

• 综述 •

慢性肾脏病诱导认知障碍的研究进展

赵翔宇¹, 姚心怡¹, 孙美玲^{2*}¹南京医科大学药学院, ²基础医学院, 江苏 南京 211166

[摘要] 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种常见的肾脏结构和功能缺陷的慢性疾病, 患者的认知功能障碍发生率显著高于普通人群, 对CKD患者的生活质量及治疗效果产生负面影响。近年来, 关于CKD诱发认知障碍的机制与治疗方法的研究取得了显著进展。CKD患者认知功能障碍与血管损伤、尿毒症毒素、代谢性酸中毒以及血液透析等多种因素密切相关, 涉及肾-脑交互串扰等多种机制。针对CKD患者的认知功能障碍, 目前的治疗方法以药物治疗为主, 同时结合其他非药物治疗手段, 如认知康复训练、非侵入性脑电刺激等, 以期达到最佳治疗效果。文章重点介绍迄今为止CKD引发认知障碍的机制与治疗方法的研究进展, 为认知功能障碍的早期识别、预防与治疗提供依据。未来研究将继续探讨CKD患者认知功能障碍的发生机制, 为临床实践提供更有效的治疗策略, 改善患者的生活质量和预后。

[关键词] 慢性肾脏病; 认知障碍; 肾-脑交互; 发病机制; 治疗

[中图分类号] R692.5; R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)02-260-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN240862

Recent advance in mechanism of cognitive impairment induced by chronic kidney disease

ZHAO Xiangyu¹, YAO Xinyi¹, SUN Meiling^{2*}¹School of Pharmacy, ²School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Chronic kidney disease (CKD) is a common chronic disease, which is characterized by structural defects and dysfunction in the kidney. The incidence of cognitive dysfunction in CKD patients is significantly higher than that in the general population. Cognitive dysfunction seriously affects the quality of life and therapeutic treatment of CKD patients. In recent years, significant progress has been made in research on the mechanisms and treatments of cognitive impairment induced by CKD. The risk factors of CKD induced cognitive dysfunction include vascular damage, uremic toxins, metabolic acidosis, hemodialysis, and these factors are interwoven with complex mechanisms of renal-brain crosstalk. The current treatments for CKD induced cognitive dysfunction mainly rely on drug therapy, combined with other non-drug therapeutic approaches, such as cognitive rehabilitation training and non-invasive brain electrophysiological stimulation, aiming to achieve optimal therapeutic effects. This review focused on the research progress of the mechanisms and treatments of cognitive impairment induced by CKD, providing a basis for the early identification, prevention, and treatment of cognitive dysfunction. In the future, studies will continue to explore the pathogenesis of CKD induced cognitive impairment, aiming to provide more effective treatment strategies for clinical practice and improve the quality of life and prognosis of patients.

[Key words] chronic kidney disease; cognitive impairment; kidney-brain cross-talk; mechanisms; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(02): 260-270]

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是由于各种原因引起的肾脏结构改变与功能异常, 持续

[基金项目] 国家自然科学基金(82373855); 大学生创新创业训练计划项目(202210312031Z)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sunmeiling@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3764-7962)

时间常达3个月及以上, 常伴随肾小球滤过率进行性下降[$<60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], 血肌酐、尿素氮升高, 血液与尿液成分改变^[1]。近年来, CKD患病率在全球范围内呈增长趋势, 影响着全球近8.5亿人^[2]。CKD病因复杂、预后差、医疗支出高, 并且暂无十分有效的干预措施, 是威胁全球公众的重大健康问题

之一。

认知障碍(cognitive impairment, CI)指机体无法正常识别与获取知识,具体表现为记忆障碍、思维障碍与感觉迟缓等,常见于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经系统疾病^[3]。已确诊的CKD患者中,10%~40%存在不同程度的CI^[3],CI程度与CKD进展密切相关。当CKD由3期进展至5期,CI的发病率由20%~50%增长至70%^[4]。CI严重影响CKD患者的治疗依从性,降低患者生活质量,增加患者病死率。因此,针对CKD CI的机制研究及治疗迫在眉睫。

随着对CKD CI机制的深入探索,结合多学科合作及新技术融合,研究取得显著进展。CKD患者暴露于血管危险因素会产生内皮损伤,并通过炎症、血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏等途径损害大脑,因此,靶向炎症是一种潜在的新策略。代谢组学研究表明尿毒症毒素的积累与CI独立相关。临床前研究发现使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和肾脏移植有可能缓解CKD CI^[3]。然而,目前大多数CKD CI的相关研究多为观察性研究,联系肾功能和大脑认知功能的确切机制尚不清楚。同时,各种方法及药物的临床研究结果都不尽如人意,尚无一种干预措施可以显著降低CKD CI发生率或缓解其进程。因此,解析CKD中CI发生的关键事件及分子机制,寻找有效的干预靶点及药物具有重要意义。如今CKD CI的研究和治疗面临以下挑战:CKD CI的临床危险因素较多,难以早期预测及评估;缺乏公认、完善、多维度的认知测试和明确的评估时机和方法;能较好模拟人类CKD CI的动物模型有限;缺乏基于明确药理学机制、特异高效的药物靶标。文章考虑从肾-脑轴入手,深化体液、神经等层次的机制研究,探索肾-脑交互作用,着重介绍CKD CI的发病机制与治疗方法的研究进展,为研究CKD CI的病理过程及发病机制,寻找临床治疗的新靶点、新策略提供依据。

1 CKD CI的风险因素

CKD CI与多种因素密切相关,包括血管损伤、尿毒症毒素、代谢性酸中毒以及血液透析等(图1)。随着CKD的分期不同,影响患者认知功能的风险因素也有所不同。

在CKD早期,传统的血管危险因素如高血压、

糖尿病、高脂血症等,常常对CKD患者的认知功能造成损害。非传统血管风险因素,如贫血、氧化应激、炎症细胞因子升高,也与CKD患者认知功能息息相关。随着CKD病程进展至中期,肾功能逐渐下降,导致电解质紊乱,出现如高磷血症、低钙血症和代谢性酸中毒等,可干扰神经系统的正常功能。其中,CKD导致的代谢性酸中毒可通过损害皮质γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能神经元,进而损害脑功能^[5]。而当CKD进展到晚期,血液透析是肾功能衰竭患者肾脏替代治疗的方式之一,但是反复血液透析可能诱发缺血性脑病和脑白质损伤^[6]。此外,终末期肾病患者多出现尿毒症毒素的积聚,这些毒素可通过BBB导致CI和神经退行性病变。大量研究表明Klotho蛋白参与多种代谢途径,在肾脏、脉络丛和神经元中高度表达。作为调节各种受体亲和力的辅因子,Klotho蛋白参与调节钙稳态和氧化应激,其表达缺失与CKD患者认知功能下降密切相关^[7]。另外,抑郁状态、多种药物使用、睡眠障碍等其他因素,也在CKD CI的病理过程中起一定作用。

2 CKD CI的发生机制

2.1 血管变性

肾脏和脑在解剖结构和血管调节功能上具有许多相似性,两者都是暴露于高血流量的低阻力末端器官,更容易受到血管损伤的影响。脑功能如思维、记忆力、注意力等都依赖于充足的血流供应。近红外光谱技术评估轻度物理应激期间的脑氧合和区域血容量变化时,发现肾功能异常是导致脑灌

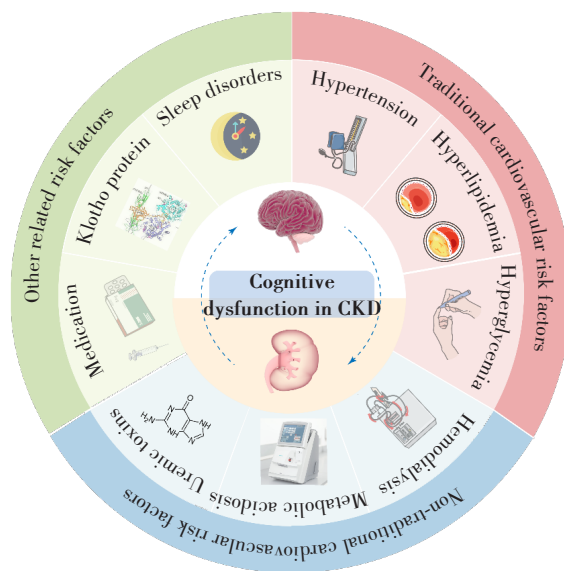


图1 CKD CI的风险因素

Figure 1 Risk factors for cognitive impairment in CKD

注和氧合降低的重要原因,可进一步引起认知功能受损^[8]。CKD相关的血管变性指的是,随着CKD的进展,肾血管及脑血管的结构和功能均出现一定程度的改变,具体表现为血管钙化、血流动力学改变、血管内皮功能障碍等。

2.1.1 血管钙化

CKD患者常伴随磷的积累和血管内皮细胞受损,这些病理变化是促进血管钙化发生的重要因素,进而加剧与脑血管病理相关的CI。肾脏作为控制机体磷酸盐稳态的核心器官,其功能受损会导致磷酸盐稳态的紊乱,这一过程涉及多种激素和因子,如成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)。在CKD早期阶段,FGF23代偿性升高以促进尿磷排泄,但随着病情进展,硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)导致的Klotho蛋白水平下降使得FGF23无法有效抑制磷滞留,最终导致高磷血症^[9],进而损伤内皮细胞和血管功能。随着研究不断深入,这些调节磷酸盐代谢的关键因子的其他功能也逐渐被揭示。FGF23可通过减少神经突起分支来削弱神经网络的形成能力,影响学习和记忆。Klotho蛋白作为一种神经保护和认知增强因子,其缺乏会加速认知缺陷等衰老样表型的进展^[10]。此外,血管内皮细胞在血管钙化过程中发挥关键作用,不仅参与异位骨化,还能通过分泌炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)-8促进血管平滑肌细胞的钙化^[11]。

2.1.2 血流动力学改变

CKD CI可能与肾脏与脑之间的血流动力学变化有关。脑血流动力学包括血压变异性改变、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)改变、脑血管反应性改变、血管搏动性异常等。血压变异性改变会增加血流的波动性,影响血流流向小动脉的流畅性,抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,损害血管内皮功能,从而促进脑小血管病的发生发展^[12]。Yavuz等^[13]进行了一项观察性队列研究涵盖了103 139例CKD患者,发现患者的收缩压和舒张压变异性都是痴呆的危险因素。除了血压变异性,CKD患者也存在CBF改变。临床研究发现CKD 4期患者认知相关的脑区存在CBF变化,其中特别是在对认知功能至关重要的区域,如海马体和丘脑^[14]。这些发现为深入了解CKD患者出现CI可能的神经生物学机制提供依据。

血液透析作为一种替代肾脏功能的治疗手段,虽然有助于维持电解质平衡,但其快速的体液转移可导致血压波动和血流动力学改变,这些改变可对

脑产生不利影响。虽然血液透析引起的影响与CKD本身导致的CI在临床上难以明确区分,但血流动力学的不稳定性已被确认会参与CKD CI病程的发生发展^[3]。血液透析诱导的“脑顿抑”现象,即透析中脑氧输送减少,被认为是加速脑损伤和认知衰退的关键机制。脑灌注压是驱动氧气输送到大脑的压力梯度,血液透析可以通过降低平均动脉压和增加颅内压从而降低脑灌注压。与此相比,腹膜透析有着更稳定的血流动力学特征,在一定程度上也表现出对肾功能和认知功能的保护作用^[3]。

2.1.3 血管内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞功能障碍在CKD的发病机制中扮演着重要角色,其影响因素众多,尤其是尿毒症毒素和氧化应激引起的损伤。这些因素通过一系列分子机制损害血管内皮细胞的完整性,加剧炎症反应,导致认知功能下降。

尿毒症毒素:尿毒症毒素的积累是CKD晚期的一个主要特征。尿毒症毒素作为血管内皮细胞损伤的强烈诱导剂,可直接影响大血管和脑微血管中内皮细胞的完整性,进而导致CI。IS作为一种血液透析难以清除的毒素,可通过多种途径导致血管内皮细胞损伤,如激活芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)、RhoA/ROCK通路,以及抑制NO合成和降低抗氧化物谷胱甘肽的表达等^[15]。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)作为一种内源性内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)抑制剂,其在CKD患者体内的蓄积会降低NO水平,引起炎症反应和血管内皮功能紊乱,增加脑血管疾病风险。同型半胱氨酸通过增加过氧化氢生成和影响抗氧化防御系统,也能损害内皮细胞,触发细胞凋亡。此外,研究发现,神经肽Y在CKD患者中的高水平表达可能导致脑毛细血管内皮功能障碍和BBB改变,被认为是导致CI的另一潜在因素^[16]。

氧化应激:氧化应激与CKD CI的发生发展密切相关。一方面,CKD会导致体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平上升,加速血管内皮细胞功能障碍和动脉粥样硬化的进展,影响认知功能。另一方面,CKD会损害抗氧化系统。此外,CKD还可能通过影响炎症等途径诱导氧化应激,进而导致CI。

ROS是体内常见的氧化剂,包括超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基等。正常情况下,人体内的抗氧化系统可以有效地清除ROS,维持其生理浓度。然而,CKD患者由于肾功能下降和炎症因子干扰

等,引起线粒体ROS生成增加及线粒体功能障碍,导致ROS体内积累,造成蛋白质错误折叠与DNA损伤,诱发神经系统紊乱。CKD通过激活NADPH氧化酶(NADPH oxidase,NOX)和NO合酶等途径,特别是在小胶质细胞质诱导NOX2和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS),激活的小胶质细胞和星形胶质细胞释放大细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)等,并促进小胶质细胞释放ROS,加剧中枢神经系统(central nervous system,CNS)炎症,进一步损伤神经元,引起CI。

活性氮(reactive nitrogen species,RNS)是活细胞在正常代谢过程中通过酶促和/或非酶促氧化反应不断形成的活性分子,其过量生成会导致氧化应激,使代谢失衡和/或细胞、组织或器官的氧化损伤。CKD患者在病理状态下促氧化/抗氧化平衡失衡,导致体内过亚硝酸根(peroxynitrite,ONOO⁻)和二氧化氮(nitrogen dioxide,NO₂)等RNS分泌增多^[17]。NO作为RNS的重要成员,主要由NOS催化L-精氨酸脱脒基产生。iNOS在正常肾中表达非常低,但在炎症应答中表达增加。CKD患者体内免疫刺激性细胞因子激活iNOS,产生高浓度的NO。NO与超氧阴离子(superoxide ion,O₂⁻)反应产生ONOO⁻,导致酪氨酸残基硝化,生成硝基酪氨酸,通过空间效应干扰酪氨酸磷酸化介导的细胞信号转导。同时,体内蛋白质的硝化可能导致锰超氧化物歧化酶、铜/锌超氧化物歧化酶、肌动蛋白和酪氨酸羟化酶失活。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)参与脑的细胞发育和生理活动,促进脑的成熟和智力发育,增强CNS的功能,使脑保持旺盛的活力,其失活进一步

加剧了CKD患者的CI^[18]。

转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)是抗氧化系统的主要调控因子之一。研究发现CKD小鼠细胞的Nrf2核含量减少,导致其靶基因产物包括过氧化氢酶、SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX)等的表达减少,抗氧化能力减弱,无法有效清除ROS,加剧了内皮细胞功能失调,并影响内皮细胞的信号转导过程。同时,ROS通过激活核因子κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)信号通路,诱发炎症反应,形成氧化应激与炎症相互促进的恶性循环^[19]。研究表明,抗氧化剂Tempol可通过抑制海马体中DNA的氧化损伤有效预防CI,进一步验证了氧化应激与CI之间的潜在联系^[20]。

2.1.4 炎症性串扰

CKD患者由于肾脏损伤会释放细胞因子和趋化因子,这些因子能够穿越BBB,激活大脑中的免疫细胞、神经元和胶质细胞等,进而引发炎症分子级联事件(图2)。

CKD以全身慢性炎症为特征,机体处在长期的微炎症状态。一方面,炎症因子相互作用,可形成复杂的网络系统,激活肾脏固有细胞,导致肾功能下降;另一方面,炎症状态可通过影响脑小血管造成颅脑结构和功能改变,最终导致CI。目前已知调节性T细胞(regulatory T cell,Treg)、辅助型T细胞(T helper cell,Th)2和Th17等免疫细胞与CI的发生和进展密切相关^[21]。一项纳入71例CKD患者的研究表明,与无CI的CKD患者相比,CKD CI患者外周血中Treg细胞减少,Th17细胞增多,表明外周血

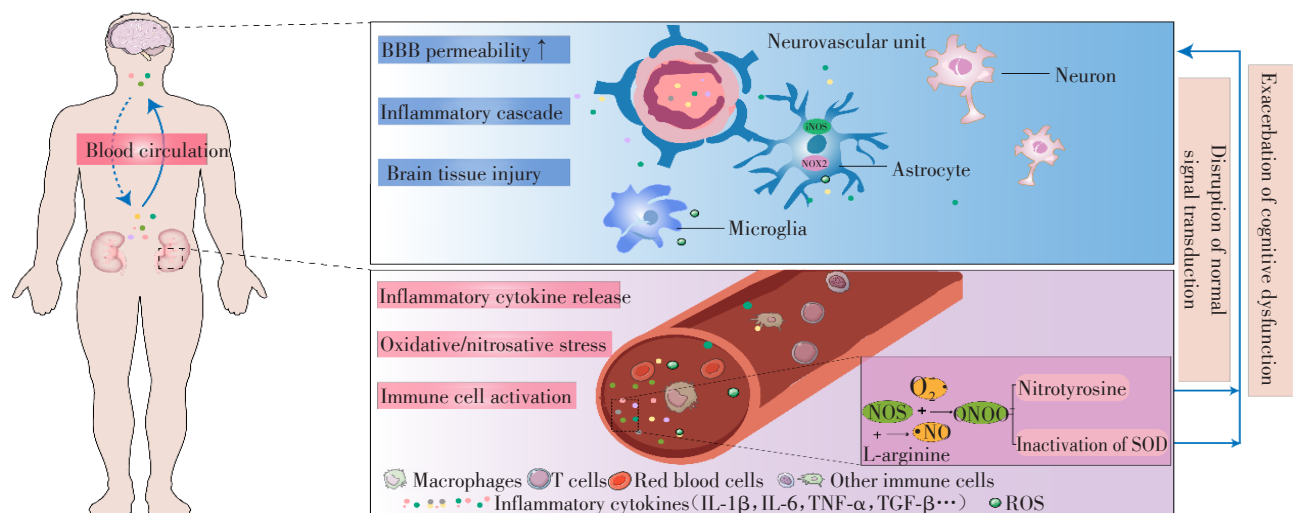


图2 CKD相关CI的炎症性串扰机制

Figure 2 Inflammatory cross-talk involving in the CKD-associated CI

Treg/Th17细胞失衡与CKD患者的CI存在相关性^[22]。此外,CKD患者的炎症细胞因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)等发生显著变化。血清中IL-6水平增高可损害神经前体细胞(neural progenitor cell, NPC)增殖,引发神经元丧失。TNF- α 增加与CKD严重程度呈正相关,外周CX3CR1⁺单核细胞可通过TNF- α 调控树突棘重塑,诱发CI^[23]。TGF- β 对细胞存活、BBB完整性、记忆形成和神经元可塑性至关重要。其他相关炎性细胞因子的作用及其与CKD CI的具体机制仍需要充分探讨。

CKD诱发CI病理进程中, BBB通透性增强和完整性受损,外周白细胞更易进入脑组织,在白细胞分泌的细胞因子与内皮细胞分泌的黏附分子的相互作用下,形成炎性级联反应。促炎细胞因子IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 和干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ)等通过刺激Tau蛋白激酶,如细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β),导致Tau蛋白异常磷酸化,进而引起脑组织损伤,表现为树突改变、突触丢失、神经元凋亡等,这些改变与尿毒症性脑病和CI的发展有关。CKD产生的炎性细胞因子、尿毒症神经毒素等不仅对神经细胞有作用,对NPC也会产生

不利影响。NPC在维持脑稳态中起着重要作用,位于海马齿状回颗粒下区的NPC有助于维持记忆环路、行为和空间学习,而侧脑室下区的NPC可以抑制代谢功能障碍或炎症过程。尿毒症毒素、促炎细胞因子(如IL-1 β 、IL-18、IL-6和TNF- α)、抗炎细胞因子(如IL-10)和自由基等会作用于NPC,导致CKD患者不可逆的胶质细胞或神经元损失,从而造成CI^[16]。

2.1.5 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)

RAS是由两个轴组成的系统:包括血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)/血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)/AT1R轴和ACE2/Ang 1-7/MasR轴,它们产生相反的作用。肾素由位于肾小球毛细血管网入口处的肾小球旁细胞(juxta glomerular cell, JG细胞)分泌和释放,是催化产生Ang I的关键限速酶。在CKD中,多种机制参与调节肾素分泌(图3)。CKD患者因肾小球硬化和肾小管萎缩等病变,引发管周血流减少,导致致密斑细胞感知NaCl浓度降低,激活JG细胞分泌肾素。此外,压力感受器被激活、交感神经系统过度兴奋以及尿毒症毒素硫酸吲哚基的作用,均促进肾素分泌增加、RAS系统激活,进而使循环中Ang II的水平提高,影响CKD的进展^[24]。

Ang II是CNS激活Ang II 1型受体(AT1R)和2型

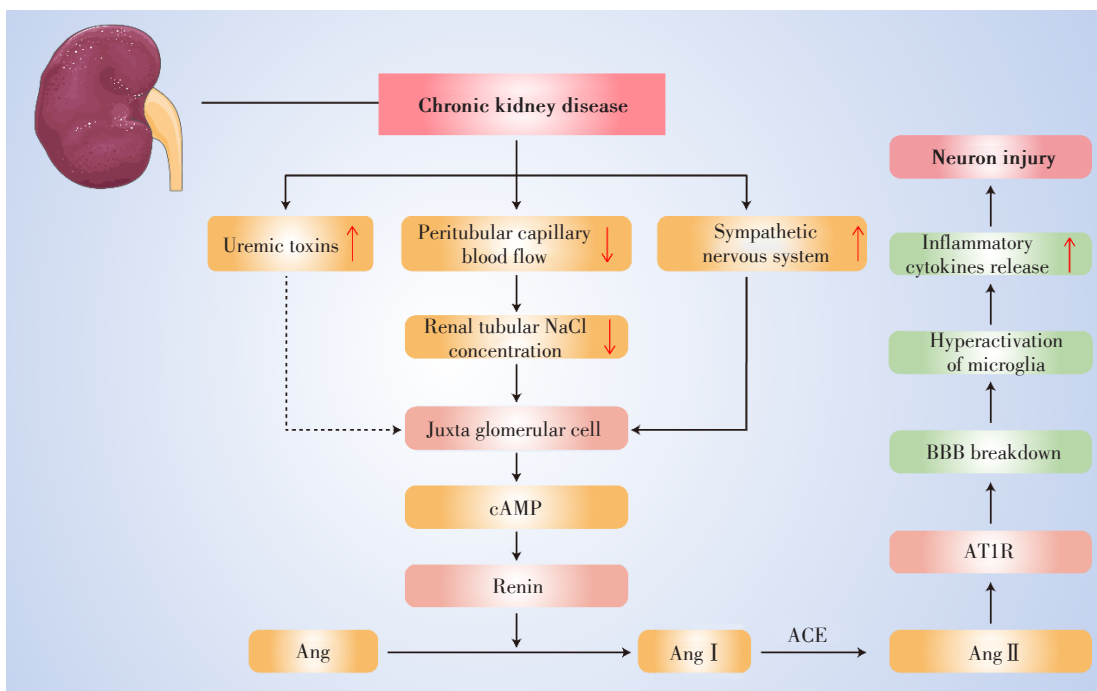


图3 RAS系统在CKD相关CI中的潜在作用

Figure 3 The potential role of the RAS in CKD-associated CI

受体(AT2R)并发挥生理作用的主要效应分子^[25]。AT1R广泛分布于脑组织中,如BBB周围、下丘脑室上核和室旁核等^[26],而AT2R在下橄榄、丘脑核和内侧膝状核等核团的分布密度较高^[27]。尽管Ang II能够结合两种不同的受体,但ACE的上调会使AT1R特异性增加,进而加剧脑内炎症、细胞死亡及CI。CKD患者体内增加的Ang II激活其受体AT1R,导致BBB破坏,使得循环毒素得以进入脑。这一过程触发小胶质细胞的过度激活,促使其从保护性的M2表型向炎症性的M1表型转变,伴随着NOS水平的上升和ROS及促炎细胞因子的产生,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,导致神经元损伤。此外,Ang II通过增强脑内皮细胞上的AT1R活性,进一步增加BBB的渗透性,形成正反馈循环,加剧神经损伤,最终可能导致CI的发生。这些发现揭示了RAS系统在CKD相关CI中的潜在作用,并为未来的治疗策略提供了可能的干预靶点。

2.2 神经性变性

2.2.1 尿毒症毒素的直接神经毒性

据报道,部分尿毒症毒素能够介导肾脏和脑之

间的相互作用。这种相互作用导致神经血管单元的结构改变和功能受损,引发BBB破坏、神经胶质反应和免疫细胞浸润等一系列生理和病理变化,最终导致CI(表1)。当尿毒症毒素渗透到脑中,会对脑内细胞如神经元、胶质细胞等产生有害影响,导致工作记忆损伤、突触可塑性受损,影响认知功能。尿酸、IS和甲基胍胺等可直接刺激脊髓上段腹侧中央区的神经元,通过增加氧化应激引起直接的神经毒性作用。甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)和吲哚乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)能够降低小鼠海马神经元细胞系HT-22的存活率,而这与谷胱甘肽水平降低有着密切联系^[28]。尿毒症毒素除了对神经元有直接神经毒性作用,对胶质细胞也产生影响。甲基胍可能通过增强凋亡反应和改变胶质细胞线粒体钙稳态来促进神经退行性变^[29]。星形胶质细胞在CNS中具有多种关键功能,但其暴露于IS后可导致糖酵解抑制和细胞凋亡,并激活NF- κ B和AhR导致炎症反应和氧化应激^[30]。活性炭吸附剂AST-120能显著降低血清和脑IS水平,改善海

表1 尿毒症毒素对CNS的影响及作用机制

Table 1 The impact and mechanism of uremic toxins on the CNS

Classification	Uremic toxin	Impact on CNS	Mechanism	References
Water-soluble low-molecular-weight solutes	Guanidine	Neurological degenerative diseases	Methylguanidine enhanced the pro-apoptotic effects of H ₂ O ₂ and altered the mitochondrial calcium homeostasis of glial cells; guanidine compounds could block GABA-A receptors and activate NMDA receptors	[29]
	Asymmetric dimethylarginine	Inflammatory responses and endothelial dysfunction	Elevated levels of ADMA could further lead to a decrease in NO	[33]
	Phosphate	Localized inflammation	Increased the expression of VCAM-1 and ICAM-1 in brain endothelial cells; alkaline phosphatase led to Tau phosphorylation, caused the binding of Tau to muscarinic receptors on hippocampal neurons, led to a large influx of calcium into the cells and triggered apoptosis	[29] [16]
Middle molecules	β_2 -microglobulin	Synaptic damage and memory deficits	β_2 M could cross the blood-brain barrier and act on the NMDA receptors in nerve cells	[34]
Protein-bound uremic toxins	Homocysteine	White matter damage and endothelial cell damage	Increased the production of H ₂ O ₂ , affected the antioxidant defense system, and induced apoptosis by the generation of mitochondrial oxidants	[35]
	Indoxyl sulfate	Astrocyte apoptosis and neuronal death	IS inhibited the MAPK signaling pathway under oxidative stress; activation of NF- κ B and AhR induced neuroinflammation and oxidative stress in the brain; inhibited glycolysis in astrocytes	[36]
		BBB breakdown	Disrupted the BBB by AhR activation	[37]
	Kynurenine	Neuronal cell apoptosis; the relative imbalance of KYNA and QUIN levels	Cytokines like IFN- γ activated the kynurenine pathway, causing QUIN production by monocytes, which could damage cells via NMDA receptors and promote the formation of reactive oxygen species	[29] [38]
	Methylglyoxal	Neuronal cell damage	Increased oxidative stress and depleted glutathione levels	[28]

马神经炎症和认知功能,预防CKD进展^[31-32]。

2.2.2 肾-脑的神经支配

肾脏的神经支配包括肾脏传入神经和传出神经,其中肾脏传入神经又称肾感觉神经。肾感觉神经主要支配盆腔壁,并在较小程度上支配肾血管和实质。这些感觉纤维的细胞体位于背根神经节,它们投射至脊髓背角,再上行投射到孤束核,也间接投射到延髓头端腹外侧区和下丘脑室旁核等脑区^[39]。肾脏交感神经是肾脏传出神经的重要组成部分,其活动主要依赖于脑干的延髓头端腹外侧区和下丘脑室旁核对脊髓的中间外侧核的下行兴奋输入,进而调节肾脏内的交感神经元,特别是去甲肾上腺素能神经元,它们通过增加肾脏交感神经活动,促进去甲肾上腺素的释放,从而减少肾血流量,并诱导钠潴留和肾素分泌增多^[40]。在CKD中晚期患者中,交感神经活性升高尤为常见。这种升高不仅可能与高血压有关,还可能受下丘脑炎症时NO与Ang II的失衡影响,而这种失衡可进一步加剧肾脏损伤,并形成恶性循环。近期研究揭示,肾脏去神经治疗不仅是一种有效的降压新手段,也可以通过恢复下丘脑室旁核中神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的水平以及减弱肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活,进而改善CKD患者的症状^[40]。虽然通过干预交感神经系统活性,如采用ACE抑制剂等治疗方法,可以为CKD的防治提供一定的思路。然而,交感神经系统的活性是否与CKD CI有更直接的联系,仍需进一步探讨。

3 CKD CI的生物标志物

研究CKD CI的生物标志物对疾病的早期诊断具有重要意义。通过检测特定标志物,如炎症因子和神经递质等,能够更早地识别CI风险,获得早期干预的机会,这不仅有助于改善患者的生活质量,促进及时治疗,而且为研究CKD CI的机制提供参考。

β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2M)是主要组织相容性复合物 I 类分子的组成部分,与衰老相关的CI和AD有关。较高的 β_2M 水平与CI的发生率相关,可作为CKD引起CI的尿液生物标志物^[41]。然而, β_2M 参与CI的具体机制尚不清楚,仍待进一步研究。淀粉样蛋白质(amyloid beta, A β)是CKD引发CI的病理表现之一,临床研究表明,在多种血浆标志物之间,A β 42、A β 40与CI的相关性最强,因此可作为血浆生物标志物^[42]。血清维生素D结合蛋白

(vitamin D binding protein, DBP)水平与CKD的发展密切相关。纳入血清DBP作为预测因子可显著提升CKD风险评估模型的预测准确性,有助于识别CKD高危人群^[43]。与非CKD患者相比,CKD患者血浆中的天冬酰胺、丝氨酸、丙氨酸和脯氨酸水平升高。而与认知功能正常的患者相比,认知功能下降的血液透析患者表现出较低的血浆L-丝氨酸(L-serine, L-Ser)水平。因此,血浆L-Ser水平有望成为诊断血液透析CKD患者CI的新型生物标志物。

血管周围空间(perivascular space, PVS)扩大是淋巴系统功能障碍的征兆。CKD患者中,许多肾脏损害因素会间接引起BBB通透性改变,导致脑脊液和间质液的循环异常。类淋巴系统是脑脊液和间质液循环通道的核心,其功能失调后常降低A β 和Tau蛋白的清除率,导致认知能力下降。与没有CI的CKD患者相比,有CI的CKD患者的额叶皮层和基底神经节PVS显著增加,具有较高的敏感性与特异性,是CKD患者诱发CI的又一潜在生物标志物^[44]。

由于眼睛和脑的脉管系统高度相似,视网膜神经血管生物标志物在脑血管神经疾病中具有较高的探索价值。在患有CI的CKD患者中,通过光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)和OCT血管造影,发现视网膜深血管丛血管密度(deep vascular plexus vascular density, DVP-VD)是CKD患者简易精神状态检查表评分的独立因素,与早期CI有相关性^[45]。

此外,在探寻CKD CI机制的过程中,生物信息学数据库提供了丰富的患者临床指标数据。利用这些资源,可以迅速而精确地识别可能的CI相关生物标志物,包括特定的基因变异、蛋白质表达水平异常、代谢物变化等。通过对生物标志物的深入分析与追踪关联,不仅能够更好地理解CKD CI的病理机制,而且有助于发现新的治疗靶点,为改善CKD患者的CI提供了新的视角和可能的治疗策略。

4 治疗及预防

针对CKD CI的治疗及预防已经取得了一定进展,主要分为药物治疗和非药物治疗两大类。

4.1 药物干预

对于轻中度CKD患者而言,药物干预通常使用ACEI或ARB降低CI的发生风险或延缓其进展^[3]。研究表明,ACEI主要通过减弱Ang II的作用来改变肾脏血流动力学。药物阻断Ang II的肾脏保护机制是复杂的,涉及降低肾小球内压、减少蛋白尿和减

少胶原形成等。一项21 208例患者的回顾性队列研究发现,ARB对预防CKD患者的CI发生有显著作用,同时这种保护作用随着ARB使用的增加而增加,呈现剂量-频率效应。

钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose transport protein 2 inhibitor, SGLT2i)能够改善心血管预后并降低血管危险因素的影响。SGLT2i通过渗透作用降低血压,减少血浆容量和尿钠排泄,同时减少蛋白尿。Noel等^[46]的单中心随机对照试验研究发现恩格列净在改善CI方面表现出较好的效果。临床前和临床研究表明,二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂对延缓CKD引起的CI具有显著效

果。利格列汀是一种DPP-4抑制剂,用于CKD发展到3期和/或肾小球滤过率降低至 $45\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或 $30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的2型糖尿病患者,在预防CI的发生发展方面显示出良好效果^[22]。

药物治疗不仅可以修复肾功能,延缓疾病发展,还能改善因肾功能下降而引起的症状,包括CI。近些年,一些药物在临床试验中也展现出一定的疗效和优势(表2)。

4.2 非药物干预

4.2.1 生活方式干预

CKD患者通过运动干预可显著提升认知功能,特别是记忆力。研究表明,定期进行身体活动不仅

表2 CKD相关CI临床试验药物
Table 2 Clinical trial medications for CKD-associated CI

Clinical trials gov identifier	Drug	Drug type	Study start date	Study completion date	Phase	Mechanism
NCT03223883	Curcumin	Natural medicine	2018-01-30	2024-08-31 (Estimated)	2	Curcumin is a natural polyphenol with established anti-inflammatory and antioxidant properties
NCT04600323	Bicarbonate	Chemical drug	2021-02-01	2023-07-30 (Estimated)	1	-
NCT02238977	Bupropion	Chemical drug	2016-03-31	2018-03-01	4	Bupropion is a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, inhibiting dopamine reuptake and activating dopaminergic activity
NCT05549154	Vitamin D	Chemical drug	2022-12-05	2023-10-30 (Estimated)	Not applicable	-
NCT04498962	Danzhu Fuyuan Granule	Traditional Chinese medicine	2020-08-01 (Estimated)	2021-12-01 (Estimated)	Not applicable	-

能够通过增加海马体积来改善记忆,还能促进脑代谢的积极变化,降低炎症和氧化应激水平。此外,健康的饮食习惯,特别是地中海饮食,通过提供丰富的抗氧化剂如花青素,对认知功能有积极影响。花青素不仅具有直接的神经保护作用,还能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)等途径减少神经炎症和A β 的形成,从而改善认知功能^[47]。咖啡因的摄入也被发现与认知功能测试的高评分相关^[48],其通过改善肾功能和直接刺激CNS发挥作用。维生素D可以通过增加Nrf2的表达、维持正常线粒体功能等途径降低氧化应激,具有抗炎、抗氧化特性,一定水平上可抑制CKD患者CI的发展进程^[49]。这些生活方式的调整为CKD CI患者提供了

一种有效的非药物干预策略。

4.2.2 非侵入性脑电刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)

目前,NIBS在治疗CI中的应用相对较少,但有研究表明NIBS可能是CKD引起CI的有效替代疗法。研究结果显示高频重复经颅磁刺激(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HFrTMS)在改善整体认知方面效果较持久,有相对持续的认知保护作用^[50]。

5 小结和展望

CKD患者CI的发生率较高,与健康人群相比,其患病风险增加了3倍,且可能在CKD的早期阶段就出现。然而,由于研究人群和方法的多样性,

CKD CI的具体发病率和特征尚未完全明确。目前,CKD CI的诊断主要依赖全面的神经心理学测试,这些测试评估脑的多个功能区域,如记忆、注意力、执行功能等。然而,这些测试耗时较长,且可能无法敏感地检测到微妙的认知功能变化^[2]。因此,开发适合CKD患者的神经心理测试工具,以及寻找能够反映CI进展的生物标志物,对实现早期诊断和干预至关重要。近期,一项研究通过整合临床信息与基于结构和功能网络拓扑特性的人工智能模型生成的磁共振成像特征,成功地通过一套量化的影像生物标志物有效预测了CKD患者的CI,为CKD患者早期预防和早期干预CI提供了有力证据^[51]。

尽管CKD CI的发病机制尚未完全阐明,但研究已经取得了一些重要进展。随着技术的不断进步,期待能够更深入地了解肾脏与脑之间的相互作用,探索肾脏损伤与脑功能之间的病理生理联系。未来需要关注药物转化研究,包括新药开发和老药新用。此外,结合现代生物技术,如单细胞测序和多组学技术,有助于揭示内皮细胞异质性的分子基础,发现新的疾病相关内皮亚群,为泛血管疾病提供新的治疗靶点。探索肾脏和脑相互作用的复杂机制,将有助于设计针对性的干预措施,改善CKD患者的生活质量,并可能为其他相关神经精神疾病的治疗提供新的见解。

利益冲突声明:

作者单位与期刊出版部都隶属南京医科大学,但无利益冲突。

Conflict of Interests:

The author's affiliation and the publishing department of this journal are affiliated with Nanjing Medical University, but there is no conflict of interest in this work.

作者贡献声明:

赵翔宇和姚心怡负责文献收集、分析以及文章撰写;孙美玲负责本综述的框架设计以及文章撰写、审阅与修订。

Author's Contributions:

ZHAO Xiangyu and YAO Xinyi collected the literature and drafted the manuscript. SUN Meiling conceived and designed the project, and revised the manuscript.

[参考文献]

- [1] HASHMI M F, BENJAMIN O, LAPPIN S L. End-stage renal disease [M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2024
- [2] GIANNAKOU K, GOLENIA A, LIABEUF S, et al. Methodological challenges and biases in the field of cognitive function among patients with chronic kidney disease [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1215583
- [3] DREW D A, WEINER D E, SARNAK M J. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(6): 782-790
- [4] WANG F, ZHANG L X, LIU L S, et al. Level of kidney function correlates with cognitive decline [J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32(2): 117-121
- [5] IMENEZSILVA P H, UNWIN R, HOORN E J, et al. Acidosis, cognitive dysfunction and motor impairments in patients with kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 37(Suppl 2): ii4-ii12
- [6] 王 凤, 马微波, 刘悦文, 等. 慢性肾脏病患者认知功能受损的相关机制分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(6): 1082-1088
WANG F, MA W B, LIU Y W, et al. Analysis of the mechanisms related to impaired cognitive function in patients with chronic kidney disease [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2022, 44(6): 1082-1088
- [7] ZHANG J L, ZHANG A H. Relationships between serum Klotho concentrations and cognitive performance among older chronic kidney disease patients with albuminuria in NHANES 2011 - 2014 [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1215977
- [8] THEODORAKOPOULOU M P, DIPLA K, ZAFEIRIDIS A, et al. Cerebral oxygenation during exercise deteriorates with advancing chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(10): 2379-2388
- [9] TURNER M E, ROWSELL T S, LANSING A P, et al. Vascular calcification maladaptively participates in acute phosphate homeostasis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(4): 1077-1091
- [10] NGUYEN B T, SHIN E J, JEONG J H, et al. Ginsenoside Reattenuates memory impairments in aged Klotho deficient mice *via* interactive modulations of angiotensin II AT1 receptor, Nrf2 and GPx-1 gene [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 189: 2-19
- [11] RROJI M, FIGUREK A, VIGGIANO D, et al. Phosphate in the context of cognitive impairment and other neurological disorders occurrence in chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7362
- [12] 李丽博, 苑振云, 刘 静, 等. 脑血流动力学改变与脑小血管病发生发展关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2021, 61(27): 89-93
LI L B, YUAN Z Y, LIU J, et al. Research progress on the relationship between cerebral blood flow dynamics changes and the occurrence and development of cerebral small vessel disease [J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(27): 89-93
- [13] YAVUZ F, KANBAY M. Visit-to-visit blood pressure vari-

- ability and risk of dementia in chronic kidney disease patients: why are blood pressure changes so important in cognitive functions? [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15 (8): 1447-1449
- [14] WANG H, LIU X, SONG L J, et al. Dysfunctional coupling of cerebral blood flow and susceptibility value in the bilateral hippocampus is associated with cognitive decline in nondialysis patients with CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(9): 1574-1588
- [15] 郭楚楚,夏薇薇,张爱华. 硫酸吡哆酚在终末期肾病心血管并发症中的研究进展[J]. *生理学报*, 2018, 70(6): 657-662
- GUO C C, XIA W W, ZHANG A H. Research progress on the role of indoxyl sulfate in cardiovascular complications of end-stage renal disease [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2018, 70(6): 657-662
- [16] VIGGIANO D, WAGNER C A, MARTINO G, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(8): 452-469
- [17] FESHARAKI-ZADEH A. Oxidative stress in traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13000
- [18] XIU M H, LI Z Z, CHEN D C, et al. Interrelationships between BDNF, superoxide dismutase, and cognitive impairment in drug-naive first-episode patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1498-1510
- [19] DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3711
- [20] FUJISAKI K, TSURUYA K, YAMATO M, et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3): 529-538
- [21] BASSO P J, ANDRADE-OLIVEIRA V, CÂMARA N O S. Targeting immune cell metabolism in kidney diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(7): 465-480
- [22] XIE Z Q, TONG S Y, CHU X K, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: the kidney-brain axis [J]. *Kidney Dis*, 2022, 8(4): 275-285
- [23] GARRÉ J M, SILVA H M, LAFAILLE J J, et al. CX3CR1⁺ monocytes modulate learning and learning-dependent dendritic spine remodeling *via* TNF- α [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 714-722
- [24] LAFFER C L, ELIJOVICH F, SAHINOZ M, et al. New insights into the renin-angiotensin system in chronic kidney disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127(5): 607-609
- [25] MOHAMMED M, BERDASCO C, LAZARTIGUES E. Brain angiotensin converting enzyme-2 in central cardiovascular regulation [J]. *Clin Sci*, 2020, 134(19): 2535-2547
- [26] 曲笑霖. Ang II-AT1R轴在颅脑损伤后PSH相关的神经功能损害中的作用与机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023
- QU X L. Research on the role and mechanism of Ang II-AT1R axis in neurofunctional damage related to PSH after craniocerebral injury [D]. Shanghai: Naval Medical University of PLA, 2023
- [27] 刘瑞宁. AT2R在重度创伤性脑损伤大鼠脑血管自动调节功能障碍中的保护作用与机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2019
- LIU R N. Protective effect and mechanism of AT2R in the dysfunction of cerebral vascular autoregulation in rats with severe traumatic brain injury [D]. Wuhan: Wuhan University, 2019
- [28] WATANABE K, SATO E, MISHIMA E, et al. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: analysis *in vitro* and in rat model of chronic kidney disease [J]. *Heliyon*, 2021, 7(2): e06221
- [29] ASSEM M, LANDO M, GRISSI M, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders [J]. *Toxins*, 2018, 10(7): 303
- [30] LIN Y T, WU P H, TSAI Y C, et al. Indoxyl sulfate induces apoptosis through oxidative stress and mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition in human astrocytes [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 191
- [31] GRIFFIN A, BERRY B, SPENCER S K, et al. Indoxyl sulfate administration during pregnancy contributes to renal injury and increased blood-brain barrier permeability [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11968
- [32] LI L C, CHEN W Y, CHEN J B, et al. The AST-120 recovers uremic toxin-induced cognitive deficit *via* NLRP3 inflammasome pathway in astrocytes and microglia [J]. *Bio-medicines*, 2021, 9(9): 1252
- [33] SINGH J, LEE Y, KELLUM J A. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 246
- [34] GAO Y, HONG Y J, HUANG L H, et al. β 2-microglobulin functions as an endogenous NMDAR antagonist to impair synaptic function [J]. *Cell*, 2023, 186(5): 1026-1038
- [35] WU X, ZHANG L H, MIAO Y, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 46-59
- [36] JEONG S H, PARK S, CHOI J S, et al. Indoxyl sulfate induces apoptotic cell death by inhibiting glycolysis in human astrocytes [J/OL]. *Kidney Res Clin Pract*, 2023[2023-10-10]. DOI: 10.23876/j.krcp.23.005
- [37] BOBOT M, THOMAS L, MOYON A, et al. Uremic toxic

- blood-brain barrier disruption mediated by AhR activation leads to cognitive impairment during experimental renal dysfunction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(7): 1509–1521
- [38] 景丽瑾, 杨静, 周琪臻, 等. 犬尿氨酸途径在认知功能障碍中的作用及机制[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(1): 157–160
JING L J, YANG J, ZHOU Q Z, et al. The role and mechanism of the kynurenine pathway in cognitive dysfunction[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2022, 24(1): 157–160
- [39] OSBORN J W, TYSHYNSKY R, VULCHANOVA L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 429–450
- [40] OKUSA M D, ROSIN D L, TRACEY K J. Targeting neural reflex circuits in immunity to treat kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11): 669–680
- [41] MILLER L M, RIFKIN D, LEE A K, et al. Association of urine biomarkers of kidney tubule injury and dysfunction with frailty index and cognitive function in persons with CKD in SPRINT [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(4): 530–540. e1
- [42] SYRJANEN J A, CAMPBELL M R, ALGECIRAS-SCHIMNICH A, et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(6): 1128–1140
- [43] 彭慧, 李岫森, 邢红霞, 等. 血清维生素D结合蛋白与慢性肾脏病发生的相关性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(5): 690–695
PENG H, LI S S, XING H X, et al. Correlation between serum vitamin D binding protein and the occurrence of chronic kidney disease [J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2021, 41(5): 690–695
- [44] XU S Q, WANG J Q, SUN K D, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease is associated with lymphatic system dysfunction [J]. *Kidney Dis*, 2023, 9(5): 384–397
- [45] PENG S Y, WU I W, SUN C C, et al. Investigation of possible correlation between retinal neurovascular biomarkers and early cognitive impairment in patients with chronic kidney disease [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(14): 9
- [46] NOEL J A, HOUGEN I, SOOD M M. The intersection of SGLT2 inhibitors, cognitive impairment, and CKD [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 823569
- [47] MIRABELLI M, CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, et al. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1066
- [48] JIA L P, ZHAO H X, HAO L X, et al. Caffeine intake improves the cognitive performance of patients with chronic kidney disease [J]. *Front Med*, 2022, 9: 976244
- [49] 李梦雨, 张森, 张丽, 等. 维生素D对慢性肾脏病小鼠认知功能的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(7): 1083–1087
LI M Y, ZHANG S, ZHANG L, et al. The impact of vitamin D on cognitive function in mice with chronic kidney disease [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2022, 57(7): 1083–1087
- [50] CHU C S, LI C T, BRUNONI A R, et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(2): 195–203
- [51] WANG Y F, MAO L, CHEN H J, et al. Predicting cognitive impairment in chronic kidney disease patients using structural and functional brain network: an application study of artificial intelligence [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 122: 110677

[收稿日期] 2024-08-18

(本文编辑: 陈汐敏)