

· 临床研究 ·

老老年患者缺血性脑白质疏松症与慢性肾功能不全的关系

胡新国, 李娜, 程玲, 吴卫平, 管维平

(中国人民解放军总医院南楼临床部神经内科, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨老老年患者缺血性脑白质疏松症(LA)与慢性肾功能不全(CKD)的关系。方法 选择经磁共振成像证实的老老年(≥ 80 岁)缺血性LA患者60例,均为男性,入组后根据慢性肾功能不全诊断标准[由血肌酐水平通过Cockcroft-Gault公式估算肾小球滤过率 $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]对于是否合并CKD,分为两组,分别为LA患者30例及合并CKD的LA患者30例;同时根据年龄相关白质改变(ARWMC)评定表,分别进行脑白质疏松的影像学分级,分为轻度组(1~4分),中度组(5~8分),重度组(≥ 9 分)。结果 在老老年患者中,合并有CKD的LA组,脑白质损害程度以中、重度损害为主,占73.3%,而单纯缺血性LA组损害程度以轻度损害为主,占66.6%;脑白质损害轻、中、重度三组之间均有统计学差异;单因素分析中,其它的相关危险因素显示无统计学意义;结论 CKD为老老年患者缺血性LA可能的独立危险因素。

【关键词】老老年, 80以上;脑白质疏松症;肾功能不全

【中图分类号】R741

【文献标识码】A

【文章编号】1671-5403(2011)03-0245-03

Association between ischemic leukoaraiosis and chronic kidney disease in oldest old patients

HU Xinguo, LI Na, CHENG Ling, WU Weiping, GUAN Weiping

(Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship of chronic kidney disease(CKD) with ischemic leukoaraiosis(LA) in oldest old patients. Methods Sixty oldest old cases(≥ 80 years) of ischemic LA diagnosed by magnetic resonance imaging were included. They were divided into ischemic LA group(30 cases) and CKD-complicated ischemic LA group(30 cases) according to the diagnostic criteria of chronic kidney disease[glomerular filtration rate $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ assessed with Cockcroft-Gault formulas]. We also divided the subjects into three subgroups based on LA degree as scored by the age-related white matter changes (ARWMC) scale according to MRI scan: mild damage(1-4 score), moderate damage(5-8 score), and severe damage(≥ 9 score) subgroup. Results In CKD-complicated LA group, 73.3% patients presented with moderate or severe white matter damage; while in ischemic LA group, 66.6% patients presented with mild damage. The LA degree was significantly different between the two groups($P < 0.05$). Single-factor analysis showed that the other related risk factors were not statistically associated with ischemic LA ($P > 0.05$). Conclusion CKD is a possible independent risk factor for oldest old patients with ischemic LA.

【Key words】oldest old; leukoaraiosis; renal insufficiency

脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)是用以描述脑室周围及半卵圆中心区脑白质的斑点状或斑片状改变的影像学术语,在CT上表现为低密度,在磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)上T1加权像呈等或低信号, T2加权像呈高信号。缺血性LA是LA最常见的病因类型,被认为是一种特殊类型的缺血性脑小血管病^[1];且与缺血性卒中、认知功能下降、老年痴呆等密切相关^[2]。目前,关于其病因及发病机制尚不清楚,多数认为其危险因素包括年龄、高血压、高同型半胱氨酸血症等,对慢性肾功能不全(chronic kidney

disease, CKD)关注甚少。由此,我们对88例老老年缺血性LA患者的危险因素进行了回顾性调查分析,旨在探讨CKD与缺血性LA的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2007年8月~2010年11月入住我科的男性患者60例(期间入住女性患者仅6例,故选择对象时仅选取了男性患者),年龄80~94岁,平均85.6岁;纳入条件:(1)男性,年龄 ≥ 80 岁;(2)影像学

改变符合缺血性 LA 标准, 即 MRI 检查 T1 加权像呈低信号, T2 加权像呈高信号, Flair 像呈高信号^[3]; 排除标准: (1) 不能行 MRI 检查者; (2) 有腔隙性脑梗死以外的脑梗死或出血病史; (3) 有免疫性疾病、中毒、感染、肿瘤等非血管原因导致 LA 的神经系统疾病病史; (4) 有高血压病、高同型半胱氨酸血症等与缺血性 LA 发生密切相关的危险因素。根据 CKD 诊断标准^[4] [肾小球滤过率 (GFR) 由血肌酐水平通过 Cockcroft-Gault 公式估算, $GFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为 CKD], 将入组患者分为单纯 LA 组 (30 例) 和合并 CKD 的 LA 组 (30 例), 其具体发病原因见表 1。

表 1 CKD 发病原因

发病原因	n	所占百分比(%)
糖尿病	11	36.7
慢性肾小球肾炎	5	16.7
慢性肾盂肾炎	2	6.7
多发性肾结石	3	10.0
药物性肾炎	3	10.0
多囊肾	1	3.3
其他	5	16.7

1.2 方法

参考老年性脑白质改变 (age-related matter changes, ARWMC) 视觉评定法^[5], 测量各个层面白质损伤的最大直径, 分别对每个患者的各个脑区进行白质损伤评分, 计算总分, 分为: 轻度 (1~4 分), 中度 (5~8 分), 重度 (≥ 9 分); 参考 Scheltens 半定量评分法^[6], 对不同部位脑白质损伤的程度进行判断。详尽调查患者的基础状态、危险因素及其治疗情况, 主要内容涉及吸烟、饮酒、糖尿病、冠心病、高脂血症、腔隙性脑梗死、颈动脉斑块、周围血管病、心房颤动等。

1.3 统计学处理

应用 CHISS 软件, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性 LA 患者单因素分析比较

以吸烟、饮酒、糖尿病、冠心病、高脂血症、腔隙性脑梗死、颈动脉斑块、周围血管病、心房颤动作为单因素分析, 两组患者中吸烟、饮酒、糖尿病、冠心病、高脂血症、腔隙性脑梗死、颈动脉斑块、周围血管病、心房颤动比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.2 缺血性 LA 损害程度比较

在单纯缺血性 LA 组中主要以轻度损害为主, 有 20 例 (66.6%), 而合并 CKD 的缺血性 LA 组轻

度损害仅为 5 例 (16.7%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 单纯缺血性 LA 组中、重度损害为 10 例 (33.4%), 而合并 CKD 的缺血性 LA 组中、重度损害为 19 例 (73.3%), 两组中、重度损害分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 2 两组缺血性 LA 患者危险因素比较 (n=30)

危险因素	单纯缺血性 LA	合并 CKD 的缺血性 LA
吸烟[n(%)]	13(50)	9(73.7)
饮酒[n(%)]	16(32)	9(23.7)
糖尿病[n(%)]	11(32)	17(65.8)
冠心病[n(%)]	12(72)	19(68.4)
高脂血症[n(%)]	9(26)	13(42.1)
腔隙性脑梗死[n(%)]	17(64)	24(73.7)
颈动脉斑块[例(处)]	21(60)	25(73)
周围血管病[n(%)]	4(13.3)	6(20.0)
心房颤动[n(%)]	6(20.0)	11(36.7)

表 3 两组患者缺血性 LA 程度的比较 [n=30, n(%)]

LA 分级	单纯缺血性 LA	合并 CKD 的缺血性 LA
轻度	20(66.6)	5(16.7)**
中度	5(16.7)	13(43.3)*
重度	5(16.7)	12(40.0)*

注: 与单纯缺血性 LA 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 两组患者各个脑区损害部位的分析

根据 Scheltens 半定量评分法评分, 评价缺血性 LA 和合并 CKD 缺血性 LA 在各个脑区损害的百分比; 其中单纯缺血性 LA 的深部白质损害与合并 CKD 的缺血性 LA 深部白质损害比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 4)。

表 4 两组患者缺血性 LA 在各个脑区损害的百分比 (%)

脑白质病变脑区	深部白质 (额顶枕颞)	脑室周围	基底节	幕下
单纯缺血性 LA	42	28	21	9
合并 CKD 的缺血性 LA	53*	33*	10*	4*

注: 与单纯缺血 LA 组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

随着人口老龄化和医学影像学技术的发展, 在老年人群中缺血性 LA 的检出率越来越高, 而缺血性 LA 的发病机制目前尚不明确, 但最普遍的观点是多种因素共同作用的结果, 如年龄、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、炎症等引起小血管结构性改变, 引起小动脉狭窄甚至闭塞, 局部低灌注, 导致脑白质缺血缺氧性损伤, 从而继发神经纤维缺血缺氧性脱髓鞘等病变^[7,8]。

尽管本研究的样本量偏少, 且均是男性, 但结果显示了 CKD 是老老年患者缺血性 LA 发生和进展可能的独立危险因素。近年来多项研究表明, CKD 是老年人脑卒中和其他心血管事件的危险因素^[2], 与脑血管疾病危险增加相关 (如卒中、短暂性脑缺

血发作、颈动脉粥样硬化等)。Ikram 等^[9]的研究表明,肾功能不全与脑小血管疾病密切相关;Martinez 等^[10]研究发现,CKD 患者的脑白质损害发病率明显增高,控制了其他因素后,显示血管性肾损害是脑白质损害的独立危险因素;Khatri 等^[2]的研究也证实了中重度 CKD 与 MRI 上所见白质高信号之间的相关性。我们的研究结果亦表明,合并 CKD 的缺血性 LA 以中、重度损害为主(73.3%),与上述研究类似。我们对合并 CKD 的缺血性 LA 危险因素与单纯缺血性 LA 的危险因素进行对比分析,显示无统计学差异;当进而对二组 LA 损害程度进行对比分析,结果显示合并 CKD 的缺血性 LA 的损害程度明显较单纯缺血性 LA 严重,有统计学差异,提示 CKD 为 LA 的危险因素。目前认为可能机制为:肾脏血管和脑血管均是低阻力的终末器官血管,在血流动力学等方面具有很多相似性,对血压的波动均高度敏感;这些小血管在糖尿病、高血压、高脂血症等血管危险因素的作用下,容易发生脂质透明样变,该病理改变是肾脏小血管损害和脑血管损害的共同病理基础^[11,12],因此有可能通过一个器官血管病变情况推测另外一个器官血管损伤信息^[11];另外,CKD 患者会出现一氧化氮代谢异常、炎症因子水平升高、血栓调节蛋白等促凝因子水平升高致血液高凝状态、内皮细胞功能紊乱等情况,这些均会导致脑血管病变、血脑屏障的破坏及体内代谢异常,而导致脑白质的损害^[2,13,14]。

同时我们对两组患者在各个脑区损害的部位也进行了分析,结果显示在老老年患者中,合并 CKD 的缺血性 LA 损害部位以深部白质为主(53%),较单纯的缺血性 LA(42%)更为明显,二者之间差异有统计学意义,其原因可能与缺血性 LA 本身就是缺血性脑小血管疾病,而供应深部白质的动脉均为终末细穿支动脉,合并 CKD 的 LA 较单纯缺血性 LA 具有更多对小血管造成损害的致病因素,这些致病因素导致脑深部白质细小动脉硬化、阻塞以及血脑屏障损害,而使神经纤维出现缺血缺氧性脱髓鞘病变,从而继发脑白质缺血性损伤^[15];另外 CKD 病因中糖尿病本身就是缺血性 LA 的危险因素,本研究中糖尿病导致的 CKD 占总例数的 36.7%,而更多非的 LA 危险因素所致 CKD 占总例数的 63.3%,这些病因对缺血性 LA 可能无影响,但可能通过其所致慢性肾功能不全,继发体内代谢异常,影响髓鞘的形成和修复,逐步形成 LA,而脑室周围损害多与髓磷脂脱失及疏松有关^[16]。

【参考文献】

- [1] de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, *et al.* Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70(1): 9-14.
- [2] Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, *et al.* Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study(NOMAS)[J]. *Stroke*, 2007, 38(12): 3121-3126.
- [3] 赵仁亮, 谭纪萍, 秦海强, 等. 2006 年 NINDS/CNS 关于血管性认知功能障碍统一标准的建议[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2(6): 513-521
- [4] Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1): 228-236.
- [5] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [6] Scheltens P, Barkhof F, Leys D, *et al.* A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging[J]. *J Neurol Sci*, 1993, 114(1): 7-12.
- [7] Wright CB, Moon Y, Paik MC, *et al.* Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariosis[J]. *Stroke*, 2009, 40(11): 3466-3471.
- [8] Burgmans S, van Boxtel MP, Gronenschild EH, *et al.* Multiple indicators of age-related differences in cerebral white matter and the modifying effects of hypertension[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2083-2093.
- [9] Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, *et al.* Kidney function is related to cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 55-61.
- [10] Martinez-vea A, Salvado E, Bardaji A, *et al.* Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(2): 241.
- [11] Seliger SL, Longstreth WT Jr. Lessons about brain vascular disease from another pulsating organ, the kidney[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 5.
- [12] Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, *et al.* White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1391-1398.
- [13] Markus HS, Hunt B, Palmer K, *et al.* Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1410-1414.
- [14] Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(4): 943-955.
- [15] 郭洪志. 脑白质疏松症[J]. *临床神经病学杂志*, 2002, 15(1): 3-4.
- [16] Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, *et al.* Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoariosis in men[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(9): 1369-1376.

(编辑: 任开环)