·专题综述·

中国不宁腿综合征研究进展:中国学者海外报道

刘春燕 丁岩 侯月 王黎 黄朝阳 詹淑琴 王蓉 王玉平

【摘要】 近年来中国学者在不宁腿综合征领域取得一些研究进展,包括中国部分地区不宁腿综合征患病率流行病学调查、不宁腿综合征发病机制探讨、不宁腿综合征共病研究、不宁腿综合征药物治疗和非药物治疗如重复经颅磁刺激、针灸治疗等,为全面认识和更好治疗疾病奠定基础,也为我国在该领域的研究作出贡献。

【关键词】 不宁腿综合征; 共病现象; 药物疗法; 经颅磁刺激; 针灸疗法; 中国; 综述

Research progress of restless legs syndrome in China: Chinese scholars' reports published abroad

LIU Chun-yan¹, DING Yan², HOU Yue², WANG Li², HUANG Zhao-yang², ZHAN Shu-qin², WANG Rong¹, WANG Yu-ping²

¹Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Beijing Geriatric Medical Research Center, Beijing 100053, China

²Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Neuromodulation, Beijing 100053, China

 $Corresponding \ author: \ WANG \ Yu-ping \ (Email: wangyuping 01@sina.cn)$

[Abstract] In recent years, Chinese scholars have made some progress in the field of restless legs syndrome (RLS), including epidemiological investigation of prevalence of RLS in some areas of China, the pathogenesis, comorbidities research, drug therapy and non-drug therapy of RLS, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), acupuncture and moxibustion treatment, etc. This has laid a solid foundation for understanding and treating the disease in a better way, and also makes some contributions to RLS research for our country.

[Key words] Restless legs syndrome; Comorbidity; Drug therapy; Transcranial magnetic stimulation; Acupuncture-moxibustion; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271494).

不宁腿综合征(RLS)是一种主要累及腿部的常见中枢性感觉运动障碍性疾病。患者于夜间睡眠或安静时出现双侧小腿难以名状的不适感,如虫蠕感、刺痛感、肿胀感、麻木感等,以及强烈活动双腿的愿望,捶打、活动双腿或下床行走方能缓解症状。不宁腿综合征常伴失眠、睡眠片段化、白天困倦以及焦虑、抑郁症状,严重影响生活质量,近年来备受国内外学者的关注。本文重点介绍中国学者

近3年发表在国外相关杂志的关于不宁腿综合征的 高质量临床研究,旨在使国内同道了解我国学者在 此领域取得的最新研究成果。

一、中国不宁腿综合征患病率

2015年,郑州大学第一附属医院进行的流行病学调查研究显示,中国儿童和青少年确定的(definite)不宁腿综合征患病率为2.19%(141/6437),其中8~11岁组1.83%(45/2465)、12~17岁组2.42%(96/3972),且随年龄增长患病率增加;女性患病率高于男性(2.7%对1.7%,P=0.008);睡眠障碍是儿童和青少年不宁腿综合征患者的最常见症状[1]。2015年,复旦大学附属华山医院在来自上海市农村地区的2941名成人中筛查出41例不宁腿综合征患者,患病率为1.39%(95% CI: 0.0010~0.0019),其中女性人群患病率[1.90%(28/1474),

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.09.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271494)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室 北京市老年病医疗研究中心(刘春燕,王蓉);100053 北京,首都医 科大学宣武医院神经内科 北京市神经调控重点实验室(丁岩,侯 月,王黎,黄朝阳,詹淑琴,王玉平)

通讯作者:王玉平(Email:wangyuping01@sina.cn)

95% CI: 0.0013 ~ 0.0027] 高于男性[0.89%(13/ 1467),95% CI: 0.0005~0.0015] 且差异有统计学意 义(P=0.019);多因素 Logistic 回归分析显示,慢性 胃炎、贫血和高血压是不宁腿综合征的危险因素, 该项研究表明中国上海市农村地区成人不宁腿综 合征患病率相对较低[2]。2016年,中山大学附属第 一医院进行的流行病学调查研究显示,我国慢性肾 病患者疾病早期不宁腿综合征患病率为9.9%(合并 的 95% CI: 0.0054~0.0175), 肾脏透析患者为 28.4% (合并的95%CI:0.0246~0.0326),肾脏移植患者为 6.7%(合并的95%CI:0.0056~0.0078),总之,1/4以 上的慢性肾病尤其是肾脏透析患者更易发生不宁 腿综合征[3]。2016年,郑州大学第一附属医院在 3874名18~40岁妊娠期女性中发现,约12.29% (476/3874)妊娠期女性每周至少出现一次不宁腿综 合征症状,且年龄越大、越易发生不宁腿综合征;每 周均出现不宁腿综合征症状的妊娠期女性更易发 生白天过度嗜睡(EDS);存在高血压、心血管病和子 痫的妊娠期女性不宁腿综合征患病率显著增加[4]。

二、不宁腿综合征发病机制

2016年,中国台湾地区国防医学院三军总医院 采用SPECT显像探讨不宁腿综合征病理生理学机 制,结果显示,纹状体多巴胺转运体(DAT)密度和结 合力下降,支持不宁腿综合征系纹状体多巴胺能系 统功能障碍所致的假说[5]。2015年,首都医科大学 宣武医院采用静息态fMRI(rs-fMRI)对15例原发性 不宁腿综合征患者和14例性别、年龄相匹配的正常 对照者进行研究,计算自发性脑活动的低频振幅 (ALFF),比较非症状期原发性不宁腿综合征患者与 正常对照者脑活动差异,结果显示,与正常对照者 相比,原发性不宁腿综合征患者大脑皮质感觉运动 区和视觉加工区 ALFF 值降低 (P < 0.05), 岛叶、海 马、海马旁回、左后顶叶和脑干ALFF值升高(P< 0.05,图1),提示感觉运动区和边缘系统脑活动改变 可能参与原发性不宁腿综合征的发病[6]。2014年, 东南大学附属盐城医院采用基于体素的形态学分 析(VBM)研究原发性不宁腿综合征患者局部灰质 密度,结果显示,与不宁腿综合征不伴抑郁症状患 者和正常对照者相比,未予药物治疗的不宁腿综合 征伴抑郁症状患者双侧前扣带回皮质(ACC)灰质密 度减少(P<0.05,图2);相关分析显示,右侧前扣带 回皮质灰质密度与不宁腿综合征抑郁症状严重程 度(r = -0.610, P = 0.014)和持续时间(r = -0.520, P = 0.027)呈负相关关系,推测不宁腿综合征抑郁症状可能与前扣带回皮质灰质密度异常有关^[7]。

三、不宁腿综合征的共病

2016年,中国台湾地区国防医学院三军总医院 进行针对中国台湾地区不宁腿综合征与偏头痛关 系的队列研究,将23641例新诊断的偏头痛患者和 94 564 例无偏头痛的受试者随机分为两组,随访至 出现不宁腿综合征症状,采用多变量 Cox 比例风险 回归模型分析偏头痛患者发生不宁腿综合征的风 险,结果显示,平均随访7.38年,调整协变量后,偏 头痛患者发生不宁腿综合征的风险较无偏头痛受 试者高 1.42 倍(7.19/1 万人年对 3.42/1 万人年,P< 0.001), 且男性偏头痛患者发生不宁腿综合征的风 险较男性无偏头痛受试者增加 1.87 倍(95% CI: 1.220~2.850),该项以人群为基础的研究表明偏头 痛与不宁腿综合征风险增加有关,尤其在男性偏头 痛患者中更加突出[8]。偏头痛与不宁腿综合征之间 似乎存在相关性,然而紧张性头痛与不宁腿综合征 之间的关系如何? 2015年,中国台湾地区国防医学 院三军总医院进行的针对紧张性头痛的队列研究 显示,与无紧张性头痛受试者相比,紧张性头痛患 者不宁腿综合征风险增加(HR=1.570,95% CI: 1.220~2.020), 尤其在20~39岁年龄段更加突出, 此年龄段紧张性头痛患者发生不宁腿综合征的风 险较无紧张性头痛受试者高 2.60 倍(95% CI: 1.530~ 4.420),且无性别差异,表明紧张性头痛亦可能与不 宁腿综合征风险增加有关[9]。上述两项研究提示头 痛与不宁腿综合征可能存在共同的病理生理学机 制,尚待进一步研究,提醒临床医师应更加关注不 宁腿综合征可能成为紧张性头痛的共病。关于帕 金森病(PD)与不宁腿综合征之间的关系,2015年, 上海市第一人民医院比较帕金森病伴不宁腿综合 征患者与原发性不宁腿综合征患者的临床差异,结 果显示,与原发性不宁腿综合征患者相比,帕金森 病伴不宁腿综合征患者发病年龄较晚[(60.70± 11.60) 岁对(36.10 ± 13.30) 岁,P=0.000]、持续时间 较短[(4.40±7.90)年对(15.60±10.70)年, P= 0.000]、阳性家族史较少(3.60%对34%,P=0.000]; 相关分析显示,原发性不宁腿综合征患者季节性趋 势与帕金森病伴不宁腿综合征患者相反,症状单侧 性与帕金森病症状侧别相一致;帕金森病伴不宁腿 综合征患者较单纯帕金森病患者"开"期状态更严 重(P<0.01)[10],因此,不宁腿综合征是帕金森病的

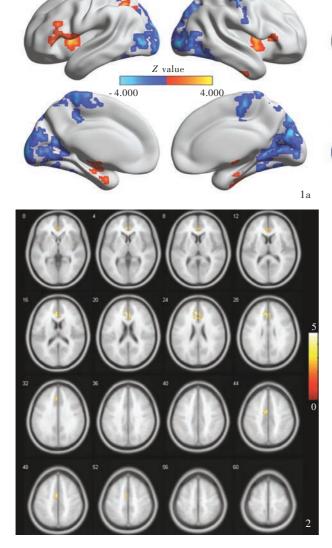


图1 原发性不宁腿综合征患者与正常对照者各脑区低频振幅比较的统计差别Z值图:统计学阈值设定为P<0.05(高度阈值),体素>2214 mm³(程度阈值),对应的校正P<0.05 la 15例不宁腿综合征患者与正常对照者比较,旁中央小叶、楔前叶、顶上小叶、辅助运动区、右侧中央前回、中央后回和视觉加工区 ALFF 值降低(蓝色区域所示),岛叶、海马、海马旁回、额下回、直回、左侧顶下小叶、角回、脑干 ALFF 值升高(红色区域所示) lb 9例未予药物治疗的不宁腿综合征患者与正常对照者比较,旁中央小叶、楔前叶、辅助运动区和枕叶 ALFF 值降低(蓝色区域所示),其中,右侧中央前回降低的 ALFF 值和岛叶、海马、左后顶叶升高的 ALFF 值超过高度阈值(P<0.05)而未超过程度阈值(体素为1026 mm³) 图2 未予药物治疗的不宁腿综合征伴与不伴抑郁症状患者双侧前扣带回皮质灰质密度的比较:不宁腿综合征伴抑郁症状患者双侧前扣带回皮质灰质密度下降(校正P<0.05)

Z value

4.000

4.000

Figure 1 Z-statistic difference map: comparison of ALFF value between RLS patients and normal controls. Statistical significance threshold was set at P < 0.05 (i.e., height threshold) and cluster size > 2214 mm³ (i.e., extent threshold), the corresponding P < 0.05. Compared with normal controls, 15 RLS patients had significantly decreased ALFF values in paracentral lobule, precuneus, superior parietal lobule, supplementary motor area (SMA), right precentral gyrus, postcentral gyrus and visual processing area (blue areas indicate), and they had significantly increased ALFF values in insula, hippocampus,

parahippocampus, inferior frontal gyrus, straight gyrus, left inferior parietal lobule, angular gyrus and brain stem (red areas indicate, Panel 1a). Compared with normal controls, 9 drug-naive RLS patients had significantly lower ALFF values in paracentral lobule, precuneus, SMA and occipital lobe (blue areas indicate). Lower ALFF values in right precentral gyrus and higher ALFF values in insula, hippocampus and left posterior parietal lobule survived the height threshold (P < 0.05) but not the extent threshold (1026 mm^3 , Panel 1b). Figure 2 Significantly decreased gray matter density was detected in bilateral anterior cingulate cortex in RLS patients with depression compared with RLS patients without depression (adjusted P < 0.05).

共病还是早期阶段,尚待进一步研究。

四、不宁腿综合征的治疗

1. 药物治疗 2015年,哈尔滨医科大学第四附属医院对普拉克索治疗原发性不宁腿综合征的有效性和安全性进行随机对照临床试验,共204例原发性不宁腿综合征患者接受为期12周的药物治疗,分别于治疗终点和随访1个月时进行国际不宁腿综合征研究组(IRLSSG)评分,结果显示,普拉克索组治疗效果优于安慰剂组,IRLSSG评分减少,临床症状改善;普拉克索组药物不良反应发生率为60.78%

(62/102)、安慰剂组为45.10%(46/102),无一例发生普拉克索相关死亡,该项研究表明普拉克索对中国原发性不宁腿综合征患者有效且耐受性良好[111]。2015年,江苏省徐州市中心医院共纳人37例原发性不宁腿综合征患者,随机分为低剂量铁剂治疗组(18例)和高剂量铁剂治疗组(19例),低剂量组患者静脉注射蔗糖铁200 mg/次、1次/周,连续5周,总剂量为1000 mg,高剂量组静脉注射蔗糖铁500 mg/次、1次/2周,连续4周,总剂量仍为1000 mg,两组患者治疗后临床症状改善,IRLSSG评分下降[低剂量组:

(13.63±8.12) 分对(23.67±6.17) 分,P < 0.05; 高剂量组:(16.98±7.32) 分对(24.91±7.79) 分,P < 0.05],血清铁蛋白均升高[低剂量组:(231.93±91.47) μ g/L对(78.58±34.69) μ g/L,P < 0.05; 高剂量组:(201.79±86.20) μ g/L 对(80.60±40.13) μ g/L,P < 0.05],且低剂量组疗效优于高剂量组(P < 0.05)、药物不良反应发生率低于高剂量组(O/18 对1/19,P < 0.05) [12]。

2. 经颅磁刺激 重复经颅磁刺激(rTMS)是一 项无创、无痛苦、安全、有效的新型神经调控技术, 近年来逐渐用于治疗不宁腿综合征。2015年,首都 医科大学宣武医院采用高频重复经颅磁刺激治疗 14 例原发性不宁腿综合征患者,刺激频率 15 Hz、刺 激强度100%静息运动阈值(RMT),治疗靶点为双 侧初级运动皮质腿部运动区,治疗14个序列,为期 18天,分别进行IRLSSG量表、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑 郁量表(HAMD)评分,结果显示,高频重复经颅磁刺 激可以显著改善不宁腿综合征患者运动症状 [IRLSSG 评分(11.21 \pm 7.23)分对(23.86 \pm 5.88)分, P < 0.05]、睡眠质量[PSQI评分(9.29±3.91)分对 (15.00±4.88)分,P<0.05]和焦虑症状[HAMA评分 (10.36 ± 7.13) 分对 (17.93 ± 7.11) 分,P < 0.05],而抑 郁症状改善不明显[HAMD评分(8.14±5.85)分对 (15.43±7.51)分,P>0.05]。推测重复经颅磁刺激 可成为安全、有效治疗不宁腿综合征的新选择[13]。 2015年,首都医科大学宣武医院在采用fMRI进行原 发性不宁腿综合征发病机制研究的同时采用高频 重复经颅磁刺激治疗7例原发性不宁腿综合征患 者,刺激频率5Hz、刺激强度120%活动运动阈值 (AMT),治疗靶点为双侧初级运动皮质腿部运动 区,连续14个序列,为期14天,结果显示,治疗后不 宁腿综合征患者感觉运动皮质和枕叶脑活动增强 (P < 0.05), 夜间腿部不适感和运动症状减轻(P < $0.0001)^{[6]}$

3. 中医治疗 针灸治疗不宁腿综合征也有一定疗效,可以改善夜间腿部运动症状。2015年,上海中医药大学附属曙光医院开展采用腿动记录仪评价不宁腿综合征针灸治疗效果的研究^[14]。共纳入31 例原发性不宁腿综合征患者,15 例予标准针灸治疗、16 例予随机针灸治疗,以单盲方式治疗6周,采用腿动记录仪评价治疗前和治疗后2、4、6周夜间活动、早期睡眠活动、IRLSSG评分和 Epworth 嗜睡量表

(ESS)评分,结果显示,与治疗前相比,治疗后2、4和6周标准针灸治疗组夜间活动和早期睡眠活动的异常腿部运动减少(P<0.05),治疗后4和6周标准针灸治疗组IRLSSG和ESS评分减少(P<0.05),表明标准针灸治疗可以改善不宁腿综合征患者异常腿部运动,有望成为一种能够长期应用的有潜力的治疗方法。

五、其他

反跳现象是原发性不宁腿综合征治疗期间常 见并发症。2016年,湖北省十堰市太和医院对60项 临床研究共11543例原发性不宁腿综合征患者进行 Meta分析,结果显示,不宁腿综合征反跳现象总体 发生率为5.6%(95%CI:4.000~7.700),其中,长期治 疗发生率为6.1%、短期治疗为3.3%,左旋多巴治疗 患者发生率为27.1%、多巴胺激动剂治疗患者为 6.0%、普瑞巴林或加巴喷丁治疗患者为0.9%,口服 即刻释放药物患者发生率为7.2%、经皮给药患者为 1.7%;但该项研究的局限性是,未根据药物剂量、性 别、年龄和病情严重程度评价反跳率[15]。2014年, 一项由北京协和医学院公共卫生学院参与的研究 在12556名男性受试者中筛查出343例原发性不宁 腿综合征患者,进行为期6年随访,结果显示,伴失 眠、睡眠片段化和白天过度嗜睡的不宁腿综合征患 者6年后生理功能较低,表现为在跑步、提重物、移 动桌子、爬楼梯、走远途、洗澡或自己洗衣物等方面 活动能力下降[16]。

随着我国学者对不宁腿综合征的认识越来越深刻,未来可能出现数量更多、设计更严谨、样本量 更大的不宁腿综合征治疗相关随机对照临床试验 和病理生理学机制研究,以及全国范围的流行病学 调查研究,提高不宁腿综合征的诊断与治疗水平, 必将给不宁腿综合征患者带来福音!

参考文献

- Xue R, Liu G, Ma S, Yang J, Li L. An epidemiologic study of restless legs syndrome among Chinese children and adolescents. Neurol Sci, 2015, 36:971-976.
- [2] Shi Y, Yu H, Ding D, Yu P, Wu D, Hong Z. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China. PLoS One, 2015, 10: E0121215.
- [3] Lin Z, Zhao C, Luo Q, Xia X, Yu X, Huang F. Prevalence of restless legs syndrome in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail, 2016, 38:1335-1346.
- [4] Liu G, Li L, Zhang J, Xue R, Zhao X, Zhu K, Wang Y, Xiao L, Shangguan J. Restless legs syndrome and pregnancy or delivery

- complications in China: a representative survey. Sleep Med, 2016, 17:158-162.
- [5] Lin CC, Fan YM, Lin GY, Yang FC, Cheng CA, Lu KC, Lin JC, Lee JT. ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT as a potential neuroimaging biomarker in patients with restless legs syndrome. Clin Nucl Med, 2016, 41:E14-17.
- [6] Liu C, Dai Z, Zhang R, Zhang M, Hou Y, Qi Z, Huang Z, Lin Y, Zhan S, He Y, Wang Y. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. Sleep Med, 2015, 16:785-791.
- [7] Pan PL, Dai ZY, Shang HF, Xiao PR, Dong CS, Song WG, Zhou GL, Zhong JG, Shi HC. Gray matter anomalies in anterior cingulate cortex as a correlate of depressive symptoms in drugnaïve idiopathic restless legs syndrome. Neuroscience, 2014, 277:1-5
- [8] Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Huang WY, Chen HH, Kao CH. Increased risk of restless legs syndrome in patients with migraine: a nationwide population - based cohort study. Medicine (Baltimore), 2016, 95:E2646.
- [9] Yang FC, Lin TY, Chen HJ, Lee JT, Lin CC, Kao CH. Risk of restless legs syndrome following tension - type headache: a nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore), 2015, 94:E2109.
- [10] Zhu XY, Liu Y, Zhang XJ, Yang WH, Feng Y, Ondo WG, Tan EK, Wu YC. Clinical characteristics of leg restlessness in

- Parkinson's disease compared with idiopathic restless legs syndrome. J Neurol Sci, 2015, 357:109-114.
- [11] Zhang J, Liu B, Zheng Y, Chu T, Yang Z. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. Sleep Med, 2015, 16:181-185.
- [12] Zhang X, Chen WW, Huang WJ. Efficacy of the low-dose saccharum iron treatment of idiopathic restless legs syndrome. Panminerva Med, 2015, 57:109-113.
- [13] Lin YC, Feng Y, Zhan SQ, Li N, Ding Y, Hou Y, Wang L, Lin H, Sun Y, Huang ZY, Xue Q, Wang YP. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of restless legs syndrome. Chin Med J (Engl), 2015, 128:1728-1731.
- [14] Pan W, Wang M, Li M, Wang Q, Kwak S, Jiang W, Yamamoto Y. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: ID343201.
- [15] Liu GJ, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, Chang LY. Incidence of augmentation in primary restless legs syndrome patients may not be that high: evidence from a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016, 95: E2504.
- [16] Zhang C, Li Y, Malhotra A, Ning Y, Gao X. Restless legs syndrome status as a predictor for lower physical function. Neurology, 2014, 82:1212-1218.

(收稿日期:2017-08-09)

· 小词典·

中英文对照名词词汇(三)

画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)

黄体生成素 luteinizing hormone(LH)

回波时间 echo time(TE)

Lambert-Eaton 肌无力综合征

Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)

基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)

激励次数 number of excitation(NEX)

加拿大蒙特利尔神经病学研究所

Montreal Neurological Institute(MNI)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

焦虑自评量表 Self-Rating Anxiety Scale(SAS)

经支气管针吸活检术

transbronchial needle aspiration(TBNA)

颈内动脉 internal carotid artery(ICA)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg) 静息态功能磁共振成像

resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI)

静息运动阈值 resting motor threshold(RMT)

抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

快速眼动睡眠期 rapid eye movement(REM)

快速眼动睡眠期行为障碍

rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)

扩散和灌注成像评价脑卒中进展2研究

Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution 2 (DEFUSE2) study

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

连线测验 Trail Making Test(TMT)

临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

路易体痴呆 dementia with Lewy bodies(DLB)

卵泡刺激素 follicle stimulating hormone(FSH)

脉搏血氧饱和度 pulse oxygen saturation(SpO2)

美国精神障碍诊断与统计手册第4版

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

美国睡眠医学会

American Academy of Sleep Medicine(AASM)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)