

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.03.0245

· 论 著 ·

## 维持性血液透析患者合并不宁腿综合征的危险因素分析

沈颖婧<sup>1△</sup>, 储传敏<sup>2△</sup>, 徐成钢<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院肾内科, 上海 200438

2. 海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院泌尿外科, 上海 200438

**[摘要]** **目的** 探讨维持性血液透析患者合并不宁腿综合征(RLS)的相关危险因素。**方法** 回顾性分析2016年7月至2017年9月于海军军医大学(第二军医大学)东方肝胆外科医院诊治的74例维持性血液透析患者的临床资料,对比分析合并RLS与未合并RLS患者的性别、年龄、糖尿病史以及各项生化指标的差异。以性别、年龄、糖尿病史及各项生化指标为协变量,以是否合并RLS为因变量行单因素logistic回归分析;依据2003国际不宁腿综合征委员会(IRLSSG)评分标准将合并RLS患者分为症状轻微、中等、严重、十分严重4组,未合并RLS患者为对照组,对单因素logistic回归分析差异有统计学意义的变量进行两两比较,并将差异有统计学意义的变量纳入模型行多因素logistic回归分析。对主要相关因素绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积并确定最佳临界值及对应的灵敏度和特异度。**结果** 共纳入维持性血液透析患者74例,其中男46例,女28例;年龄为21~87岁,平均年龄(56.70±14.52)岁;未合并RLS者55例,合并RLS者19例。合并RLS维持性血液透析患者的血钙水平高于未合并RLS者[(2.56±0.38) mmol/L vs (2.26±0.29) mmol/L,  $t=2.61$ ,  $P=0.02$ ]。多因素logistic回归分析结果显示,血甲状旁腺激素(PTH) > 515.39 pg/mL是维持性血液透析患者合并RLS的独立危险因素( $OR=1.00$ , 95%  $CI$ : 1.00~1.01,  $P=0.03$ )。PTH临界值为515.39 pg/mL时,诊断血液透析患者合并RLS的ROC曲线下面积为0.759,其95%  $CI$ 为0.610~0.907,该点的灵敏度为0.47、特异度为0.98。**结论** RLS是维持性血液透析患者的常见并发症,慢性肾脏病-矿物质及骨代谢紊乱可能与维持性血液透析患者RLS的发生有关。

**[关键词]** 血液透析; 下肢不宁综合征; 甲状旁腺激素; 慢性肾脏病; 骨矿物质; 骨代谢

**[中图分类号]** R 692; R 589.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)03-0245-07

### Risk factors of restless leg syndrome in maintenance hemodialysis patients

SHEN Ying-jing<sup>1△</sup>, CHU Chuan-min<sup>2△</sup>, XU Cheng-gang<sup>1\*</sup>

1. Department of Nephrology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

2. Department of Urology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of restless leg syndrome (RLS) in maintenance hemodialysis patients. **Methods** The clinical data of 74 maintenance hemodialysis patients in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Navy Medical University (Second Military Medical University) from July 2016 to September 2017 were retrospectively analyzed. The gender, age, diabetes mellitus and other biochemical indicators of the patients with or without RLS were compared. The univariate logistic regression analysis was performed with the gender, age, diabetes mellitus and other biochemical indicators as covariates, and the RLS as dependent variable. According to the 2003 International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria, the patients with RLS were divided into mild, moderate, severe and very severe groups, with the patients without RLS as controls; the variables that were significantly different between the groups as analyzed by univariate logistic regression analysis were compared by  $t$ -test and multivariate logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve for the main relevant factors was plotted, and the area under the curve was calculated to determine the best critical value and the corresponding sensitivity and specificity. **Results** A total of 74

**[收稿日期]** 2017-11-21 **[接受日期]** 2018-02-06

**[作者简介]** 沈颖婧, 硕士, 住院医师. E-mail: feixiangba\_2010@126.com; 储传敏, 硕士生, 副主任医师. E-mail: drchucm@163.com

<sup>△</sup>共同第一作者(Co-first authors).

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81887397, E-mail: xx911280@126.com

maintenance hemodialysis patients were enrolled in this study, including 46 males and 28 females; the patients aged from 21 to 87 years, with an average age of  $(56.70 \pm 14.52)$  years; 55 patients without RLS, and 19 with RLS. The serum calcium in patients with RLS was significantly higher than that without RLS [ $2.56 \pm 0.38$ ] mmol/L vs [ $2.26 \pm 0.29$ ] mmol/L,  $t=2.61$ ,  $P=0.02$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that serum parathyroid hormone (PTH) $>515.39$  pg/mL was an independent risk factor for RLS in maintenance hemodialysis patients ( $OR=1.00$ , 95%  $CI$  1.00-1.01,  $P=0.03$ ). With the cut-off value being 515.39 pg/mL, area under ROC curve performed by PTH for RLS was 0.759, with the 95%  $CI$  being 0.610-0.907, and the sensitivity and specificity being 0.47 and 0.98, respectively. **Conclusion** RLS is a common complication in maintenance hemodialysis patients. Chronic kidney disease-mineral and bone metabolism disorder may be related to the occurrence of RLS in maintenance hemodialysis patients.

**[Key words]** hemodialysis; restless leg syndrome; parathyroid hormone; chronic kidney disease; mineral of bone; bone metabolism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(3): 245-251]

不宁腿综合征 (restless leg syndrome, RLS) 是一种以受累的患肢深部酸、麻、痛、灼热感、虫爬样、瘙痒样等多种痛苦感觉为主要表现的发作性疾病<sup>[1]</sup>。慢性肾功能衰竭患者 RLS 的发病率为 31.70%<sup>[2]</sup>, 高于普通人群的发病率 (1.90%~4.60%)<sup>[3]</sup>。虽然该病诊断方法简单、诊断成本低, 但由于缺乏对该病的认识, 临床医师往往忽视 RLS, 患者不得不长时间承受病痛折磨, 导致夜间血压升高、心血管事件增多、死亡率增加<sup>[3-5]</sup>。本研究旨在对维持性血液透析患者合并 RLS 的危险因素进行分析, 现报告如下。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 纳入 2016 年 7 月至 2017 年 9 月于海军军医大学 (第二军医大学) 东方肝胆外科医院血液净化中心行维持性血液透析的 74 例患者。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  周岁; (2) 意识清楚, 智力正常, 能配合完成问卷的填写; (3) 患者自愿, 依从性好, 能积极配合。排除标准: (1) 有严重的听力、言语功能障碍, 不能配合完成调查者; (2) 严重贫血、感染、心力衰竭及帕金森病患者。RLS 诊断按照国际不宁腿综合征委员会 (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) 的诊断标准<sup>[6]</sup>, 其主要症状如下: (1) 患者常有撕裂感、蚁走感、蠕动感、刺痛、烧灼感、疼痛、瘙痒感、腿发麻等腿部的不适感, 有一种急迫的强烈要运动的感觉, 并导致过度活动, 活动后可缓解, 多发生于下肢、大腿, 上肢偶尔也可以出现, 但小腿症状比较明显, 通常为对称性; (2) 在安静时发作, 夜晚或

休息一段时间后症状更为严重; (3) 持续活动可缓解不适感; (4) 症状在夜间加重, 深夜达到高峰。本研究通过海军军医大学 (第二军医大学) 东方肝胆外科医院医学伦理委员会审批。

## 1.2 研究指标

**1.2.1 一般资料** 收集患者的性别、年龄、是否合并糖尿病等基本资料及应用促红细胞生成素剂量、超滤量、干体质量等透析相关参数。

**1.2.2 实验室指标** 应用日本 Sysmex XN 系列全自动五分类血细胞分析仪通过流式细胞术和电阻抗法测定血红蛋白; 应用瑞士罗氏 P800 全自动生化分析仪通过溴甲酚绿法测定白蛋白, 脲酶-紫外速率法测定血尿素氮, 酶法测定血肌酐, 胆固醇氧化酶法测定总胆固醇, 选择性抑制法测定低密度脂蛋白胆固醇, 离子选择电极法测定钾离子、钠离子、氯离子, 比色法测定血清总钙、血清铁、不饱和铁结合力, 磷钼酸紫外法测定无机磷, 磷酸丙酮酸羧化酶法测定二氧化碳结合力, 荧光免疫分析法测定脑钠肽; 应用美国雅培 i4000 全自动化学发光免疫分析仪通过电化学发光法测定甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、铁蛋白水平。根据透析前后血尿素氮、肌酐等指标计算尿素清除指数 (urea clearance index, Kt/V) 和尿素下降率 (urea reduction ratio, URR);  $Kt/V = \text{透析器的清除率} \times \text{透析时间} / \text{尿素分布容积}$ ,  $URR (\%) = (\text{透析前血尿素氮} - \text{透析后血尿素氮}) / \text{透析前血尿素氮} \times 100\%$ 。根据血清铁、不饱和铁结合力计算铁饱和度, 铁饱和度 (%) = 血清铁 / (血清铁 + 不饱和铁结合力)  $\times 100\%$ 。

1.2.3 RLS 评分 依据 2003 IRLSSG 评分标准<sup>[6]</sup>。

(1) 您如何评价 RLS 给您带来的不适: 十分严重? 严重? 中等? 轻度? 无? (2) 您如何评价 RLS 给您带来的被动活动: 十分严重(每周 6~7 d)? 严重(每周 4~5 d)? 中等(每周 2~3 d)? 轻微(每周 1 d 或更少)? (3) 活动后您腿或臀部的不适能缓解吗: 十分严重(无缓解)? 严重(轻微缓解)? 中等(基本缓解)? 轻微(完全缓解)? (4) 因 RLS 导致的睡眠问题严重吗: 十分严重(无法入睡)? 严重(睡眠时间 1~2 h)? 中等(睡眠时间 3~4 h)? 轻微(睡眠时间 5~6 h)? (5) 由 RLS 导致的日间困倦、疲乏程度严重吗: 十分严重(四肢发硬, 双腿沉重, 双手易发抖)? 严重(有心慌、心悸、恶心、呕吐等生理反应)? 中等(须较长时间休息才能恢复)? 轻微(短时休息即可恢复)? (6) 总体来看, 您的 RLS 严重吗: 十分严重? 严重? 中等? 轻度? 无? (7) 您的 RLS 发作频率: 十分严重(每周 6~7 d)? 严重(每周 4~5 d)? 中等(每周 2~3 d)? 轻微(每周 1 d 或更少)? 无发作? (8) RLS 发作时严重程度: 十分严重( $\geq 8$  h 发作/24 h)? 严重(3~8 h 发作/24 h)? 中度(1~3 h 发作/24 h)? 轻微( $< 1$  h 发作/24 h)? 无发作? (9) 总体来看, RLS 对您家庭、社交、工作的影响: 十分严重(影响家庭生活)? 严重(只在家庭中, 无法进行社交和工作)? 中等(社会活动明显减少, 影响工作)? 轻微(偶有影响)? (10) 您是否因该病感到愤怒、抑郁、悲伤、易激惹, 此情绪困扰对您的影响程度: 十分严重(无法控制)? 严重(少部分时间能控制)? 中等(大部分时间能控制)? 轻微(可以控制)? 各项评分方法: 十分严重为 4 分, 严重为 3 分, 中等为 2 分, 轻度为 1 分, 无为 0 分; 总评分: 十分严重为 31~40 分, 严重为 21~30 分, 中等为 11~20 分, 轻微为 1~10 分, 无症状为 0 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以例数和百分比表示。对合并 RLS 和未合并 RLS 2 组间呈正态分布的计量资料的比较采用  $t$  检验, 不服从正态分布计量资料的比较采用秩和检验; 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。对未合并 RLS 与合并 RLS 症状轻微、中等、严重、十分严重患者 5 组计量资料的两

两比较采用配对  $t$  检验。以性别、年龄、糖尿病史及各项生化指标为协变量, 以是否合并 RLS 为因变量行单因素 logistic 回归分析, 将差异有统计学意义的变量纳入模型行多因素 logistic 回归分析, 用后退法筛出主要相关因素。对主要相关因素绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积, 找出最佳临界值对应的灵敏度和特异度。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 合并与未合并 RLS 维持性血液透析患者的临床特点分析 共纳入维持性血液透析患者 74 例, 其中男 46 例, 女 28 例; 年龄为 21~87 岁, 平均( $56.70 \pm 14.52$ )岁。按照 IRLSSG 的诊断标准, 19 例(25.68%)患者合并 RLS, 其中男性患者发病率为 19.56%(9/46), 女性患者发病率为 35.71%(10/28), 女性患者发病率高于男性患者, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.38, P<0.05$ )。有 3 例合并 RLS 的患者行甲状旁腺切除术, 术后 PTH 水平下降, RLS 症状减轻。合并 RLS 与未合并 RLS 患者的性别、糖尿病比例、URR 水平、血钙水平、血 PTH $> 515.39$  pg/mL 比例差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表 1。

2.2 维持性血液透析患者合并 RLS 的单因素分析 由表 2 可见, URR、血钙和血 PTH 与维持性血液透析患者合并 RLS 有关( $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.3 合并 RLS 维持性血液透析患者各亚组与未合并 RLS 者血钙、血磷、PTH、URR 的比较 合并 RLS 维持性血液透析患者中 6 例(8.10%)患者 RLS 症状轻微、5 例(6.76%)症状中等、4 例(5.41%)症状严重、4 例(5.41%)症状十分严重。RLS 症状严重组患者的血 PTH 水平高于其他各组( $P$ 均 $< 0.05$ ), 各组间血钙、血磷、URR 差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表 3。

2.4 维持性血液透析患者合并 RLS 的多因素分析 由表 4 可见, PTH $> 515.39$  pg/mL 是维持性血液透析患者合并 RLS 的独立危险因素( $P=0.03$ )。

2.5 PTH 预测维持性血液透析患者合并 RLS 的 ROC 曲线 PTH 临界值为 515.39 pg/mL 时, 预测维持性血液透析患者是否合并 RLS 的 ROC 曲线下面积为 0.759, 其 95% CI 为 0.610~0.907, 灵敏度为 0.47, 特异度为 0.98。见图 1。



表1 合并与未合并 RLS 维持性血液透析患者的临床特点

Tab 1 Characteristics of maintenance hemodialysis patients with or without RLS

Variable	With RLS <i>N</i> =19	Without RLS <i>N</i> =55	Statistic	<i>P</i> value
Gender <i>n</i> (%)			$\chi^2 = 4.38$	0.04
Male	9 (47.37)	37 (67.27)		
Female	10 (52.63)	18 (32.73)		
Diabetes <i>n</i> (%)			$\chi^2 = 45.46$	0.00
Presence	2 (10.53)	6 (10.91)		
Absence	17 (89.47)	49 (89.09)		
Age (year), $\bar{x} \pm s$	55.47 ± 12.63	57.13 ± 15.20	<i>t</i> = 0.74	0.47
Kt/V, $\bar{x} \pm s$	1.66 ± 0.99	1.40 ± 0.63	<i>t</i> = 0.44	0.67
URR (%), $\bar{x} \pm s$	74.21 ± 11.83	68.32 ± 8.85	<i>t</i> = 26.31	0.00
Albumin $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	40.40 ± 3.21	40.07 ± 3.30	<i>t</i> = 0.11	0.91
Hemoglobin $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	113.21 ± 17.13	113.65 ± 18.34	<i>t</i> = -0.97	0.35
Calcium $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	2.56 ± 0.38	2.26 ± 0.29	<i>t</i> = 2.61	0.02
Phosphorus $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	2.22 ± 0.61	1.84 ± 0.72	<i>t</i> = 1.20	0.25
PTH $\rho_B / (pg \cdot mL^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	746.49 ± 799.04	183.10 ± 135.70	<i>Z</i> = -1.525	0.06
PTH > 515.39 $pg \cdot mL^{-1}$ <i>n</i> (%)	9 (47.37)	1 (1.82)	$\chi^2 = 16.06$	0.00
Iron $c_B / (\mu mol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	10.74 ± 4.21	14.43 ± 11.45	<i>t</i> = -1.78	0.10
Iron saturation (%), $\bar{x} \pm s$	26.36 ± 10.83	31.77 ± 14.78	<i>t</i> = -1.30	0.22
Ferritin $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	285.18 ± 281.13	256.21 ± 327.31	<i>Z</i> = -0.59	0.28
BNP $\rho_B / (pg \cdot mL^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	579.47 ± 1 111.30	629.82 ± 839.08	<i>Z</i> = 0.75	0.77
CO <sub>2</sub> CP $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	21.00 ± 2.36	20.51 ± 3.74	<i>t</i> = 0.38	0.71
K <sup>+</sup> $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	4.98 ± 0.57	4.61 ± 0.83	<i>t</i> = 0.96	0.35
Na <sup>+</sup> $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	140.00 ± 3.00	140.18 ± 2.53	<i>t</i> = 0.50	0.63
Cl <sup>-</sup> $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	97.63 ± 2.61	99.18 ± 4.06	<i>t</i> = 0.28	0.78
TC $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	3.66 ± 0.70	3.62 ± 0.90	<i>t</i> = 0.96	0.35
LDL-C $c_B / (mmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	2.15 ± 0.80	2.26 ± 0.76	<i>t</i> = -0.27	0.79
Folate $\rho_B / (ng \cdot mL^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	8.03 ± 5.04	8.59 ± 6.43	<i>t</i> = 1.40	0.40
Vitamin B <sub>12</sub> $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	491.18 ± 302.78	498.45 ± 361.40	<i>t</i> = 0.71	0.61
EPO dose (U), $\times 10^4$ , $\bar{x} \pm s$	9.16 ± 3.02	7.68 ± 3.90	<i>t</i> = 1.37	0.19

RLS: Restless leg syndrome; Kt/V: Urea clearance index; URR: Urea reduction ratio; PTH: Parathyroid hormone; BNP: Brain natriuretic peptide; CO<sub>2</sub>CP: Carbon dioxide combining power; TC: Total cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; EPO: Erythropoietin

表2 维持性血液透析患者合并 RLS 的单因素 logistic 回归分析

Tab 2 Univariate logistic regression analysis of RLS in maintenance hemodialysis patients

Variable	OR (95% CI)	<i>P</i> value	Variable	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gender	2.28 (0.79, 6.61)	0.13	Ferritin	1.00 (0.99, 1.00)	0.74
Diabetes	0.96 (0.18, 5.22)	0.96	BNP	1.00 (0.99, 1.00)	0.84
Age	0.99 (0.96, 1.03)	0.67	CO <sub>2</sub> CP	1.05 (0.89, 1.24)	0.58
Kt/V	1.49 (0.74, 2.99)	0.27	K <sup>+</sup>	1.88 (0.93, 3.80)	0.07
URR	279.28 (1.17, 66 546.97)	0.04	Na <sup>+</sup>	0.97 (0.80, 1.19)	0.79
Albumin	1.03 (0.88, 1.21)	0.71	Cl <sup>-</sup>	0.89 (0.77, 1.03)	0.12
Hemoglobin	0.99 (0.97, 1.03)	0.93	TC	1.06 (0.57, 1.99)	0.86
Calcium	19.32 (2.63, 141.76)	0.00	LDL-C	0.82 (0.37, 1.80)	0.62
Phosphorus	2.20 (1.02, 4.76)	0.05	Folate	0.98 (0.86, 1.12)	0.81
PTH	1.00 (1.00, 1.01)	0.00	Vitamin B <sub>12</sub>	1.00 (0.99, 1.00)	0.96
Iron	0.93 (0.83, 1.04)	0.19	EPO dose	1.12 (0.96, 1.30)	0.14

RLS: Restless leg syndrome; Kt/V: Urea clearance index; URR: Urea reduction ratio; PTH: Parathyroid hormone; BNP: Brain natriuretic peptide; CO<sub>2</sub>CP: Carbon dioxide combining power; TC: Total cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; EPO: Erythropoietin

表3 未合并 RLS 与症状轻微、中等、严重、十分严重 RLS 患者的血钙、血磷、PTH、URR 比较

Tab 3 Comparison of serum calcium, phosphorus, PTH and URR between patients with mild, moderate, severe, very severe RLS and without RLS

Group	Calcium $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	Phosphorus $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	PTH $\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$	URR (%)
Without RLS $n=55$	$2.26 \pm 0.29$	$1.83 \pm 0.72$	$183.10 \pm 135.70^*$	$68.32 \pm 8.85$
Mild RLS $n=6$	$2.30 \pm 0.20$	$2.16 \pm 0.87$	$359.0 \pm 226.44^*$	$71.57 \pm 13.06$
Moderate RLS $n=5$	$2.46 \pm 0.26$	$2.10 \pm 0.51$	$534.08 \pm 646.72^*$	$73.82 \pm 1.43$
Severe RLS $n=4$	$2.66 \pm 0.26$	$2.26 \pm 0.67$	$509.15 \pm 424.19^*$	$66.99 \pm 3.83$
Very severe RLS $n=4$	$2.98 \pm 0.52$	$2.44 \pm 0.26$	$1\ 830.51 \pm 995.19$	$84.05 \pm 17.35$

RLS: Restless leg syndrome; PTH: Parathyroid hormone; URR: Urea reduction ratio. \* $P < 0.05$  vs very severe RLS

表4 维持性血液透析患者合并 RLS 的多因素 logistic 回归分析

Tab 4 Multivariate logistic regression analysis of RLS in maintenance hemodialysis patients

Variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i> )	<i>P</i> value
URR > 67.32%	2.97	3.80	0.61	19.40 (0.01, 33 492.92)	0.44
Calcium > 2.32 $mmol \cdot L^{-1}$	1.24	1.24	1.00	3.45 (0.31, 38.99)	0.32
Phosphorus > 2.01 $mmol \cdot L^{-1}$	-0.09	0.57	0.03	0.91 (0.30, 2.78)	0.87
PTH > 515.39 $pg \cdot mL^{-1}$	0.00	0.00	4.60	1.00 (1.00, 1.01)	0.03

RLS: Restless leg syndrome; URR: Urea reduction ratio; PTH: Parathyroid hormone; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

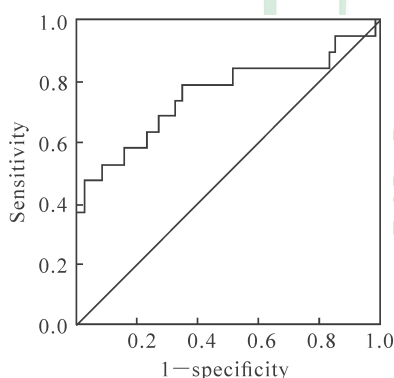


图1 PTH 预测维持性血液透析患者合并 RLS 的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of PTH for RLS in maintenance hemodialysis patients

PTH: Parathyroid hormone; RLS: Restless leg syndrome; ROC: Receiver operating characteristic

### 3 讨论

RLS 是尿毒症血液透析患者常见的并发症之一, 主要表现为腓肠肌深部难以忍受的不适感, 静卧时加重, 被动运动后缓解, 严重者可伴有入睡困难、易醒、记忆力下降、注意力不集中等症, 这些症状反反复复, 令患者痛苦不堪, 甚至产生抑郁情绪<sup>[6-7]</sup>。本研究中维持性血液透析患者 RLS 发病

率高达 25.68% (19/74), 说明 RLS 是影响尿毒症患者生活质量的重要因素之一。

目前有较多关于维持性血液透析患者合并 RLS 的危险因素分析的研究, 结果差异较大。国外有研究证实, 发展至重度 RLS 的患者中女性是男性的 5.23 倍<sup>[8]</sup>, 本研究结果也显示女性患者 RLS 的发病率高于男性, 但单因素分析未提示性别与合并 RLS 有关。2000 年 MEMO 研究认为, 年龄是原发性 RLS 发病的危险因素<sup>[9]</sup>。但在慢性肾功能衰竭继发 RLS 患者中, 年龄与 RLS 发病无关<sup>[10]</sup>, 与本研究结果一致。还有研究认为糖尿病是 RLS 发病的独立危险因素, 合并 2 型糖尿病的血液透析并发 RLS 患者是非糖尿病患者的 2.25 倍<sup>[10]</sup>。但本研究纳入患者中仅 8 例合并糖尿病, 其中 2 例发生 RLS, 单因素分析未提示糖尿病与合并 RLS 有关。

大多数研究认为贫血、铁缺乏、叶酸缺乏与 RLS 的发生密切相关<sup>[11-12]</sup>。具体机制可能是脑脊液中血清铁减少, 转铁蛋白增加, 脑细胞内转铁蛋白受体数量不能随血清铁的减少而反应性表达增加, 且会明显减少<sup>[13]</sup>。铁相对不足是维持性血液透析患者的一个重要的临床特点, 多个指南均推荐充分补充铁剂以辅助纠正肾性贫血。本研究中, 合并

RLS 维持性血液透析患者的血红蛋白、血清铁、铁饱和度均低于未合并 RLS 者,铁蛋白高于未合并 RLS 者,但差异均无统计学意义,考虑可能与大部分患者的血红蛋白控制达标、体内铁剂充足、铁利用充分有关,可进一步行自旋回波、梯度回波、磁敏感等头颅磁共振特殊序列检查以评估脑组织内铁含量。本研究结果显示,合并 RLS 与未合并 RLS 组患者的叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平均无明显差异,未证实叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平低与 RLS 发病相关。促红细胞生成素是纠正肾性贫血的重要治疗药物,本研究中合并 RLS 与未合并 RLS 患者应用促红细胞生成素的剂量差异无统计意义,因此促红细胞生成素剂量与血液透析患者是否合并 RLS 无关,这与国外大部分研究结果<sup>[14-15]</sup>一致。

RLS 的发病机制尚不明确,可能是多种因素共同作用的结果。原发性 RLS 的研究普遍认为患者对刺激的敏感性增加、感觉阈值测定异常、明确有感觉神经病变,且维持性血液透析患者中周围神经病变也很常见<sup>[13]</sup>。由于透析不充分,大分子毒素贮积可导致周围神经发生脱髓鞘病变,减慢运动神经传导速度,损伤神经突触生理功能,导致信息加工和处理功能紊乱,引发运动和感觉异常<sup>[16]</sup>。通过血液透析联合血液灌流,使血清 β<sub>2</sub>-微球蛋白等中、大分子毒素被有效清除,RLS 症状缓解,疗效显著<sup>[17]</sup>。本研究显示合并 RLS 与未合并 RLS 患者的 Kt/V 均大于 1.2、URR 均大于 65%,但合并 RLS 患者的 Kt/V、URR 均优于未合并 RLS 者,支持以往研究提出的小分子毒素可能不是 RLS 发生的致病因素的观点<sup>[17]</sup>。此外,本研究结果显示合并 RLS 患者的钾离子、钠离子、氯离子、二氧化碳结合力均与未合并 RLS 者无明显差异。

有研究探讨了慢性肾脏病-矿物质及骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)与血液透析患者合并 RLS 的关系,发现合并 RLS 血液透析患者的 CKD-MBD 指标明显异常,血磷、血 PTH、成纤维细胞生长因子-23 水平升高,25-羟维生素 D<sub>3</sub> 缺乏<sup>[14]</sup>;矫正血红蛋白、年龄、性别因素后,血磷是 RLS 发生的独立危险因素<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,合并 RLS 维持性血液透析患者的血钙高于未合并 RLS 患者,而 2 组血磷无明显差异;但随着 RLS 症状由轻微到十分严重,患者血钙、血磷逐渐升高,

RLS 十分严重患者的血 PTH 高于其他各组。多因素 logistic 回归分析显示,PTH>515.39 pg/mL 是维持性血液透析患者合并 RLS 的独立危险因素,有明确的临床意义。国外已有研究通过行甲状旁腺切除术缓解 RLS 症状,术后患者血钙、血磷、血 PTH 均显著下降,25-羟维生素 D<sub>3</sub> 升高,RLS 症状明显缓解<sup>[15]</sup>。但与其他国家相比,我国接受甲状旁腺切除手术治疗的比较低,约为 2%<sup>[18]</sup>。在国内受传统观念的影响,患者容易接受药物治疗,对手术治疗有抵触情绪。本研究中仅 3 例合并 RLS 的维持性血液透析患者行甲状旁腺切除术,术前 PTH 均大于 1 000 pg/mL,RLS 症状评分为十分严重,药物治疗及血液灌流均效果不佳,术后血 PTH 下降,RLS 症状减轻。

本研究存在以下局限和不足:(1)本研究是单中心、小样本的临床试验;(2)本研究没有分析脑血管疾病对血液透析患者合并 RLS 的影响;(3)CKD-MBD 相关指标还包括 25-羟维生素 D<sub>3</sub>、骨源性碱性磷酸酶、成纤维细胞生长因子-23 等,尿毒症毒素还包括 β<sub>2</sub>-微球蛋白及硫酸对甲酚、硫酸吡啶酚等蛋白结合毒素,因经费有限未进行检测;(4)因多数患者不同意行神经传导速度、神经电图 H 反射、神经电图 F 波、感觉阈值测定检查,本研究未探讨周围神经病变对合并 RLS 的影响。

综上所述,本研究认为 RLS 在血液透析患者中十分常见,女性发病率较高,PTH 是维持性血液透析患者合并 RLS 的独立危险因素,PTH>515.39 pg/mL 有明确的临床意义。临床中应进行量表评估、早期诊断、早期治疗,提高透析患者的生活质量。

## [参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 不宁腿综合征的诊断标准和指南[J]. 中华神经科杂志,2009,42:709-711.
- [2] CHAVOSHI F, EINOLLAHI B, SADEGHNIAT HAGHIGHI K, SARAEI M, IZADIANMEHR N. Prevalence and sleep related disorders of restless leg syndrome in hemodialysis patients[J/OL]. *Nephrourol Mon*, 2015, 7: e24611. doi: 10.5812/numonthly.24611.
- [3] KUTNER N G, ZHANG R, BLIWISE D L. Restless legs syndrome is underdiagnosed in the US Renal Data System[J/OL]. *QJM*, 2013, 106: 487. doi: 10.1093/qjmed/

- hct014.
- [4] SAKKAS G K, GIANNAKI C D, KARATZAFERI C, MARIDAKI M, KOUTEDAKIS Y, HADJIGEORGIOU G M, et al. Current trends in the management of uremic restless legs syndrome: a systematic review on aspects related to quality of life, cardiovascular mortality and survival[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21: 39-49.
- [5] UNRUH M L, LEVEY A S, D'AMBROSIO C, FINK N E, POWE N R, MEYER K B; Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 900-909.
- [6] ALLEN R P, PICCHIETTI D, HENING W A, TRENKWALDER C, WALTERS A S, MONTPLAIS J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health[J]. *Sleep Med*, 2003, 4: 101-119.
- [7] TEKDOŞ DEMIRCIOĞLU D, KAVADAR G, ESEN ÖRE Ö, EMRE T Y, YAKA U. Relationship between restless leg syndrome and quality of life in uremic patients[J]. *Agri*, 2015, 27: 73-78.
- [8] RAFIE S, JAFARI M, AZIZI M, BAHADORAM M, JAFARI S. Restless legs syndrome in hemodialysis patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2016, 27: 326-330.
- [9] ROTHDACH A J, TRENKWALDER C, HABERSTOCK J, KEIL U, BERGER K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and morbidity in Augsburg elderly[J]. *Neurology*, 2000, 54: 1064-1068.
- [10] HAIDER I, ANEES M, SHAHID S A. Restless legs syndrome in end stage renal disease patients on haemodialysis[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30: 1209-1212.
- [11] ZADEH SARAJI N, HAMI M, BOOSTANI R, MOJAHEDI M J. Restless leg syndrome in chronic hemodialysis patients in Mashhad hemodialysis centers[J]. *J Renal Inj Prev*, 2017, 6: 137-141.
- [12] PATRICK L R. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate[J]. *Altern Med Rev*, 2007, 12: 101-112.
- [13] KOO B B, BAGAI K, WALTERS A S. Restless legs syndrome: current concepts about disease pathophysiology[J/OL]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016, 6: 401. doi: 10.7916/D83J3D2G.
- [14] NEVES PD, GRACIOLLI F G, OLIVEIRA I B, BRIDI R A, MOYSÉS R M, ELIAS R M. Effect of mineral and bone metabolism on restless legs syndrome in hemodialysis patients[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13: 89-94.
- [15] SANTOS R S, COELHO F M, SILVA B C, GRACIOLLI F G, DOMINGUEZ W V, MENEZES MONTENEGRO F L, et al. Parathyroidectomy improves restless leg syndrome in patients on hemodialysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e155835. doi: 10.1371/journal.pone.0155835.
- [16] KRISHNAN A V, PHOON R K, PUSSELL B A, CHARLESWORTH J A, BOSTOCK H, KIERNAN M C. Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 9): 2164-2174.
- [17] 史春红,孙瑶,李秀娟. 血液灌流联合加巴喷丁治疗维持性血液透析患者不宁腿综合征的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23: 655-656.
- [18] 曾红梅,肖跃飞. 甲状旁腺切除术在继发性甲状旁腺机能亢进症治疗中的临床意义[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2016, 14: 8-10.

[本文编辑] 杨亚红