

维持性血液透析患者认知功能障碍与血硒的研究进展

曹孟涛*, 张明霞

¹湖北民族大学医学部, 湖北 恩施

²湖北民族大学附属民大医院肾病内科, 湖北 恩施

收稿日期: 2025年5月3日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月5日

摘要

维持性血液透析(MHD)患者认知功能障碍(Cognitive Impairment, CI)的高发病率已成为影响其生活质量与预后的重要问题。近年来, 血清硒(Se)等微量元素在MHD患者认知损伤中的作用机制及干预策略研究取得显著进展。本文系统综述了MHD患者CI的流行病学特征、血清硒与氧化应激-炎症轴的关联、其他危险因素的交互作用, 以及硒补充治疗的临床证据, 旨在为优化管理策略提供科学依据。

关键词

维持性血液透析, 认知功能障碍, 血硒

Research Progress of Cognitive Impairment and Serum Selenium in Maintenance Hemodialysis Patients

Mengtao Cao*, Mingxia Zhang

¹Medical School, Hubei Minzu University, Enshi Hubei

²Nephrology Department, Minzu Hospital Affiliated to Hubei Minzu University, Enshi Hubei

Received: May 3rd, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 5th, 2025

Abstract

The high incidence rate of cognitive impairment (CI) in maintenance hemodialysis (MHD) patients has become a critical issue affecting their quality of life and prognosis. Recent studies have made

*通讯作者。

文章引用: 曹孟涛, 张明霞. 维持性血液透析患者认知功能障碍与血硒的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 160-164. DOI: 10.12677/acm.2025.1561711

significant progress in elucidating the mechanisms and intervention strategies of trace elements, such as serum selenium (Se), in cognitive impairment among MHD patients. This article systematically reviews the epidemiological characteristics of CI in MHD patients, the association between serum selenium and the oxidative stress-inflammation axis, interactions with other risk factors, and clinical evidence for selenium supplementation therapy, aiming to provide a scientific basis for optimizing management strategies.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Cognitive Impairment, Serum Selenium

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肾脏病在全球发病率较高,在美国、加拿大和澳大利亚等国家的发病率可达 11%至 13%,在我国约有超过 1.2 亿例慢性肾脏病患者,有近 200~300 万患者需通过血液透析、腹膜透析或肾移植来维持生命,血液透析治疗成为目前最主要的肾脏替代治疗方法[1]。在认知障碍研究领域,学界普遍形成了一项共识:患者的核心症状通常表现为记忆、注意力和执行功能等多方面认知功能的渐进性衰退。这种衰退不仅体现在神经心理学测验的量化指标上,更显著影响着患者的日常生活能力。目前,认知障碍筛查标准在国内外尚未统一,诊断认知障碍主要通过病史采集和体格检查,并结合神经心理学测试完成[2]。

2. 流行病学与临床特征

2.1. 患病率与表现形式

MHD 患者中 CI 的患病率显著高于普通人群及非透析慢性肾脏病患者。多项横断面研究显示,其患病率在 30%~70% [3]。Jia 等[4]利用简易精神状态检查量表,对上海、苏州两地 7 家血液透析中心的 592 名 MHD 患者进行认知障碍调查,结果发现,有 21.3%的人存在认知障碍。然而, Ding 等[5]采用蒙特利尔认知量表(MoCA)评估认知功能,研究表明,认知障碍发生率为 76.4%。不同文献数据差异可能源于多重影响因素:评估工具的选择、样本规模、地域分布特征及受试者年龄结构等。

2.2. 动态演变特征

慢性肾脏病进展至尿毒症 MHD 阶段是诱发认知障碍的独立危险因素[6]。值得注意的是,近期一项队列研究[7]通过多因素回归分析证实, MHD 患者 CI 呈渐进性加重趋势,认知障碍与患者全因死亡率之间存在显著关联,其风险比在调整混杂变量后仍保持统计学意义。有研究表明:新型神经影像学技术(如功能 MRI、DTI)揭示,患者脑白质高信号、灰质萎缩及默认网络功能异常是 CI 的潜在标志[8]。

3. 血清硒与认知功能障碍的机制研究进展

3.1. 硒的生物学功能与代谢特点

硒通过硒蛋白发挥抗氧化、抗炎及抗凋亡作用。最新数据显示,健康人群的血清硒浓度水平通常维持在 114~121 $\mu\text{g/L}$ 区间(经多因素校正中位值 117 $\mu\text{g/L}$),而该特征在 MHD 患者群体中出现明显改变,经多

变量校正后的血硒中位浓度下降至 103 $\mu\text{g/L}$ (95%置信区间: 101~105), 较健康受试者平均降低约 12% [9]。这种降低可能与血液透析过程中慢性肾衰竭本身导致的代谢紊乱有关。

3.2. 硒缺乏与神经损伤的分子机制

低硒导致神经损伤的分子机制与氧化应激失衡、炎症反应激活、血脑屏障(BBB)破坏以及神经毒性物质入脑密切相关。在低硒条件下, 抗氧化酶的活性降低, 导致活性氧(ROS)的积累, 这种积累会进一步损害 BBB 的完整性[10]。此外, 低硒状态下的炎症反应也会加剧 BBB 的损伤。炎症因子如细胞因子和趋化因子在低硒条件下的表达增加, 这些因子通过激活微血管内皮细胞和其他免疫细胞, 导致 BBB 的通透性增加[11]。这种通透性的增加使得血液中的神经毒性物质更容易进入脑组织, 进一步加剧神经损伤。研究表明, 某些抗氧化剂和抗炎药物能够通过抑制氧化应激和炎症反应来减轻 BBB 的损伤[12]。因此, 深入研究低硒导致的氧化应激和炎症反应机制, 有助于开发新的治疗策略, 以保护神经系统免受损伤。

4. 其他危险因素的研究进展

4.1. 尿毒症毒素的神经毒性

尿毒症毒素是慢性肾脏病及 MHD 患者体内蓄积的代谢废物, 可分为小分子水溶性毒素、中分子毒素、蛋白结合毒素三类。这些毒素通过直接或间接途径损害神经系统[13], 导致认知功能障碍、脑白质病变及神经元凋亡。

4.2. 微量元素交互作用

锌通过调节金属反应元件结合转录因子参与调控硒蛋白基因表达, 而硒通过硒蛋白反馈影响锌代谢通路, 两者形成双向调控网络[14]。锌缺乏加重硒代谢异常, 联合补充可提升谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和超氧化物歧化酶(SOD)活性。一项研究在两种营养模型(包括热量限制和高脂饮食)中评估了锌、硒及其联合补充对雄性 Wistar 大鼠心脏代谢危险因素的影响。研究表明, 锌和硒的联合补充可以显著提高 GPx 和 SOD 的活性, 效果优于单一补充[15]。此外, 在老年人和慢性病患者中, 联合补充锌、硒可改善氧化应激标志物(如丙二醛水平下降), 并增强免疫功能, 可能与两种微量元素的协同调控有关[16]。

4.3. 肠道菌群 - 脑轴

尿毒症肠道菌群失调导致短链脂肪酸减少, 加剧血脑屏障通透性及神经炎症, 而硒可调节肠道菌群组成, 恢复菌群平衡。一项动物实验表明, 硒干预后肠道丁酸浓度提升约 40% [17]。硒通过硒蛋白(如谷胱甘肽过氧化物酶)清除尿毒症毒素诱导的活性氧(ROS), 减轻肠道和脑组织氧化损伤[18]。最新研究表明, 硒发挥免疫调节作用可能通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路, 降低全身性炎症反应对神经系统的间接损害[19]。临床前研究显示, 硒联合益生菌(如双歧杆菌)可协同改善尿毒症大鼠的认知功能。但需进一步验证其在人体中的安全性及剂量效应[20]。

5. 临床干预研究进展

5.1. 硒补充治疗的循证证据

随机对照试验表明, 每日补充 100~200 μg 硒代蛋氨酸可使血清硒浓度显著提高约 30%。这与硒代蛋氨酸的高吸收率和组织蓄积特性相关[21]。同一研究显示, 补充组患者的蒙特利尔认知评估量表得分平均提升 2.5 分, 提示硒补充可能延缓轻度认知障碍或早期阿尔茨海默病的进展[22]。类似地, 动物实验研究也支持硒蛋白在阿尔茨海默病治疗中的潜在应用。给予阿尔茨海默病模型动物硒蛋白补充可以改善其认知

功能,减轻病理性蛋白质的沉积,降低炎症反应,并提高神经元的存活率[23]。这些研究结果表明,硒补充作为一种潜在的干预措施,可能对延缓阿尔茨海默病的进展具有重要意义。

5.2. 非药物干预策略

硒主要通过肾脏排泄,肾功能衰竭时易蓄积,但尿毒症患者的氧化应激会加速硒消耗,导致血硒水平偏低。透析可能通过清除抑制硒吸收的尿毒症毒素,间接改善硒的生物利用度。研究显示,优化透析方案可降低炎症标志物,从而减少硒的病理消耗[24]。高频次透析能够更有效地清除体内的毒素和炎症介质,从而改善患者的营养状态和硒的代谢。研究表明,高频次透析患者更易维持稳定的血浆硒水平,这可能与毒素清除效率提高和营养状态改善有关[25]。

6. 结论

血清硒缺乏是 MHD 患者认知功能障碍的关键可调控因素,其机制涉及氧化应激、炎症及肠脑轴紊乱。尽管硒补充治疗初显成效,仍需通过多中心随机对照试验及长周期随访验证其安全性及远期获益。未来研究需整合多学科技术,推动从“危险因素控制”向“精准神经保护”的范式转变。

基金项目

湖北省科技厅湖北省中央引导地方科技发展专项基金(2022BCE065)。

参考文献

- [1] Russa, D., Pellegrino, D., Montesanto, A., *et al.* (2019) Oxidative Balance and Inflammation in Hemodialysis Patients: Biomarkers of Cardiovascular Risk? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **11**, Article 8567275. <https://doi.org/10.1155/2019/8567275>
- [2] Pépin, M., Ferreira, A.C., Arici, M., *et al.* (2021) Cognitive Disorder Sin Patients with Chronic Kidney Disease: Specificities of Clinical Assessmen. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, II23-II32.
- [3] van Zwieten, A., Wong, G., Ruospo, M., Palmer, S.C., Teixeira-Pinto, A., Barulli, M.R., *et al.* (2019) Associations of Cognitive Function and Education Level with All-Cause Mortality in Adults on Hemodialysis: Findings from the COGNITIVE-HD Study. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 452-462. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.03.424>
- [4] Xu, J., Zhao, X., Guo, Q., Yu, C., Ding, W., Niu, J., *et al.* (2024) Association of Physical Performance with Cognitive Impairment in Middle-Aged to Older Haemodialysis Patients: A Multicentre Cross-Sectional Observational Study. *Journal of International Medical Research*, **52**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/03000605241259439>
- [5] 丁梓峻, 周南男, 罗星, 等. 维持性血液透析患者认知障碍情况及其影响因素: 一项多中心横断面研究[J/OL]. 中国全科医学, 1-9. <https://link.cnki.net/urlid/13.1222.R.20250105.1932.002>, 2025-02-24.
- [6] 李静, 李月春, 王宝军, 等. 慢性肾脏病对认知功能障碍影响的 Meta 分析[J]. 疾病监测与控制, 2014, 8(12): 753-756.
- [7] Richard-Devantoy, S., Badillo-Amberg, I., Greenway, K.T., Tomasso, M.D., Turecki, G. and Bertrand, J.A. (2021) Low MoCA Performances Correlate with Suicidal Ideation in Late-Life Depression. *Psychiatry Research*, **301**, Article 113957. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113957>
- [8] Jiang, L., Cao, X., Jiang, J., Li, T., Wang, J., Yang, Z., *et al.* (2019) Atrophy of Hippocampal Subfield CA2/3 in Healthy Elderly Men Is Related to Educational Attainment. *Neurobiology of Aging*, **80**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.019>
- [9] Fujishima, Y., Ohsawa, M., Itai, K., Kato, K., Tanno, K., Turin, T.C., *et al.* (2011) Serum Selenium Levels in Hemodialysis Patients Are Significantly Lower than Those in Healthy Controls. *Blood Purification*, **32**, 43-47. <https://doi.org/10.1159/000323538>
- [10] Chen, S., Li, L., Peng, C., Bian, C., Ocak, P.E., Zhang, J.H., *et al.* (2022) Targeting Oxidative Stress and Inflammatory Response for Blood-Brain Barrier Protection in Intracerebral Hemorrhage. *Antioxidants & Redox Signaling*, **37**, 115-134. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0072>
- [11] Zhang, Y., Fu, K., Wang, C., Ma, C., Gong, L., Zhou, H., *et al.* (2023) Protective Effects of Dietary Quercetin on Cerebral Ischemic Injury: Pharmacology, Pharmacokinetics and Bioavailability-Enhancing Nanoformulations. *Food & Function*,

- 14, 4470-4489. <https://doi.org/10.1039/d2fo03122a>
- [12] Akhter, M.S., Uddin, M.A., Kubra, K. and Barabutis, N. (2019) P53-Induced Reduction of Lipid Peroxidation Supports Brain Microvascular Endothelium Integrity. *Journal of Pharmacological Sciences*, **141**, 83-85. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.09.008>
- [13] 张文婷, 蔡美顺. 肠源性尿毒症毒素的研究进展[J]. 中国血液净化, 2022, 21(11): 831-834.
- [14] Günther, V., Lindert, U. and Schaffner, W. (2012) The Taste of Heavy Metals: Gene Regulation by MTF-1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1823**, 1416-1425. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2012.01.005>
- [15] Hasani, M., Monfared, V., Aleebrahim-Dehkordi, E., Jafari, A., Agh, F., Khazdouz, M., *et al.* (2024) The Effect of Selenium, Zinc, and Their Combined Supplementation on Cardiometabolic Biomarkers-Comparing Their Effects in the Energy Restriction and High-Fat Diet Methods in Obese Rats. *Current Molecular Medicine*, **24**, 1307-1315. <https://doi.org/10.2174/0115665240268180231113045836>
- [16] Schnabel, R., Lubos, E., Messow, C.M., Sinning, C.R., Zeller, T., Wild, P.S., *et al.* (2008) Selenium Supplementation Improves Antioxidant Capacity in Vitro and in Vivo in Patients with Coronary Artery Disease: The SElenium Therapy in Coronary Artery disease Patients (SETCAP) Study. *American Heart Journal*, **156**, 1201.E1-1201.E11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.09.004>
- [17] Santos, R.D. and Mizuta, M.H. (2023) Paradoxical Findings in Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan: Longer Life but Still Not Totally Better! *JACC: Asia*, **3**, 892-894. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.09.008>
- [18] 彭印, 徐雪君, 李建萍, 等. 靶向肠道菌群调控肠源尿毒素代谢通路干预慢性肾病进展的治疗策略分析[J]. 药学报, 2021, 56(1): 37-49.
- [19] 高海杰, 王宝军. TLR4 信号通路和神经系统疾病关系的研究进展[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2023, 17(1): 61-65.
- [20] Gleeson, R., Andersen, C.L., Rapta, P., Machata, P., Christensen, J.B., Hammerich, O., *et al.* (2023) A Combined Experimental and Theoretical Study of ESR Hyperfine Coupling Constants for N,N,N,N' -Tetrasubstituted P-Phenylenediamine Radical Cations. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3447. <https://doi.org/10.3390/ijms24043447>
- [21] Ventura, M., Melo, M. and Carrilho, F. (2017) Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *International Journal of Endocrinology*, **2017**, Article 1297658. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>
- [22] 韦东胜, 史舒琦, 陈剑琳, 等. 阿尔茨海默病发病机制及硒对其干预作用的研究进展[J]. 湖北理工学院学报, 2023, 39(3): 49-54.
- [23] 王巧奕. 50 例 2 型糖尿病患者血清微量元素及维生素变化分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- [24] 陈建华, 吕彦辉, 李颖, 等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状态及降钙素原的影响[J]. 临床荟萃, 2020, 35(5): 445-448.
- [25] 周俊, 杨文君, 刘芳. 血液灌流联合血液透析对毒素清除及患者营养状态的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(16): 2356-2358, 2361.