

本文引文格式:赵晓月,王洁,黄小睿.慢性肾脏病5期患者认知功能障碍风险因素研究进展[J].
右江民族医学院学报,2024,46(6):996-1001.

【医学综述】

慢性肾脏病5期患者认知功能障碍风险因素研究进展

赵晓月^{1,2},王洁³,黄小睿³

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院,广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要:慢性肾脏病(CKD)已成为全球范围内的重要公共卫生问题,随着疾病进展,部分患者将进入终末期肾脏病阶段,即慢性肾脏病5期。在我国,此类患者数量逐年增加,这些患者往往伴有多种并发症,如心血管疾病、贫血、营养不良等,严重影响了他们的生活质量。认知功能障碍(CI)是指个体的认知能力下降,包括记忆力、注意力、执行功能等方面。慢性肾脏病5期患者普遍存在CI,这将对患者的生活质量产生严重影响。患者可能出现日常生活能力下降、社交活动受限、抑郁焦虑等心理问题,甚至增加心血管事件和死亡风险。本文旨在探讨慢性肾脏病5期患者CI的风险因素,以便为临床实践提供依据,为预防策略制定提供参考。

关键词:慢性肾脏病5期;认知功能障碍;风险因素

中图分类号:R692.5;R749.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)06-0996-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.028

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)作为复杂健康状况,改善全球肾脏病预后组织(kidney disease:improving global outcomes,KDIGO)指南的定义为肾脏结构或功能异常持续超过3个月,表现为肾脏损伤的标志(如白蛋白尿、尿沉渣异常、肾小管损伤、组织学检查异常、影像学检查异常)或有肾移植史,同时可能伴有肾小球滤过率(GFR)下降,或仅存在不明原因的GFR下降[低于 $60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]持续3个月以上^[1]。多项研究表明^[2-3],慢性肾脏病5期(CKD 5期)及其最终临床状态终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)均与患者认知功能障碍(cognitive impairment,CI)存在显著关联,在CKD患者中表现得尤为明显,不仅对患者生活质量构成挑战,同时也给社会带来经济负担,这现象应受到临床医生的高度关注,控制其潜在的风险因素,能够显著降低CKD患者群体中认知障碍的发生率。因此,深入研究CI的风险因素对于早期干预和改善患者的认知状况具有重要意义。

1 CKD 5期特点及并发CI的流行病学

CKD 5期是CKD发生发展的最后一个阶段。此时,患者的肾脏功能已经严重受损,GFR低于 $[15\text{ mL}/(\text{min}/1.73\text{ m}^2)]$,通常需要依赖透析或肾移植来维持

生命。由于肾脏无法有效清除代谢废物和调节体液平衡,导致一系列严重的临床症状以及并发症的发生。临床特点主要有:①水、电解质代谢紊乱:可出现代谢性酸中毒以及水、钠、钾、钙、磷、镁等平衡紊乱,且蛋白质、糖、脂类和维生素代谢紊乱可同时出现;②消化系统症状:如恶心、呕吐、食欲减退、腹胀、口腔有尿味,甚至呕血和黑便等;③心血管系统症状:可能出现心律失常、心力衰竭、高血压等;④呼吸系统症状:如呼吸困难、气短等;⑤神经系统症状:患者可能出现意识障碍、昏迷、思维混乱、惊厥等症状。

在人口老龄化趋势日益加剧的背景下,CI在老年人群中的发病率呈现出不断上升的趋势,其发病机制复杂多样,除固有的因素外,这可能与多种机制有关,包括血管损伤、尿毒症毒性、氧化应激和外周/中枢炎症等,均可能对患者的认知功能产生不利的影响^[4-5]。在CKD 5期患者中,CI的主要表现形态为轻中度,其中执行功能的受损尤为突出,成为受损最为严重的领域,其次则是延迟记忆功能的下降以及注意力的减弱。随着CKD病情的进展,患者群体中CI的罹患比例呈现出逐步上升的趋势。在普通人群范围内,认知障碍的发病率也与年龄增长呈现出正向关联,即年龄越大,认知障碍的发生率也相应越高。依据美国神经病学学

基金项目:广西自然科学基金项目(2017JJA10384);百色市科学研究与技术开发计划自筹经费项目(百科20241582)

第一作者:赵晓月,在读硕士研究生,研究方向:慢性肾脏病基础与临床研究,E-mail:236068692@qq.com

通讯作者:王洁,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:慢性肾脏病基础与临床研究,E-mail:yyfywj@126.com

会最近发布的 CI 指南,普通人群在不同年龄段中的轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患病率展现出明显的增长态势,60~64 岁患病率为 6.7%,65~69 岁上升至 8.4%,70~74 岁增加至 10.1%,75~79 岁升至 14.8%,80~84 岁患病率高达 25.2%^[6]。CKD 患者若同时伴有 CI,不仅会对其日常生活自理能力及职业活动造成显著影响,还会导致患者的住院周期明显延长,显著增加其病死率的风险^[7]。

2 CKD 5 期患者并发 CI 的遗传与非遗传因素

2.1 遗传因素

在 CKD 患者的各个病程阶段中,认知障碍均表现出较高的发生率,关于其确切的发病机制,目前科学界仍存在诸多未解之谜。诸如 Joubert 综合征、结节硬化症、巴德-毕克综合征以及肾综合征等特定罕见的遗传性综合病征,均可同时影响肾脏的正常生理功能与个体的认知能力。对于 CKD 5 期患者而言,其发病机制中涉及的 KLOTHO 基因的遗传变异,也被视为能够影响认知功能的关键因素^[8]。在探究 CKD 5 期的遗传基础时发现,遗传因素在儿童 CKD 患者中的作用更为显著,也更易于识别;而对成人 CKD 5 期患者来说,遗传风险的评估则需采用更为综合性的方法。

2.2 非遗传因素

CKD 5 期患者认知功能受损的非遗传性因素可以系统地划分为 3 大类别,具体包括:①一系列传统的心血管健康风险因素,如老龄化、高血压状态、血脂代谢紊乱以及糖尿病等常见病症;②一系列非典型且直接影响肾脏健康的因素,包括尿毒症毒素的累积、贫血状况的存在,以及铝中毒等复杂情形;③其他因素,如抑郁、多药治疗以及睡眠异常等。现有研究表明,抑郁状态,其范围涵盖从临床显著的抑郁症到亚临床级别的抑郁症状,均可能对个体的认知功能产生潜在的负面影响^[9]。认知功能呈现衰退趋势的老年患者,在抑郁与焦虑症状的评估中得分显著较高,推测在老年人群中,认知能力的减退可能与抑郁及焦虑情绪状态存在密切的关联性,这发现为深入理解老年人心理健康与认知健康之间的相互作用提供新的视角。TAP L 等^[10]针对欧洲纵向到龄研究队列中的 2 252 例 CKD 患者开展了调研。研究发现,在基线评估时,与未出现抑郁症状的个体相比,已呈现抑郁症状的受试者后续发生 CI 的风险显著增高。经过为期 4 年的追踪观察还发现,那些在基线阶段已表现出认知障碍迹象的患者,在随后的抑郁症状评估中,其抑郁量表得分呈现出更为显著的上升趋势。

3 CKD 5 期患者 CI 发生的相关风险因素

脑血管疾病被广泛认知为导致认知功能损害的重要风险因素。相较于一般人群,CKD 5 期患者不仅面临更高的中风发病率,而且这种风险还扩展至亚临

床脑血管病变,显示出脑血管健康风险上升趋势^[11]。CKD 5 期患者不仅承载着传统的心血管疾病风险因素,还面临着非典型的血管健康威胁,认知功能障碍风险可以细致地划分为两大类:一是与血管性因素,二是非血管性因素。见图 1

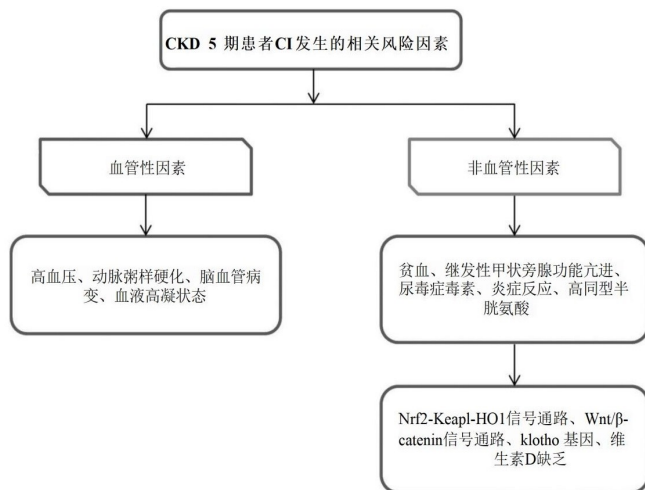


图 1 CKD 5 期患者 CI 发生的相关风险因素

3.1 血管性因素

在探讨血管性危险因素范畴时,应当关注传统因素,如高血压、动脉粥样硬化、血液高凝状态以及心血管事件史,例如心肌梗死与心房颤动,不良生活习惯如吸烟^[12];传统因素易导致心脑血管病变,肾脏与大脑在解剖层面及血流调节上都是高血流量暴露下的低阻力末端器官,均为血管损伤的敏感器官。大脑中大量血液灌注容易诱发包括腔隙性脑梗死、脑白质病变、脑微出血、血管周围间隙扩张及脑萎缩在内的脑小血管疾病,较多研究发现这都与 CI 密切相关^[13]。①高血压:CKD 5 期患者常伴随有高血压,且随着肾功能下降,高血压的发生率逐渐增加。高血压不仅是 CKD 极为常见的并发症,也是痴呆和认知障碍的已知危险因素^[14]。高血压可导致脑血管硬化、狭窄,影响脑部血液供应。脑部供血不足可引发功能障碍,包括认知功能的下降,如记忆力减退、注意力不集中、思维迟缓等;②动脉粥样硬化:CKD 5 期患者体内代谢紊乱,如高血脂、高血糖等,可加速动脉粥样硬化的进程。同时,高血压也是动脉粥样硬化的重要危险因素。动脉粥样硬化可导致脑血管狭窄或闭塞,影响脑部血液供应,进而引发 CI。ZIJLSTRA L E 等^[15]前瞻性多中心队列研究表明老年 ESRD 患者发生认知障碍进展,动脉硬化可能是其潜在机制;③脑血管病变:CKD 5 期患者由于体内毒素积累、炎症反应等因素,可引发脑血管病变,如脑血管炎、脑血管微血栓形成、腔隙性脑梗死、脑白质病变、脑微出血等,这些病变可直接影响脑部血液供应和脑组织功能,导致 CI。

QIAN Y J 等^[16]研究发现,位于大脑深部区域,如基底神经节、海马区等的脑微出血导致 CI,较好的血压控制可以防止大脑深部微出血及其相关的 CI;④血液高凝状态:CKD 5 期患者由于肾功能下降,体内促凝物质增加,而抗凝物质减少,导致血液处于高凝状态,高凝状态可增加脑血管血栓形成的风险,进一步影响脑部血液供应和认知功能。

3.2 非血管性因素

3.2.1 贫血 在 CKD 5 期患者的临床管理中,贫血作为常见的并发症,研究表明^[17],贫血状态会显著削弱红细胞的氧气输送能力,这生理功能的减退进而可能干扰大脑的代谢平衡,增加患者面临 CI 的风险。肾性贫血是由于 CKD 导致的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)分泌减少,进而影响红细胞的生成。贫血状态下,血氧水平降低,可能导致脑部供氧不足,从而影响认知功能。此外,贫血还可能通过增加心脏负荷和改变血液流体力学状态,间接影响脑部血流和氧合状态,进一步加剧认知功能障碍。

3.2.2 继发性甲状旁腺功能亢进 继发性甲状旁腺功能亢进症与 CKD5 期合并 CI 之间存在一定的关联。据研究报告^[18],慢性肾脏疾病患者的认知功能与甲状旁腺激素水平呈负相关,高水平的甲状旁腺激素可通过影响血钙和甲状腺激素水平,促进脑组织中钙的积累,干扰中枢神经系统中神经递质的传递机制,引起认知障碍的发生。已有研究证实,大脑中存在对甲状旁腺激素和活性维生素 D 敏感的受体,甲状旁腺切除手术和补充活性维生素 D 治疗可明显改善甲状旁腺功能亢进患者的认知障碍,同时改善脑电图指标^[19]。及时诊断和治疗继发性甲状旁腺功能亢进症对于改善患者的认知功能具有重要意义。

3.2.3 尿毒症毒素 在 CKD 的病情演变过程中,患者体内会逐渐累积多种与尿毒症相关的毒素,这些毒素广泛分布于血液及组织之中。迄今为止已鉴定出高达 152 种不同的尿毒症毒素(protein-bound uremic toxins, PBUTs),对于其中众多毒素如何具体影响 CKD 患者的认知功能,目前尚缺乏明确而全面的认识^[20]。尿毒症患者的大脑中高浓度的 PBUTs(如 IS、PCS 和胍类化合物)在对认知起决定作用的区域(如丘脑、乳腺体和大脑皮层)高度表达,这些毒素的存在与认知功能障碍密切相关^[21]。PBUTs 不仅会导致细胞、组织和器官的损伤,还会引发免疫紊乱、炎症损伤及代谢紊乱等全身性反应,从而影响神经系统。此外,蛋白质结合的 PBUTs 水平与认知功能之间存在关联,特别是在维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者中, PBUTs 水平较高与认知功能障碍的风险增加有关^[22]。

3.2.4 炎症反应 在 CKD 5 期患者中,炎症反应可能通过多种机制引起脑神经损伤。首先,CKD 患者普遍存在全身性的炎症反应和氧化应激反应,这种炎症反应不仅加速了 CKD 的进展,还可能通过改变蛋白质、DNA 等生物大分子结构、裸露自身抗原、破坏内皮等方式产生炎症。其次,高水平的促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为强有力的信号分子,能够启动并激活核转录因子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)及激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)的级联反应促使系列炎症介质的表达和释放,从而在炎症反应中扮演关键角色。相反地,炎症反应作为反馈循环的起点,通过激活中性粒细胞内部的 NADPH 氧化酶系统, ROS 的过量产生,这过程与 ROS 诱导的炎症信号增强相互交织,形成恶性循环,能够不断加剧患者体内的氧化应激与炎症反应程度^[23]。在神经系统中,小胶质细胞和星形胶质细胞作为中枢神经系统的重要免疫细胞和支撑细胞,具有识别危险信号、产生炎症介质、清除病原微生物等功能,当这些细胞被激活时,它们会释放细胞因子和炎症介质,导致神经炎症的发生和发展^[24]。在创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)的情况下, cGAS-STING 信号通路过度激活能介导炎症的过表达以及神经细胞的程序性死亡。虽然这一机制主要针对 TBI,但其原理可能也适用于其他类型的脑损伤,包括由 CKD 引起的脑神经损伤^[25]。

3.2.5 高同型半胱氨酸(hyperhomocysteinemia, HHcy) 超过 85% 的 CKD 患者被确诊为伴有 HHcy,且 Hcy 水平与肾功能减退程度呈正相关^[26]。研究表明^[27], Hcy 的浓度对个体的语言功能、记忆能力以及视力空间认知能力具有显著影响, Hcy 能够诱导脑血管系统发生病理改变,可导致氧化应激,使细胞内产生过量的活性氧自由基,损伤神经元细胞,导致轻度 CI 的发生。Hcy 能够促使炎症因子及其他相关介质在血管内皮层积聚,这种累积效应不仅会加速泡沫细胞的形成,还会促进血管钙化这一病理改变的进展。血管内皮层的受损或动脉硬化的加剧,会显著影响机体的微循环系统功能,导致大脑区域发生缺血性损伤。大脑皮质区因微循环障碍而经历的血流灌注显著降低,这具体损伤机制进而触发神经元的损伤与凋亡过程,加速脑组织的萎缩进程,影响认知功能的正常运作,导致认知能力的逐步下降^[28]。对 CKD5 期合并 HHcy 患者,补充叶酸、维生素 B 12 等营养素可降低 Hcy 水平,改善认知功能。此外,一些药物如抗氧化剂、抗炎药物等也在一定程度上具有改善认知功能的作用。

3.2.6 Nrf2-Keap1-HO-1 信号通路 核因子红系 2

相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-血红素加氧酶 1 (Heme Oxygenase 1, HO-1) 信号通路主要参与抗氧化应激反应, 通过调节抗炎因子和抗氧化酶的表达来保护细胞免受损伤。在氧化应激条件下, Keap1 蛋白的半胱氨酸残基被修饰, 导致 Nrf2 从 Keap1 中释放并转移到细胞核内, 形成转录复合物, 进而激活包括 HO-1 在内的多个抗氧化基因的表达, 这一过程有助于减轻氧化应激引起的细胞损伤^[29]。Nrf2-Keap1-HO-1 通路在 CI 中的作用主要体现在其抗氧化应激和抗炎机制上, 这一信号通路通过调节抗氧化酶和抗炎因子的表达, 保护神经元和星形胶质细胞免受氧化应激损伤, 从而改善认知功能^[30]。具体来说, Nrf2 与 Keap1 结合后被激活, 进而上调 HO-1 的表达。这种机制可以提高大鼠海马组织中 Keap1、Nrf2 和 HO-1 蛋白的表达水平, 发挥抗氧化应激作用, 从而改善学习和记忆能力^[31]。此外, Nrf2/HO-1 信号通路还被发现能够减轻长期丙泊酚镇静致新生大鼠远期 CI^[32]。研究表明^[33], 上调 Nrf2 的表达可以通过调节抗炎因子和抗氧化酶的表达防止星形胶质细胞和神经元细胞的缺血再灌注损伤。GHAREEB M A 等^[34]研究发现, Nrf2、HO-1 的过表达能增强细胞内的抗氧化能力, 而其水平过低可能预示着氧化应激水平较高。因此, Nrf2-Keap1-HO-1 信号通路被认为是重要的细胞防御机制, 对于预防和治疗 CI 具有潜在的应用价值。

3.2.7 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路在 CKD 5 期患者的具体作用主要体现在其对肾纤维化的促进和调控上。研究表明^[35], Wnt/ β -catenin 信号通路通过控制与肾纤维化有关的各种下游介质的表达, 在促进肾纤维化中起关键作用。肾间质纤维化是 CKD 进展的重要病理基础, 而 Wnt/ β -catenin 信号通路的持续激活与慢性肾脏疾病和肾纤维化的发生、发展密切相关。此外, 该信号通路还参与了肾小管上皮细胞向间充质细胞的转分化过程, 这一过程是肾纤维化的重要机制之一。关于 Wnt/ β -catenin 信号通路对神经系统的影响, 研究发现该信号通路在调节神经干细胞的增殖、分化以及决定神经干细胞的空间分布中起重要作用^[36]。 β -catenin 作为经典 Wnt 信号通路中的关键分子, 不仅对组织创面有修复作用, 还对动物的神经系统发育起着关键作用^[37]。鉴于 Wnt 信号通路在神经系统的发育和维持中的重要性以及 CKD 5 期对神经系统的影响, 可推测该通路对防治 CI 具有重要的临床价值。

3.2.8 Klotho 基因 CKD 5 期患者的 CI 与 Klotho 基因有密切关系。Klotho 基因编码的 Klotho 蛋白在

抗衰老、延长寿命以及保护认知功能方面具有重要作用。研究表明^[38], Klotho 蛋白通过缓解 β 淀粉样蛋白负担、减轻炎症反应和抵抗氧化应激等方式来保护认知功能。此外, 研究还发现^[39], 低血清 Klotho 水平与老年社区成年人的握力差有关, 并且 FGF23 (一种生长因子) 与肾脏疾病的进展有关, 而 Klotho 基因表达可能影响 FGF23 的表达水平, 导致了磷酸盐调节激素和 Klotho 之间的恶性循环, 最终导致高水平的 FGF23、高水平的 PTH、低水平的钙调素和低水平的 Klotho。因此, 在 CKD 5 期患者中, 由于肾功能逐渐丧失, 每个肾小球都需要排出越来越多的磷酸盐以防止磷酸盐积聚, 这可以通过增加血清 FGF23 水平来实现, 但 FGF23 会抑制肾脏中的钙调素合成^[40]。同时, 尿液 Klotho 水平下降, 而钙调素也具有抑制 PTH 的作用, 这些变化导致了磷酸盐调节激素和 Klotho 之间的恶性循环, 最终导致高水平的 FGF23、高水平的 PTH、低水平的钙调素和低水平的 Klotho^[41]。CKD 5 期患者发生 CI 与 Klotho 基因表达下降密切相关, 而这种下降可能是由于肾损伤引起的 α -Klotho 水平降低所致。

3.2.9 维生素 D 缺乏 CKD 5 期患者中, 维生素 D 缺乏与 CI 之间存在一定的关联。多项研究表明维生素 D 缺乏与认知功能下降有关。研究表明^[42], 在认知功能正常的人群中, 日常坚持摄入维生素 D, 罹患认知障碍的风险显著降低了 46.8%。虽然这项研究没有专门针对 CKD 患者, 但它提供了维生素 D 在预防认知障碍方面的潜在益处。近来研究表明, 维生素 D 能够改善促炎细胞引起的认知功能障碍, 并证实阿尔茨海默病和血管性痴呆所引起的 CI, 可能与维生素 D 受体及 25 羟基维生素 D 浓度密切相关, 这为维生素 D 在治疗 CKD 5 期患者 CI 中的作用提供了理论基础^[43]。现有资料表明维生素 D 补充可能通过多种机制改善认知功能障碍, 且在其他相关人群中已显示出积极效果。

4 总结

综上所述, CKD 5 期患者常伴随认知功能受损, 主要表现为执行功能与记忆能力的下降。在临床实践中, 需加强对 CKD 5 期患者认知功能的早期筛查与诊断, 并积极管控传统的血管性及非血管性的危险因素。了解这些危险因素有助于早期识别高危患者, 采取相应的干预措施, 改善患者的认知功能和生活质量。未来, 需要进一步深入研究 CKD 5 期患者 CI 的发病机制和干预措施, 为临床治疗提供更多的理论依据和实践指导。

参考文献:

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [2] 金众鑫, 乔玉峰, 王利华. 慢性肾脏病 5 期住院患者 QT 间期延长的影响因素分析[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2021, 10(3): 121-125.
- [3] JDIAA S S, MANSOUR R, EL ALAYLI A, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews[J]. *J Nephrol*, 2022, 35(1): 69-85.
- [4] 潘永毅, 龚妮容, 谢文鸿, 等. 门诊非透析慢性肾脏病患者轻度认知功能障碍发生现状及影响因素分析[J]. *中国护理管理*, 2021, 21(8): 1235-1239.
- [5] LEVASSORT H, BOUCQUEMONT J, ALENCAR DE PINHO N, et al. A new approach for cognitive impairment pattern in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(5): 848-859.
- [6] PETERSEN R C, LOPEZ O, ARMSTRONG M J, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology[J]. *Neurology*, 2018, 90(3): 126-135.
- [7] 张苗, 李娇娇, 张斌, 等. 慢性肾脏病患者脑代谢物水平变化初探[J]. *河北北方学院学报: 自然科学版*, 2021, 37(8): 10-12.
- [8] KÖNIG M, PALMER K, MALSCH C, et al. Polyvascular atherosclerosis and renal dysfunction increase the odds of cognitive impairment in vascular disease: findings of the LipidCardio study[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 141.
- [9] 孙沁怡, 蒋丽琼, 周华, 等. 慢性肾脏病患者的认知障碍与脑白质损伤磁共振弥散张量成像研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(10): 614-617.
- [10] TAP L, CORSONELLO A, FORMIGA F, et al. Is kidney function associated with cognition and mood in late life? the screening for CKD among older people across Europe (SCOPE) study[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(Suppl 1): 297.
- [11] 朱雅文, 潘虹, 席从林, 等. 脑血管病患者血管因素与认知功能障碍的相关性[J]. *河北医药*, 2023, 45(13): 1991-1994.
- [12] 张贵强. 血管性认知障碍诊治进展[J]. *黑龙江医学*, 2024, 48(5): 630-633, 637.
- [13] 任明玉, 孙源博, 王晓莉, 等. 终末期肾病患者认知功能障碍影响因素的研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(1): 152-155.
- [14] BABROUDI S, TIGHIOUART H, SCHRAUBEN S J, et al. Blood pressure, incident cognitive impairment, and severity of CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82(4): 443-453. e1.
- [15] ZIJLSTRA L E, TROMPET S, JUKEMA J W, et al. Association of cardiovascular structure and function with cerebrovascular changes and cognitive function in older patients with end-stage renal disease[J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1496-1511.
- [16] QIAN Y J, ZHENG K, WANG H Y, et al. Cerebral microbleeds and their influence on cognitive impairment in Dialysis patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(1): 85-95.
- [17] AMBARSARI C G, TRIHONO PP, KADARISTIANA A, et al. Low-dose maintenance intravenous iron therapy can prevent Anemia in children with end-stage renal disease undergoing chronic hemodialysis[J]. *Int J Nephrol*, 2020, 2020: 3067453.
- [18] 张倩, 李璐, 文诗伟, 等. 继发性甲状旁腺功能亢进症与终末期肾病轻度认知障碍的关系研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(1): 15-21.
- [19] KESKIN H, CADIRCI K, GUNGOR K, et al. Association between TSH values and GFR levels in euthyroid cases with metabolic syndrome[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 8891972.
- [20] 陈霓, 刘秋洪, 吴丹. 尿毒症患者血清 PTH 对大鼠肾小球系膜细胞体外增殖及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. *西部医学*, 2021, 33(6): 804-808.
- [21] KIM J E, KIM H E, PARK J I, et al. The association between gut microbiota and uremia of chronic kidney disease[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6): 907.
- [22] 朱博文, 蔡洁茹, 周蔚然, 等. 糖尿病和非糖尿病人群血清尿酸与肾损伤的关联分析[J]. *上海医学*, 2023, 46(2): 74-81.
- [23] Li Q Q, Li J Y, ZHOU M, et al. Targeting neuroinflammation to treat cerebral ischemia-The role of TIGAR/NADPH axis[J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105081.
- [24] XIAO T, JI H Y, SHANGGUAN X J, et al. NLRP3 inflammasome of microglia promotes A1 astrocyte transformation, neo-neuron decline and cognition impairment in endotoxemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 602: 1-7.
- [25] HU X L, ZHANG H J, ZHANG Q X, et al. Emerging role of STING signalling in CNS injury: inflammation, autophagy, necroptosis, ferroptosis and pyroptosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 242.
- [26] WANG Y N, XIA H, SONG Z R, et al. Plasma Homocysteine as a potential marker of early renal function decline in IgA nephropathy [J]. *Front Med*, 2022, 9: 812552.
- [27] 李春娟, 乜庆荣, 刘光亮, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性研究[J]. *中国医刊*, 2023, 58(2): 194-197.
- [28] 杨晓冬, 钟文, 欧双余, 等. 首发精神分裂症患者血清高同型半胱氨酸水平与其认知功能损害的相关性[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 643-646.
- [29] LONG X J, LIU Z, SUN Y N, et al. The protective role

- of Nrf2 in renal tubular cells in oxidised low-density lipoprotein-induced fibrosis [J]. *Anal Cell Pathol*, 2023, 2023:4134928.
- [30] LI J C, LU K M, SUN F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):96.
- [31] LIU Y H, WANG S T, JIN G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 118:154915.
- [32] HONG H W, LOU S Y, ZHENG F L, et al. Hydncarpin D attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MAPK/NF- κ B and Keap1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101:154143.
- [33] LOU L J, WANG M, HE J J, et al. Urolithin A (UA) attenuates ferroptosis in LPS-induced acute lung injury in mice by upregulating Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1067402.
- [34] GHAREEB M A, MOHAMMED H S, ABOUSHOU-SHA T, et al. Ipomoea carnea mitigates ethanol-induced ulcers in irradiated rats via Nrf2/HO1 pathway: an in vivo and in silico study[J]. *Scientific Reports*, 2024, 83(2):12-15.
- [35] 鲍苗, 呼延逸然, 鲁滢新, 等. 肾纤维化 Wnt/ β -Catenin、Hedgehog、Klotho 信号通路的最新研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(11):10870-10877.
- [36] OU X W, WANG H W, SHEN Y B, et al. SENP1 regulates intermittent hypoxia-induced microglia mediated inflammation and cognitive dysfunction via wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975:176659.
- [37] XU Y Y, LIU J R, TIAN Y H, et al. Wnt/ β -Catenin signaling pathway is strongly implicated in cadmium-induced developmental neurotoxicity and neuroinflammation: clues from zebrafish neurobehavior and in vivo neuroimaging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11434.
- [38] Klotho, a longevity factor, improves cognitive function in aging nonhuman primates[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(8):915-916.
- [39] AZUMA M, KOYAMA D, KIKUCHI J, et al. Promoter methylation confers kidney-specific expression of the Klotho gene[J]. *FASEB J*, 2012, 26(10):4264-4274.
- [40] LU X, HU M C. Klotho/FGF23 Axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *Kidney Dis*, 2017, 3(1):15-23.
- [41] FAN Y, LIU W Q, BI R Y, et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(16):E3749-E3758.
- [42] TURKMEN B O, CAN B, BUKER S, et al. The effect of vitamin D on neurocognitive functions in older vitamin D deficient adults: a pilot longitudinal interventional study [J]. *Psychogeriatrics*, 2023, 23(5):781-788.
- [43] CHEN LJ, SHA S, STOCKER H, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 119(4):1052-1064.

收稿日期:2024-10-06;修回日期:2024-11-16

(上接第 991 页)

- [31] WANG Y A, LI N, LI Q Y, et al. Xuanbai chengqi decoction ameliorates pulmonary inflammation via reshaping gut microbiota and rectifying Th17/Treg imbalance in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chro Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16:3317-3335.
- [32] 黄勇, 苏韞, 龚红霞, 等. 野菊花颗粒对 COPD 模型大鼠气道炎症与重塑及 MMP-9/TIMP-1 平衡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(17):4230-4233.
- [33] WANG C Y, DING H Z, TANG X, et al. Effect of Liuweibuqi capsules on the balance between MMP-9 and TIMP1 and viability of alveolar macrophages in COPD [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5):BSR20170880.
- [34] LI Y Y, QIN W G, LIANG Q L, et al. Bufei huoxue capsule alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via TGF- β 1/Smad2/3 signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316:116733.
- [35] 贺薇静, 赵鹏, 李建生, 等. 补肺益肾组方对 PM2.5 诱发慢性阻塞性肺疾病加重模型大鼠上皮-间质转化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(4):461-468.
- [36] XU F, LIN J P, CUI W Q, et al. *Scutellaria baicalensis* Attenuates airway remodeling via PI3K/Akt/NF- κ B pathway in cigarette smoke mediated-COPD rats model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:1281420.
- [37] 李敏静, 陈晔, 蔡宛如, 等. 温肾益气颗粒对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道平滑肌细胞增殖及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1711-1714.
- [38] YANG L L, WEN M Y, LIU X H, et al. Feikang granules ameliorate pulmonary inflammation in the rat model of chronic obstructive pulmonary disease via TLR2/4-mediated NF- κ B pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):170.
- [39] 王蕾, 王雅娟, 贺增洋, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路探讨石斛多糖改善 CSE 诱导的人支气管上皮细胞炎性损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23):64-71.

收稿日期:2024-02-23;修回日期:2024-03-28