

MHD患者血Hcy、PTH、 β 2-MG与认知障碍的相关性研究

李晓莉, 巴应贵

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月20日; 录用日期: 2023年5月20日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

认知障碍在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的所有阶段都很常见, 大多数接受维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)治疗的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者通常患有某种程度的认知功能障碍, 这会损害他们的服药依从性和生活质量, 认知障碍可能导致长期的不良后果, 包括痴呆和死亡。与普通人群相比, MHD患者轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患病率较高, 据报道接受血液透析的ESRD患者认知障碍发生率高达70%, MCI被认为是MHD患者全因死亡率的独立预测因子。因此, 积极控制MHD患者认知障碍的危险因素, 早发现、早干预对于提高MHD患者生活质量有重要意义。

关键词

维持性血液透析, 同型半胱氨酸, 甲状旁腺激素, β 2-微球蛋白, 认知障碍

A Study on the Correlation between Hcy, PTH, β 2-MG and Cognitive Impairment in Maintenance Hemodialysis Patients

Xiaoli Li, Yinggui Ba

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 20th, 2023; accepted: May 20th, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Cognitive impairment is common in all stages of chronic kidney disease (CKD) patients, and most

end-stage renal disease (ESRD) patients who receive maintenance hemodialysis (MHD) treatment typically suffer from some degree of cognitive impairment, which can impair their medication adherence and quality of life. Cognitive impairment may lead to long-term adverse consequences, including dementia and death. Compared with the general population, MHD patients have a higher incidence of mild cognitive impairment (MCI), with a reported incidence of 70% in ESRD patients undergoing hemodialysis. MCI is considered an independent predictor of all-cause mortality in MHD patients. Therefore, actively controlling the risk factors of cognitive impairment in MHD patients, early detection and intervention are of great significance for improving the quality of life of MHD patients.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Homocysteine, Parathyroid Hormone, β 2-Microglobulin, Cognitive Impairment

Copyright © 2023 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

终末期肾病(ESRD)是指由各种肾脏疾病引起的肾功能不可逆损害的终末期,包括慢性肾炎、糖尿病肾病和高血压肾病。腹膜透析(PD)和血液透析(HD)是中国 ESRD 的主要治疗方法。近年来,终末期肾病患者的认知功能已成为一个主要问题[1]。维持性血液透析(MHD)是治疗慢性肾衰竭并延长患者生命的重要手段之一,而认知功能障碍在慢性肾衰竭血液透析病人中是一种常见的并发症[2]。轻度认知障碍或轻度神经认知障碍(MCI)是一种中间状态介于正常衰老和痴呆之间。这种状态可以进展为痴呆,主要以阿尔茨海默病的形式出现。MCI 的诊断标准包括担心认知改变、一个或多个域的认知功能异常、日常活动正常和无痴呆[3]。

2. 发病因素

2.1. 年龄

有研究表明,[4]高龄是影响认知障碍的重要因素,也是中风后认知障碍和痴呆的最大危险因素[5]。随着年龄的增长,脑血管会发生一系列的变化,在大脑皮层和海马区的大脑毛细血管减少,基底膜增厚,这些退化行为导致脑血管储备减少,大脑灌注不足,增加了大脑对血管功能不足和缺血性损伤的易感性,[6] [7]。有动物实验发现,[8]老年小鼠新皮质 Y 活性的降低,可能与小清蛋白中间神经元钙活性降低有关,而这两种活性的降低可能导致神经血管耦合受损。而血管神经耦合和兴奋性突触后电流诱发的脑氧代谢率反应的变化可能导致老年大脑的衰弱和认知功能的下降[9]。

2.2. 受教育程度

有研究表明,受教育年限较长为 ACI 继发血管性认知障碍的保护因素,分析原因在于,良好的教育水平可增强患者大脑的可塑性,促进患者逻辑推理、抽象思维等认知功能进一步发展,维持神经元联结,进而帮助患者维持较好的认知功能,而受教育年限较短的患者普遍文化程度较低,患者自我应对、认知水平、自我效能、健康相关行为等方面均表现欠佳,使得患者更容易产生不良情绪,增加认知障碍发生的风险[10] [11]。受教育程度被认为是影响 VCI 发生和进展的独立危险因素,受教育水平越低,VCI 的发病风险或疾病程度会越高[12] [13]。

2.3. 透析龄

随着透析龄延长, 维持性血液透析患者脑缺血的时间增加, 脑血管和脑白质更容易发生功能病变, 从而影响患者的认知功能[14]。由于血液透析本身就会导致机体血流动力学不足, 再加上透析过程中毒素的清除, 大多数维持性血液透析患者血压会下降; 但低血压导致认知障碍的机制尚不明确, 可能与脑血流量减少、脑区域结构改变有关[14]。低通量透析器膜的面积和孔径较小, 对中大分子的清除率较低, 毒素在维持性血液透析患者体内累积, 导致 Tau 蛋白过度磷酸化, 引起患者大脑认知区域损伤, 进而影响认知功能[15]。而高通量血流量可改善机体的炎症反应, 延缓动脉硬化进展, 减少认知功能的损伤, 建议维持性血液透析患者在经济条件允许的情况下使用高通量血流量, 可以更好地清除毒素, 预防或延缓认知障碍[16]。

2.4. 同型半胱氨酸(Hcy)

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫的非必需氨基酸, 参与半胱氨酸和蛋氨酸的代谢, 在体内主要通过 3 条途径代谢, 即甲基化途径、转硫途径和直接途径, 其中甲基化途径代谢给中枢神经系统提供了充足的甲基供体, 不但产生了乙酰胆碱等神经递质, 而且促进了脱氧核糖核酸的形成。目前研究认为引起血浆同型半胱氨酸增高主要原因是由于蛋氨酸代谢途径发生障碍, 其中包括遗传因素和营养因素。饮食限制或酗酒会导致高同型半胱氨酸。缺乏躯体活动也会导致同型半胱氨酸增加[17] [18]。年龄可导致 Hcy 水平升高; 轻度和中度 HHCy 常见于老年人, 可能至少部分原因是 B 族维生素摄入量低[19]。不同的病理状况, 如糖尿病、高血压和肾功能不全, [20] [21] [22] [23]。可能与血浆总 Hcy 水平升高有关[24] [25] [26]。在极少数情况下, HHCy 可能是由于叶酸和蛋氨酸代谢酶的基因突变所致, 即 MTHFR 和胱硫硫氨酸 β 合酶(CBS)中的基因突变[27] [28]血浆同型半胱氨酸(Hcy)的增加, 一种假定的动脉粥样硬化血栓形成硫氨基酸, 在 CKD 患者中非常常见, 几乎发生在 85%接受维持性血液透析(HD; Bostom & Culleton, 1999) [29]。已有研究表明其参与动脉粥样硬化过程, 进而导致心血管疾病、卒中等, 并严重影响缺血性卒中患者的预后[30]。大量研究表明, 高同型半胱氨酸血症不仅与动脉粥样硬化性疾病存在相关性, 同时也是认知功能障碍的危险因素。Price 等发现 Hcy 水平升高是血管性认知功能障碍和痴呆发生的危险因素。CKD 和 ESRD 患者的血液 Hcy 水平高于普通人群[31]。据报道, Hcy 浓度升高与认知障碍(Smith 与 Refsum, 2016)的风险增加有[32]。

2.5. 甲状旁腺激素(PTH)

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是含有 84 个氨基酸残基的直链多肽, 分子量 9225D。PTH 通常由甲状旁腺主细胞合成和分泌, 在脑组织尤其是下丘脑内也有合成。PTH 的主要作用是与肾脏和骨的特异性受体结合, 调节钙磷动态平衡。研究表明, 高浓度的 PTH 可能有神经毒性, 影响中枢神经系统造成认知障碍[33]。鉴于 PTH 受体已在脑动脉中被鉴定, 较高的 PTH 水平可能在认知受损中发挥作用(Usdin 等人, 1995 年, Macdonald 等人, 2002 年)。在体外, 一项研究表明, PTH 会增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 并可能对大鼠海马切片的细胞退化产生不利影响(Hirasawa 等人, 2010)。先前的研究表明, PTH 可能通过内皮功能障碍、血管硬化和炎症诱导亚临床和显性脑血管疾病(Ballegouijen 等人, 2014, Bosworth 等人, 2013, Hagström 等人, 2015, Hagstöm 等人, 2009, Hendy 和 Canaff, 2016)。甲状旁腺激素和维生素 D 调节循环钙水平(Lu'O'Ng 和 Nguyễn, 2011)。钙流入细胞是细胞代谢的重要介质, 但未缓冲的细胞内钙可能是神经毒性和脑细胞死亡的风险(Shetty 等人, 2011)。海马 Ca^{2+} 稳态失调在认知能力下降的发病机制中起着重要作用(Olivier 等人, 2007, Navakkode 等人, 2018)。原发性甲状旁腺功能亢进通过血清钙水平升高、血清完整甲状旁腺激素(iPTH)水平升高(正常 = 10~69 pg/mL)和血清肌酐水平正常来诊断

(Roman 等人, 2011)。认知功能受损的几率增加与 PTH 水平升高有关(Vogels 等人, 2012 年, Walker 等人, 2009 年) [34]。

2.6. β 2 微球蛋白(β 2-MG)

β 2-微球蛋白是主要组织相容性复合体 I 类(MHCI)分子的一种成分, 是一种低分子量蛋白质(11800Da), 被认为是推定的中分子尿毒症毒素的替代标志物[35]。值得注意的是, 系统环境中 β 2-微球蛋白的增加与成年神经发生的年龄相关性下降以及衰老过程中观察到的突触可塑性和认知功能损伤有关, 因为 MHC I 细胞表面表达减少的抗原处理 1 (Tap1)缺陷小鼠减轻了这些异常[36] [37]。此外, 据报道, 全身可溶性 β 2-微球蛋白水平升高与慢性血液透析相关的认知障碍有关[38]。在大脑中, β 2-微球蛋白可以独立于其典型免疫功能发挥作用, 调节神经元信号传导和突触连接的活动依赖性变化[39] [40] [41]。B2M 包括 MHC I 分子的轻链, 其形成适应性免疫系统的活性部分 13。在大脑中, B2M 和 MHC I 可以独立于其典型免疫功能发挥作用, 调节正常的大脑发育、突触可塑性和行为 14~20。可溶性 B2M 的全身水平升高与慢性血液透析相关的认知障碍有关 21, 22。此外, 在高血压相关痴呆 23, 24 和阿尔茨海默病 25 患者的脑脊液中也检测到可溶性 B2M 增加。考虑到系统性 B2M 水平与认知能力下降之间的相关性, 并将 B2M 确定为与神经原性减少相关的潜在促衰老因素 6 [37]。

3. 小结

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已逐渐成为全球性的健康问题, 其特征包括发病率高、预后差、医疗费高等。CKD 患者人数占全球总人数的 11%至 13%, 且全球的 CKD 负担正在加重, 预计到 2040 年, CKD 将成为全球寿命减少第五大最常见原因。如果 CKD 未得到及时的治疗及控制, 最终可发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD) [42]。终末期肾病(ESRD)系指各种肾脏疾病导致的肾脏功能不可逆损害的终末期阶段。目前 ESRD 的治疗手段主要有血液透析、腹膜透析和肾移植。肾移植由于供体缺乏、费用高、风险大等不利条件, 故难以成为首选治疗方案; 腹膜透析虽操作相对简便, 无需特殊设备, 但存在易发生腹膜感染、体内蛋白质流失等缺点, 加之腹膜是生物膜, 其使用次数或时间远低于血液透析。因此 ESRD 患者多以维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)为主。随着医疗技术水平的提高以及国家医保政策的覆盖, 极大的改善了 ESRD 患者的预后与生存期限。规律性的血液透析可以显著延长 ESRD 患者的预期寿命, 但这些患者同时也面临着诸多挑战, 如认知障碍和痴呆[23] [43]。有认知功能障碍的 ESRD 患者, 会影响患者理解和处理信息, 进而影响对医生制定的医疗方案的执行程度, 不仅加重家属和看护者的负担, 而且会增加住院率、病死率等风险, 因此认知障碍被认为是影响 ESRD 患者生存质量的严重问题[44]。本研究主要通过分析维持性血液透析患者血同型半胱氨酸、甲状旁腺激素、 β 2-微球蛋白指标变化, 并分析其与认知障碍的关系, 探索改善认知功能的可能途径。为疾病的早期诊断和干预提供参考依据, 提供更多治疗方案, 进一步减少维持性血液透析患者认知障碍的发生, 改善预后, 提高患者生活质量, 降低患者死亡率。

参考文献

- [1] Tian, X., Xia, X., Yu, H., Chen, H., Jiang, A., Xin, L., et al. (2022) Cognitive Dysfunction and Its Risk Factors in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 2759-2769. <https://doi.org/10.2147/NDT.S380518>
- [2] 朱越, 刘同强. 维持性血液透析老年患者认知障碍相关因素研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 741-743.
- [3] Jongsiriyanyong, S. and Limpawattana, P. (2018) Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *The American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **33**, 500-507. <https://doi.org/10.1177/1533317518791401>

- [4] Iadecola, C. (2013) The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, **80**, 844-866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
- [5] Kalaria, R.N., Akinyemi, R. and Ihara, M. (2016) Stroke Injury, Cognitive Impairment and Vascular Dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1862**, 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
- [6] Iadecola, C., Park, L. and Capone, C. (2009) Threats to the Mind: Aging, Amyloid, and Hypertension. *Stroke*, **40**, S40-S44. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.533638>
- [7] Kalaria, R.N. (2009) Linking Cerebrovascular Defense Mechanisms in Brain Ageing and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **30**, 1512-1514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.020>
- [8] Jessen, S.B., Mathiesen, C., Lind, B.L. and Lauritzen, M. (2017) Interneuron Deficit Associates Attenuated Network Synchronization to Mismatch of Energy Supply and Demand in Aging Mouse Brains. *Cerebral Cortex*, **27**, 646-659. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv261>
- [9] 丁小燕. 北京市社区血管性认知障碍的流行病学调查及其危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [10] 王文婷. 104 例 ACI 患者继发血管性认知障碍影响因素回归模型构建及分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(3): 372-376. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.03.004>
- [11] 张博, 郭倩, 贾晓鑫. 高血压合并腔隙性脑梗死认知障碍特点及影响因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(12): 737-739, 744. <https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181346>
- [12] Barbay, M., Taillia, H., Nedelec-Ciceri, C., Arnoux, A., Puy, L., Wiener, E., et al. (2017) Vascular Cognitive Impairment: Advances and Trends. *Revue Neurologique (Paris)*, **173**, 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.009>
- [13] Yoon, J.A., Kim, D.Y., Sohn, M.K., Lee, J., Lee, S.G., Lee, Y.S., et al. (2017) Factors Associated with Improvement or Decline in Cognitive Function after an Ischemic Stroke in Korea: The Korean Stroke Cohort for Functioning and Rehabilitation (KOSCO) Study. *BMC Neurology*, **17**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0780-3>
- [14] 肖锟婷, 苏春燕, 李湘萍, 陆悦, 李利, 刘宇. 透析患者认知功能损害的研究进展[J]. 护理管理杂志, 2016, 16(2): 112-114.
- [15] 汤晓静, 陈楠, 戎旻, 陈晓农, 倪兆慧, 张伟明, 等. 高通量血液透析与常规血液透析联合血液透析滤过的临床疗效对比研究[J]. 中国血液净化, 2019, 18(7): 486-490.
- [16] 何佳丽, 等. 中国维持性血液透析患者并发认知障碍危险因素的 meta 分析[J]. 现代临床医学, 2023, 49(2): 115-119.
- [17] Ansari, R., Mahta, A., Mallack, E. and Luo, J.J. (2014) Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: A Review. *Journal of Clinical Neurology*, **10**, 281-288. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.4.281>
- [18] Stea, T.H., Mansoor, M.A., Wandel, M., Uglem, S. and Frolich, W. (2008) Changes in Predictors and Status of Homocysteine in Young Male Adults after a Dietary Intervention with Vegetables, Fruits and Bread. *European Journal of Nutrition*, **47**, 201-209. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0714-y>
- [19] Joosten, E. (2001) Homocysteine, Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **39**, 717-720. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2001.119>
- [20] Ostrakhovitch, E.A. and Tabibzadeh, S. (2015) Homocysteine in Chronic Kidney Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, **72**, 77-106. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.002>
- [21] 陈萍, 侯朝铭, 高静, 柏丁兮, 王浩, 陈昕羽, 等. 小剂量叶酸降低 H 型高血压患者高同型半胱氨酸及其 MTHFR C677T 基因多态性的研究[J]. 中国医药指南, 2022, 20(18): 68-70. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2022.18.006>
- [22] 梁丽君, 张改改, 冯新星. 高同型半胱氨酸血症对老年 2 型糖尿病患者预后的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(6): 5027-5033. <https://doi.org/10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.12.007>
- [23] 张艳. 高血压前期和高同型半胱氨酸血症的心血管风险[J]. 中国社区医师, 2023, 39(4): 7-9.
- [24] Van Guldener, C., Stam, F. and Stehouwer, C.D. (2005) Hyperhomocysteinemia in Chronic Kidney Disease: Focus on Transmethylation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **43**, 1026-1031. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.180>
- [25] Makita, Y., Moculski, D.K., Bochenski, J., Smiles, A.M., Warram, J.H., Krolewski, A.S., et al. (2003) Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Susceptibility to Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **41**, 1189-1194. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00350-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00350-0)
- [26] Vaccaro, O., Perna, A.F., Mancini, F.P., et al. (2000) Plasma Homocysteine and Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **10**, 297-304.
- [27] Luzzi, S., Cherubini, V., Falsetti, L., Viticchi, G., Silvestrini, M., Toraldo, A., et al. (2022) Homocysteine, Cognitive

- Functions, and Degenerative Dementias: State of the Art. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2741. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112741>
- [28] Cajavilca, C.E., Gadhia, R.R. and Roman, G.C. (2019) MTHFR Gene Mutations Correlate with White Matter Disease Burden and Predict Cerebrovascular Disease and Dementia. *Brain Sciences*, **9**, Article No. 211. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090211>
- [29] Garibotto, G., Cherubini, V., Falsetti, L., Viticchi, G., Silvestrini, M., Toraldo, A., *et al.* (2023) Homocysteine Exchange across Skeletal Muscle in Patients with Chronic Kidney Disease. *Physiological Reports*, **11**, e15573.
- [30] 贾娇坤, 刘艳芳, 张佳, 赵性泉, 鞠奕. 血清同型半胱氨酸与认知障碍的相关性研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(7): 15-20.
- [31] Angelini, A., Cappuccilli, M.L., Magnoni, G., Croci Chiochini, A.L., Aiello, V., Napoletano, A., *et al.* (2021) The Link between Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B12 in Chronic Kidney Disease. *Giornale Italiano di Nefrologia*, **38**.
- [32] Zhou, H., Zhong, X., Chen, B., Wu, Z., Zhang, M., Mai, N., *et al.* (2020) Interactive Effects of Elevated Homocysteine and Late-Life Depression on Cognitive Impairment. *Journal of Affective Disorders*, **277**, 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.022>
- [33] 贾凤玉, 孙钢. 甲状旁腺激素与认知功能[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 469-473.
- [34] Jiang, W., Hu, C.Y., Li, F.L., Hua, X.G., Huang, K., Zhang, X.J., *et al.* (2020) Elevated Parathyroid Hormone Levels and Cognitive Function: A Systematic Review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **87**, Article ID: 103985. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.103985>
- [35] Koh, E.S., Lee, K., Kim, S.H., Kim, Y.O., Jin, D.C., Song, H.C., *et al.* (2015) Serum beta2-Microglobulin Predicts Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *American Journal of Nephrology*, **42**, 91-98. <https://doi.org/10.1159/000439060>
- [36] Villeda, S.A., Luo, J., Mosher, K.I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., *et al.* (2011) The Ageing Systemic Milieu Negatively Regulates Neurogenesis and Cognitive Function. *Nature*, **477**, 90-94. <https://doi.org/10.1038/nature10357>
- [37] Smith, L.K., He, Y., Park, J.S., Bieri, G., Snethlage, C.E., Lin, K., *et al.* (2015) beta2-Microglobulin Is a Systemic Pro-Aging Factor That Impairs Cognitive Function and Neurogenesis. *Nature Medicine*, **21**, 932-937. <https://doi.org/10.1038/nm.3898>
- [38] Murray, A.M. (2008) Cognitive Impairment in the Aging Dialysis and Chronic Kidney Disease Populations: An Occult Burden. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **15**, 123-132. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.01.010>
- [39] Gao, R., Li, G., Yang, R., Yuan, H. and Zhang, S. (2018) Hippocampal beta2-Microglobulin Mediates Sepsis-Induced Cognitive Impairment. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7813-7820. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8858>
- [40] Glynn, M.W., Elmer, B.M., Garay, P.A., Liu, X.B., Needleman, L.A., El-Sabeawy, F., *et al.* (2011) MHCII Negatively Regulates Synapse Density during the Establishment of Cortical Connections. *Nature Neuroscience*, **14**, 442-451. <https://doi.org/10.1038/nn.2764>
- [41] Elmer, B.M. and McAllister, A.K. (2012) Major Histocompatibility Complex Class I Proteins in Brain Development and Plasticity. *Trends in Neurosciences*, **35**, 660-670. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.001>
- [42] 田云凤. 红细胞分布宽度、 β_2 -微球蛋白与维持性血液透析患者认知障碍的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [43] 田晓琳. 维持性血液透析的 ESRD 患者的认知障碍及其与脑小血管病的关系[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [44] 张香如. 维持性血液透析患者的心理状况与生活质量及认知功能的相关研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.