

甲钴胺注射液治疗维持性血液透析患者 不安腿综合征疗效观察

栾洁, 王绍华, 邱模炎, 刘鹏, 闫二萍

(中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

【摘要】 目的 观察甲钴胺注射液对维持性血液透析患者不安腿综合征的治疗作用。**方法** 选取维持性血液透析发生不安腿综合征的患者 34 例, 随机分为 2 组, 治疗组 18 例每周血液透析 3 次, 并予甲钴胺注射液 500 IU 于每次透析后静脉注射, 共计 4 周; 对照组 16 例每周血液透析 2 次, 在线血液透析滤过 1 次, 共计 4 周。采用国际不安腿综合征严重程度评定量表对 2 组患者治疗前后不安腿症状进行评分。**结果** 2 组患者治疗前不安腿综合征评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 2 组的不安腿症状评分均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 且治疗后治疗组的不安腿症状评分低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 在线血液透析滤过和甲钴胺注射液均能改善血液透析患者的不安腿综合征症状, 且甲钴胺注射液效果优于血液透析滤过治疗。

【关键词】 不安腿综合征; 甲钴胺注射液; 血液透析

doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.22.013

【中图分类号】 R746.9

【文献标识码】 B

【文章编号】 1008-8849(2015)22-2436-03

不安腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是常见的感觉运动障碍性疾病, 患者在夜间睡眠时或静息状态下出现双下肢难以名状的不适感、麻刺感、深部蚁行感、蠕动感、紧张感或类似中风感觉, 双下肢不自主抖动, 常被迫捶打或活动双腿或下床走动才能缓解症状, 夜间症状比白天重, 严重者可累及上肢, 白天也难以长时间静坐。患者一般体格检查和神经系统检查无阳性发现, 部分患者肌电图检查可出现异常改变。流行病学资料显示, 普通人群中 RLS 患病率为 2.5% ~ 5%^[1], 而继发于终末期肾病的 RLS 是最常见的一种, 维持性血液透析患者患病率为 16.0% ~ 50.2%^[2-4]。RLS 常可引发夜间睡眠障碍, 白天疲乏倦怠, 导致生活质量降低, 严重者可以出现焦虑、抑郁等精神症状^[5]。我院应用甲钴胺注射剂改善维持性血液透析患者 RLS 症状取得了较好效果, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取我院血液净化中心 2007 年 1 月—2014 年 1 月维持性血液透析合并 RLS 的患者 34 例, 男 13 例, 女 21 例; 年龄 28 ~ 83 (55.0 ± 13.7) 岁; 原发病: 慢性肾炎 19 例, 糖尿病肾病 5 例, IgA 肾病 3 例, 高血压肾损害 2 例, 系统性红斑狼疮 1 例, 多囊肾 2 例, 马兜铃酸肾病 2 例。入选标准: ① 在我院维持性血液透析治疗 ≥ 3 个月; ② 符合国际 RLS 协作组织 (IRLSSG) 于 2003 年修改的 RLS 诊断标准^[6]; ③ 1 个月内未服用过左旋多巴制剂、多巴胺能激动剂、苯二氮䓬类、抗癫痫药物、其他如可乐定等用于治疗 RLS 的药物。排除认知或语言功能障碍、不能充分交流者, 存在严重的肝脏疾病、严重感染、恶性肿瘤者, 甲钴胺过敏者, 依从性不佳者。入选患者在年龄、透析龄配比基础上随机分为 2 组: 治疗组 18 例, 男 7 例, 女 11 例; 年龄 (53.0 ± 16.7) 岁; 透析 (59.6 ± 53.8) 个月。对照组男 6 例, 女 10 例; 年龄 (56.2 ± 10.5) 岁; 透析

(56.0 ± 45.8) 个月。2 组性别、年龄和透析龄具有可比性。

1.2 治疗方法 所有患者常规血液透析方法为: 碳酸氢盐透析液 (透析液离子浓度为钾 2.5 ~ 3.5 mmol/L, 钙 1.5 mmol/L, 碳酸氢根 35 mmol/L), 透析液流量为 500 mL/min, 血流速为 200 ~ 300 mL/min, 每周血液透析 3 次, 并给予相应并发症的常规内科治疗, 如降压药、磷结合剂、红细胞生成刺激因子、铁剂、活性维生素 D 制剂等, 2 组患者铁相关指标达标。治疗组在此基础上加用甲钴胺注射液 500 IU 于每次透析后静脉注射, 共计 4 周。对照组的每周 3 次透析中, 其中 1 次进行血液透析滤过治疗, 采用在线血液透析滤过 (on-line HDF), 血液透析机为 Fresenius 4008S, 透析器为 Fresenius HF80S, 膜面积为 1.8 m², 采用后稀释置换, 置换液量为 15 ~ 18 L。

1.3 观察指标与判定标准 所有患者于纳入后, 4 周治疗结束后使用国际 RLS 严重程度评定量表 (Augmentation Severity Rating Scale, ASRS)^[7] 进行评分。该量表包括 10 个问题, 每个问题选项设置 0 ~ 4 分, 总分最高 40 分。严重程度分度标准: 1 ~ 10 分为轻度, 11 ~ 20 分为中度, 21 ~ 30 分为重度, 31 ~ 40 分为极重度。观察患者治疗前后的生命体征 (意识、血压、脉搏、呼吸), 记录治疗过程中的不良反应, 并评价不良反应与治疗的相关性, 统计不良反应的发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差表示, 组间比较使用 *t* 检验; 计数资料比较采用 Fisher 检验, 不符合正态分布的使用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后 ASRS 评分比较 治疗前 2 组间 ASRS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组治疗后 ASRS 评分均有明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组评分的下降程度较对照组更明显 ($P < 0.01$)。见表 1。

【通信作者】 王绍华, E-mail: shaohua_wang2009@163.com

表 1 2 组治疗前后 ASRS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗后下降程度
治疗组	18	26.72 ± 7.18	6.11 ± 5.36 ^①	19.72 ± 7.56 ^③
对照组	16	25.5 ± 7.55	21.31 ± 11.53 ^②	4.19 ± 7.63

注: ①与治疗前比较 $P < 0.01$; ②与治疗前比较 $P < 0.05$; ③与对照组比较 $P < 0.01$ 。

2.2 2 组治疗前后 ASRS 评分严重程度分布 治疗前 2 组 ASRS 评分严重程度比较差异无统计学意义; 治疗后治疗组患者症状严重程度明显减轻, 而对照组变化不明显。见表 2。

表 2 2 组治疗前后严重程度分布比较 例

组别	治疗前					治疗后				
	无症状	轻度	中度	重度	极重度	无症状	轻度	中度	重度	极重度
治疗组	0	0	4	8	6	3	11	4	0	0
对照组	0	0	6	5	5	0	4	3	3	6

2.3 不良反应 所有入选患者完成 4 周治疗, 均未发生明显不良反应。

3 讨 论

RLS 发病年龄跨度大, 儿童至 80 岁以上老年人都可发病, 女性多于男性, 其病因和发病机制迄今不清, 特发性的 RLS 呈现一定的家族聚集性, 认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果^[8]。RLS 也可以是尿毒症、糖尿病、维生素缺乏及各种癌症等的并发症, 这些疾病多能引起周围神经病变, 使其神经传导速度减慢。维持性血液透析患者中, 影响 RLS 发病的因素可能更为复杂, 如尿毒症毒素蓄积、电解质及酸碱平衡紊乱、营养不良、高血糖或低血糖、铁缺乏、药物蓄积中毒、继发性甲状旁腺功能亢进等, 都可以直接或者间接使中枢及周围神经的髓鞘发生退行性病变, 继之轴索变性, 使神经传导速度变慢^[9]。

临床继发于尿毒症的 RLS 可以通过改善生活方式、药物、提高透析充分性、肾移植等方法来治疗。生活方式方面, 2006 年美国睡眠医学学会提出已诊断的继发于尿毒症的 RLS 可以通过规律运动、戒除咖啡酒精、调整透析时间来改善。药物治疗主要有: ①多巴胺受体激动剂, 如左旋多巴; ②抗抑郁癫痫类药物, 如加巴喷丁; ③阿片类, 如美沙酮; ④苯二氮草类, 如地西泮; ⑤抗惊厥类, 如卡马西平; ⑥可乐定。补充铁剂是否能治疗 RLS 目前还有争议, 有研究^[10]认为铁缺乏与 RLS 风险增加存在内在联系, 认为血液透析患者常合并铁缺乏, 补铁治疗后患者铁储备明显升高, RLS 评分下降, 对治疗 RLS 具有一定疗效。另外, 提高透析充分性、高通量透析可明显改善患者睡眠和生活质量, 进而减轻 RLS 症状^[11]。

对于维持性血液透析的 RLS 患者, 在线血液透析滤过可以通过对流、弥散和吸附作用清除血液中的中小分子毒素^[12]。有研究显示, 每周 1 次血液透析滤过治疗能较好地清除 iPTH 和 β_2 -MG, 改善 RLS 的症状, 效果优于常规血液透析治疗^[13-14]。本研究中对对照组患者采用每周 1 次血液透析滤过, 治疗 4 周后, RLS 患者的 ASRS 评分较治疗前有明显改

善($P < 0.05$), 与文献报道一致。

有研究采用甲钴胺联合高通量透析^[15]或联合美多芭^[16]治疗血液透析患者 RLS 均取得了较好疗效。甲钴胺为一种活性维生素 B₁₂ 制剂, 通过甲基化的功能参与体内神经组织间甲基传递, 且容易进入神经细胞内, 参与核酸、蛋白质及卵磷脂的合成, 可修复受损的神经组织, 并促进髓鞘形成和轴突再生, 防止有髓鞘神经纤维变性和脱髓鞘, 从而修复受损的神经细胞, 改善神经传导速度。本研究结果显示, 治疗组患者应用甲钴胺注射剂治疗 4 周后 ASRS 评分也有显著下降, 且治疗组评分下降程度优于对照组。说明甲钴胺注射剂应用于维持性血液透析 RLS 患者, 可以有效减轻患者不安腿症状, 缓解不适, 疗效显著, 且应用方便、不良反应小, 可以作为血液透析合并 RLS 患者的一线用药。

沈炜娣等^[12]报道分析了 31 例 RLS 患者的严重程度, 其中轻度占 45.2% (14/31), 中度占 35.5% (11/31), 重度占 16.1% (5/31), 极重度占 3.2%; 而本研究入组的 34 例患者在未经治疗的情况下, 轻度为 0, 中度占 29%, 重度占 38%, 极重度占 32%。考虑导致差异的原因可能为本研究未做患病情况调查, 一些轻度 RLS 患者症状不严重而未就诊、未被及时诊断有关。本研究样本量较小, 观察时间有限, 对于甲钴胺注射剂长期应用是否会出现疗效波动、不良反应等问题评估不足, 有待进一步扩大样本、延长观察时间的探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Schapira AH. Restless legs syndrome: an update on treatment options[J]. Drugs 2004, 64(2): 149 - 158
- [2] 沈炜娣, 干静, 魏雅荣. 血液透析患者不宁腿综合征的患病率及相关因素分析[J]. 中国临床神经科学 2013, 21(2): 133 - 137
- [3] Salman SM. Restless legs syndrome in patients on hemodialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011, 22(2): 368 - 372
- [4] Hamdan H Al-Jahdali, Waleed A Al-Qadhi, Haithm A Khogeer, et al. Restless legs syndrome in patients on dialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009, 20(3): 378 - 385
- [5] Gerhard R, Bosse A, Uzun D, et al. Quality of life in restless legs syndrome. Influence of daytime sleepiness and fatigue[J]. Med Klin(Munich) 2005, 100(11): 704 - 709
- [6] Richard P Allen, Daniel Picchetti, Wayne A Hening, et al. 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(2): 101 - 119
- [7] Garcia-Borreguero D, Kohonen R, Högl B, et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome[J]. Sleep Med 2007, 8(5): 455 - 463
- [8] Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, et al. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population[J]. Arch Intern Med 2004, 164(2): 196 - 202
- [9] 李春玲, 王丽华, 郝丽荣. 不宁腿综合征在血液透析患者中的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报 2005, 26(6): (下转第 2442 页)

心血管的远期通畅率^[9]。

社会的老龄化、饮食结构的改变,使得动脉硬化闭塞性病
变机制更加复杂,呈现为多平面、多节段狭窄闭塞^[10]。绝大
多数下肢动脉硬化闭塞症患者为老年人,采用血管旁路手术
治疗,不仅手术创伤大、适应证窄,难以广泛应用,而且手术预
后较差。血管腔内介入术创伤小、术后效果好,且随着该技术的
不断成熟,逐渐在临床获得广泛应用。在本研究中,观察组
行 PTA 联合血管内支架术的手术成功率为 94%,高于国内报
道的 88%^[11],与外国报道的 95% 基本相当^[12]。笔者认为,
改善并有效控制下肢动脉硬化闭塞症患者的血压、血糖、血脂
等代谢指标对提高患者术后的通畅率具有非常重要的积极
价值。因此,本研究内观察组的所有患者均在术前、术后给予
了降压、降糖、调脂、抗血小板、抗凝等综合治疗,同时给予
了必要的饮食与运动指导。本研究中观察组患者介入治疗 1
个月后的 ABI 已经基本接近正常水平,而且随访 1、3、6 个
月的 ABI 均显著高于采用保守治疗的患者,证实了 PTA 联合
血管内支架是治疗下肢动脉硬化闭塞症的有效方式。

微创性是 PTA 的显著特点,且该术式能够重复操作,减
少住院时间,日益受到血管外科医师的关注。PTA 的即时成
功率非常高。有文献报道 髂动脉的 PTA 即时成功率为 90% ~
96%,股腘动脉的 PTA 即时成功率为 80% ~ 91.5%^[12]。PTA
的近期效果也比较令人满意。有研究结果显示,PTA 术后的 2
年血管通畅率相对较高,髂动脉为 87%,股腘动脉为 50% ~
84%^[13]。PTA 术后的远期通畅率相对不高,但是采用血管内
支架之后,既可以提高 PTA 的手术成功率,也能够降低动脉
管腔术后再度狭窄率。有文献结果表明,PTA 联合血管内支
架的远期(4~6 年)血管通畅率可以达到 63% ~ 90%^[14]。但
是在临床实践中,因为血管内支架的费用较高,选择使用的
患者不多,其相关经验还有待在长期的临床实践中积累。但
就本研究结果来看,PTA 联合血管内支架治疗下肢动脉硬化
闭塞症的近期效果确切,能够有效改善患者的下肢血供,降
低终点事件发生率;因观察随访时间较短,远期效果还需
验证,需要进一步观察该手术方案的长期效果。

[参 考 文 献]

[1] 谷涌泉,张建,齐立行,等. 小腿动脉球囊成形术治疗 2 型糖尿病
下肢缺血的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志,2010,18(2):
132-134

[10] 郭碧波,张黎明,唐琦,等. 蔗糖铁治疗维持性血液透析患者不安
腿综合征的临床观察[J]. 中国血液净化,2012,11(9):480-484

[11] 王玉妹,王红月,袁海川,等. 高通量透析对尿毒症血液透析患
者不宁腿综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志,2011,31(16):
3057-3102

[12] 谢红浪,季大笙. on-line hemodiafiltration 技术和临床应用[J].
肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(4):377-380

[13] 王彤,涂阳科,安文文,等. 不同血液净化方式改善尿毒症血液
透析患者不宁腿综合征的临床研究[J]. 中国血液净化,2009,8

[2] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等. 膝下动脉支架成形术治疗严重下
肢缺血[J]. 中华普通外科杂志,2012,27(3):184-186

[3] 路延平,张健,张孟增,等. 经皮腔内血管成形术治疗老年人下
肢动脉硬化闭塞症近期临床疗效观察[J]. 临床荟萃,2012,27
(3):193-195

[4] 尹德馨,李叶舟,孙大军,等. 杂交手术治疗多平面动脉硬化闭
塞症 36 例[J]. 中国老年学杂志,2013,33(9):2151-2152

[5] 何凡,蔡进中,王露平,等. 经皮血管腔内血管成形术治疗下肢
动脉硬化闭塞症患者的疗效及安全性评价[J]. 吉林大学学
报:医学版,2012,38(6):1191-1195

[6] 司小毛,查斌山,谢文涛,等. 单纯经皮腔内血管成形术与支架
置入术治疗中短段股腘动脉硬化闭塞症疗效及安全性 Meta 分
析[J]. 中国实用外科杂志,2013,33(11):974-978

[7] 谷涌泉,郭连瑞,佟铸,等. Silverhawk 治疗长段股总动脉和股浅
动脉支架内再狭窄一例[J]. 中华普通外科杂志,2011,26(3):
265-266

[8] Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, et al. Nitinol stent im-
plantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superfi-
cial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoralartery
stenting trial(FAST) [J]. Circulation,2007,116(3):285-292

[9] 张建勇,蒋米尔,肖红,等. Deep 球囊 PTA 治疗下肢动脉流出道
硬化闭塞症[J]. 上海交通大学学报:医学版,2008,28(5):588-
591

[10] 谷涌泉,郭连瑞,齐立行,等. Silverhawk 斑块切除治疗动脉粥样
硬化导致的双下肢缺血 14 例报告[J]. 中国微创外科杂志,2011,
14(11):1022-1024

[11] 王成刚,吴丹明,周玉斌. 血管腔内支架成形术治疗下肢动脉硬
化闭塞 45 例[J]. 中国微创外科杂志,2006,6(11):461-462

[12] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implanta-
tion vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and
proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year
follow-up from the RESILIENT randomized trial[J]. J Endovasc Ther,
2012,19(1):1-9

[13] 姜桂喜,李强,管金平,等. 下肢动脉硬化闭塞症的杂交手术治
疗[J]. 中国临床实用医学,2010,4(1):132-133

[14] 管金平,李强,苗进,等. 经皮腔内血管成形术血运重建治疗糖
尿病严重肢体缺血[J]. 中国介入影像与治疗学,2008,5(6):
28-30

[收稿日期] 2014-10-15

(上接第 2437 页) 53-55

[10] 郭碧波,张黎明,唐琦,等. 蔗糖铁治疗维持性血液透析患者不安
腿综合征的临床观察[J]. 中国血液净化,2012,11(9):480-484

[11] 王玉妹,王红月,袁海川,等. 高通量透析对尿毒症血液透析患
者不宁腿综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志,2011,31(16):
3057-3102

[12] 谢红浪,季大笙. on-line hemodiafiltration 技术和临床应用[J].
肾脏病与透析肾移植杂志,2005,14(4):377-380

[13] 王彤,涂阳科,安文文,等. 不同血液净化方式改善尿毒症血液
透析患者不宁腿综合征的临床研究[J]. 中国血液净化,2009,8

(3):155-157

[14] 韩蓓. 不同血液净化方式对血液透析患者不宁腿综合征的疗效
分析[J]. 黑龙江医药,2012,25(6):941-942

[15] 翟晓燕. 甲钴胺联合高通量透析对血液透析患者不宁腿综合
征的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(24):3658-
3660

[16] 黄勇. 甲钴胺分散片联合美多芭治疗血液透析合并不宁腿综
合征的疗效观察[J]. 临床合理用药,2012,5(15):68-69

[收稿日期] 2014-09-01