

◆ 综述

Progresses of mechanisms of brain injuries of end-stage renal disease based on MRI

MA Chi, QIN Shanshan, WANG Jiachen, LI Zhiming, ZHOU Xiaoming, REN Yande*
(Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

[Abstract] End-stage renal disease (ESRD) can lead to various serious neurological complications, acute cerebrovascular disease and cognitive impairment are the most common ones. In recent years, a variety of new MRI techniques have been applied to elucidate the underlying neuropathological mechanisms of brain injuries in ESRD, and some progresses has been made, which is of great significance for early diagnosis and treatment of this disease. The progresses of mechanisms of brain injuries of ESRD based on MRI were reviewed in this article.

[Keywords] nephrosis; brain injuries; hemodialysis; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201902118

基于 MRI 分析终末期肾病脑损伤机制研究进展

马 驰, 秦珊珊, 王家臣, 李志明, 周晓明, 任廷德*

(青岛大学附属医院放射科, 山东 青岛 266555)

[摘 要] 终末期肾病(ESRD)可导致神经系统多种严重并发症,以急性脑血管病和认知功能损伤最为常见。近年来,多种 MRI 新技术已用于阐明 ESRD 脑损伤的潜在神经病理学机制,并取得一定进展,对早期诊断及治疗疾病具有重要意义。本文就 MRI 分析 ESRD 脑损伤发生机制的研究进展进行综述。

[关键词] 肾病;脑损伤;血液透析;磁共振成像

[中图分类号] R742;R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)12-1893-04

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是指肾小球滤过率小于 $15 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$,或慢性肾脏疾病发展到第五期需要持续性肾功能替代治疗的肾病,由于长期血液透析所致水电解质平衡失调,药物毒性及尿毒症毒素积累,患者通常发生多种神经系统并发症,以急性脑血管病和认知功能损伤最为常见,后者又以抽象思维和执行功能受损最明显^[1]。ESRD 脑损伤的机制目前尚未完全阐明,可能与传统(高血压、高胆固醇血症、糖尿病等)及非传统(氧化应激水平升高、慢性炎症、血管内皮功能障碍、血管钙化、贫血、尿毒素等)心血管危险因素以及其他相关危险因素(贫血、透析治疗等)有关^[2]。此外,肾-脑轴机制也可能参与了

ESRD 脑损伤过程^[3]。了解 ESRD 的病理生理机制可为有效管理和治疗神经并发症提供更好的帮助。近年来,已有多种 MRI 新技术用于探明 ESRD 脑损伤的潜在神经病理学机制,并取得了一定进展,对早期诊断及治疗疾病具有重要意义。本文就基于 MRI 分析 ESRD 脑损伤发生机制的研究进展进行综述。

1 MRI 观察 ESRD 患者脑微结构

1.1 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI 主要用于观察脑白质微结构的改变^[4],其主要参数包括平均弥散率((mean diffusivity, MD)、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)及径向扩散系数(radial

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0285)。

[第一作者] 马驰(1995—),女(回族),湖北荆州人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统影像。E-mail:15621565673@163.com

[通信作者] 任廷德,青岛大学附属医院放射科,266555。E-mail:8198458@163.com

[收稿日期] 2019-02-25 **[修回日期]** 2019-09-29

diffusivity, RD)。MD 值代表水分子的扩散能力,FA 值反映白质纤维束的完整性,AD 值、MD 值分别反映轴突、髓鞘损伤情况。近年来,多项采用基于纤维束的空间统计分析方法(tract-based spatial statistics, TBSS)的研究^[5-7]发现 ESRD 患者多个脑白质区 FA 值降低,RD、MD、AD 值均增高。Kong 等^[5]认为弥漫性间质性脑水肿和脑白质完整性破坏与 ESRD 患者认知功能障碍相关。Zhang 等^[6]也发现脑水肿和白质脱髓鞘所引起的辐射和联合纤维束损伤可能是 ESRD 患者认知障碍、尤其是执行功能障碍的原因。Yin 等^[7]进一步发现 ESRD 患者脑白质损伤可能由脱髓鞘和轴突损伤共同导致,且丘脑前辐射和放射冠完整性破坏与记忆、执行能力下降相关。Mu 等^[8]发现扣带回前部微结构改变可能介导贫血对认知控制能力的损伤。关于血液透析时间与 FA 值是否相关,目前不同研究^[5-7,9-10]结果存在差异,ESRD 脑白质损伤可能为透析和自身代谢产物积累共同作用所致,尚需大样本长期随访,以观察透析对 ESRD 患者脑白质微结构的影响。目前关于肾移植对 ESRD 患者脑白质微结构影响的研究较少。Gupta 等^[11]报道 ESRD 患者记忆、执行功能及其相关脑区白质完整性在肾移植后得到改善。

1.2 基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM) VBM 可定量分析脑灰质密度或体积变化,评价局部脑区形态学差异。脑灰质萎缩是 ESRD 患者脑组织主要形态学变化^[12-16]。敬丽等^[16]报道,接受维持性血透的 ESRD 患者部分脑灰质萎缩,与认知功能、睡眠质量、焦虑或抑郁有关。Zhang 等^[14]发现伴认知功能障碍 ESRD 患者灰质脑体积进一步减少,而白质则仅见胼胝体体积减少。Prohovnik 等^[15]提出 ESRD 患者脑萎缩最显著区域是双侧尾状核,通过血液透析时间可预测全脑灰质体积,而对于尾状核病变与透析患者认知功能缺陷之间的联系尚需进一步研究。此外,Chai 等^[13]发现脑铁沉积增加和透析时间延长是 ESRD 患者脑萎缩的危险因素。不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)是 ESRD 的常见神经并发症,Mu 等^[12]发现 ESRD 并发 RLS 患者脑灰质体积明显缩小,但与 RLS 评分并无关联。

在纵向研究方面,Tsuraya 等^[17]报道腹膜透析患者标准化脑灰质体积(脑灰质体积在颅内总体积中所占百分比)下降速度快于非透析依赖型慢性肾病患者,推测尿毒症各种毒素、氧化应激、低氧合水平、血液动力学因素或 PD 治疗本身可能是导致脑灰质萎缩的主

要原因。

2 MRI 观察 ESRD 患者脑代谢

磁共振波谱成像(MR spectroscopy, MRS)是研究活体内某一特定组织区域化学成分的无创技术,常检测 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱复合物(choline, Cho)、肌醇(myo-inositol, MI)等脑代谢物。NAA 可反映神经元功能及神经元细胞完整性,其值降低提示患者存在神经元损伤或破坏;Cr 主要反映能量代谢,正常情况下其水平基本保持稳定。Ma 等^[18]发现 ESRD 患者丘脑 NAA/Cr 降低,且与继发性甲状旁腺功能亢进所致脑损伤密切相关,可引起睡眠障碍。然而 Chiu 等^[19]发现 ESRD 患者与健康对照 NAA/Cr 无显著差异,认为年龄可能是影响测量结果的因素。另有研究^[20]表明,在无痴呆、认知障碍或铝中毒的 ESRD 患者中,NAA/Cr 可能不会降低。Cho 是细胞膜的主要组成成分,Cho 升高可能与细胞增殖及细胞膜破裂有关;MI 是大脑中的主要渗透物质,MI 升高可能与胶质细胞增殖有关。Chiu 等^[19]发现 ESRD 血液透析患者多个脑区 Cho/Cr、MI/Cr 升高。而 Sasaki 等^[20]发现 Cho 对 ESRD 患者血清渗透压改变有一定补偿作用,而血液透析可以纠正 Cho 升高这种异常脑代谢变化。

3 MRI 观察 ESRD 患者脑功能

基于血氧水平依赖的磁共振功能成像(blood oxygen level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)利用神经细胞活动时引起的局部脑血流量中的血氧动力学改变进行成像,可无创观察活体脑功能。既往研究^[21-23]发现 ESRD 患者脑默认网络(default mode network, DMN)功能连接破坏及自发性脑活动降低。目前研究^[24-26]主要针对 ESRD 大脑异常区域/回路内部之间的关系。Li 等^[24]研究表明 ESRD 患者抑郁情绪与认知障碍之间存在异常交互作用,可能通过基于杏仁核的情绪调节回路和基于前扣带回的认知控制网络来相互影响。Chen 等^[25]发现伴有抑郁情绪的血液透析患者存在杏仁核-前额叶-后扣带回-边缘回路功能连接异常,同样支持抑郁和认知障碍之间相互影响的观点。Mu 等^[26]发现 ESRD 患者涉及情感处理的杏仁核与涉及认知控制的额下回网络模块之间的相互作用受到破坏。

纵向研究中,Li 等^[27]研究表明透析治疗可改善 ESRD 患者的记忆能力,而背外侧前额叶皮层自发性脑活动增强与记忆能力改善相关。Chen 等^[28]发现肾移植后 6 个月 ESRD 患者背侧注意网络、中央执行网

络、听觉网络和视觉网络恢复到正常水平,而 DMN 和感觉运动网络仍未完全恢复。

4 MRI 观察 ESRD 患者脑灌注

动脉自旋标记技术(arterial spin-labeled, ASL)利用动脉血作为内源性示踪剂来量化每单位组织质量的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)。多项研究^[15,29-30]证实 ESRD 患者脑灌注增加,且透析治疗可降低患者 CBF,过度灌注可能使血管损伤及毒素浓度增加,进而导致神经并发症。Prohovnik 等^[15]发现 ESRD 患者在血液透析间隔期 CBF 降低,透析开始时 CBF 为正常水平的 60%,透析结束时恢复至正常水平。Jiang 等^[30]研究发现透析治疗可降低 ESRD 患者的 CBF 并改善其认知功能,两种透析方式(腹膜透析和血液透析)对脑灌注和认知功能的影响无明显差异,但贫血程度可影响患者认知功能。Cheng 等^[29]也发现腹膜透析治疗后 ESRD 患者 CBF 降低且认知功能改善,认为校正红细胞压积水平可改善认知功能,尤其是学习功能,与 Jiang 等^[30]研究结果一致,提示贫血程度可作为 ESRD 患者认知功能损伤的预测指标,临床可通过纠正贫血来改善认知功能。

5 MRI 观察 ESRD 患者脑微出血(cerebral microbleeds, CBMS)

磁敏感定量成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)是基于 MRI 的脑铁定量技术,从相位信息中演算得到组织的磁敏感分布,使高精度检测 CBMS 成为可能。Li 等^[31]认为 CBMS 与认知功能障碍之间联系密切,CBMS 可能引起炎症,产生活性氧,导致脑结构损伤,加重认知障碍。Chai 等^[32]发现接受血液透析的 ESRD 患者随时间推移脑灰质铁沉积逐渐增加,并与认知障碍相关。过量的铁会产生自由基和氧化应激,导致脂质过氧化和神经毒性,削弱神经元功能并破坏连接,因此测定脑铁沉积可作为监测脑损伤发生、发展的生物标志物。QSM 还可用于检测 ESRD 患者脑静脉氧饱和度(SvO₂),后者是评价组织活力和脑功能的重要指标。Chai 等^[33]发现血液透析患者脑 SvO₂降低,是认知障碍的危险因素。肾性贫血、代谢性酸中毒、甲状旁腺激素升高可能是导致 SvO₂下降的原因。

6 联合应用多模态 MRI 技术

联合应用 MRI 新技术为研究 ESRD 脑损伤打开了新的视角。Qiu 等^[34]联合应用 VBM 及 fMRI 技术发现 ESRD 患者多个脑区灰质体积减少,且这些区域静息态功能连接存在显著改变。Li 等^[24]发现 ESRD

患者杏仁核灰质体积减少,且其网络连通性破坏,提示脑结构及功能改变之间存在相互影响。Zhang 等^[35]联合应用 DTI 及 fMRI 技术,发现肾移植后 1 个月 ESRD 患者 DMN 功能连接性的恢复先于结构连接性。目前联合应用其他技术(如脑代谢,灌注等)的研究相对尚少。

7 小结与展望

多种 MRI 新技术的应用部分揭示了 ESRD 脑损伤的机制,即脑萎缩、脑白质完整性破坏和脑功能连接障碍是 ESRD 患者脑损伤的主要形式。从结构到功能到联合应用多种 MRI 技术逐步深入是研究 ESRD 脑损伤机制的必要过程,也是今后的发展方向。目前研究仍存在一些不足:①样本量偏小;②大多数纵向研究时间较短,有必要进行长期随访,以更好地阐明 ESRD 患者脑结构和功能改变的潜在机制;③传统的组间比较分析无法在个体水平上进行诊断和预测,采用机器学习技术可以对医学影像数据进行分析,发现其规律并找出与脑疾病高度相关的脑区特征,建立模型,从而支持个体水平的预测和诊断。

[参考文献]

- [1] 陈佩娜,吴小燕,吴宝林,等.终末期肾病认知功能障碍的特点及其影响因素分析.武汉大学学报(医学版),2019,40(2):265-269.
- [2] Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10):1606-1614.
- [3] Miranda AS, Cordeiro TM, Dos SLST, et al. Kidney-brain axis inflammatory cross-talk: From bench to bedside. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(11):1093-1105.
- [4] Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, et al. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2):129-140.
- [5] Kong X, Wen J, Qi R, et al. Diffuse interstitial brain edema in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: A tract-based spatial statistics study. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(28):e313.
- [6] Zhang R, Liu K, Yang L, et al. Reduced white matter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study. *Eur Radiol*, 2015, 25(3):661-668.
- [7] Yin Y, Li M, Li C, et al. Reduced white matter integrity with cognitive impairments in end stage renal disease. *Front Psychiatry*, 2018, 9:143.
- [8] Mu J, Chen T, Li P, et al. Altered white matter microstructure mediates the relationship between hemoglobin levels and cognitive control deficits in end-stage renal disease patients. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(12):4766-4775.

- [9] Hsieh T, Chang J, Chuang H, et al. End-stage renal disease: In vivo diffusion-tensor imaging of silent white matter damage. *Radiology*, 2009, 252(2):518-525.
- [10] Chou MC, Hsieh TJ, Lin YL, et al. Widespread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: A voxelwise diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(10):1945-1951.
- [11] Gupta A, Lepping RJ, Yu AS, et al. Cognitive function and white matter changes associated with renal transplantation. *Am J Nephrol*, 2016, 43(1):50-57.
- [12] Mu J, Liu X, Ma S, et al. The variation of motor-related brain structure and its relation to abnormal motor behaviors in end-stage renal disease patients with restless legs syndrome. *Brain Imaging Behav*, 2018 Sep 26. DOI:0.1007/s11682-018-9968-z. [Epub ahead of print].
- [13] Chai C, Zhang M, Long M, et al. Increased brain iron deposition is a risk factor for brain atrophy in patients with haemodialysis: A combined study of quantitative susceptibility mapping and whole brain volume analysis. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(4):1009-1016.
- [14] Zhang LJ, Wen J, Ni L, et al. Predominant gray matter volume loss in patients with end-stage renal disease: A voxel-based morphometry study. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4):647-654.
- [15] Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(11):1861-1869.
- [16] 敬丽, 谢青, 王鑫, 等. 维持性血液透析患者脑体积变化及其与睡眠质量、焦虑及抑郁的相关性. *中国医学影像技术*, 2018, 34(6):817-821.
- [17] Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5: A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(2):312-321.
- [18] Ma X, Zhang Y, Ma S, et al. Association between abnormal thalamic metabolites and sleep disturbance in patients with end-stage renal disease. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5):1641-1648.
- [19] Chiu M, Li C, Chang J, et al. Cerebral metabolic changes in neurologically presymptomatic patients undergoing haemodialysis: In vivo proton MR spectroscopic findings. *Eur Radiol*, 2010, 20(6):1502-1507.
- [20] Sasaki O, Hattori N, Nakahama H, et al. Positive correlations between cerebral choline and renal dysfunction in chronic renal failure. *Neuroradiology*, 2006, 48(5):300-306.
- [21] Ma X, Tian J, Wu Z, et al. Spatial disassociation of disrupted functional connectivity for the default mode network in patients with end-stage renal disease. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161392.
- [22] Luo S, Qi RF, Wen JQ, et al. Abnormal intrinsic brain activity patterns in patients with end-stage renal disease undergoing peritoneal dialysis: A resting-state functional MR imaging study. *Radiology*, 2016, 278(1):181-189.
- [23] 李朋, 马雪英, 丁墩, 等. 静息态 fMRI 观察终末期肾病患者大脑自发神经活动异常与认知障碍的相关性. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11):1645-1649.
- [24] Li A, Mu J, Huang M, et al. Altered amygdala-related structural covariance and resting-state functional connectivity in end-stage renal disease patients. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5):1471-1481.
- [25] Chen HJ, Wang YF, Qi R, et al. Altered amygdala resting-state functional connectivity in maintenance hemodialysis end-stage renal disease patients with depressive mood. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):2223-2233.
- [26] Mu J, Chen T, Liu Q, et al. Abnormal interaction between cognitive control network and affective network in patients with end-stage renal disease. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(4):1099-1111.
- [27] Li P, Ding D, Ma XY, et al. Altered intrinsic brain activity and memory performance improvement in patients with end-stage renal disease during a single dialysis session. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(6):1640-1649.
- [28] Chen HJ, Wen J, Qi R, et al. Re-establishing brain networks in patients with ESRD after successful kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1):109-117.
- [29] Cheng BC, Chen PC, Chen PC, et al. Decreased cerebral blood flow and improved cognitive function in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis: An arterial spin-labelling study. *Eur Radiol*, 2019, 29(3):1415-1424.
- [30] Jiang XL, Wen JQ, Zhang LJ, et al. Cerebral blood flow changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: an arterial-spin labeling MR imaging. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4):929-936.
- [31] Li L, Fisher M, Lau WL, et al. Cerebral microbleeds and cognitive decline in a hemodialysis patient: Case report and review of literature. *Hemodial Int*, 2015, 19(3):E1-E7.
- [32] Chai C, Wang H, Liu S, et al. Increased iron deposition of deep cerebral gray matter structures in hemodialysis patients: A longitudinal study using quantitative susceptibility mapping. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3):786-799.
- [33] Chai C, Wang H, Chu Z, et al. Reduced regional cerebral venous oxygen saturation is a risk factor for the cognitive impairment in hemodialysis patients: A quantitative susceptibility mapping study. *Brain Imaging Behav*, 2018 Dec 4. DOI: 10.1007/s11682-018-9999-5. [Epub ahead of print].
- [34] Qiu Y, Lv X, Su H, et al. Structural and functional brain alterations in end stage renal disease patients on routine hemodialysis: A voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98346.
- [35] Zhang LJ, Wen J, Liang X, et al. Brain default mode network changes after renal transplantation: A diffusion-tensor imaging and resting-state functional MR imaging study. *Radiology*, 2016, 278(2):485-495.