

◆ 中枢神经影像学

Brain volume changes in patients with maintaining hemodialysis and the correlation with sleep quality, anxiety and depression

JING Li¹, XIE Qing¹, WANG Xin², GAO Bihu², CHEN Chen², WU Jianlin^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of cerebral volume in end stage renal disease (ESRD) patients with maintaining hemodialysis using voxel-based morphometry (VBM), and to observe the correlation of these changes with sleep quality, anxiety and depression. **Methods** Twenty ESRD patients received maintaining hemodialysis (patient group) and twenty-one normal volunteers (normal control group) underwent MRI and neuropsychological scale evaluations, including the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Pittsburgh Sleep Quality Index Scale (PSQI), Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS). The changes of cerebral volume between the two groups were compared, and the correlation between the changed area of cerebral volume in patient group and the score of neuropsychological scale was analyzed. **Results** Compared with normal control group, significantly decreased volume in the gray matter of the left middle temporal gyrus, right middle frontal gyrus and left medial frontal gyrus were observed in patient group (all $P < 0.001$, AlphaSim multiple corrections). The differences of MoCA, PSQI, SAS and SDS between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). In patient group, the decreased gray matter volume of the left middle temporal gyrus negatively correlated with PSQI, SDS and SAS ($r = -0.588, -0.456, -0.489$; $P = 0.006, 0.043, 0.029$), of the right middle frontal gyrus negatively correlated with SDS and SAS ($r = -0.495, -0.466$; $P = 0.026, 0.038$), of the left medial frontal gyrus positively correlated with MoCA ($r = 0.462, P = 0.040$), and negatively correlated with PSQI ($r = -0.588, P = 0.006$). **Conclusion** Multiple grey matter atrophy and complicated neurocognitive dysfunction were noticed in ESRD patients with maintaining hemodialysis, and the associated poorer sleep quality, anxiety or depression severity might closely related to the decreased volume of corresponding brain gray matter.

[Key words] Hemodialysis; Brain; Sleep; Depression; Anxiety; Renal dialysis; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201710077

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

敬 丽¹, 谢 青¹, 王 鑫², 高弼虎², 陈 辰², 伍建林^{1*}

(1. 大连大学附属中山医院放射科, 2. 肾内科, 辽宁 大连 116001)

[摘要] **目的** 采用基于体素的形态学测量(VBM)法观察终末期肾病(ESRD)维持性血液透析患者脑体积变化及其与睡眠质量、抑郁及焦虑的相关性。**方法** 对 20 例 ESRD 维持性血液透析患者(病例组)和 21 名健康志愿者(正常对照组)行 MR 扫描及神经心理学量表测评,包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、焦虑自评量表(SAS)与抑郁自评量表(SDS)。比较 2 组间脑体积变化,分析病例组脑体积变化区域与神经心理学测量评分的相

[基金项目] 国家自然科学基金(81371526)。

[第一作者] 敬丽(1992—),女,陕西礼泉人,在读硕士,医师。研究方向:神经放射学。E-mail: jlsunshine8@163.com

[通信作者] 伍建林,大连大学附属中山医院放射科,116001。E-mail: cjr_wujianlin@vip.163.com

[收稿日期] 2017-10-07 **[修回日期]** 2018-03-23

关性。**结果** 与正常对照组相比,病例组左侧额中回、右侧额中回及左内侧额上回的脑灰质体积减小(P 均 <0.001 , AlphaSim 多重校正后);2 组间 MoCA、PSQI、SAS 及 SDS 评分差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。病例组左侧额中回体积减小分别与 PSQI、SDS 及 SAS 评分呈负相关($r=-0.588$ 、 -0.456 、 -0.489 , $P=0.006$ 、 0.043 、 0.029);右侧额中回体积减小分别与 SDS 及 SAS 评分呈负相关($r=-0.495$ 、 -0.466 , $P=0.026$ 、 0.038);左内侧额上回体积减小分别与 MoCA 评分呈正相关($r=0.462$, $P=0.040$),与 PSQI 评分呈负相关($r=-0.588$, $P=0.006$)。**结论** ESRD 维持性血液透析患者部分脑灰质体积萎缩,并有认知功能下降;伴睡眠质量差、焦虑或抑郁者可能与相应脑灰质体积减少有关。

【关键词】 血液透析;脑;睡眠;抑郁;焦虑;肾透析;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2018)06-0817-05

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)指肾功能衰竭且永久性降低至正常肾功能的 10%,并伴有多器官功能障碍^[1]的严重临床病症,临床上须通过终身维持性血液透析去除患者体内多余尿素和其他有毒代谢物。有研究^[1-2]指出,维持性血液透析可引起脑萎缩、认知功能障碍及脑梗死等多种神经系统并发症,严重影响患者生活质量,故及早发现和评估患者脑结构改变并进行干预治疗具有重要临床意义。基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)法可定量分析脑结构细微变化,发现隐匿性脑损伤。既往关于 ESRD 维持性血液透析患者脑体积变化与临床生化指标间相关性的研究^[3-4]多见,但鲜见定量检测此类患者脑体积及其与睡眠质量、抑郁及焦虑程度相关性者。本研究采用 VBM 法定量检测维持性血液透析患者脑体积变化,并分析其与睡眠质量、抑郁及焦虑的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 10 月—2017 年 5 月在本院肾内科接受维持性血液透析的 ESRD 患者 20 例(病例组),男 13 例,女 7 例,年龄 28~67 岁,平均(50.1 ± 12.2)岁,透析时间 10~120 个月,平均(62.9 ± 41.5)个月,均为右利手。纳入标准:①根据“肾脏病生存质量指导”慢性肾脏病分类^[5],确诊为 ESRD;②规律透析 ≥ 3 个月(3~4 次/周);③无急性肾衰竭病史或肾移植史;④无头部外伤、精神及神经疾病(如严重脑损伤、脑卒中或癫痫)、代谢性疾病以及其他可能影响神经系统的系统性疾病;⑤无药物成瘾或酗酒史;⑥无 MR 检查禁忌证。同期招募与病例组年龄($t=-0.402$, $P=0.690$)、性别($\chi^2=2.403$, $P=0.121$)、受教育年限($t=-1.767$, $P=0.085$)及体质指数($t=-1.094$, $P=0.280$)相匹配的健康志愿者 21 名为正常对照组,男 9 名,女 12 名,年龄 35~64 岁,平均(51.7 ± 12.0)岁,均为右利手,肾功能正常,且均无糖尿病、高血压、脑外伤、神经及精神疾病、代谢性疾病等。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者

均签署知情同意书。

1.2 神经心理学量表测评 所有受试者均于 MR 扫描前接受规范性神经心理学评估,包括蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA)、匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index scale, PSQI)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)及抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)。以 MoCA 评估整体认知功能,测试总分 30 分, <26 分提示认知功能存在障碍,如受教育年限 ≤ 12 年,则加 1 分,以消除文化程度对结果的影响^[6];以 PSQI 评估睡眠质量, >7 分提示存在睡眠障碍,得分越高睡眠质量越差^[7];以 SAS 及 SDS 分别评估焦虑及抑郁情况,得分越高表示焦虑或抑郁程度越严重^[8]。测试时保持环境安静,受试者放松、意识清楚及无抵触性心理,并由 1 名受过培训的医师进行评分。排除受教育水平低且无法独立完成测试者。

1.3 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Vrio 3.0T 超导 MR 扫描仪,12 通道头颅相控阵列表面线圈。先常规行轴位 T2-FLAIR 序列成像,以排除脑外伤、梗死及肿瘤等病变;之后行矢状位快速磁化强度预备梯度回波(magnetisation-prepared rapid gradient-echo, MPRAGE)T1W 全脑结构成像,扫描基线平行于颅脑前后联合线,TE 2.22 ms,TR 2 530 ms,层数 192,层厚 1 mm,FA 7°,矩阵 224×224 ,FOV $224 \text{ mm} \times 224 \text{ mm}$,体素大小 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$,扫描时间 5 min 28 s。

1.4 图像后处理 采用基于 Matlab R2012b 平台下的统计参数图软件 SPM 8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)的 VBM8(<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm>)工具包进行图像后处理:①采用 MRIcron(<http://www.nitrcorg/projects/mricron>)软件将所有原始图像转换为 SPM8 可处理的格式;②将 MPRAGE T1W 序列全脑结构像配准至蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准模板;③对配准后图像通过混合模型聚类算

法分割成灰质、白质及脑脊液,并进行调制;④对标准化后图像进行质量和均质性检查;⑤采用 8 mm 高斯平滑核对分割后图像进行平滑处理。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较 2 组神经心理学量表评分差异;图像后处理完成后,采用两独立样本 t 检验比较 2 组间全脑灰质及白质体积的差异,通过 AlphaSim 校正,设置阈值最少体素个数为 496, $P < 0.001$ 为差异有统计学意义。以 Pearson 相关分析观察病例组脑体积变化区域与神经心理学量表评分的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组神经心理学量表评分比较 病例组 MoCA 评分低于正常对照组,而 PSQI、SAS 及 SDS 评分均高于正常对照组 (P 均 > 0.05),见表 1。

2.2 2 组脑灰质及白质体积变化比较 与正常对照组相比,病例组脑灰质体积减小区域为左侧额中回、右侧额中回及左内侧额上回(表 2,图 1),未见脑灰质体积增加的区域。2 组间脑白质体积差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.3 脑灰质体积变化与神经心理学量表评分相关性分析 左侧额中回体积减小分别与 PSQI、SDS 及 SAS 评分呈负相关($r = -0.588, -0.456, -0.489, P = 0.006, 0.043, 0.029$);与 MoCA 评分无明显相关($r = 0.176, P =$

0.458)。右侧额中回体积减小分别与 SDS 及 SAS 评分呈负相关($r = -0.495, -0.466, P = 0.026, 0.038$);与 MoCA 及 PSQI 评分均无明显相关($r =$

表 1 2 组神经心理学量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MoCA 评分	PSQI 评分	SDS 评分	SAS 评分
病例组	25.95±2.04	8.29±4.03	38.14±7.85	32.33±5.38
正常对照组	27.43±1.43	5.67±2.46	42.33±10.17	34.10±7.83
t 值	-2.716	2.545	2.798	2.941
P 值	0.010	0.015	0.008	0.005

表 2 采用 VBM 算法处理后,病例组与正常对照组比较脑灰质萎缩区域

区域	MNI 坐标(mm)			体素(个)	t 值	P 值
	x 轴	y 轴	z 轴			
左侧额中回	-52.5	-42	-1	577	-4.915	<0.001
右侧额中回	37.5	28.5	27	897	-5.5065	<0.001
左内侧额上回	-10.5	52.5	37.5	523	-5.5541	<0.001

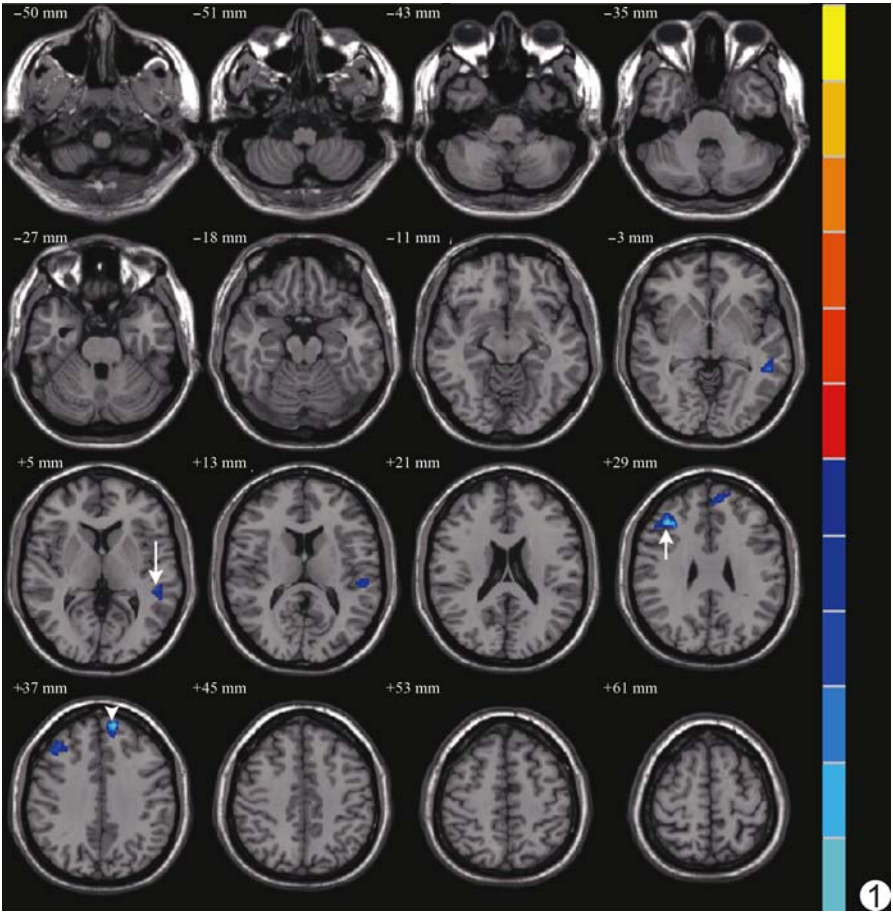


图 1 基于 VBM 法处理显示病例组脑灰质体积较正常对照组减少的区域为左侧额中回(长箭)、右侧额中回(短箭)及左内侧额上回(箭头)(蓝色表示体积减小)

$0.025, -0.427, P = 0.915, 0.061$)。左内侧额上回体积减小与 MoCA 评分呈正相关($r = 0.462, P = 0.040$),与 PSQI 评分呈负相关($r = -0.588, P =$

0.006); 与 SDS 及 SAS 评分均无明显相关($r = -0.174, -0.194, P = 0.463, 0.412$)。

3 讨论

本研究病例组患者部分脑区灰质萎缩,并伴有认知功能障碍;同时患者睡眠质量差,并存在较严重的焦虑和抑郁情绪。相关分析显示,病例组左侧颞中回体积减小与睡眠、焦虑或抑郁评分呈负相关,提示 ESRD 维持性血液透析患者不良情绪与脑灰质结构的异常改变有关。本研究中病例组脑灰质体积减小区域为左侧颞中回、右侧额中回及左内侧额上回,与 Qiu 等^[4]研究结果相符,可能与其潜在的脑血管病变有关^[9],如 ESRD 维持性血液透析过程中脑血流量减少与低血氧水平、微血管病变、动脉粥样硬化及尿毒素等均可导致低灌注、脑乏氧和微小血管损伤等。Geissler 等^[10]也发现 ESRD 维持性血液透析患者脑灰质区 N-乙酰天冬氨酸减少,提示存在神经细胞损伤。但 Chai 等^[11]发现 ESRD 维持性血液透析患者脑灰质体积减小区域主要位于右侧壳核、左侧壳核及左侧岛叶,与本组结果不同,主要原因可能在于患者年龄及样本量不同等。此外,Fazekas 等^[12-13]发现维持性血液透析 ESRD 患者额叶前部血流灌注减低,并随透析时间延长而逐渐发生脑萎缩及注意力、记忆力及思维活动下降等认知功能障碍^[14-16]。本研究病例组脑灰质体积减小区域均为与记忆及认知功能相关的脑区,且左内侧额上回灰质体积减小与 MoCA 评分呈正相关,提示维持性血液透析 ESRD 患者出现认知功能障碍可能与左侧额上回内灰质体积减小或萎缩有关。

研究^[17-18]发现部分维持性血液透析 ESRD 患者存在严重焦虑、抑郁及睡眠障碍等症状,可能与长期肾替代治疗、出现并发症和生活质量下降引起患者沮丧等情绪有关。Kielstein 等^[19]研究大鼠 ESRD 模型,提出脑源性神经营养因子降低、且与抑郁评分呈负相关;而 Rodriguez 等^[20]发现 ESRD 患者抑郁情绪与睡眠障碍相关。人类大脑的前额叶皮层在情绪加工中起关键作用,额叶、颞叶也是脑默认网络重要的组成部分,脑默认网络活动不仅与人脑认知、记忆、内省等功能相关,还主管情感情绪的变化^[21]。本研究病例组左侧颞中回及右侧额中回脑灰质体积减小与 SAS 及 SDS 评分呈负相关,与 Kim 等^[22]研究结果相似,提示负性情绪可能与大脑额、颞叶等脑区血流量降低和脑灰质萎缩等病理改变有关。Araujo 等^[18]提出 ESRD 血液透析患者存在睡眠障碍。本研究病例组左侧颞中回及左内侧额上回脑灰质体积减少与 PSQI 评分呈负相关,

上述脑区也与认知功能密切相关^[21],即维持性血液透析 ESRD 患者睡眠障碍与认知功能障碍可能互相影响,彼此加重,与既往研究^[20-23]结果一致,故临床采取积极有效的措施改善患者睡眠质量十分重要。

本研究的主要局限性:样本量较小,结果可能存在偏倚;未比较透析方式(如腹膜透析与血液透析)对 ESRD 患者脑灰质体积的影响;未观察纵向脑体积变化与疾病进展、尿素氮等的因果关系。

【参考文献】

- [1] Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: A review. *Clin Neurol Neurosurg*, 2004,107(1):1-16.
- [2] Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephro Dial Transplant*, 2016,31(10):1606-1614.
- [3] Zhang LJ, Wen JQ, 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.
- [4] Qiu YW, Lv XF, Su HH, 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.
- [5] Eknayan G, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002,39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [6] Hu S, He W, Liu Z, et al. The accumulation of the glycoxidation product N(ε)-carboxymethyllysine in cardiac tissues with age, diabetes mellitus and coronary heart disease. *Tohoku J Exp Med*, 2013,230(1):25-32.
- [7] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989,28(2):193-213.
- [8] Chagas MH, Tumas V, Loureiro SR, et al. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010,16(1):42-45.
- [9] 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.
- [10] Geissler A, Fründ R, Kohler S, et al. Cerebral metabolite patterns in dialysis patients: Evaluation with H-1 MR spectroscopy. *Radiology*, 1995,194(3):693-697.
- [11] Chai C, Zhang MJ, Long MM, 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.
- [12] Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Pattern of cerebral

- blood flow and cognition in patients undergoing chronic haemodialysis treatment. Nucl Med Commun, 1996, 17(7):603-608.
- [13] Kamata T, Hishida A, Takita T, et al. Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. Am J Nephrol, 2000, 20(1): 27-31.
- [14] 张瑞杰,王灵通,桑胜鹏,等.基于纤维束骨架的空间统计方法研究维持性透析终末期肾病患者脑白质结构变化.中国医学影像技术,2014,30(10):1458-1462.
- [15] 单艳棋,相丽,邹立巍,等.中青年终末期肾脏病腹膜透析患者脑白质损伤与认知功能改变的相关性研究.中国医学影像技术,2016,32(10):1485-1489.
- [16] Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, et al. Cognitive decline and its risk factors in prevalent hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2017, 69(6):780-787.
- [17] Najafi A, Keihani S, Bagheri N, et al. Association between anxiety and depression with dialysis adequacy in patients on maintenance hemodialysis. Iran J Psychiatry Behav Sci, 2016, 10(2):e4962.
- [18] Araujo SM, Bruin VM, Daher EF, et al. Quality of sleep and day-time sleepiness in chronic hemodialysis: A study of 400 patients. Scand J Urol Nephrol, 2011, 45(5):359-364.
- [19] Kielstein H, Suntharalingam M, Perthel R, et al. Role of the endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression and behavioural changes: Clinical and preclinical data in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(10):1699-1705.
- [20] Rodriguez L, Tighiouart H, Scott T, et al. Association of sleep disturbances with cognitive impairment and depression in maintenance hemodialysis patients. J Nephrol, 2013, 26(1):101-110.
- [21] Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Trends Cogn Sci, 2011, 15(2):85-93.
- [22] Kim SJ, Song SH, Kim JH, et al. Statistical parametric mapping analysis of the relationship between regional cerebral blood flow and symptom clusters of the depressive mood in patients with pre-dialytic chronic kidney disease. Ann Nucl Med, 2008, 22(3):201-206.
- [23] 胡延毅,邓红梅,龙红英,等.维持性血液透析患者认知功能障碍的相关因素分析及防治体会.中华全科医学,2015, 13(2): 320-322.

严正声明

近日有不法分子冒充我社编辑,诱骗作者投稿、缴费等。《中国医学影像技术》期刊社两刊在线投稿网站信息为:

《中国医学影像技术》 <http://www.cjmit.com>

《中国介入影像与治疗学》 <http://www.cjiit.com>

作者在投稿、缴费时,请注明稿号、姓名;并务必通过银行或邮局汇款至户名为《中国医学影像技术》期刊社的对公账号。

敬请广大作者、读者相互转告,提高警惕、谨防上当受骗。如有疑问请致电 010-82547901/2/3 或发邮件至 cjmit@mail.ioa.ac.cn。

特此声明!

《中国医学影像技术》期刊社

2016.12.08