

· 论著 ·

脑白质疏松患者肾功能不全与血浆同型半胱氨酸的相关性研究

■ 徐畅¹, 徐俊², 张志宇¹, 孙奕¹, 黄丹青¹, 王变荣¹

基金项目

江苏省自然科学基金
(BK20151592)

作者单位

¹210024 南京
南京医科大学附属老年
医院神经内科

²首都医科大学附属北京
天坛医院神经内科

通信作者

王变荣
wangbianrong@126.
com

【摘要】

目的 探讨脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 合并肾功能不全与血浆Hcy水平的相关性。

方法 选取LA患者作为研究对象, 依据病史及肾功能检测指标将患者分为肾功能不全组 (观察组) 和肾功能正常组 (对照组)。记录患者Cr、BUN、UA、Hcy、HbA1c、TC、LDL-C等生化指标水平, 并以Fazekas评分量表完成LA严重程度评分。对比2组生化指标水平, 并对肾功能不全的可能影响因素进行多因素分析。对生化指标、肾功能及LA进行相关性分析。

结果 共入组186例患者, 其中对照组112例, 观察组74例。①与对照组相比, 观察组BUN水平 ($P=0.001$)、Cr水平 ($P=0.000$)、UA水平 ($P=0.000$)、Hcy水平 ($P=0.000$) 升高, 差异有统计学意义; 观察组Fazekas评分较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P=0.04$); ②相关分析显示, 血浆Hcy水平与Fazekas总评分 ($r=0.202$, $P=0.027$)、Cr水平 ($r=0.458$, $P<0.001$)、UA水平 ($r=0.229$, $P=0.010$)、BUN水平 ($r=0.178$, $P=0.046$) 正相关; ③多因素Logistic回归分析显示, Hcy (OR 4.165, 95% CI 1.138~15.249, $P=0.031$) 是LA患者肾功能不全的危险因素。

结论 Hcy是LA患者肾功能不全的危险因素, 肾功能不全可能通过影响血浆Hcy水平从而参与LA的发生发展。

【关键词】 脑白质疏松; 肾功能不全; 同型半胱氨酸

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.004

Relationship of Homocysteine with Renal Dysfunction in Patients with Leukoaraiosis

XU Chang¹, XU Jun², ZHANG Zhi-Yu¹, SUN Yi¹, HUANG Dan-Qing¹, WANG Bian-Rong¹. ¹Department of Neurology, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, China; ²Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding Author: WANG Bian-Rong, E-mail:wangbianrong@126.com

【Abstract】

Objective To examine the relationship of the level of plasma Hcy with renal dysfunction in patients with leukoaraiosis (LA).

Methods According to the renal function, the patients were divided into renal dysfunction group ($n=112$) and normal control group ($n=74$). Demographic information such as sex, age, and past history were collected. The blood Cr, BUN, UA, Hcy, HbA1c, TC, LDL-C were measured. The degree of LA was measured by Fazekas scale according to MRI imaging.

Results A total of 186 patients with LA were enrolled in this study. (1) The BUN ($P=0.001$), Cr ($P=0.000$), UA ($P=0.000$) and Hcy levels in renal dysfunction group were significantly higher than those in control group ($P=0.000$), and the Fazekas score was significantly higher than that of control group ($P=0.04$). (2) The correlation analysis showed that plasma Hcy level were positively correlated with the Fazekas score ($r=0.202$, $P=0.027$), the level of blood Cr ($r=0.458$, $P=0.000$), UA ($r=0.229$, $P=0.010$) and BUN ($r=0.178$, $P=0.046$). (3) Multivariate logistic regression analysis showed that plasma Hcy level (OR 4.165, 95% CI 1.138-15.249, $P=0.031$) was an independent risk factor of renal dysfunction in patients with LA.

Conclusions Plasma Hcy level may be an independent risk factor of renal dysfunction in patients with LA, and renal dysfunction may be involved in the development of LA by affecting blood Hcy level.

【Key Words】 Leukoaraiosis; Renal dysfunction; Homocysteine

脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是指脑室周围及皮质下脑白质的斑点状或斑片状改变, 在老年人群发病率高, 是脑小血管病常见类型之一, 因其增加老年人群卒中、认知功能障碍、情感障碍及死亡的风险而受到临床重视^[1-2]。近年研究认为HHcy是动脉粥样硬化和脑血管疾病的危险因素, 而肾功能与Hcy代谢密切相关。研究发现慢性肾功能不全患者发生脑血管病风险增高^[3-4]。目前关于LA的二级预防及治疗尚未形成完善策略, 慢性肾功能不全是否为LA危险因素尚未得到一致认可。

本研究以南京医科大学附属老年医院神经内科收治的186例LA患者为研究对象, 探讨LA合并肾功能不全与血浆Hcy水平的相关性, 以为LA合并肾功能不全患者预防及治疗提供参考。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象和分组 本研究为回顾性研究。收集2015年4月-2017年12月于南京医科大学附属老年医院神经内科就诊的LA患者为研究对象。

根据病历记录的生化检测及病史诊断患者是否存在肾功能不全, 根据Cr水平, 通过Cockcroft-Gault公式估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR): $eGFR = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} / [0.818 \times Cr (\mu\text{mol/L})]$, 女性按计算结果 $\times 0.85$, 以 $eGFR < 60 \text{ ml} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为合并肾功能不全; 头颅MRI诊断LA。LA合并肾功能不全者为观察组; 肾功能正常的单纯LA患者为对照组。

所有入组患者均排除急性脑血管病、非血管因素 (感染、免疫、中毒、多发性硬化等) 导致的脑白质病变者, 药物性肾功能损伤、不能完成头颅MRI检查者, 正在服用维生素B₁₂、叶酸等影响Hcy代谢者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 记录患者一般临床资料, 包

括性别、年龄、体重; 既往病史和个人史包括高血压病史、糖尿病史、高脂血症史及吸烟史; 收集患者血液检查指标, 包括Cr、BUN、UA、HbA1c、TC、LDL-C及Hcy。

1.2.2 LA检测及评分 所有患者均完成3.0T头颅MRI检查, 并进行Fazekas量表评分。脑白质高信号包括脑室旁高信号 (periventricular hyperintensities, PVH) 及深部白质高信号 (deep white matter hyperintensities, DWMH), 按Fazekas分级对T₂-液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 的图像进行分级。PVH: 0级, 无病变; 1级, 帽状或者铅笔样薄层病变; 2级, 病变呈光滑的晕圈; 3级, 不规则的脑室旁高信号, 延伸到深部白质。DWMH: 0级, 无病变; 1级, 点状病变; 2级, 病变开始融合; 3级, 病变大面积融合。

1.2.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计软件。计量资料符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 计数资料以构成比 (%) 表示。先对各变量做单因素分析, 正态分布的计量资料采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。对Cr和Hcy水平进行Pearson相关分析; 本研究以LA合并肾功能不全为因变量, 以年龄、TG、LDL-C、HbA1c、Hcy、高血压病史、糖尿病史、吸烟史为自变量, 进行多因素Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共入组186例LA患者, 其中合并肾功能不全者74例为观察组, 肾功能正常者112例为对照组。2组患者年龄、性别无明显差异, 高血压病、糖尿病、高脂血症比例差异无统计学意义, 观察组吸烟比例较对照组升高, 观察组Cr、BUN、UA及Hcy水平明显较对照组升高, 差异有统计学意义 (表1)。

2.2 2组脑白质疏松评分比较 观察组Fazekas总评分及深部Fazekas评分较对照组高, 差异

有统计学意义, 2组间脑室旁Fazekas评分差异无统计学意义(表2)。

2.3 生化指标、肾功能及LA之间的相关性

Pearson相关分析显示, Hcy水平与Fazekas总评分呈正相关($r=0.202, P=0.027$), 其中Hcy水平与深部LA评分呈正相关($r=0.215, P=0.018$), 与脑室旁LA评分呈正相关性($r=0.204, P=0.026$)。Hcy与Cr水平呈正相关($r=0.458, P=0.000$), 与UA水平呈正相关($r=0.229, P=0.010$), 与BUN水平呈正相关($r=0.178, P=0.046$)。Fazekas评分与Cr、BUN及UA水平均无相关性。本研究中, Fazekas评分与HbA1c、TC、LDL-C亦无相关性。

2.4 LA患者合并肾功能不全危险因素分析

通过多因素Logistic回归分析筛查LA患者合并肾功能不全的危险因素, 结果显示, Hcy($OR\ 4.165, 95\%CI\ 1.138\sim 15.249, P=0.031$)是LA合并肾功能不全的独立危险因素(表3)。

3 讨论

LA是老年人常见病, 并且随着年龄增加发病率也呈增高趋势, 年龄每增加10岁, LA的发病率上升2~3倍^[5]。LA可导致老年患者认知功能障碍、情感障碍、步态异常和共济失调等临床症状, 并与缺血性卒中的发生、复发及预后有紧密关系, 对老年人生活质量造成了严重影响, 甚至增加了老年人群的死亡率^[6-7]。目前关于LA的发病原因仍不甚清楚, LA的发生、发展可能与小血管病变和血流动力学障碍有关^[8]。近年研究表明肾功能不全可能是脑血管病的危险因素, 一项研究分析表明肾功能不全是卒中的独立危险因素^[4]; 慢性肾功能不全可能也参与脑白质病变的发生发展, 通过头颅MRI检测显示肾功能不全患者脑白质高信号发生较正常人更多且更严重^[9]。Hcy为体内一种含硫的氨基酸, 是蛋氨酸代谢分解过程中产生的中间产物, 其与卒中的关系十分密切, 是卒中的独立危险因素。Hcy作为新型动脉粥样硬化危险因素, 近

表1 患者的基本资料及生化指标

	对照组	观察组	P值
n	112	74	
年龄(岁)	74.78±8.91	76.03±8.64	0.488
女性, n (%)	46 (41.1%)	27 (36.5%)	0.531
高血压史, n (%)	67 (59.8%)	37 (50.0%)	0.187
糖尿病史, n (%)	33 (29.5%)	25 (33.8%)	0.534
高脂血症史, n (%)	39 (34.8%)	26 (35.1%)	0.965
吸烟史, n (%)	13 (11.6%)	21 (28.4%)	0.004
HbA1c, n (%)	6.30±1.22	6.17±0.97	0.561
TC (mmol/L)	4.48±1.09	4.35±1.04	0.550
LDL-C (mmol/L)	2.66±0.87	2.60±0.84	0.726
Cr (μmol/L)	66.51±1.86	101.28±31.21	0.000
BUN (mmol/L)	5.51±1.77	6.81±1.99	0.001
UA (μmol/L)	293.32±80.50	385.41±96.12	0.000
Hcy (μmol/L)	9.38±3.44	13.30±7.30	0.000

表2 两组患者脑白质疏松评分(Fazekas)

	对照组	观察组	P值
n	112	74	
总评分	3.05±1.41	3.62±1.23	0.040
脑室旁评分	1.74±0.83	1.88±0.73	0.397
深部评分	1.30±0.84	1.71±0.87	0.021

表3 多因素Logistic回归分析

因素	回归系数	P值	OR	95%CI
年龄	0.133	0.716	1.194	(0.460, 3.095)
TC	0.037	0.848	0.842	(0.145, 4.906)
LDL-C	1.261	0.261	0.560	(0.203, 1.541)
HbA1c	1.372	0.242	0.523	(0.177, 1.548)
Hcy	4.643	0.031	4.165	(1.138, 15.249)
高血压病	1.068	0.302	0.590	(0.216, 1.606)
糖尿病	2.007	0.157	2.183	(0.741, 6.426)
吸烟	1.198	0.274	1.902	(0.601, 6.016)

年研究发现其与LA发生密切相关, 而肾功能不全与Hcy的相关研究也显示两者之间存在相互影响作用^[10]。

本研究发现LA合并肾功能不全组的血浆Hcy水平明显较对照组升高, 差异具有明显统计学意义。肾功能不全患者Hcy升高的机制尚未明确, 肾脏是Hcy代谢的重要器官, Hcy的代谢和清除绝大部分在肾脏完成, 因此, 肾功能

和Hcy水平密切相关,肾脏的结构及功能异常导致Hcy清除减少,可能是Hcy升高的原因之一。Hcy升高后可进一步导致肾脏功能损伤,Hcy水平升高后可通过使腺苷水平下降、内质网应激、局部氧化应激、蛋白Hcy化和低甲基化等机制导致肾功能进一步恶化,进而造成Hcy水平升高和肾功能不全之间的恶性循环^[11-16]。本研究发现肾功能不全患者血浆Hcy水平明显升高,这与之前研究结果一致。Meg J Jardine等^[17]研究发现,36%~89%的慢性肾功能不全患者存在Hcy水平升高,而在终末期肾脏病患者中Hcy升高比例高达85%~100%,表明肾功能不全患者中Hcy水平升高非常普遍。

另外,本研究发现观察组Fazekas评分高于对照组,表明肾功能不全患者发生LA程度较对照组严重,提示肾功能不全可能是LA的危险因素,这与前人的多项研究结果吻合。Sue Hall等^[18]的一项横断面研究发现,肾功能异常与脑白质病变的体积呈一致的相关性,提示肾功能不全与LA具有一定相关性;陆冰等^[19]发现,肾功能损害对脑白质的损害并不完全依赖于其危险因素,较传统脑小血管危险因素能更为准确、敏感反映LA的严重程度,能独立预测LA严重程度的增加;同样,影像学方面相关的研究也证实了中重度慢性肾功能不全与头颅MRI上所见脑白质高信号之间存在相关性^[20-21]。肾功能不全合并脑白质病变程度更严重的机制尚不清楚,推测可能与肾脏和大脑这两个器官的供血系统均有特殊的微脉管系统而均易受侵害有关^[22]。

最后本研究通过多因素分析结果显示,血浆Hcy水平升高可能是LA合并肾功能不全的危险因素。既往有研究证实Hcy与LA发病相关,这支持了本研究结论。Chao Feng团队^[23]研究了324例患者中大血管病变与小血管病变两个人群与Hcy水平危险因素的关系,发现Hcy水平与脑大动脉粥样硬化斑块的关系不如与LA等脑小血管病的关系密切,提示Hcy可能参与

脑小血管病的发生发展;而国内也有研究表明Hcy是LA的独立危险因素^[24]。Hcy参与LA发病机制可能是高水平的Hcy通过自身氧化产生氧自由基、刺激内皮细胞产生多种生长因子及细胞因子、促使低密度脂蛋白过氧化,形成氧化修饰低密度脂蛋白,从而损伤血管内皮细胞,引起内皮功能失调,并间接抑制血管新生;血管内皮细胞功能丧失后,导致一氧化氮分泌减少,引起慢性脑灌注减低;此外,脑血管的自我调节能力减弱,血脑屏障被破坏,继而导致LA^[25]。

既往研究表明高血压病、糖尿病、高脂血症等与LA发生密切相关,但本研究结果显示LA与高血压、糖尿病、高脂血症无明显相关性,可能与本研究中高血压、糖尿病及高脂血症均为药物控制后的指标有关。本研究还存在其他不足之处,如研究样本量偏小,未将胱抑素C及肾小球滤过率等列为肾功能评价指标等。

参考文献

- [1] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44 (1) : 21-23.
- [2] HENNINGER N, KHAN M A, ZHANG J, et al. Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusions[J]. Stroke, 2014, 45 (3) : 689-695.
- [3] LIU D, DING H, LIU S, et al. Estimated glomerular filtration rate decline in 567 patients with acute stroke[J]. Scand J Urol Nephrol, 2012, 46 (2) : 142-147.
- [4] TOYODA K, NINOMIYA T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease[J]. Lancet Neuro, 2014, 13 (8) : 823-833.
- [5] TURK M, ZUPAN M, ZALETEL M, et al. Carotid arterial hemodynamic in ischemic leukoaraiosis suggests hypoperfusion mechanism[J]. Eur Neurol, 2015, 73 (56) : 310-315.
- [6] THE LADIS STUDY GROUP, POGGESI A, PANTONI L, et al. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease?[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32 (6) : 577-588.
- [7] DEBETTE S, MARKUS H S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and

- meta-analysis[J/OL]. *BMJ*. 2010, 341: e3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3666>.
- [8] VERHAAREN F J, VERNOIJ M W, DE BOER R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population[J]. *Hypertension*, 2013, 61 (6) : 1354-1359.
- [9] FAZEKAS F, KLEINERT R, OFFENBACHER H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities[J]. *Neurology*, 1993, 43 (9) : 1683-1689.
- [10] CENSORI B, PARTZIGUIAN T. Plasma homocysteine and severe white matter disease[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28 (5) : 259-263.
- [11] CHEN Y F, LI P L, ZOU A P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function[J]. *Circulation*, 2002, 106 (10) : 1275-1281.
- [12] ROYBAL C N, YANG S, SUN C W, et al. Homocysteine increases the expression of vascular endothelial growth factor by a mechanism involving endoplasmic reticulum stress and transcription factor ATF4[J]. *Biol Chem*, 2004, 279 (15) : 14844-14852.
- [13] NEMOTO S, TAKEDA K, YU Z X, et al. Role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20 (19) : 7311-7318.
- [14] MAJORS A K, SENGUPTA S, WILLARD B, et al. Homocysteine binds to [human plasma fibronectin and inhibits its interaction with fibrin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (8) : 1354-1359.
- [15] KIRKLAND G, KHONG T, KATERELOS M, et al. Heparinbinding epidermal growth factor-like growth factor is expressed in the adhesive lesions of experimental focal glomerular sclerosis[J]. *Kidney Int*, 1999, 55 (6) : 2310-2321.
- [16] PERNA A F, INGROSSO D, SATTA E, et al. Homocysteine metabolism in renal failure[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004, 7 (1) : 53-57.
- [17] JARDINE M J, KANG A, ZOUNGAS S, et al. The effect of folic acid based homocysteine low on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *BMJ*, 2012, 344: e3533. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3533>.
- [18] HALL S, GODDARD C, OPIO D, et al. Feasibility, acceptability and potential effectiveness of Dignity Therapy for older people in care homes: a phase II randomized controlled trial of a brief palliative care psychotherapy[J]. *Palliat Med*, 2011, 26 (5) : 703-712.
- [19] 陆冰, 刘洲, 王俊贤, 等. 不同分级脑白质疏松症患者血清胱抑素C水平的临床意义[J]. *浙江医学*, 2018, 40 (10) : 1091-1093, 1098.
- [20] KHATRI M, WRIGHT C B, NICKOLAS T L, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Stroke*, 2007, 38 (12) : 3121-3126.
- [21] CHENG J X, ZHANG H Y, PENG Z K, et al. Divergent topological networks in Alzheimer's disease: a diffusion kurtosis imaging analysis[J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 10. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0115-y>.
- [22] TOYODA K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease[J]. *Stroke*, 2015, 17 (1) : 31-37.
- [23] FENG C, BAI X, XU Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (4) : 408-412.
- [24] 刘翠梅. 脑白质疏松症危险因素的相关分析研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [25] SPLAVER A, LAMAS G A, HENNEKENS C H. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials[J]. *Am Heart J*, 2004, 148 (1) : 34-40.

(收稿日期: 2018-08-26)



【点睛】 本文对LA、肾功能不全与Hcy之间的关系进行了多因素分析和相关性分析,发现血浆Hcy升高是LA合并肾功能不全的危险因素。