

## 尿毒症相关性不安腿综合征的发病机制研究进展

王茜茜<sup>1,2</sup>, 倪凌燕<sup>3</sup>, 邱孟瑶<sup>1</sup>, 吴云成<sup>1</sup>

1. 上海交通大学附属第一人民医院神经内科, 上海 200080

2. 南京医科大学附属上海市第一人民医院临床医学院, 上海 200080

3. 太仓市第一人民医院神经内科, 江苏 太仓 215400

**摘要:** 尿毒症是继发性不安腿综合征最常见的病因之一, 但相关机制尚未完全阐明。在尿毒症相关性不安腿综合征的发病机制中, 间脑多巴胺能神经元受损所致的功能障碍、铁缺乏对运动障碍的直接调控及通过影响多巴胺能系统的间接调控、持续性的血液透析所致的静息状态、对硫酸代谢的影响等扮演重要角色。此外, 周围神经病变、钙磷不平衡、基因、毒素刺激等因素可能也参与了尿毒症相关性不安腿综合征的发生与发展。

**关键词:** 不安腿综合征; 尿毒症; 发病机制; 多巴胺能系统功能障碍; 缺铁

中图分类号: R745.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.017

### Research advances in the pathogenesis of restless legs syndrome in uremia

WANG Xi-Xi<sup>1,2</sup>, NI Ling-Yan<sup>3</sup>, QIU Meng-Yao<sup>1</sup>, WU Yun-Cheng<sup>1</sup>. 1. Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China; 3. Department of Neurology, Taicang First People's Hospital, Taicang, Jiangsu 215400, China

Corresponding author: WU Yun-Cheng, Email: yunchw@medmail.com.cn

**Abstract:** Uremia is one of the most common causes of secondary restless leg syndrome (RLS), but its mechanism has not been fully elucidated so far. Functional impairment caused by diencephalic dopaminergic neuron damage, direct regulation of dyskinesia by iron deficiency and indirect regulation through the dopaminergic system, resting state caused by continuous hemodialysis, and influence on ammonium sulfate metabolism play an important role in the pathogenesis of RLS in uremia. In addition, factors such as peripheral neuropathy, calcium-phosphorus imbalance, gene, and toxin stimulation may also be involved in the development and progression of RLS in uremia.

**Key words:** restless legs syndrome; uremia; pathogenesis; dysfunction of the dopaminergic system; iron deficiency

不安腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是一种感觉运动障碍疾病, 主要特征是双下肢强烈的不适感, 并伴有运动肢体的冲动, 偶可累及上肢或身体其他部位, 常于休息或夜间睡眠时出现或加重, 活动后可减轻症状<sup>[1]</sup>。根据病因, 该病可分为原发性 RLS 和继发性 RLS 两大类。原发性 RLS 通常与家族性遗传相关<sup>[2]</sup>。继发性因素复杂, 包括尿毒症、缺铁性贫血、妊娠、帕金森病、干燥综合征等<sup>[3]</sup>。近来不少研究发现, 相比于普通人群, RLS

在尿毒症患者人群中有着更高的发病率, 为 8% ~ 52%<sup>[4]</sup>。尿毒症是继发性 RLS 的最常见病因之一, 但其导致 RLS 的确切发病机制尚未阐明。随着研究手段的不断进步, 尿毒症相关性不安腿综合征的发病机制研究取得了一定的进展。

#### 1 尿毒症与 RLS 的相关性

尿毒症是慢性肾衰竭的终末期, 此时患者往往需要借助于维持性血液透析来排出体内部分废物, 维持生命。对于这类患者, 肾功能不全、血液透析

收稿日期: 2020-01-10; 修回日期: 2020-06-28

作者简介: 王茜茜 (1996-), 女, 医学硕士, 主要从事脑血管病、帕金森病、不宁腿综合征和睡眠障碍的研究。

通信作者: 吴云成 (1972-), 男, 主任医师, 教授, 博导, 主要从事脑血管病、帕金森病和运动障碍、阿尔兹海默病、不宁腿综合征等神经系统疾病的临床与基础研究。Email: yunchw@medmail.com.cn.

均可能与 RLS 的发生相关,但其机制尚未完全阐明<sup>[4]</sup>。1966年,Callaghan<sup>[5]</sup>首次报道了20名肾功能障碍患者中存在5名RLS患者。随后,越来越多的研究报道尿毒症与RLS存在相关性,RLS在尿毒症人群中的发病率达8%~52%,且相比原发性RLS,尿毒症相关性RLS病情更加严重,进展更快<sup>[6]</sup>。Albanese等<sup>[7]</sup>曾报道过一位饱受RLS困扰的尿毒症患者,在维持性血液透析7年后接受了肾脏移植术治疗,术后5天内RLS症状完全消失,2年内未再发作过,这一病例证实了尿毒症和RLS之间的因果关系。另外,RLS在非透析肾病患者中的发病率也达到了4.5%<sup>[8]</sup>,这表明肾病和RLS之间存在一定的相关性。

## 2 尿毒症相关性 RLS 的发病机制

### 2.1 多巴胺能系统功能障碍

多巴胺能系统功能障碍是原发性RLS最重要的发病机制。作为RLS的一线治疗用药,多巴胺能药物能有效改善症状,而使用拮抗剂则会加重病情或引出静坐不能的症状,这些临床现象表明多巴胺能系统功能障碍在RLS发病中发挥重要作用。另外,神经影像学方面也证实了RLS患者存在多巴胺受体结合的异常。目前多数观点认为:RLS与间脑脊髓多巴胺能神经通路受损相关,间脑A11区及第三脑室旁A14区多巴胺神经元损害,多巴胺能神经元代谢障碍等参与了RLS的发生与发展<sup>[9]</sup>。同时,多巴胺激动剂对于尿毒症相关性RLS患者也有一定的疗效,这提示了多巴胺能系统功能的障碍也可能是尿毒症相关性RLS的发病机制之一<sup>[10]</sup>。

多巴胺能系统在中枢神经系统中发挥对感觉和运动的调节作用。RLS患者中枢神经系统某些区域多巴胺及其受体合成减少,导致多巴胺能系统功能障碍,从而引起感觉和运动上的异常。多巴胺能系统在体内有多条通路,其中黑质纹状体通路与随意运动紧密相连,最初基于这一特点认为其可能与RLS发生相关,但RLS患者缺乏此条通路上的帕金森病样表现,提示RLS的多巴胺能神经元损害可能不在此通路<sup>[11]</sup>。随后的研究将损害部位聚焦在间脑多巴胺能系统上,Ondo教授<sup>[12]</sup>等在大鼠的间脑A11系统注射6-羟基多巴,数月后大鼠出现类似RLS的症状,且A11核团的TH染色提示多巴胺能神经元减少,此实验明确了RLS的受损部位。Lyu等<sup>[13]</sup>通过敲除BTBD9的多巴胺神经元特异性小鼠,发现D1R通路活性增加,D2R通路活

性降低可能导致RLS,直接提示了多巴胺能系统在RLS发生中的作用。之后,这一观念在神经解剖学,电生理研究及影像学上均得到了证实<sup>[14]</sup>。间脑多巴胺能系统与人体感觉密切相关,这部分结构损害可能导致了RLS感觉症状的产生。

### 2.2 缺铁

大脑中的铁代谢缺陷为RLS又一重要发病机制,在尿毒症性RLS患者中,铁代谢紊乱也发挥着重要作用。研究观察到,肾病患者中的3种与铁的吸收和运输密切相关的分子:二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1,DMT1)、基底侧膜铁转运蛋白(basolateral transporter ferroportin 1,FPN1)和辅助蛋白的mRNA表达异常,导致铁的吸收和运输的异常,最终造成铁的缺乏。另一个与铁平衡密切相关的分子——铁调素(hepcidin),其在肾病患者中过度表达,从而导致铁水平的下降,引发缺铁<sup>[15]</sup>。另外,血液透析治疗时限制饮食、治疗本身造成的血液丢失、炎症刺激等均可导致缺铁的发生。Sloand等<sup>[16]</sup>对11名有RLS症状的血液透析患者进行静脉补铁治疗,发现补铁对改善RLS症状有一定的疗效,这提示了铁含量对血液透析患者运动障碍的出现具有调控作用。另外,铁是络氨酸羟化酶的辅因子,而络氨酸羟化酶正是多巴胺合成中的限速酶,铁的缺乏也会影响多巴胺的利用<sup>[9]</sup>。所以,铁也可能是通过影响多巴胺系统功能参与RLS的发病。

### 2.3 持续的血液透析

尿毒症患者需要通过血液透析来维持生命,流行病学研究发现,血透患者中一部分人会出现典型的RLS症状,症状的出现可能与透析的形式无关<sup>[17]</sup>,而与透析的频率和时长有关。每周血液透析的次数越多,透析时间越长,出现RLS症状的可能性越大<sup>[18]</sup>。有研究显示,尿毒症患者透析过程中更容易出现RLS症状,这可能与透析过程中患者的静息状态有关。然而,一项多中心研究结果显示,短期的家庭血液透析可以改善RLS症状,提高睡眠质量<sup>[19]</sup>。究其原因,短期且充分的血液透析能够排出可能诱发RLS症状的体内毒素,同时短时间的透析将诱发RLS的概率也降低了,因此这种短期血液透析可能会使尿毒症性RLS患者获益。

此外,长期血液透析患者的血中存在一种红细胞转酮酶活性抑制物,它能导致硫胺代谢异常,使中枢及周围神经的髓鞘发生退行性变,继之轴索变性,神经传导速度减慢<sup>[20]</sup>,这也可能导致了RLS症

状的出现。

但是,血液透析和 RLS 症状严重程度之间的关系仍然存在争议。一方面,血液透析的时间越久越可能引发 RLS 症状的出现;另一方面,不充分的血液透析无法清除体内毒素,这些毒素也是增加 RLS 风险的因素。换言之,越快越充分的血液透析将有助于减少 RLS 症状的出现,血液透析时间与充分性之间的平衡在治疗 RLS 上有着很重要的意义。

## 2.4 周围神经病变

RLS 在尿毒症、糖尿病等患者中相比普通人群有着更高的发病率,这些疾病具有一个共同特点,即常累及周围神经。因此,周围神经病变也可能是尿毒症性 RLS 发病机制之一。

多神经病是慢性肾功能不全的一个常见并发症,尤其是血液透析的患者,在大多数尿毒症相关性 RLS 患者中都能观察到周围神经病变<sup>[21]</sup>,这种神经病变可能直接源于肾功能不全,也可能是引起肾功能不全的原因——如糖尿病的一种并发症。周围神经病变导致感觉及运动传导速度异常,引起 RLS 相关临床表现。

## 2.5 钙/磷不平衡

慢性肾功能不全患者的肾小球滤过功能变差,当肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) < 20 ml/min 时血清磷开始升高,高磷血症为严重肾功能衰竭的特征之一。Jiro 等<sup>[22]</sup>对 490 个需要血液透析的尿毒症相关性 RLS 患者进行研究观察发现,尿毒症相关性 RLS 患者血清磷处于较高水平,提示血清高磷与 RLS 密切相关。目前关于高磷在 RLS 发病中的机制研究并不多,部分研究提示,终末期肾病患者血清高磷状态可能导致了血管钙化扩散,腿部血管的钙化影响了血液循环,从而导致功能异常<sup>[22]</sup>,最终表现为 RLS 患者各种难以名状的不适感。

## 2.6 基因

原发性 RLS 常被认为与家族遗传相关,已被证实的相关基因有 MEIS1、BTBD9、MAP2K5、PTPRD 等<sup>[23]</sup>。有研究证实,MEIS 和 BTBD9 的变异与尿毒症相关性 RLS 患者相关<sup>[24]</sup>。然而,台湾地区一项针对当地人的研究观察显示 MEIS1、MAP2K5/SKOR1、BTBD9、PTPRD 和 TOX3/BC034767 的变异与终末期肾病患者的 RLS 相关性不大<sup>[25]</sup>。不同种族与 RLS 相关的基因可能是不同的,但并不排除基因在尿毒症相关性 RLS 发病机制中的重要性,或许基因以外

的其他因素发挥着更大的作用,基因与尿毒症相关性 RLS 之间的关联还需要更多的探究。

## 2.7 毒素

毒素是尿症患者面临的障碍。在肾移植前,一切的治疗均建立在过滤毒素的基础上,因此推测其与尿毒症相关性 RLS 发病有一定的相关性。很早就有研究发现,RLS 症状与尿素氮、肌酐水平相关,RLS 患者常伴有低水平的免疫反应性甲状旁腺激素<sup>[26]</sup>。另外,尿毒症相关性 RLS 患者血液中有着更高水平的同型半胱氨酸。一方面,同型半胱氨酸是一种兴奋性物质,升高后可导致中枢系统兴奋性和抑制性平衡紊乱;另一方面,它还会导致多巴胺 D2/D1 受体改变,引起铁缺乏,两者综合作用可导致 RLS 的出现<sup>[27]</sup>。因此,充分的血液透析可有效去除体内的毒素,如尿素氮、肌酐、甲状旁腺激素、同型半胱氨酸等,阻断相应代谢途径,减少 RLS 症状的出现。

## 3 展望

合并 RLS 的尿症患者不仅遭受尿毒症的折磨,还忍受着腿部的强烈不适,生活质量极差。因此,准确认识尿毒症相关性 RLS 的发病机制,研究有效的治疗方法,对改善尿毒症相关性 RLS 患者的生活质量尤为重要。目前大量相关研究提示:多巴胺能系统功能障碍、铁的缺乏以及持续性血液透析在尿毒症相关性 RLS 的发生发展过程中扮演重要角色,但发病机制并不单一,周围神经病变、钙/磷比例失调等也参与其中,这些因素相互作用导致了 RLS 症状的出现。随着研究手段的不断进步,相关机制会被理解得更透彻,更有效的治疗方法将会问世,造福患者。

## 参 考 文 献

- [1] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, 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.
- [2] 董素艳,张小瑾,吴云成. 不宁腿综合症的遗传学研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 133-135.
- [3] Zhu XY, Wu TT, Wang HM, et al. Clinical features and subtypes of restless legs syndrome in Chinese population: a study of 359 patients [J]. *Sleep Med*, 2019, 59: 15-23.
- [4] Lin XW, Zhang JF, Qiu MY, et al. Restless legs syndrome

- in end stage renal disease patients undergoing hemodialysis [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 47.
- [5] Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy [J]. *Neurology*, 1966, 16(4): 359-361.
- [6] Enomoto M, Inoue Y, Namba K, et al. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 811-816; quiz 926.
- [7] Albanese M, Placidi F, Romigi A, et al. Refractory restless legs syndrome remitting after dual kidney transplantation [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(1): 81-83.
- [8] Calvino J, Cigarran S, Lopez LM, et al. Restless legs syndrome in non-dialysis renal patients: is it really that common? [J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(1): 57-60.
- [9] Nagandla K, De S. Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management [J]. *Postgrad Med J*, 2013, 89(1053): 402-410.
- [10] Ma TT, Yang Z, Zhu S, et al. Pramipexole in peritoneal dialysis patients with restless legs syndrome (RLS): a protocol for a multicentre double-blind randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2): e033815.
- [11] Winkelman JW. Considering the causes of RLS [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(Suppl 3): 8-14.
- [12] Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, et al. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome [J]. *Mov Disord*, 2000, 15(1): 154-158.
- [13] Lyu S, Doroodchi A, Xing H, et al. BTBD9 and dopaminergic dysfunction in the pathogenesis of restless legs syndrome [J]. *Brain Struct Funct*, 2020, 225(6): 1743-1760.
- [14] Pitarokouli K, Fels M, Kerasnoudis A, et al. High-Resolution Nerve Ultrasound and Electrophysiological Findings in Restless Legs Syndrome [J]. *J Neuroimaging*, 2018, 28(5): 506-514.
- [15] Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1173.
- [16] Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(4): 663-670.
- [17] de Menezes AF, Motta D, de Carvalho FO, et al. Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients: Does the Dialysis Modality Influence Its Occurrence and Severity? [J]. *Int J Nephrol*, 2018, 2018: 1414568.
- [18] Merlino G, Lorenzini S, Romano G, et al. Restless legs syndrome in dialysis patients: a comparison between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(6): 1311-1318.
- [19] Jaber BL, Schiller B, Burkart JM, et al. Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5): 1049-1056.
- [20] 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, (6): 53-55.
- [21] Marconi S, Scaglione C, Pizza F, et al. Group I nonreciprocal inhibition in restless legs syndrome secondary to chronic renal failure [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(4): 362-366.
- [22] Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(4): 833-839.
- [23] Schormair B, Zhao C, Bell S, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(11): 898-907.
- [24] Schormair B, Plag J, Kaffe M, et al. MEIS1 and BTBD9: genetic association with restless leg syndrome in end stage renal disease [J]. *J Med Genet*, 2011, 48(7): 462-466.
- [25] Lin CH, Chen ML, Wu VC, et al. Association of candidate genetic variants with restless legs syndrome in end stage renal disease: a multicenter case-control study in Taiwan [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(3): 492-498.
- [26] Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease [J]. *Sleep Med*, 2004, 5(3): 309-315.
- [27] Gade K, Blaschke S, Rodenbeck A, et al. Uremic restless legs syndrome (RLS) and sleep quality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: potential role of homocysteine and parathyroid hormone [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4-5): 458-463.