

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.14.015

文章编号: 1005-8982(2017)14-0071-04

## 脑小血管病患者肾小球滤过率和微量白蛋白检测与认知功能的关系

张申,任晓幸,刘扬

(郑州大学附属郑州中心医院 老年神内科,河南 郑州 450002)

**摘要:目的** 探讨脑小血管病(CSVD)患者的肾小球滤过率(GFR)和尿微量白蛋白(mALB)水平与认知损害的关系。**方法** 选取 84 例 CSVD 患者(CSVD 组)和 50 例健康体检者(对照组)为研究对象,测定患者的生化指标和 mALB,计算 GFR,分析 GFR 和 mALB 与认知损害的相关性。**结果** CSVD 组的 GFR、尿微量白蛋白阳性率与对照组比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),CSVD 组的 GFR 水平低于对照组,尿微量白蛋白水平则高于对照组;CSVD 患者 GFR 阳性组的 MoCA 评分低于 GFR 阴性组,合并 VCI 发生率则高于 GFR 阴性组;CSVD 患者尿微量白蛋白阳性组的 MoCA 评分低于尿微量白蛋白阴性组,合并 VCI 发生率则高于尿微量白蛋白阴性组。**结论** CSVD 合并 GFR 及 mALB 水平异常的患者均存在不同程度认知功能障碍,GFR 及 mALB 水平异常可能参与 CSVD 认知功能损害的发病过程,GFR 和 mALB 的检测对于 CSVD 合并认知功能损害的早期筛查具有重要意义。

**关键词:** 脑小血管病;肾小球滤过率;尿微量白蛋白;认知功能

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

## Relationships of GFR and microalbuminuria with cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease

Shen Zhang, Xiao-xing Ren, Yang Liu

(Department of Geriatric Neurology, the Affiliated Center Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450002, China)

**Abstract: Objectives** To investigate the relationships of glomerular filtration rate (GFR) and the level of urinary microalbumin (mALB) with cognitive impairment in patients of cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** Eighty-four patients with CSVD and 50 cases of volunteers (control group) were included in the study. The level of mALB were determined and GFR was calculated in all patients, and the correlations of cognitive impairment with GFR and mALB were analyzed. **Results** The GFR in the CSVD patients was significantly lower than that in the control group, while the level of urine microalbumin was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The MoCA scores in the GFR-positive group of the CSVD patients were significantly lower than those in the GFR-negative group, the scores in the GFR-positive patients combined with VCI were significantly higher than those in the GFR-negative group ( $P < 0.05$ ). The MoCA scores in the CSVD patients with positive microalbuminuria were significantly lower than those in the mALB-negative group, but the MoCA scores in the mALB-positive CSVD patients combined with VCI were significantly higher than those in the mALB-negative group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** There are cognitive dysfunctions in CSVD patients with abnormal levels of GFR and mALB, and the abnormal levels of GFR and mALB might be involved in the pathogenesis of cognitive impairment in CSVD patients. The detection of GFR and mALB is significant in the early screening of CSVD combined with cognitive impairment.

**Keywords:** cerebral small vessel disease; glomerular filtration rate; microalbuminuria; cognitive function

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD)是指脑内直径在 40~200  $\mu\text{m}$  的小动脉、穿支动脉、毛细血管及小的静脉病变所致的临床综合征<sup>[1]</sup>。目前,一般认为导致 CSVD 的病因包括以下几类:小动脉硬化、淀粉样血管病变(散发或遗传性)、非淀粉样变所致的遗传性小血管病变、炎性及免疫所介导的小血管病、静脉胶原病及其他等<sup>[1]</sup>。CSVD 是引起卒中以及血管性痴呆的重要因素,因小血管病所致的认知功能障碍占血管性认知功能障碍的 50%<sup>[2]</sup>。因此,尽早对 CSVD 患者所存在的相关危险因素进行早期筛查对于延缓抑或逆转患者的认知功能障碍发展有着非常重要的作用。程娟等<sup>[3]</sup>报道,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和尿微量白蛋白(Microalbuminuria, mALB)可能与老年 CSVD 的病变程度有一定的关系,有助于预测其发病及病变程度。本研究拟进一步探讨脑小血管病患者的 GFR,以及 mALB 与其认知功能损害的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月 -2015 年 5 月于郑州大学附属郑州中心医院老年神经内科诊治的 84 例 CSVD 患者,设为 CSVD 组。纳入标准:①影像学出现以下征象之一者:脑白质疏松、脑腔隙性脑梗死、脑微出血及血管周围间隙增大;②颈动脉狭窄程度 $\leq 50\%$ ;③无分水岭区以及皮层下梗死,同时皮层下未见直径 $> 1.5\text{ cm}$ 的病变。排除标准:①能够确诊脑白质病变的原因,如炎症、肿瘤及中毒等因素;②皮层或(和)皮层下存在病灶;③认知障碍原因由阿尔茨海默病、帕金森病、脑梗死后遗症及严重的脱髓鞘病变等因素所致;④合并心、肝、脾及肺等脏器功能不全;⑤既往长期服用促智类药物者;⑥存在沟通困难,难以完成神经心理学评估者。取自行健康体检且头颅磁共振检查正常的体检者 50 例,设为对照组。CSVD 组中男性 46 例,女性 38 例;年龄 53~79 岁,平均(67.9 $\pm$ 11.56)岁;对照组中男性 26 例,女性 24 例;年龄 51~78 岁,平均(67.4 $\pm$ 11.63)岁。

## 1.2 方法

**1.2.1 神经心理学评估** 本研究所采用的神经心理学评估项目包括蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)、日常生活能力量表(activity of daily living scale, Adl)及临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)。其中 MoCA 评分需参照被评估者受教育年限,如被评估者受教育时间 $\leq 12$ 年,可在所测得分基础之上加 1 分以校正因受教育程度带来的偏倚。上述评估均由同一位经验丰富的神经心理评估师进行。CSVD 患者合并血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)标准:①有认知功能障碍的相关主诉;②MoCA $< 25$ 分,CDR=0.5, Adl $< 23$ 分。未合并 VCI 标准:①无认知功能障碍的相关主诉;②MoCA $\geq 25$ 分,CDR=0, Adl $< 23$ 分。

**1.2.2 标本采集** 所有研究对象晨起禁食 12 h 后抽取外周静脉血 10 ml,查生化全套(含总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖、肌酐及尿素氮等指标)(日本奥林巴斯公司全自动分析仪)。并根据简化的肾脏病膳食改良试验公式计算 GFR。GFR[ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)] $= 186 \times \text{Scr}(\text{mg/dl}) - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203$ ,如为女性 $\times 0.742$ 。mALB 的测定:取清晨清洁中段尿液约 5 ml,采用以散射比浊法测定(德国西门子公司 DCA Vantage 分析仪)。GFR 检测值 $< 80\text{ ml/min}$ 为阳性;mALB $> 30\text{ mg/L}$ 为阳性。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,计数资料用率(%)表示,用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组的年龄、性别、既往吸烟年限、饮酒年限、高血压、糖尿病及冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)等相关病史之间的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及空腹血糖等指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄 $t$ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女/例	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)
CSVD 组( $n=84$ )	68.34 $\pm$ 11.86	44/40	33(39.3)	19(22.6)	59(70.24)	19(22.6)
对照组( $n=50$ )	67.43 $\pm$ 11.63	26/24	21(42.0)	11(22.0)	33(66.0)	10(20.0)
$t/\chi^2$ 值	0.433	0.002	0.096	0.007	0.262	0.127
$P$ 值	0.666	0.966	0.757	0.934	0.609	0.722

续表 1

组别	冠心病例 (%)	三酰甘油 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	低密度脂蛋白 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	高密度脂蛋白 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	空腹血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
CSVD 组 ( $n=84$ )	11(13.1)	1.68 ± 0.35	4.55 ± 0.22	2.62 ± 0.36	1.23 ± 0.66	6.01 ± 0.56
对照组 ( $n=50$ )	6(12.0)	1.69 ± 0.21	4.51 ± 0.18	2.62 ± 0.44	1.29 ± 0.24	5.97 ± 0.46
$t/\chi^2$ 值	0.034	0.183	1.087	0.000	0.618	0.427
$P$ 值	0.854	0.855	0.279	1.000	0.538	0.671

## 2.2 两组 GFR、尿微量白蛋白水平及阳性率比较

两组的 GFR、尿微量白蛋白水平及阳性率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),CSVD 组的 GFR 水平低于对照组,尿微量白蛋白水平高于对照组。见表 2。

## 2.3 CSVD 组 GFR 水平 MoCA 评分及合并 VCI 发生率的比较

GFR 阳、阴性组 MoCA 评分、合并 VCI 发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),GFR 阳性组的 MoCA 评分低于 GFR 阴性组,合并 VCI 发生率高于 GFR 阴性组。见表 3。

## 2.4 CSVD 组尿微量白蛋白水平 MoCA 评分及合并 VCI 发生率的比较

尿微量白蛋白阳性、阴性组 MoCA 评分、合并 VCI 发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),阳性组的 MoCA 评分低于阴性组,合并 VCI 发生率则高于阴性组。见表 4。

## 2.5 CSVD 组 GFR 及尿微量白蛋白水平与 MoCA 评分的相关性

CSVD 组 MoCA 评分与 GFR 呈负相关( $r=-0.78$ ,  $P=0.000$ ),而与 mALB 呈正相关( $r=0.75$ ,  $P=0.000$ )。

表 2 两组 GFR、尿微量白蛋白水平及阳性率比较

组别	GFR		尿微量白蛋白	
	检测值 / (ml/min, $\bar{x} \pm s$ )	阳性率例 (%)	检测值 / (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	阳性率例 (%)
CSVD 组 ( $n=84$ )	84.47 ± 9.53	45(53.57)	24.01 ± 6.12	43(51.19)
对照组 ( $n=50$ )	105.56 ± 11.56	0(0.00)	15.63 ± 5.58	0(0.0)
$t/\chi^2$ 值	11.430	40.329	7.918	37.690
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 CSVD 组 GFR 水平与 MoCA 评分及合并 VCI 发生率的比较

组别	MoCA 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$ )	合并 VCI 发生率例 (%)
GFR 阳性组 ( $n=45$ )	20.22 ± 1.83	45(100.00)
GFR 阴性组 ( $n=39$ )	26.77 ± 1.27	5(12.82)
$t/\chi^2$ 值	18.769	65.908
$P$ 值	0.000	0.000

表 4 CSVD 组尿微量白蛋白水平 MoCA 评分及合并 VCI 发生率的比较

组别	MoCA 评分 / (分, $\bar{x} \pm s$ )	合并 VCI 发生率例 (%)
尿微量白蛋白阳性 ( $n=43$ )	20.66 ± 1.42	43(100.00)
尿微量白蛋白阴性 ( $n=41$ )	26.05 ± 1.55	7(17.07)
$t/\chi^2$ 值	16.630	59.906
$P$ 值	0.000	0.000

## 3 讨论

CSVD 的主要病变血管一般是供应脑深部白质纤维、灰质核团及脑干的穿支小动脉,该类血管壁构成分为内皮细胞和少量平滑肌细胞,缺少血管外层结构,与胶质细胞足突直接接触。CSVD 的发病目前可能与微栓子栓塞、小血管结构的改变及引起的低灌注或者缺血性损伤有关,因此在头颅磁共振上常常显示为腔隙性梗死灶、白质疏松、微出血及增大的血管间隙。腔隙性梗死可引起执行能力以及对信息处理的能力下降<sup>[4]</sup>。白质疏松对认知功能的损害主要为信息处理能力下降、主观的记忆力和执行力的下降等方面<sup>[5]</sup>。而脑微出血、血管间隙增大等均能通过打断大脑之间纤维通路来影响认知功能。因此,理论上说凡是能引起上述结构变化的因素均可对认知功能产生影响。在血流动力学方面,肾脏与脑在一定程度上具有很大的相似性,表现为血管床均有较低的阻力,对血压波动均非常敏感,一旦在相关高危因素下极易出现血管内皮功能障碍和透明样变,这些变化是肾脏和脑的相关小血管病共同的病理学基础。脑梗死患者中慢性肾脏病的发生与血管狭窄、脑白质损害及脑微出血的发生有一定的相关性<sup>[6-7]</sup>。

笔者研究表明,CSVD 组的 GFR 低于对照组,而 mALB 高于对照组,这与前期研究结果一致<sup>[8-9]</sup>。杜鹃<sup>[8]</sup>报道,CSVD 患者的 GFR 较正常人群增高;WADA 等<sup>[9]</sup>报道 mALB 可影响 CSVD 的发生、发展。程娟等<sup>[9]</sup>将符合 CSVD 诊断的 78 例患者依据头颅磁共振影像分为单发腔隙性梗死组及多发腔隙性梗死合并

白质病变组。两组患者与对照组比较,GFR 均下降,而 mALB 均升高,因此推测 GFR 及 mALB 与 CSVD 的发生和进展存在一定关联。然而目前关于 CSVD 组 GFR 和 mALB 与认知功能的关系报道不多,笔者通过分析得出在 CSVD 合并 GFR 阳性患者中 MoCA 评分高于 GFR 阴性,CSVD 合并 mALB 阳性患者中 MoCA 评分高于 mALB 阴性。且 CSVD 组合并 GFR 阳性与合并 mALB 阳性患者均有认知功能损害,VCI 发生率均为 100%。而 GFR 阴性及 mALB 阴性的 CSVD 中尽管也有 VCI 发生,但发生率较低,且低于 GFR 阳性及 mALB 阳性患者。由此可见,GFR 及 mALB 水平异常与 CSVD 组合并认知功能损害密切相关。而笔者通过对 GFR、mALB 水平和认知损害程度进行相关性检验发现,CSVD 患者中 GFR 高低与其认知功能障碍程度呈负相关,而 mALB 却与之呈正相关。推测该现象可能与如下因素有关:①肾和脑血管床的血流动力学具有很大的相似性,因此同一种危险因素如对肾脏小血管产生影响,极有可能同时影响脑的小血管,在共有的危险因素下可使两者之间有相关性。例如血浆胱抑素 C 的浓度和 GFR 密切相关,同时文献报道其又与 CSVD 有关<sup>[8,10]</sup>;②既往有文献报道,GFR 下降与出血性脑血管病患者脑内微出血的高出现率高和范围广存在相关性。彭清等<sup>[7]</sup>报道,在缺血性卒中患者中 GFR 的下降与脑深部以及幕下的脑微出血密切相关。同时脑微出血范围的扩大与患者的认知功能障碍程度成正比,呈积累效应<sup>[11]</sup>。

CSVD 认知损害症状隐匿,进展后危害性较大,因此早期难以发现并干预。而如能及早筛选出 CSVD 所致认知功能障碍的各种高危因素,从而有助于及时进行干预和处理,改善患者预后。笔者的结果表明,CSVD 组合并 GFR 及 mALB 水平异常的患者均有不同程度认知功能障碍,GFR 和 mALB 水平与 CSVD

合并认知功能障碍存在相关性。临床中 GFR、mALB 等指标获取较为简便,可作为脑小血管病患者合并认知功能损害的早期筛选指标之一,对于上述指标异常的患者及时行相关影像学以及神经心理学评估,有助于提高 CSVD 早期认知功能障碍的检出率,对于延缓 CSVD 病情进展具有重要意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 893-896.
- [2] ZHANG A J, YU X J, WANG M. The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease[J]. Neurosci Bull, 2010, 26(3): 257-264.
- [3] 程娟, 刘晓敏, 韩丽珠, 等. 肾小球滤过率、尿微量白蛋白在老年患者脑小血管病中的意义[J]. 中国临床保健, 2015, 18(3): 257-260.
- [4] SACZYNSKI J S, SIGUIDSSON S, JONSDITTIR M K, et al. cerebral infarcts and cognitive performance:importance of location and number of infarcts[J]. Stroke, 2009, 40(3): 677-682.
- [5] FANG M, FENG C, XU Y, et al. Microbleeds and silent brain infarction are differently associated with cognitive dysfunction in patients with advanced periventricular leukoaraiosis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(10): 1307-1313.
- [6] 罗晶晶, 高枫, 孙葳, 等. 脑梗死患者脑血管狭窄和脑白质损害与慢性肾脏病的相关性[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(11): 752-757.
- [7] 彭清, 黄一宁, 刘文宏, 等. 脑梗死患者慢性肾脏病与脑微出血发生的关系[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(11): 747-751.
- [8] 杜鹃. 血脂、肾小球滤过率和颈动脉斑块与脑小血管病相关性的多因素分析研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(6): 1008-1012.
- [9] WADA M, NAGASAWA H, KURITA K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small, vessel disease in community-based elderly subject[J]. J Neurol Sci, 2007, 255(1/2): 27-34.
- [10] ZHANG J B, JU X H, WANG J, et al. Serum cystatin C and cerebral microbleeds in patients with acute cerebral stroke[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(2): 268-273.
- [11] 任海燕, 陈旭. 脑微出血与认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3): 280-283.

(李科 编辑)