

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.016
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0085-05

老年透析患者血清超敏 C 反应蛋白 与认知功能的关系*

张春霞, 郭一丹, 罗洋

(首都医科大学附属北京世纪坛医院 肾内科, 北京 100038)

摘要: 目的 探讨老年血液透析(HD)患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)与认知功能损伤的关系。**方法** 通过蒙特利尔认知量表筛查患者认知功能,将患者分为认知功能正常组及认知功能损伤组。同时收集患者临床资料,比较两组患者的相关指标并通过多因素 Logistic 回归方法分析认知功能损伤与血清 hs-CRP 关系。**结果** 119 例老年 HD 患者,平均年龄(72.6±11.9)岁,认知功能损伤者 79 例,认知功能损害患病率为 66.4%。两组患者年龄、受教育程度、糖尿病史、血红蛋白、血清白蛋白及血清 hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归显示,年龄、教育程度、糖尿病、血清 hs-CRP 水平及贫血是认知功能损伤的影响因素($P < 0.05$)。以血清 hs-CRP 为变量对 HD 患者认知损伤诊断效能的 ROC 曲线下面积为 0.812 (95% CI: 0.732, 0.892),判定其发生认知损伤血清 hs-CRP 临界值为 9.75 mg/L,其敏感性为 70.9%,特异性为 82.5%。**结论** 老年 HD 患者认知功能损伤不仅与年龄、教育程度、糖尿病史及贫血相关。高血清 hs-CRP 也是认知功能损伤发生的独立危险因素,该指标可能成为预测认知功能损伤的有效指标。

关键词: 肾病;肾透析;认知障碍

中图分类号: R586.9

文献标识码: A

Association between high sensitivity C reactive protein and cognitive function in elderly hemodialysis patients*

Chun-xia Zhang, Yi-dan Guo, Yang Luo

(Department of Nephrology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038 China)

Abstract: Objectives To investigate the relationship between cognitive impairment of elderly hemodialysis patients and serum hypersensitive C reactive protein (hs-CRP). **Methods** A cross-sectional study was performed in 119 hemodialysis patients to evaluate the cognitive function evaluated by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and serum hp-CRP level. A multi-logistic regression was performed to access the potential associated risk factor of cognitive impairments. Receiver operating characteristics (ROC) curve was also plotted to evaluate the diagnostic value of hs-CRP towards the cognitive impairment. **Results** 79 of 119 elderly hemodialysis patients aged from 60 to 86, whose MoCA scores were less than 26, and the prevalence of cognitive impairment was 66.4%. There were significantly older age, higher proportion of diabetes, lower education level, lower serum hemoglobin, albumin level and higher serum hs-CRP level in MCI groups ($P < 0.05$). Multi-logistic regression analysis showed that older age, lower educational status, diabetes, anemia, and the higher serum hs-CRP level were independently associated with cognitive impairment ($P < 0.05$). The area under curve of ROC analysis was 0.812 (95% CI (0.732, 0.892)), the cutoff point of serum hs-CRP under the maximum Youden index was 9.75 mg/L, and the sensitivity was 70.9%

收稿日期: 2019-02-25

* 基金项目: 北京市科学技术委员会国家重大研发匹配基金 (No: Z161100002616005)

[通信作者] 罗洋, E-mail: luoyang96@163.com; Tel: 01063926579

and the specificity was 82.5%. **Conclusions** Cognitive impairment is common in elderly hemodialysis patients. It might be associated with anemia, senior age, educational status and diabetics. High serum level of hs-CRP is also an independent risk factor for cognitive impairment, which may be an effective index for predicting cognitive impairment.

Keywords: kidney diseases; renal dialysis; cognitive dysfunction

血液透析 (hemodialysis, HD) 患者轻度认知功能损伤 (mild cognitive impairment, MCI) 患病率较社区健康人群高 4 ~ 6 倍^[1-3]。患者年龄、教育程度、高血压及高血脂与认知功能损伤的发生相关^[4-6]。血清超敏 CRP (hypersensitive CRP, hs-CRP) 是 HD 患者慢性微炎症状态的标志物, 其在评价心脑血管疾病发生危险性中的作用受到广泛重视^[7-8]。但是, 血清 hs-CRP 与 HD 患者 MCI 发生的相关性目前尚缺少充分证据。本研究采用横断面分析方法研究 HD 患者血清 hs-CRP 与 MCI 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊的 HD 患者 119 例。其中, 男性 63 例 (52.9%), 女性 56 例 (47.1%); 年龄 60 ~ 86 岁, 平均 (72.6 ± 11.9) 岁; 透析年龄 3 ~ 110 个月, 平均 (30.7 ± 32.8) 个月; 教育程度 6 ~ 16 年, 平均 (11.6 ± 4.4) 年。HD 原发病分别为糖尿病肾病 40 例 (35.3%), 高血压病 38 例 (31.9%), 慢性肾小球肾炎 22 例 (18.5%), 马兜铃酸肾病 4 例 (3.4%), 多囊肾 4 例 (3.4%), 乙肝相关肾损害 1 例 (0.8%), 系统性红斑狼疮 2 例 (1.7%), 原发病不详者 8 例 (6.7%)。纳入标准: ①慢性肾脏病 5 期维持性 HD 治疗患者; ②透析时间 >3 个月; ③年龄 ≥ 60 岁; ④自愿配合完成神经心理学量表。排除标准: ①急性肾衰竭; ②接受透析治疗时间 <3 个月; ③先天性智力障碍者或具有精神病史; ④因视力障碍、听力障碍、肢体功能障碍等原因不能完成神经心理学量表; ⑤每周透析时间 <12 h。本研究通过本院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者临床资料 收集并记录患者临床资料, 如性别、年龄、受教育年限、吸烟史、糖尿病史、高血压史、透析龄、进行认知功能评价当天采集透析前血压、体重指数 (BMI)、舒张压 (DBP)、收缩

压 (SBP)、尿素清除指数 (Kt/V)、血常规、白蛋白 (Alb)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及血清 hs-CRP。采用颗粒增强免疫透射比浊法测定血清 hs-CRP (日本日立公司 LABOSPECT 008 AS 全自动生化分析仪), 酶法测定血清肌酐等生物化学指标^[9]。

1.2.2 认知功能评估 对患者采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 中文版评估^[10]。该量表共包括视空间 / 执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象能力及定向力 7 个部分。评分按照 MoCA 评分说明进行, 范围为 0 ~ 30 分; 受教育时间 ≤ 12 年者加 1 分; 得分 <26 分认为存在认知功能损害^[11-12]。由经过培训的调查员在安静不受干扰的环境下, 依照 MoCA 标准指导语进行认知功能测评。所有测试在行 HD 治疗前 30 min 内完成, 耗时 < 15 min。全部调查员经过集中培训, 统一调查方法并开展预调查。整个研究过程进行严格的质量控制。依据上述诊断标准将 HD 患者分为认知功能损伤组 79 例及认知功能正常组 40 例, 比较两组患者的临床特点。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线, 影响因素的分析采用多元 Logistic 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

认知功能损伤患病率为 66.4%。两组患者年龄、受教育程度、糖尿病史、血红蛋白 (Hb)、Alb、血清 hs-CRP 及 MoCA 比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 而性别、吸烟、高血压史、透析龄、Kt/V、BMI、DBP、SBP、TC、TG 及 LDL-C 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。认知功能损伤组患者年龄、糖尿病史、血清 hs-CRP 及 MoCA 等水平高于认知功能正常组,

而受教育程度、Hb 及 Alb 等水平低于认知功能正常组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 HD 患者认知功能损伤的风险因素

以是否存在认知功能损伤为因变量, 以年龄、性别、受教育程度、糖尿病病史、高血压病史、Alb、Hb 及血清 Hs-CRP 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10, 采用基于最大似然估计的向前逐步法, 结果显示, 年龄增加、低教育程度、糖尿病史、高血清 hs-CRP 水平及 Hb 降低是认知功能损伤发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见

表 2。

2.3 对 HD 患者认知功能损伤影响的受试者工作曲线分析

以 HD 患者认知功能损伤 MoCA 标准作为阳性指标 (定义为 1), 绘制血清 hs-CRP 对 HD 患者认知功能损伤诊断的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.812 (95% CI: 0.732, 0.892), 大于机会参考线下面积。最大约登指数对应 hs-CRP 分界值为 9.75 mg/L; 其敏感性为 70.9% (56/79) (95% CI: 0.601, 0.798), 特异性为 82.5% (33/40) (95% CI: 0.681, 0.913)。见图 1。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / 岁	男 / 女 / 例	受教育程度 / 年, $\bar{x} \pm s$	吸烟史 例 (%)	高血压史 例 (%)	糖尿病史 例 (%)
认知功能正常组	40	68.6 ± 13.8	21/19	12.8 ± 3.4	18 (45.0)	33 (82.5)	9 (22.5)
认知功能损伤组	79	74.5 ± 10.2	42/37	9.8 ± 3.8	37 (46.8)	72 (91.1)	31 (39.2)
<i>t</i> / χ^2 值		-3.749	0.535	3.015	0.676	2.875	5.624
<i>P</i> 值		0.031	0.580	0.042	0.467	0.060	0.030

组别	<i>n</i>	透析龄 / (月, $\bar{x} \pm s$)	Kt/V / ($\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	Hb / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
认知功能正常组	40	57.4 ± 14.3	1.4 ± 0.3	28.0 ± 4.7	142.6 ± 26.8	71.1 ± 20.8	12.2 ± 2.0
认知功能损伤组	79	59.4 ± 13.6	1.3 ± 0.4	29.5 ± 7.6	144.5 ± 24.5	70.6 ± 22.2	9.2 ± 2.4
<i>t</i> / χ^2 值		-1.086	0.405	-1.086	-1.425	0.705	1.423
<i>P</i> 值		0.386	0.683	0.242	0.294	0.578	0.040

组别	<i>n</i>	Alb / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP / (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	MoCA / ($\bar{x} \pm s$)
认知功能正常组	40	3.9 ± 0.7	5.0 ± 1.2	1.5 ± 0.4	4.0 ± 1.3	8.23 ± 4.78	22.3 ± 5.2
认知功能损伤组	79	3.3 ± 0.9	5.6 ± 1.3	1.6 ± 0.5	4.1 ± 1.4	13.12 ± 5.03	28.6 ± 2.1
<i>t</i> / χ^2 值		3.550	-0.342	-0.550	-1.002	-3.433	-9.042
<i>P</i> 值		0.031	0.558	0.350	0.645	0.021	0.032

表 2 HD 患者认知功能损伤的多因素 Logistic 回归分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	-0.852	0.217	10.225	0.008	1.781	1.121	2.491
教育程度	-0.323	0.132	4.963	0.037	1.072	1.043	2.314
糖尿病史	1.255	0.206	20.565	0.008	2.124	1.504	3.023
血清 hs-CRP	1.222	0.478	4.548	0.028	1.103	1.012	1.211
Hb	-0.303	0.131	7.876	0.026	1.292	1.103	2.524

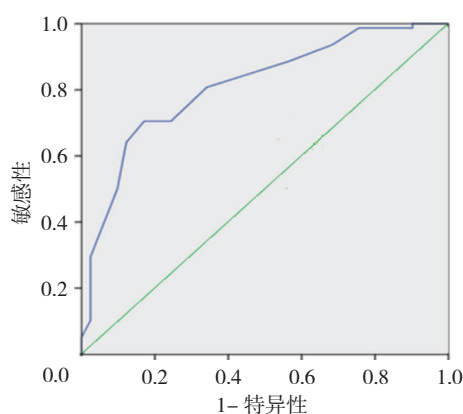


图 1 血清 hs-CRP 对 HD 患者认知功能损伤影响效能的 ROC 曲线

3 讨论

HD 患者认知功能损伤的研究近年逐步受到重视, MURRAY 等^[13]通过对 338 例 HD 患者进行认知功能评估, 结果显示不同程度的认知功能损伤比例高达 85.3%。其中年龄、教育程度、高血压、糖尿病为认知功能损伤的独立危险因素。本研究中, 认知功能损伤患病率 65.1%, 低于上述美国 HD 患者, 其原因可能有如下几个方面: 首先, 本研究中 HD 患者原发病为糖尿病肾病者与美国上述研究存在差异 (46.2% VS 58.5%), 由于糖尿病患者外周血管病变发生率高于非糖尿病患者, 故其认知功能损伤的发生率也升高, 因此在一定程度上造成上述患病率的差异; 其次, 本研究患者平均年龄低于美国相应研究中 HD 患者 (72.6 ± 11.9) 岁 vs (79.1 ± 12.9) 岁, 由于年龄已被证实与认知功能损伤相关, 因此暴露于认知功能损伤的风险因素的时间也存在一定差异。

此外, 本研究重点评估血清 hs-CRP 升高与认知功能损伤的相关性。近年来, 作为一种急性时相反应蛋白, 血清 CRP 在评价心、脑血管疾病预后方面也得到广泛的证实^[14-16]。本研究多元 Logistic 回归分析结果也揭示, HD 患者血清 hs-CRP 升高与 HD 患者认知损伤发生存在相关性。关于血清 hs-CRP 与认知功能损伤相关联的具体机制目前尚不完全清楚, 其可能机制为, 血清 hs-CRP 可使血管内皮细胞趋化单核细胞, 诱导单核细胞产生组织因子, 进而激活补体, 加速动脉硬化进展, 最终影响到脑部认知功能^[17-18]。由于血清 hs-CRP 在众多微炎症相关的疾病中具有较好的预测效能, 本研究表明, 血清 hs-CRP 可作为预测 HD 患

者认知功能损伤发生的一种指标。由于血清 hs-CRP 既具有大规模临床数据支撑, 又有标准的临床检验质量控制标准^[7]。因此, 更具有临床实际应用价值。

综上所述, 本研究通过横断面分析方法对老年 HD 患者血清 hs-CRP 与其认知功能损伤的关系进行横断面分析。结果表明, 老年 HD 患者中不同程度的认知功能损伤存在较高的发生率; 年龄、教育程度、糖尿病、贫血及血清 hs-CRP 水平升高是 HD 患者认知功能损伤发生的独立危险因素。血清 hs-CRP 水平升高可预测此类患者脑认知功能损伤, 降低血清 hs-CRP 水平有望改善 HD 患者认知功能损伤。

参考文献:

- [1] ZHANG Y H, YANG Z K, WANG J W, et al. Cognitive changes in peritoneal dialysis patients: a multicenter prospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(5): 691-700.
- [2] TICINESI A, LAURETANI F, NOUVENNE A, et al. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 37: 7-12.
- [3] BAGGETTA R, D'ARRIGO G, TORINO C, et al. Effect of a home based, low intensity, physical exercise program in older adults dialysis patients: a secondary analysis of the EXCITE trial[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 8(1): 248.
- [4] 秦敬翠, 邵丽, 何清, 等. 腔隙性脑梗死患者尿酸、同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白水平及其与认知功能障碍的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20): 4878-4880.
- [5] RIISKJAER M, FORMAN A, KESMODEL U S, et al. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in the detection of a surgical complication after laparoscopic bowel resection for endometriosis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2017, 82(4): 410-416.
- [6] KURELLA T M, LARIVE B, UNRUH M L, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the frequent hemodialysis network trials[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1429-1438.
- [7] YOSHIDA A, DERCHAIN S F, PITTA D R, et al. Preoperative measurement of serum C-reactive protein: is it useful in the differential diagnosis of adnexal masses[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(1): DOI: 10.5301/jbm.5000226.
- [8] WU C, ZHANG S, LIU W, et al. Application of commutable ERM-DA474/IFCC for harmonization of C-reactive protein measurement using five analytical assays[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(11): 1883-1888.
- [9] TASMOC A, DONCIU M D, VEISA G, et al. Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(3): 463-472.
- [10] 王树英, 秦伟, 贾建平. 阿尔茨海默病认知损害的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(6): 682-684.
- [11] 姜美娟, 陶华英. 蒙特利尔认知评估量表用于血管源性轻度认知功能障碍评估的初步研究 [J]. *山东医药*, 2011, 51(12): 40-42.

- [12] CONDE S A, FERNANDES N, SANTOS F R, et al. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease[J]. J Bras Nefrol, 2010, 32(3): 242-248.
- [13] MURRAY A M, TUPPER D E, KNOPMAN D S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common[J]. Neurology, 2006, 67(2): 216-223.
- [14] 蒙绪标, 符兰芳, 刘婷婷, 等. 可溶性内皮细胞蛋白 C 受体和高敏 C 反应蛋白水平预测糖尿病患者血管并发症的价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(14): 58-62.
- [15] 刘越, 姚懿, 唐晓芳, 等. 入院超敏 C 反应蛋白对急性冠状动脉综合征行药物洗脱支架置入患者预后的影响 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(27): 2162-2167.
- [16] 周伟君, 童建菁, 叶静, 等. 超敏 C- 反应蛋白与脑血管疾病危险因素的相关性研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 325-328.
- [17] 石祖亮, 胡洪波, 杨林, 等. 超敏 C- 反应蛋白与降钙素原和血清淀粉酶样蛋白 A 检测对新生儿早期感染的诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1896-1899.
- [18] 张秋焕, 辛成德, 钟白云. 同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(28): 66-69.

(唐勇 编辑)