(self rating depression scale,SDS)。

使用德国 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导 MR 扫描仪进行 MRI 检查。检查时要求受试者处于安静清醒状态,仰卧位平躺于扫描床上,使用耳塞来降低噪声对受试者的影响,在受试者头部与线圈之间填塞海绵进行固定。先进行常规扫描,扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR、DWI 和 SWI,排除颅内有明显器质性病变的患者。然后利用 pCASL 技术采集脑血流的 fMRI 数据,扫描参数:TR 4000 ms,TE 12 ms,视野 230 mm×230 mm,层厚 5 mm,翻转角 90°,带宽 3126 Hz,矩阵 80×80,标记延迟时间 1800 ms,采集 90 帧图像。随后,采用 T₁ 加权三维磁化预备快速采集梯度回波序列采集全脑结构像数据,扫描参数:TR 2300 ms,TE 298 ms,视野 256 mm×256 mm,层厚 1 mm,翻转角 9°,带宽 240 Hz,矩阵 256×256,连续采

集 176 层矢状面图像。

使用 SPM8 软件进行数据后处理。首先,对功能像进行头动矫正后将其配准到结构像上;然后,对结构像进行分割,分别获取全脑、脑灰质和脑白质的蒙版,并将图像配准到蒙特利尔研究所的标准模版(MNI)上,重新采样为 1.5 mm×1.5 mm×1.5 mm 的立方体素。采用全宽半高值 6 mm 的高斯核函数进行空间平滑滤波,提高图像的信噪比。最后利用 ASLtbx(ASL data processing toolbox,Http://www.cfn.upenn.edu)分别对全脑、脑灰质和脑白质区域的 CBF 值进行测量。

3. 统计学分析

使用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。对两组间的临床和实验室资料、神经心理学量表资料及 CBF 值进行统计学分析,统计方法包括两样本 *t* 检验或校正 *t* 检验以及 Pearson 相关性分析,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

两组受试者的 CBF 值和神经心理学测试结果及比较见表 1。与对照组比较,ESRD 患者全脑、灰质和白质的 CBF 值均明显升高(图 1),差异均具有高度统计学意义(*P*<0.01);两组间 DST、SAS 和 SDS 分值的差异有统计学意义(*P*<0.05),NCT-A 分值的差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 ESRD 患者组和对照组检查结果

指标	ESRD 患者组	正常对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NCT-A(s)	47±19	46±16	0.393	0.695 ^a
DST(个)	46±14	52±12	2.103	0.039 ^a
SAS(分)	34±7	30±8	2.058	0.043 ^a
SDS(分)	36±8	32±8	2.041	0.045 ^a
CBF[mL/(min·100g)]				
全脑	45.5±11.5	33.9±7.1	5.418	<0.01 ^b
灰质	48.3±12.3	35.9±7.9	5.320	<0.01 ^b
白质	31.3±7.9	23.2±4.6	5.588	<0.01 ^b

注:^a两样本 *t* 检验,^b校正 *t* 检验。

ESRD 患者的血肌酐值为(876.6±283.3) μmol/L,尿素值为(21.9±7.9) mmol/L,血红蛋白含量为(100±21.1) g/L。ESRD 组各指标的相关性分析结果见表 2。全脑、灰质和白质的 CBF 值与血红蛋白含量呈显著负相关关系(*r* 值分别为-0.705、-0.707 和 -0.656,*P*<0.01),与 DST 分值呈负相关关系(*r* 值分别为-0.334、-0.331 和 -0.340,*P*<0.05)。血红蛋白含量与 DST 分值呈显著正相关关系(*r*=0.501,*P*=0.001)。血肌酐和尿素含量与各神经心理学量表分值间无明显相关性(*P*>0.05)。

讨 论

ESRD 患者的肾小球滤过率降低,其肌酐和尿素

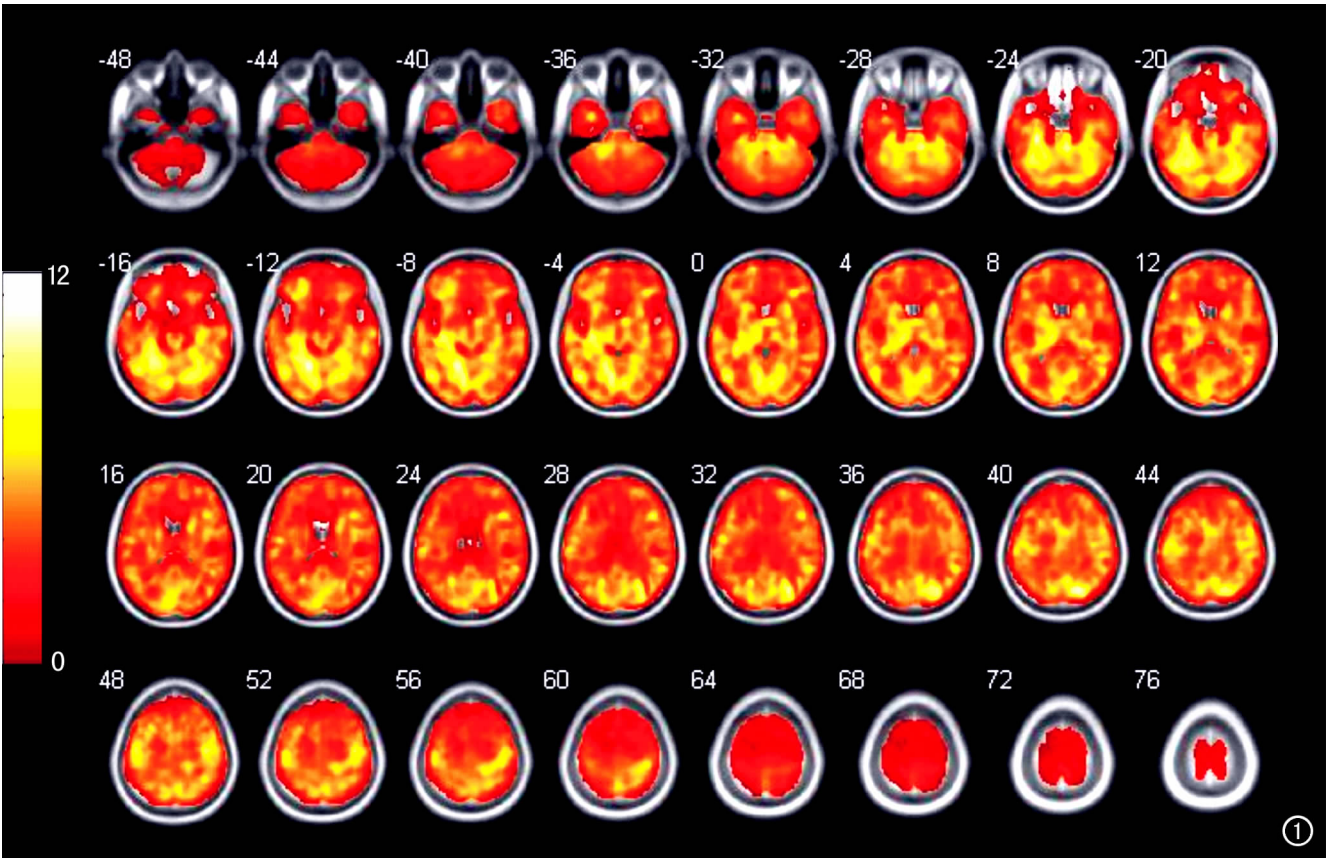


图 1 ESRD 患者,与正常对照组比较,全脑 CBF 明显增高。

表 2 ESRD 组各项指标间的相关系数(r)值

指标	CBF			血红蛋白	肌酐	尿素
	全脑	灰质	白质			
NST-A	0.190	0.194	0.153	-0.253	0.001	0.045
DST	0.334 [#]	-0.331 [#]	-0.34 [#]	0.564 [#]	-0.178	-0.217
SAS	0.083	0.087	0.049	-0.094	-0.118	-0.023
SDS	0.153	0.162	0.072	-0.137	0.067	0.107
血红蛋白	-0.705 [*]	-0.707 [*]	-0.656 [*]	—	0.168	0.072
肌酐	-0.235	-0.238	-0.203	0.168	—	0.632 [*]
尿素	-0.211	-0.215	-0.169	0.072	0.632 [*]	—

注: [#] 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ^{*} 差异有高度统计学意义 ($P < 0.01$)。

水平明显高于正常水平^[6],并且由于促红细胞生成素的分泌减少,常常伴有不同程度的贫血^[7-8],本组的数据结果符合这一理论。此外,本研究发现中 ESRD 患者的 CBF 值较正常对照组明显增高,本组结果与 Zheng 等^[9]的研究结果基本一致,笔者认为主要原因是贫血造成的脑缺氧导致的脑组织代偿性改变。

NCT-A 主要是对受试者信息处理速度的进行测试的一种方法,DST 则主要检测受试者的注意力和视觉记忆功能,SAS 和 SDS 是对受试者焦虑和抑郁的情况进行评估。本研究结果显示,ESRD 患者的注意力和视觉记忆力较健康人群明显减低,这种改变与 CBF 值的升高以及血红蛋白含量具有显著相关性,我们认为这是由于 ESRD 患者尽管有 CBF 代偿性增加,但无法完全代偿贫血造成的脑组织缺氧,最终相应的脑区

功能受损。但是,也不能排除是由于有毒代谢产物的积聚使脑组织的氧摄取或氧利用能力降低所造成的。以往的研究表明,肌酐水平和尿素含量是认知功能障碍的重要影响因素^[10-11],而且血浆尿素水平可能与脑功能连接的损害有关^[12-13],尽管我们的结果并不支持血肌酐和尿素含量与认知功能有明显的相关性,但因本组患者在接受透析等治疗,可能会对结果产生不确定的影响,因此在以后的研究中采用控制透析方式、透析时长并且将试验检查时间严格控制在临近透析前,将透析对认知功能的影响降到最低。

本研究结果显示,ESRD 患者存在不同程度的焦虑和抑郁。有研究者认为,疾病本身带来的痛苦和心理负担就可以产生焦虑和抑郁情绪^[14-15];此外,透析和经济负担也是重要的影响因素^[16-17]。抑郁患者轻者情绪低落、思维迟缓,严重者会伴有自杀倾向^[18],临床上对此应有足够的重视。

本研究存在一定的局限性:首先,虽然本研究排除了性别和年龄的组间差异,但不同性别和年龄对肾病所带来的认知障碍的影响分析不足;第二,本研究无法完全排除透析带来的改变,已有专家认为透析对认知功能存在重要的影响^[19-20],并且透析后血肌酐和尿素水平会发生明显变化,对于本研究结果存在难以解决的影响,因为很难找到不透析的 ESRD 患者;第三,贫

血是 ESRD 患者几乎不可避免的并发症,因此患者常常接受不同程度的抗贫血治疗^[21],这对于血红蛋白含量和 CBF 的变化都有重要的影响;第四,由于缺乏专业的评估肾性脑病的神经心理学量表,一些轻微和隐匿的认知功能改变不易被检出。

总之,本研究结果显示 ESRD 患者的脑灌注变化与其认知功能损伤间具有一定的相关性,这种相关性与血红蛋白含量关系密切。笔者认为随着更多新技术的应用,将来会有更多、更复杂的结果被发现。

参考文献:

- [1] Levey AS, Tangri N, Stevens LA. Classification of chronic kidney disease: a step forward[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(1): 65-67.
- [2] 吴龙, 郑罡, 张龙江, 等. 终末期肾病脑灌注改变的影像学研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(10): 1013-1015.
- [3] Weiner DE, Seliger SL. Cognitive and physical function in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(3): 291-297.
- [4] Hirakata H, Yao H, Osato S, et al. CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(5Pt 2): 737-743.
- [5] Zheng G, Wen JQ, Lu HZ, et al. Elevated global cerebral blood flow, oxygen extraction fraction and unchanged metabolic rate of oxygen in young adults with end-stage renal disease: an MRI study[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(6): 1732-1741.
- [6] Hsu HJ, Yen CH, Chen CK, et al. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2013, 35(1): 23-27.
- [7] Patel A, Mehta S, Waseef A, et al. Correction of severe anemia in a patient with end Stage renal disease and myelodysplastic syndrome[J]. *Open J Nephrol*, 2014, 4(3): 125-129.
- [8] Srinivasan R, Fredy IC, Chandrashekar S, et al. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure-ESRD patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82(1): 44-88.
- [9] Zheng G, Wen JQ, Yu W, et al. Anemia rather than hypertension contributes to cerebral hyperperfusion in young adults undergoing hemodialysis: A phase contrast MRI study[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22346. DOI: 10.1038/srep22346.
- [10] Zhang LJ, Wen J, Ni L, et al. Predominant gray matter volume loss in patients with end-stage renal disease: a voxel-based morphometry study[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 647-654.
- [11] Schneider S, Malecki AK, Boenisch O, et al. Cognitive function at 2443 μ mol/L creatinine[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13(1): 86-?.
- [12] Liang X, Wen J, Ni L, et al. Altered pattern of spontaneous brain activity in the patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MRI study with regional homogeneity analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71507. DOI: 10.1371/journal.pone.0071507
- [13] 陈惠娟, 孔祥, 文吉秋, 等. 肾移植术后脑默认网络和认知功能变化的研究[J]. *放射学实践*, 2015, 30(5): 513-518.
- [14] Kilicoglu AG, Bahali K, Canpolat N, et al. Impact of end-stage renal disease on psychological status and quality of life[J/OL]. *Pediatr Int*, 2016, 58(12): 1316-1321. DOI: 10.1111/ped.13026.
- [15] Loosman WL. Depressive and anxiety symptoms in Dutch chronic kidney disease patients[J]. *Addiction*, 2016, 92(11): 1445-1455.
- [16] Páez AE, Jofré MJ, Azpiroz CR, et al. Anxiety and depression in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis treatment[J]. *Univers Psychol*, 2009, 8(1): 117-124.
- [17] García-Llana H, Remor E, Del Peso G, et al. The role of depression, anxiety, stress and adherence to treatment in dialysis patients health-related quality of life: a systematic review of the literature[J]. *Nefrologia*, 2014, 34(5): 637-657.
- [18] Macaron G, Fahed M, Matar D. Anxiety, depression and suicidal ideation in Lebanese patients undergoing hemodialysis[J]. *Community Ment Health J*, 2014, 50(2): 235-238.
- [19] Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(2): 123-132.
- [20] Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 270-278.
- [21] Naini AE, Hedaiazi ZP, Gholami D, et al. The effect of Vitamin D administration on treatment of anemia in end-stage renal disease patients with Vitamin D deficiency on hemodialysis: a placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(8): 745-750.

(收稿日期: 2016-12-22 修回日期: 2017-02-26)