

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.01.007  
文章编号: 1005-8982 (2025) 01-0042-05

综述

## 慢性肾病与脑小血管病的研究进展\*

陈俏, 贾文辉

(山西医科大学附属山西省人民医院 全科医疗科, 山西 太原 030012)

**摘要:** 慢性肾病是心脑血管疾病的危险因素之一。慢性肾病患者肾功能逐渐下降会引起广泛的生理、生物化学和血液学变化, 这些变化同样也会影响脑小血管, 进而引起脑小血管相关的疾病。该文就慢性肾病与脑小血管病相关联的机制、慢性肾病与脑小血管病亚型的相关性、慢性肾病与脑小血管病总负荷评分的关系, 以及慢性肾病与认知功能障碍做一综述。

**关键词:** 慢性肾病; 脑小血管病; 机制; 认知功能障碍

**中图分类号:** R692

**文献标识码:** A

## Research progress of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease\*

Chen Qiao, Jia Wen-hui

(Department of General Practice, Shanxi Provincial People's Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China)

**Abstract:** Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. The gradual decline in renal function in CKD patients leads to widespread physiological, biochemical, and hematological changes, which can also affect the cerebral small vessels and subsequently cause small vessel-related cerebral diseases. This review explores the mechanisms linking CKD to cerebral small vessel disease, the correlation between CKD and subtypes of cerebral small vessel disease, the relationship between CKD and total burden scores of cerebral small vessel disease, as well as the association between CKD and cognitive dysfunction.

**Keywords:** chronic kidney disease; cerebral small vessel disease; mechanism; cognitive dysfunction

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD), 也称为慢性肾功能衰竭, 其特征是肾组织进行性损坏和肾功能逐渐丧失。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是影响小动脉、小静脉、皮质和软脑膜血管、血管周围间隙、神经血管单位、血脑屏障及周围神经胶质细胞和神经元完整性的一系列疾病<sup>[1]</sup>, 与多种病理状态和疾病相关联。大量研究表明CKD与CSVD关系密切, 本文就近年来国内外有

关CKD与CSVD相关研究综述如下。

### 1 CKD与CSVD相关联的机制

#### 1.1 炎症和氧化应激

全身炎症是慢性肾病的持续特征<sup>[2]</sup>。在全身炎症的情况下, 细胞因子和趋化因子(包括不同的白细胞介素)到达脑组织, 并对神经元和星形胶质细胞造成损害。CKD患者普遍且持续存在的炎症状

收稿日期: 2024-07-24

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 62171307); 山西卫健委青年基金项目(No: 201301029); 山西省人民医院省级专项配套基金项目(No: sj20019007)

[通信作者] 贾文辉, E-mail: jiawenhui0806@163.com; Tel: 13994237362

态,会加重CKD进程,最终发展为终末期肾病<sup>[3]</sup>。随着CKD患者病情的恶化,尿毒症毒素和各种炎症因子进入中枢神经系统,并通过巨噬细胞和小胶质细胞极化促进神经炎症,形成促炎表型。除此之外,尿毒症毒素还可以加重全身和局部炎症<sup>[4]</sup>,从而进一步增加原有的脑微出血负担<sup>[5]</sup>。

## 1.2 血脑屏障功能障碍

血脑屏障选择性地阻止外周血中的物质进入中枢神经系统,在维持大脑稳态方面起着至关重要的作用。这种高度调节的屏障由内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞组成,涵盖了大脑的大部分脉管系统。肠道来源的尿毒症毒素可对脑微循环、神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞产生有害作用,导致血脑屏障损害<sup>[4]</sup>。不仅如此,肾脏疾病引起的氧化应激和炎症可抑制抗氧化和细胞保护功能,导致内皮细胞功能障碍,降低血脑屏障的完整性,这进一步加剧了血脑屏障破坏,促进了尿毒症毒素进入大脑,刺激脑血管事件发生<sup>[6-9]</sup>。

## 1.3 尿毒症毒素

尿毒症毒素可以影响脑微血管系统及脑驻留细胞,包括小胶质细胞和神经元,直接损害血脑屏障<sup>[10]</sup>。在细胞水平上,逐渐积累的尿毒症毒素通过血脑屏障会导致脑代谢功能障碍、脑平衡失调、血管自动调节紊乱和血脑屏障破坏<sup>[11]</sup>。并且有研究表明,肾功能下降一方面会导致尿毒症毒素的积累;另一方面,肠道菌群被认为是“人体的第二大脑”<sup>[12]</sup>,尿素浓度增加还会导致肠道菌群发生变化,从而增加肠道来源尿毒症毒素的产生并损害肠上皮屏障<sup>[13]</sup>,引起复杂的全身多尺度代谢紊乱和慢性促炎状态,导致脑血管疾病风险增加<sup>[14]</sup>。一项体外研究表明,尿素升高会改变培养的内皮细胞中的肌动蛋白细胞骨架和紧密连接蛋白,这或许可以解释CKD患者脑微出血发生率高的原因<sup>[15]</sup>。

## 1.4 脑血流障碍

脑血流量似乎也与CKD的严重程度有关<sup>[16]</sup>。肾功能受损可导致脑自动调节功能受损,使脑灌注更严格地依赖于全身血压<sup>[17-18]</sup>,在这种情况下,CKD患者脑灌注不足和灌注过高风险将增加。组织灌注与代谢需求之间的脱节可以通过与预期脑血流的偏差来衡量。研究表明,与肾功能正常的患者相比,CKD患者的预期脑血流更高或更低,证明了这

种自动调节功能发生了障碍。在收缩压干预试验中,肾功能降低与整体和白质预期脑血流升高独立相关<sup>[19]</sup>。然而,SEDAGHAT等<sup>[20]</sup>的研究却得出相反的结果,肾功能与较低的预期脑血流独立相关。CASTRO等<sup>[21]</sup>通过研究分析表明,随着CKD严重程度的增加,大脑自动调节功能受损的程度也增加,自动调节受损可导致毛细血管床压力增加,从而导致毛细血管损伤和血脑屏障通透性增加。

## 1.5 小动脉硬化和血管钙化

CKD可引起血管内皮发生粥样硬化改变,导致动脉僵硬,最有可能的原因是CKD患者肾脏排毒功能受损和钙代谢紊乱导致血管钙化<sup>[22]</sup>。在健康人群或无已知肾功能损害的人群中研究发现,颈动脉内膜中层厚度平均值和颈动脉斑块发生率随着肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的降低而升高,表明CKD与动脉硬化具有相关性<sup>[23]</sup>。

## 2 慢性肾病与CSVD亚型的相关性

CSVD临床表现异质性较大,主要依赖于神经影像学诊断,包括新近皮质下小梗死、腔隙、脑白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩。将不同的肾功能指标与CSVD亚型联系起来发现,CKD患者不同肾功能指标的变化与CSVD不同亚型的相关性也不尽相同,这可能与潜在的病理机制相关。也有人提出了类似的观点,CSVD不同亚型提示透析患者不同的病因和发病机制<sup>[24-25]</sup>。

### 2.1 肾小球滤过率与CSVD

GFR是指单位时间内两肾生成滤液的量,是评估肾功能的重要指标之一。研究发现,GFR与CSVD不同亚型的相关性不同。YAO等<sup>[26]</sup>对35例慢性肾炎合并CKD患者进行研究,结果显示,随访时GFR与血管周围间隙、白质高信号和脑微出血显著相关。ÖLMEZ等<sup>[27]</sup>研究表明,GFR与腔隙总数、脑室周围和深部皮质Fazekas评分、深部脑微出血、血管周围间隙分级及CSVD总负荷呈显著负相关。然而,XIAO等<sup>[28]</sup>通过汇总51项纵向研究和57项横断面研究发现,GFR降低与脑微出血、白质高信号和腔隙性梗死有关,但与严重的血管周围间隙相关性较小。

### 2.2 血清胱抑素C与CSVD

血清胱抑素C在人体内的水平较为稳定,不易

受外在因素干扰,是新型的生物标志物,早期主要用于反映肾功能状态,灵敏度较高<sup>[29]</sup>。研究表明,血清胱抑素 C 与 CSVD 不同亚型关联性不同。YAO 等<sup>[30]</sup>在一项社区调查研究中发现,血清胱抑素 C 和 CSVD 可能存在关联,尤其是与腔隙性梗死关联性最强。丁联斌等<sup>[31]</sup>探究血清胱抑素 C 水平与缺血性 CSVD 及其亚组的相关性时发现,血清胱抑素 C 是缺血性 CSVD 人群,尤其是白质高信号和白质高信号合并腔隙性梗死人群的独立危险因素。

### 2.3 尿微量白蛋白/尿肌酐的比值与 CSVD

尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (urinary albumin-creatinin ration, UACR) 不易受外界因素影响,稳定性较强,是较敏感的肾脏小血管损伤标志之一<sup>[32]</sup>。研究表明,UACR 与 CSVD 不同亚型关联性不同。田玲<sup>[33]</sup>研究发现,急性脑梗死患者高 UACR 水平与重度脑白质高信号相关,可能反映了脑小血管疾病的状态。然而,MARINI 等<sup>[34]</sup>在探究肾功能受损与脑小血管疾病表型之间的共同致病机制和因果关系时却发现,UACR 升高与脑微出血风险增加呈正相关。

## 3 CKD 与 CSVD 总负荷评分的关系

目前还有许多研究者关注 CSVD 亚型总负荷的评分与 CKD 的关系。NASH 等<sup>[35]</sup>调查 CKD 与脑微出血神经影像学表型、体积和位置、小血管疾病的总负担的关联,结果发现,GFR 越低,越容易出现严重的脑白质高信号、深部脑微出血和腔隙性梗死,同时 CSVD 亚型总负荷也更高,得出结论:CKD 严重程度与 CSVD 亚型总负荷呈正相关。国内一项研究肾功能指标对 CSVD 总负荷影响的研究显示,血肌酐升高、尿酸升高、血清胱抑素 C 升高以及肌酐清除率降低是影响 CSVD 总负荷的危险因素,推断慢性肾病是 CSVD 总负荷升高的危险因素<sup>[36]</sup>。

## 4 CKD 与认知功能障碍

认知功能障碍在 CKD 患者中很常见。WU 等<sup>[37]</sup>调查门诊患者的 GFR、海马体积与认知功能之间的关系,得出结论:GFR 降低可能与海马萎缩有关,而海马萎缩又与认知功能障碍有关,因此,GFR 降低对认知功能障碍有预测价值。LI 等<sup>[38]</sup>探讨 CKD 的不同阶段与美国老年人认知表现之间的关联,使用了 2011 年—2014 年全国健康和营养检查调查

(National Health and Nutrition Examination, NHANES) 的数据,结果发现,随着 CKD 患者病情的进展,其执行功能、学习、处理速度、注意力和工作记忆能力等方面与认知能力较差显著相关。国内也有研究探讨 CKD 患者尿微量白蛋白与认知功能损害的相关性,根据 GFR 将 CKD 进行分期,结果随着 CKD 分期的进展,尿微量白蛋白逐渐升高,认知功能损害程度也逐渐升高<sup>[39]</sup>。

CKD 患者认知功能障碍发生率高,其发病机制尚不清楚,仍在探索当中。越来越多的实验数据表明,尿毒症毒素的积累可能在其中起主要作用<sup>[40]</sup>,特别是硫酸吡啶醇作用最大,其对血管内皮的毒性损害也最大<sup>[41]</sup>,导致血脑屏障通透性增加。也有人可能对可能的神经血管机制展开研究。SUN 等<sup>[42]</sup>通过分析接受血液透析的终末期肾病患者与健康对照参与者的脑灌注与脑连接之间的关系来评估神经血管偶联的变化,使用蒙特利尔认知评分 (montreal cognitive assessment, MoCA) 来评估认知功能,结果与健康对照组相比,终末期肾病患者整体偶联系数显著降低,并且许多脑区 (包括左背外侧额上回、双侧正中扣带回和旋旁回以及右顶上回) 的偶联比率与 MoCA 评分呈负相关,得出结论:神经血管偶联紊乱可能是透析患者认知功能障碍的一种潜在机制。

## 5 总结

综上所述,CKD 是 CSVD 和认知功能障碍发生的危险因素,且肾功能指标变化与 CSVD 各亚型的相关性不同。CKD 导致 CSVD 可能的发病机制包括:炎症和氧化应激、血脑屏障功能障碍、尿毒症毒素、脑血流障碍、小动脉硬化和血管钙化。尽早控制 CKD 患者病情进展对于预防和延缓 CSVD 和认知功能障碍的发生具有重要意义。

### 参 考 文 献 :

- [1] MUIR R T, SMITH E E. The spectrum of cerebral small vessel disease: emerging pathophysiologic constructs and management strategies[J]. *Neurol Clin*, 2024, 42(3): 663-688.
- [2] RUIZ S, PERGOLA P E, ZAGER R A, et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1029-1041.
- [3] 诸斌,李贞,李臻,等. 血栓调节蛋白抑制慢性肾脏病微炎症的机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 38-42.



- [4] ASSEM M, LANDO M, GRISSI M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7): 303.
- [5] SUMBRIA R K, GRIGORYAN M M, VASILEVKO V, et al. Aging exacerbates development of cerebral microbleeds in a mouse model[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 69.
- [6] CHELLUBOINA B, VEMUGANTI R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(10): 1893-1905.
- [7] JING W H, JABBARI B, VAZIRI N D. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 2137-2147.
- [8] BOBOT M, THOMAS L, MOYON A, et al. Uremic toxic Blood-Brain barrier disruption mediated by AhR activation leads to cognitive impairment during experimental renal dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(7): 1509-1521.
- [9] SARVARI S, MOAKEDI F, HONE E, et al. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(6): 851-868.
- [10] FAUCHER Q, van der MADE T K, de LANGE E, et al. Blood-brain barrier perturbations by uremic toxins: key contributors in chronic kidney disease-induced neurological disorders?[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 187: 106462.
- [11] HAMED S A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(1): 61-90.
- [12] 王丹霞, 孟珂, 尚玉. 肠道菌群情况与发声和多种运动联合抽动障碍患儿神经递质、神经功能及T细胞亚群的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(16): 56-61.
- [13] HOBBY G P, KARADUTA O, DUSIO G F, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(6): F1211-F1217.
- [14] TUEGEL C, BANSAL N. Heart failure in patients with kidney disease[J]. *Heart*, 2017, 103(23): 1848-1853.
- [15] LAU W L, NUNES A C F, VASILEVKO V, et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(1): 122-134.
- [16] LIN W Z, LIU M C, WU X X, et al. Altered cerebral blood flow in the progression of chronic kidney disease[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(1): 142.
- [17] MIYAZAWA H, OOKAWARA S, ITO K, et al. Association of cerebral oxygenation with estimated glomerular filtration rate and cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis therapy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199366.
- [18] LIU H S, HARTUNG E A, JAWAD A F, et al. Regional cerebral blood flow in children and young adults with chronic kidney disease[J]. *Radiology*, 2018, 288(3): 849-858.
- [19] TAMURA M K, PAJEWSKI N M, BRYAN R N, et al. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults[J]. *Neurology*, 2016, 86(13): 1208-1216.
- [20] SEDAGHAT S, VERNOOIJ M W, LOEHRER E, et al. Kidney function and cerebral blood flow: the Rotterdam study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 715-721.
- [21] CASTRO P, AZEVEDO E, ROCHA I, et al. Chronic kidney disease and poor outcomes in ischemic stroke: is impaired cerebral autoregulation the missing link?[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 21.
- [22] FULARSKI P, CZARNIK W, DĄBEK B, et al. Broader perspective on atherosclerosis-selected risk factors, biomarkers, and therapeutic approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5212.
- [23] BUSCEMI S, GERACI G, MASSENTI F M, et al. Renal function and carotid atherosclerosis in adults with no known kidney disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(3): 267-273.
- [24] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [25] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [26] YAO T T, SONG G P, LI Y H, et al. Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 255-263.
- [27] ÖLMEZ B, TOGAY İŞİKAY C, PEKER E, et al. The relationship between renal function and imaging markers and total burden of cerebral small vessel disease[J]. *Neurologist*, 2022, 27(4): 157-163.
- [28] XIAO C Y, MA Y H, OU Y N, et al. Association between kidney function and the burden of cerebral small vessel disease: an updated meta-analysis and systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(4): 376-386.
- [29] 李婷, 王煜, 张立, 等. 血浆胱抑素C、尿酸、超敏C反应蛋白水平与脑小血管病发病的关联分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(19): 2900-2901.
- [30] YAO D X, LI S, JING J, et al. Association of serum cystatin C with cerebral small vessel disease in community-based population[J]. *Stroke*, 2022, 53(10): 3123-3132.
- [31] 丁联斌, 方麒麟, 刘团结, 等. 血清胱抑素C、 $\beta_2$ 微球蛋白与缺血性脑小血管病的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(11): 32-35.
- [32] 孙蕾. 尿微量白蛋白/尿肌酐在糖尿病肾病肾脏损伤中的应用[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(13): 114-115.
- [33] 田玲. 急性脑梗死患者尿白蛋白/肌酐比值和脑白质病变的关联[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(18): 3130-3132.
- [34] MARINI S, GEORGAKIS M K, CHUNG J, et al. Genetic overlap and causal inferences between kidney function and cerebrovascular disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(24): e2581-e2591.
- [35] NASH P S, FANDLER-HÖFLER S, AMBLER G, et al.

- Associations of cerebral small vessel disease and chronic kidney disease in patients with acute intracerebral hemorrhage: a Cross-Sectional study[J]. *Neurology*, 2024, 103(2): e209540.
- [36] 金妍. 肾功能指标对脑小血管病负荷的影响[J]. *浙江医学*, 2020, 42(24): 2672-2674.
- [37] WU L Y, LU Y Y, ZHENG S S, et al. Associations between renal function, hippocampal volume, and cognitive impairment in 544 outpatients[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1347682.
- [38] LI T, HU Z L, QIAO L Y, et al. Chronic kidney disease and cognitive performance: NHANES 2011 - 2014[J]. *BMC Geriatr*, 2024, 24(1): 351.
- [39] 马媛媛, 穆红光, 王晓寅, 等. 慢性肾病患者尿微量蛋白与认知损害和免疫功能的相关性分析[J]. *河北医药*, 2020, 42(11): 1719-1722.
- [40] LIABEU F S, PEPIN M, FRANSSSEN C F M, et al. Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle?[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 37(Suppl 2): ii33-ii44.
- [41] BOBOT M. Cognitive impairment and the blood-brain barrier in chronic kidney disease: role of the uremic toxins[J]. *Nephrol Ther*, 2023, 19(7): 607-615.
- [42] SUN W, LI C, JIAO Z Q, et al. Multiparameter neuroimaging study of neurovascular coupling changes in patients with end-stage renal disease[J]. *Brain Behav*, 2024, 14(6): e3598.
- (张蕾 编辑)

本文引用格式: 陈俏, 贾文辉. 慢性肾病与脑小血管病的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(1): 42-46.

Cite this article as: CHEN Q, JIA W H. Research progress of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(1): 42-46.