

## 不宁腿综合症的病理生理学和诊断治疗的研究进展

刘朝<sup>1)</sup> 关睿骞<sup>1,2)</sup> 潘立民<sup>1,2)</sup>

1) 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150000 2) 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者: 潘立民

**【摘要】** 不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是一种常见的神经系统疾病, 特点是不舒服的腿部冲动, 在运动或起身行走时缓解, 并在夜间症状加重。RLS 的发病机制仍不清楚, 但随着病理生理学研究的进展, 发现可能涉及中枢神经系统的多巴胺功能障碍, 以及其他未确定的促进机制, 特别是缺铁和慢性肾功能障碍。有家族史的遗传易感性很常见。RLS 增强的特点是症状的严重性更强, 症状发生的时间更早, 而且常常是症状从腿部扩散至手臂或身体其他区域。一些 RLS 患者通过非药物措施, 如按摩和温水浴, 可以充分控制症状。一线治疗方案包括对体内铁储存减少的人进行铁补充治疗, 或使用加巴喷丁、普瑞巴林, 以及多巴胺激动剂, 如普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀。二线疗法包括曲马多、羟考酮和美沙酮等阿片类药物。RLS 严重影响患者的生活质量, 且仍是一个非常需要创新的治疗领域, 需要有更多新的、有生物依据的治疗方法。

**【关键词】** 不宁腿综合征; 基因位点; 铁缺乏; 高敏感皮层终结点; 多巴胺功能障碍; 补铁疗法; 加巴喷丁; 多巴胺受体激动剂; 阿片类药物

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0899-07

**基金项目:** 黑龙江省重点研发计划 (编号: GZ21C001)

### Research progress in the pathophysiology, and diagnosis and treatment of restless legs syndrome

LIU Zhao<sup>1)</sup>, GUAN Ruiqian<sup>1,2)</sup>, PAN Limin<sup>1,2)</sup>

1) Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China; 2) The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Corresponding author: PAN Limin

**【Abstract】** Restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disorder characterized by uncomfortable leg impulses that resolve with exercise or getting up to walk and worsen at night. The pathogenesis of RLS is thrown unclear, but with advances in pathophysiological studies, it has been found that dopamine dysfunction in the central nervous system may be involved, as well as other unidentified contributing mechanisms, particularly iron deficiency and chronic renal dysfunction. Genetic susceptibility with a family history is common. enhanced RLS is characterized by greater severity of symptoms, earlier onset of symptoms, and often spread of symptoms from the legs to the arms or other areas of the body. Some people with RLS can adequately control their symptoms with non-pharmacological measures such as massage and warm baths. First-line treatment options include iron supplementation for those with evidence of reduced iron stores in the body, or the use of gabapentin or pregabalin, and dopamine agonists such as pramipexole, ropinirole, and rotigotine. Second-line therapies include opioids such as tramadol, oxycodone, and methadone. RLS severely affects the quality of life of patients and remains an area of treatment in great need of innovation and more new, biologically based and therapeutic approaches.

**【Key words】** Restless legs syndrome; Gene locus; Iron deficiency; Hypersensitive cortical endpoints; Dopa-

DOI: 10.12083/SYSJ.220395

本文引用信息: 刘朝, 关睿骞, 潘立民. 不宁腿综合症的病理生理学和诊断治疗的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 899-905. DOI: 10.12083/SYSJ.220395

**Reference information:** LIU Zhao, GUAN Ruiqian, PAN Limin. Research progress in the pathophysiology, and diagnosis and treatment of restless legs syndrome[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 899-905. DOI: 10.12083/SYSJ.220395

mine dysfunction; Iron supplementation; Gabapentin; Dopamine receptor agonists; Opioid

不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS)/ Willis-Ekbom 病 (Willis-Ekbom disease, WED) 是神经内科一种常见的神经系统疾病。它是一种既能影响睡眠又能影响身体健康和幸福的疾病, 并且已知会导致失眠。尽管它对人体健康和睡眠都存在严重的影响, 但在非神经病学专业当中对这种疾病的认知仍然不够<sup>[1]</sup>。近些年来, 由于一些病理生理学上的突破, RLS/WED 的关注度有所提高, 因此, 本文旨在总结 RLS/WED 的病理生理学、诊断和治疗上的最新进展。

RLS 之所以又被称为 WED, 是因此种疾病最早是由 Thomas WILLIS 在 1672 年提出, 他描述 RLS 患者“随之而来的是肢体处于巨大的不安和折腾当中, 以至于无法入睡, 就像他们处于一种最痛苦的状态”<sup>[1]</sup>。多年来, RLS 的临床定义有了进一步的发展, 但其基本特征仍与 Willis 描述的一致, 即不可抗拒的不安和移动腿部的冲动, 常伴有不愉快的感觉。Karl EKBOM 在 20 世纪中期进一步命名和定义了这种综合征<sup>[1]</sup>, 1995 年国际不宁腿综合征研究小组 (International Restless Leg Syndrome Research Group, IRLSSG) 成立, RLS 的诊断特征也得到进一步的解释与澄清<sup>[2]</sup>, 最近又进一步更新<sup>[2]</sup>。虽然一些其他团体, 如美国心理学协会 (American Psychological Association, APA) 也已经建立了类似的标准<sup>[3]</sup>, 然而 IRLSSG 小组的定义仍然是被最广泛接受的, 因此仍将其作为本综述所涉及的主要标准。另外, 为了保持一致性和避免混淆, 尽管以前曾经努力为 RLS 提出新的、不污名化的医学术语, 用 WED 病的新名词代替, 但鉴于这个标签更不为人所知, 而且近年来未能获得普遍使用和接受, 本文将 RLS 作为更知名的医学术语来使用<sup>[1]</sup>。

## 1 流行病学

RLS 越来越常见, 流行病学报告显示, 欧洲和北美成年人的普遍发病率在 5% ~ 10%, 而具有临床意义的 RLS 发病率在 2.7%<sup>[4]</sup>, 非白种人的患病率最低, 上海<sup>[5]</sup>为 1.4%, 日本<sup>[5]</sup>为 1.8%。然而只有少数研究评估了 RLS 的发病率, 据相关报告阐述它在一般人群中每年的新病例中占 0.8% ~ 2.2%<sup>[5]</sup>。女性比男性更有可能受到影响, 随着孕期增长, 女性患 RLS 的风险也在增加<sup>[6]</sup>。40 岁以上的成年人 RLS 症状的发病率也在增加, 一些研究估计老年人的发病率高达

18% ~ 23%<sup>[7]</sup>。研究还表明, RLS 在儿童和青少年中较常见, 影响这一人群的比例是 1% ~ 4%<sup>[7]</sup>。尽管 RLS 的发病率很高, 但大多数 RLS 患者是轻到中度症状, 而总体上只有 1% ~ 3% 的患者有严重和频繁的症状<sup>[1]</sup>。

## 2 临床表现和诊断

RLS 有以下几个特征, 休息时发生包括不可抗拒的腿部冲动, 可通过运动部分或全部缓解, 并且以晚上出现症状为主。虽然 RLS 主要影响腿部, 但也有患者描述它在其他身体区域, 如口腔、颈部、手臂、面部、腹部和生殖器<sup>[8-9]</sup>。RLS 的诊断标准最近一次由 IRLSSG 在 2014 年更新, 由 5 个关键特征组成, 必须全部满足方能诊断 RLS。IRLSSG 定义的不宁腿综合征诊断标准<sup>[5]</sup>: (1) 不可抗拒的腿部冲动, 通常但不总是伴随腿部的不愉快和不舒服的感觉; (2) 症状在休息或不活动期间开始或加重, 如躺下或坐下; (3) 症状因运动而部分或全部缓解, 如行走或伸展, 至少在活动持续的情况下如此; (4) 症状只在晚上或夜间发生或比白天更加严重; (5) 上述特征的发生并不完全是另一种医学或行为状况的原发症状, 如肌肉痛、静脉淤血、腿部水肿和关节炎等。

除这 5 个基本的临床标准外, 还有 4 个支持性特征需要使用, 特别是在可疑病例中, 这些特征也是由 IRLSSG 在 2014 年重新定义的。(1) 存在大量的周期性腿部运动 (periodic leg movement in sleep, PLMS), 可在睡眠或清醒时发生, 没有疾病或药物的证据可能导致或增加这些运动。PLMS 在 RLS 中很常见, 据报道 80% ~ 89% 的 RLS 患者都会发生<sup>[5]</sup>。它们发生在其他一些疾病中, 如呼吸睡眠暂停症和快速动眼睡眠行为障碍, 也是许多药物的不良反应, 这在健康的老年人中很常见。2016 年, 由 IRLSSG 和欧洲不宁腿综合征研究小组 (European Restless Legs Syndrome Study Group, EURLSSG) 委托的联合工作组制定并修订了评分标准, 对 RLS 相关的 PLMS 的分界值 (13/h ~ 15/h) 进行了轻微修改<sup>[8]</sup>。(2) 多巴胺能治疗反应, 60% ~ 75% 的患者<sup>[6]</sup>对多巴胺能药物有良好的初始反应。在一般临床实践中, 对多巴胺能治疗没有反应引起对诊断准确性的关注, 但它不一定能排除 RLS 的诊断<sup>[9]</sup>。(3) 家族史, RLS 患者的一级亲属患 RLS 的风险增加 6 ~ 7 倍<sup>[10]</sup>。(4) 白天缺乏预期程度的困倦<sup>[10]</sup>, 特别是在中到重度的情况下。

需要说明的是,睡眠中的 PLMS 被认为是诊断 RLS 的一个支持性标准,然而它既不是诊断 RLS 的必要条件,也不是充分条件。虽然如此,80% 以上的 RLS 患者都有 PLMS。PLMS 在没有 RLS 症状的患者中也很常见,普通人群中发现的比例为 7.63% ~ 25%<sup>[11]</sup>。关于 RLS 的一个常见误解是它与周期性肢体运动障碍(periodic limb movement disorder, PLMD)同义,因此,PLMD 或偶然孤立的 PLMS 经常被误诊为 RLS。PLMD 的诊断仅限于没有 RLS 的病人,在这些病人中,睡眠中的周期性肢体运动是主要的睡眠障碍,并且与失眠或睡眠不足的症状有关。PLMD 的诊断严格依赖于多导睡眠图(polysomnography, PSG)和相关的睡眠障碍史,而 RLS 的诊断不需要 PSG<sup>[12]</sup>。

### 3 病理生理学

**3.1 遗传因素** 大多数 RLS 家族的报告都与典型的常染色体显性遗传模式一致,但表现形式各异<sup>[13]</sup>。此外,一项大型家族研究的数据显示,在研究的 671 个 RLS 家族中,90% 的血统中存在垂直传播,表明是显性遗传模式<sup>[14]</sup>,然而也有研究报道有隐形遗传模式的血统。有趣的是,根据一份家庭报告,2.8% 的家庭显示出双线性遗传<sup>[14]</sup>。

在 RLS 患者和 RLS 家族中,可能出现表型复制,即由于不同的环境、遗传或两者的决定因素引起的具有相似表现的个体,这种情况在 RLS 患者和 RLS 家庭中相对频繁<sup>[15]</sup>,但这种情况的出现可以用机会可能性解释。一些报告似乎遵循非孟德尔遗传模式,因为尽管有明显的常染色体显性遗传方式,但受影响者的比例(> 50%)高于典型常染色体显性遗传的预期。ERGUN 等<sup>[3]</sup>提出表现遗传因素的可能作用,试图解释 RLS 遗传学中的非孟德尔遗传模式特征和这种疾病家族中存在的表现遗传。

许多研究都试图确定参与这种疾病的基本分子机制的基因,但目前还未发现 RLS 的单基因病因<sup>[3]</sup>。到目前为止,RLS 的全基因组关联研究已在北欧的几个社区发现 13 个不同的基因,这些基因以染色体 6p21.2(BTBD9)、2p14(MEIS1)、9p24.1-p23(PTPRD)、15q23(MAP2K5/SKOR1)和 16q12.1(TOX3/BC034767)单核苷酸为代表<sup>[16-17]</sup>。此外,最近的研究还确定了 RLS 的另外 7 个主要易感位点,分别是 RLS1 位于 12q12-q21,RLS2 位于 14q13-q21,RLS3 位于 9p24-p22,RLS4 位于 2q33,RLS5 位于 20p13,RLS6 位于 19p13,RLS7 位于 16p12.1<sup>[18-19]</sup>。这些基因组位点的病理生理功能尚待明确,但其主要功能似乎与胚胎期肢体

的神经发育有关<sup>[11]</sup>。然而,这些基因组位点的变异只占 RLS 遗传易感性的一小部分。

**3.2 铁缺乏假说** EKBOM 和 NORDLANDER 研究了铁在 RLS 疾病早期阶段的作用<sup>[20-21]</sup>,一些影像学研究已经确定了铁代谢与 RLS 之间的密切关系,特别是在大脑<sup>[22]</sup>,但目前尚不明确 RLS 与周围或中枢神经系统的低铁水平有多大的关系。早期的证据表明,RLS 的严重程度随着周边铁的减少而增加,这可能与周边铁的水平有关<sup>[23]</sup>,并且在外周铁缺乏的患者中发现 RLS 的发病率较高<sup>[24]</sup>。然而,最近的研究对这些发现提出了质疑,一项基于人口的研究确定,RLS 与血浆铁蛋白水平无关<sup>[25]</sup>。另一项研究认为,在以人群为基础的横断面研究中,RLS 在缺铁患者中的发病率还未得到证实<sup>[26]</sup>。目前,主流观点认为脑部缺铁是 RLS 的一个关键生物驱动因素,可能是由于各种因素造成的,包括外周铁低水平或遗传因素<sup>[27]</sup>。ALLEN 在 2015 年指出,RLS 的病理生理学似乎涉及大多数 RLS 患者中存在的区域性脑部缺陷,尽管铁的状态正常<sup>[6]</sup>。

中枢神经系统介导 RLS 的一个拟议途径,是通过激活缺氧状态实现的。在 RLS 患者微血管中看到黑质神经元中缺氧诱导因子 1 $\alpha$ 、缺氧诱导因子 2 $\alpha$  和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平升高<sup>[28]</sup>。外周组织的缺氧状况也被认为是导致 RLS 症状的原因,铁的缺乏可能导致缺氧途径的激活,由于氧的运输离不开铁元素,缺氧途径的激活可能会影响铁在血-脑屏障中的调节运输机制<sup>[29]</sup>。然而,外周低氧状态的途径也与 RLS 的病理生理学和症状的产生有关,研究表明,外周组织低氧血症的皮肤测量与 RLS 症状的严重程度密切相关,而且症状和低氧血症都被多巴胺能疗法部分逆转<sup>[29]</sup>。中枢神经系统的减少与缺氧状态之间的确切因果关系仍不清楚,双向关系被认为是最可能的<sup>[30]</sup>。

**3.3 靶向 RLS 中的高敏感皮层终结点** 大脑缺铁(brain iron deficiency, BID)现已被公认为是 RLS 发展过程中的一个主要初始发病机制,这是基于使用脑脊液、尸检材料和脑成像的广泛研究,这些研究表明区域性的脑铁含量减少<sup>[31-32]</sup>,并且进一步得到补铁疗法对 RLS 有效的支持<sup>[33]</sup>,包括对其他难以治疗的难治性 RLS。动物模型已经确定了 BID 和 RLS 中多巴胺功能改变之间的因果关系。大鼠或小鼠在断奶后的 BID 期间产生的多巴胺系统的变化与 RLS 中发现的变化相似,因此代表了 RLS 的一个有价值的病理生理学模型<sup>[34]</sup>。

最近研究表明,脑缺铁的啮齿类动物与腺苷神经递质的特定改变有关,这可以为 BID 和 RLS 的 PLMS 和过度焦虑所涉及的谷氨酸机制之间提供一个病理联系<sup>[35]</sup>。这些包括纹状体腺苷受体的密度变化,这些受体可以调节皮质纹状体谷氨酸的释放,预计将增加皮质纹状体谷氨酸神经递质的敏感性。因此,可以推测纹状体谷氨酸神经递质的敏感性增加可能是 RLS 中 PLMS 发展的一个致病原因<sup>[36]</sup>。

**3.4 神经递质功能紊乱** 使用小剂量的大多数多巴胺制剂后,RLS 症状几乎立即得到改善<sup>[37]</sup>,支持了多巴胺系统的病理生理作用。然而,使用多巴胺拮抗剂时会出现相反的效果,即症状加剧<sup>[38]</sup>。

导致这些结果的病理生理学机制尚不清楚,多巴胺制剂可能是对神经网络的影响而改善 RLS 症状,而不是纠正多巴胺的缺乏<sup>[39]</sup>。多巴胺能激动剂需要穿过血-脑屏障缓解 RLS 症状,表明多巴胺在中枢神经系统中起作用,而不是参与 RLS 病理生理学的外周神经系统<sup>[40]</sup>。然而,大多数临床前和临床证据表明,多巴胺能系统具有高活性,而不是低活性,具有高敏感的皮质脑通路。RLS 是一种包括运动和感觉症状的疾病。感觉和运动回路以及它们在感觉运动整合中的相互作用都受到大脑中单胺能群的下行控制。

此外,动物模型显示,大脑缺铁导致纹状体和皮层的腺苷 A1 受体下调,其次导致腺苷能细胞外含量减少<sup>[41-42]</sup>。最终,腺苷能激活的减少可能导致 RLS 中皮质间多巴胺能和谷氨酸能的增加<sup>[6,42]</sup>,这种低腺苷酸状态提供了一种解释 PLMS 的机制,即继发于皮质末梢的超敏性<sup>[43]</sup>。但也可解释继发于皮层、基底前脑或下丘脑的 A1 受体下调的过度焦虑<sup>[42]</sup>。双嗜达莫是一种阻断人类平衡核昔转运体 1 (equilibrium nucleoside transporter 1, ENT-1) 再摄取机制,从而增加细胞外腺苷的药物,其治疗效果为这一假设提供了合理性<sup>[44]</sup>。

## 4 治疗学

**4.1 总体管理原则和方法** 对于具有间歇性或轻度 RLS 症状的患者,需要非药物治疗,并且有时这可能是唯一必要的治疗。然而,对于其他类型的 RLS 患者来说,也应考虑和建议采取非药物治疗措施,作为处方药治疗的补充治疗方法。对 RLS 有帮助的非药物治疗包括按摩、拉伸、散步、分散认知注意力,或进行有温度的温水或冷水浴<sup>[45]</sup>。虽然这些措施对于 RLS 患者来说一般都是可以忍受的,也是安全的,但

这些非药物治疗的好处往往是短暂的,而且缺乏确凿的证据。非药物治疗包括低强度运动<sup>[46]</sup>、瑜伽<sup>[47]</sup>以及薰衣草精油按摩<sup>[48]</sup>等,这些非药物治疗方法可能有助于避免更高剂量的药物治疗。此外,初始治疗 RLS 的一般原则,特别是对于那些间歇性或轻度患者,应该选择适当的单药治疗策略,这有助于避免不良反应,减少药物间相互作用的可能性。

对于有慢性顽固性 RLS 症状的患者,应每天服用一种处方药,在选择药物时应考虑合并疾病和症状在病人的习惯性 RLS 症状出现之前。一般来说,每天一次的剂量就足够,但有些病人需要分次用药,白天也要提前用药,以充分覆盖白天的烦躁症状。这在慢性顽固性 RLS 患者的后期病程中更为常见,尤其是在那些症状演变到较早时间段的增强型患者。

症状足够轻微的患者通常可以通过 $\alpha$ -2- $\delta$ 配体药物(如加巴喷丁、普瑞巴林)进行有效管理,而那些症状中等或严重的患者可能反而需要多巴胺能治疗或考虑阿片类药物。

来自替代药物类别的治疗,如 $\alpha$ -2- $\delta$ 配体药物或阿片类药物,对于那些似乎对某种药物产生耐药性的患者,可以考虑的一个方式是“药物假期”,即尝试减少目前药物治疗,因对这种药物已经产生明显的耐药性,对 RLS 症状的缓解效果已经减弱,可以不用或用另一类药物替代,然后再恢复或重新使用以前有效的药物。

**4.2 补铁疗法** 在 RLS 的病理生理学中,缺铁假说仍然是最重要的,尽管口服或静脉补铁疗法在治疗 RLS 方面有不同的疗效。外周铁储存应在 RLS 最初诊断时进行评估,以后在长期治疗过程中,只要症状控制有所变化,特别是症状频率或严重程度有增强或整体临床恶化的特征时,或对以前有效治疗的反应减弱时,都应进行评估。如果铁储存量低,一般采用铁补充疗法,可作为单一疗法(如果症状相对较轻)或与另一种 RLS 治疗方法联合使用。

如果 RLS 患者需要进行铁补充治疗,一线方法通常是口服铁补充治疗。目前各种口服铁质补充疗法,最常见的是硫酸亚铁。辅助性的维生素 C 有助于消化道对铁元素的吸收,往往能将不良反应降到最低。另外,也可以考虑使用富马酸亚铁制剂,剂量为 65 mg 的元素铁,在用餐前约 1 h 服用,以促进最佳吸收。

如果口服铁剂不能耐受或有效吸收,以及 RLS 症状严重的患者,可以考虑使用静脉铁剂补充治疗,

目前几种配方最好的证据是支持使用羧甲基铁,单次或分次输注的总剂量为 1 000 ~ 1 500 mg<sup>[49]</sup>。

**4.3 加巴喷丁/ $\alpha$ -2- $\delta$ 配体药物** 加巴喷丁和相关药物最近已成为 RLS 治疗的首选一线药物。 $\alpha$ -2- $\delta$ 药物的作用机制是与突触前神经元上的 $\alpha$ -2- $\delta$ 钙通道受体结合,影响神经递质的释放。加巴喷丁之所以被命名,是因加巴喷丁的结构与 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)神经递质相似,尽管加巴喷丁或相关化合物对 GABA 受体的调节没有直接作用。加巴喷丁后来被用于治疗 RLS,尽管它没有被美国食品和药物管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准作用于这一疾病,而且专门测试加巴喷丁用于 RLS 的试验相对较少,尽管小规模的随机试验已经证明了它的疗效<sup>[50]</sup>。

加巴喷丁可以从 100 ~ 300 mg 的剂量开始,在出现晚间症状前 1 ~ 2 h 服用,并可以在整个白天根据病人是否有晚间或日间症状而分次服用(即根据患者的症状和感知的作用时间给予每日 2 次、3 次或 4 次),然后根据需求和耐受性以 100 ~ 300 mg 的速度递增,通常每 3 ~ 7 d 一次,达到每晚 600 ~ 2 400 mg 的广泛目标剂量,这在早期的概念验证、随机、双盲和安慰剂对照的交叉试验中得到严格的分析,表明加巴喷丁的平均有效剂量为 1 855 mg/d,有效剂量为 1 391 ~ 2 400 mg/d<sup>[51]</sup>。

对于对加巴喷丁有反应并且耐受,但需要较高剂量才能达到疗效的患者,普瑞巴林可能特别值得考虑,因这种药物的吸收没有剂量限制,起作用机制与加巴喷丁相似,有充分的证据表明普瑞巴林对 RLS 有治疗效果。一项关键的随机对照试验比较了普瑞巴林和普拉克索的疗效发现,300 mg/d 的普瑞巴林剂量提供了与普拉克索相当或更好的疗效<sup>[52]</sup>。

**4.4 多巴胺能疗法** 多巴胺受体激动剂(普拉克索、罗匹尼罗、罗替戈汀)一直是治疗 RLS 的传统主要药物。最初发现卡比多巴/左旋多巴对缓解不宁腿症状有很好的疗效,这启发了关于 RLS 的多巴胺假说,后来通过一系列的随机对照试验的专门临床开发项目,促使 FDA 把多巴胺激动剂作为治疗 RLS 方面的一线药物<sup>[53]</sup>。

然而,在过去的十年中,越来越多的证据表明多巴胺能疗法因其潜在的不良事件而存在若干缺陷。最重要的是,在接受过量的多巴胺能疗法治疗的 RLS 患者中,很大一部分会出现增强综合征,发病率约为每年 8%<sup>[46]</sup>。如前所述,增强综合征代表了 RLS 症状在时间和空间上的进展,症状发生更早,且往往

持续一天,症状的强度越来越大,发生的潜伏期更短,成为高度睡眠障碍,并涉及症状从腿部向身体其他区域,特别是手臂不同程度的扩散。多巴胺药物的另一个重要关注点是冲动控制障碍症状的出现频率约 15%(相比之下,未使用多巴胺激动剂治疗的睡眠障碍患者的频率 6% ~ 8%),包括一系列不良行为,如强迫性和经济上的破坏性购物、赌博、捣蛋以及其他准成瘾行为<sup>[54]</sup>。冲动控制障碍谱系行为的一个共同主题是无法控制对不良行为的冲动,往往导致社会破坏性的后果<sup>[55]</sup>。

普拉克索以 0.125 mg 的剂量开始,睡前 1 ~ 2 h 服用,然后可以递增 0.125 mg,每 3 ~ 7 d 增加一次,争取达到目标剂量在 0.375 ~ 0.5 mg 的范围内,以最低有效剂量控制症状。有些病人需分次服药,普拉克索的最大剂量 0.5 mg/d,只应在极少数情况下超过这一剂量,因在更高的剂量下出现增强综合征的风险增加<sup>[56]</sup>。

另一个选择是罗匹尼罗,初始剂量为 0.25 mg,以 0.25 ~ 0.5 mg 递增,剂量范围为 3.0 ~ 4.0 mg 的最大日剂量。然而,一些专家会考虑在每天 4.0 ~ 6.0 mg 的剂量范围内更积极地用药,并对患者进行类似的仔细观察和充分咨询。

罗替戈汀贴片可为患者提供全天候的症状控制,因它是持续的渐进式的全天释放<sup>[57]</sup>。这种延长的作用时间和更持续地将多巴胺释放到血液中的做法可能将多巴胺在受体上的波动降到最低,并可能与演变为增强综合征的低倾向有关<sup>[57]</sup>。罗替戈汀的剂量可以从 1.0 mg 的贴片强度开始,每周递增至 2.0 或 3.0 mg 的最大日剂量<sup>[58]</sup>。

**4.5 阿片类药物疗法** 基于证据的阿片类药物疗法用于治疗 RLS 的效果很好,特别是长效释放的羟考酮-纳洛酮。阿片类药物通常保留给其他药物治疗失败的患者<sup>[59]</sup>。通过仔细监督使用和适当的咨询,慢性阿片类药物治疗适合于选定的 RLS。

在慢性严重性 RLS 症状治疗中,最初使用低剂量的阿片药物,除非患者有特别严重的症状或晚期增强综合征,这可能需升级到高剂量的阿片药物。曲马多每晚 50 ~ 200 mg,不能超过并进一步递增至 300 ~ 400 mg 的最大日剂量,通常是用于治疗 RLS 的初始低剂量阿片类药物。

治疗 RLS 的下一个中效阿片类药物是羟考酮,初始剂量为 5 ~ 10 mg,在症状出现前 1 h 以 5 ~ 10 mg 的剂量递增,每晚服用。另外,白天症状较早的患者可以按照每 6 ~ 12 h 一次的时间表,每天分 2 ~ 3 次服用。

## 5 结论和展望

在过去的 5 a 中,不宁腿综合征的临床和实验室研究出现显著的融合。临床研究表明,有必要对诊断标准和与不宁腿综合征运动征兆的定义进行完善,并提供相关数据,即 PLMS。对不宁腿综合征患者脑部缺铁的观察,为探索多个研究领域提供了基础。对脊髓多巴胺系统和脑部缺铁影响的研究趋于一致,认为腺苷可能在该病中起重要作用。临床和动物研究表明,一些不宁腿综合征的风险等位基因与铁<sup>[60]</sup>和基底神经节发育<sup>[29]</sup>之间存在推测的联系。尽管有这些显著的趋同现象,最大的挑战是寻找新的治疗方法,因大多数病人长期治疗不充分。更为直接的是,应对常用的组合治疗进行评估,需要进行联合治疗的临床试验,这些试验要考虑脊柱和代谢途径的病理生理学知识以及已知的药物不良反应。因此,关于 RLS 的研究,仍然任重而道远。

## 6 参考文献

- [1] GOSSARD T, TROTTI L, VIDENOVIC A, et al. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 140–155. DOI: 10.1007/s13311-021-01019-4.
- [2] MAZURIE Z, MAYO W, GHORAYEB I. Attention-deficit/hyperactivity and obsessive-compulsive symptoms in adult patients with primary restless legs syndrome [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022: 1–8. DOI: 10.1080/23279095.2022.2057857.
- [3] ERGUN U, SAY B, ERGUN S, et al. Genome-wide association and whole exome sequencing studies reveal a novel candidate locus for restless legs syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(4): 104186. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104186.
- [4] TRENKWALDER C, TINELLI M, SAKKAS G, et al. Socioeconomic impact of restless legs syndrome and inadequate restless legs syndrome management across European settings [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(2): 691–706. DOI: 10.1111/ene.14582.
- [5] GONZALEZ-LATAPI P, MALKANI R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(8): 54. DOI: 10.1007/s11910-019-0965-4.
- [6] FERRÉ S, GARCÍA-BORREGUERO D, ALLEN R, et al. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome [J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(2): 113–125. DOI: 10.1177/1073858418791763.
- [7] WEISS H. Safety of dopamine agonists for treating restless legs syndrome [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(1): 150. DOI: 10.1002/mds.27573.
- [8] SILBER M, BUCHFUHRER M, EARLEY C, et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(7): 1921–1937. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.026.
- [9] LAI Y, HSIEH K, CHENG Y, et al. Striatal histamine mechanism in the pathogenesis of restless legs syndrome [J]. *Sleep*, 2020, 43(2): zsz223. DOI: 10.1093/sleep/zsz223.
- [10] MARSHALL N, SERINEL Y, KILLICK R, et al. Magnesium supplementation for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 48: 101218. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101218.
- [11] AKÇIMEN F, ROSS J, SARAYLOO F, et al. Genetic and epidemiological characterization of restless legs syndrome in Québec [J]. *Sleep*, 2020, 43(4): zsz265. DOI: 10.1093/sleep/zsz265.
- [12] DAFKIN C, MCKINON W, KERR S. Restless legs syndrome: Clinical changes in nervous system excitability at the spinal cord level [J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 47: 9–17. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.05.005.
- [13] 王宝艳, 李端阳, 吴杰, 等. 不宁腿综合征风险基因单核苷酸多态性的 Meta 分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2022, 31(2): 187–192. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20210709-00384.
- [14] 王宝艳, 吴伟. 不宁腿综合征风险基因单核苷酸多态性的研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(11): 1187–1193. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210308-00170.
- [15] 赵显超, 任佳封, 孙述昱, 等. 不宁腿综合征临床特点与规范化治疗 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(5): 497–503. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2021.05.004.
- [16] KOCAR T, MÜLLER H, KASSUBEK J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420941670. DOI: 10.1177/1756286420941670.
- [17] AKÇIMEN F, SARAYLOO F, LIAO C, et al. Transcriptome-wide association study for restless legs syndrome identifies new susceptibility genes [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 373. DOI: 10.1038/s42003-020-1105-z.
- [18] LIN W. The conundrum of the origin of restless legs syndrome [J]. *Sleep*, 2022; zsz018. DOI: 10.1093/sleep/zsac018.
- [19] ESTIAR M, SENKEVICH K, YU E, et al. Lack of Causal Effects or Genetic Correlation between Restless Legs Syndrome and Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(8): 1967–1972. DOI: 10.1002/mds.28640.
- [20] LV Q, WANG X, ASAKAWA T, et al. Pharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(3): 372–382. DOI: 10.2174/1570159x19666201230150127.
- [21] BADENOCH J, SEARLE T, WATSON I, et al. Sensory symptoms in body-focused repetitive behaviors, restless legs syndrome, and Tourette syndrome: An overlap? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 119: 320–332. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.008.
- [22] TUOVINEN N, STEFANI A, MITTERLING T, et al. Functional connectivity and topology in patients with restless legs syndrome: a case-control resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(2): 448–458. DOI: 10.1111/ene.14577.
- [23] LAMMERS N, CURRY-HYDE A, SMITH A, et al. Are serum ferritin and transferrin saturation risk markers for restless legs syndrome in young adults? Longitudinal and cross-sectional data from the Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study [J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(5): e12741. DOI: 10.1111/jsr.12741.
- [24] 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南(2021 版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(13): 908–925. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200820-02431.
- [25] OLGUN YAZAR H, YAZAR T, ÖZDEMİR S, et al. Serum C-reactive protein/albumin ratio and restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2019, 58: 61–65. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.02.022.
- [26] PENNASTRI M, PETIT D, PAQUET J, et al. Childhood restless legs syndrome: A longitudinal study of prevalence and familial aggregation [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(3): e13161. DOI: 10.1111/jsr.13161.
- [27] TÜRKÖGLÜ Ş, BOLAC E, YILDIZ S, et al. Presynaptic inhibition in restless legs syndrome [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(3): 213–219. DOI: 10.1080/00207454.2020.1737048.
- [28] ROMERO-PERALTA S, CANO-PUMAREGA I, GARCÍA-BORREGUERO D. Emerging Concepts of the Pathophysiology and Adverse Outcomes of Restless Legs Syndrome [J]. *Chest*, 2020, 158(3): 1218–1229. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.035.

- [29] HASCHKA D, VOLANI C, STEFANI A, et al. Association of mitochondrial iron deficiency and dysfunction with idiopathic restless legs syndrome [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (1) : 114–123. DOI: 10.1002/mds.27482.
- [30] FERRI R, DELROSSO L, SILVANI A, et al. Peculiar lifespan changes of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome [J]. *J Sleep Res*, 2020, 29 (3) : e12896. DOI: 10.1111/jsr.12896.
- [31] GARCIA-MALO C, NOVO-PONTE S, CASTRO-VILLACAÑAS FARZAMNIA A, et al. Correlation between systemic iron parameters and substantia nigra iron stores in restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2021, 85: 191–195. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.027.
- [32] 姚彩霞, 王柳清, 张守成. 不宁腿综合征的诊断与治疗进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (10) : 994–997. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.018.
- [33] 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. DOI: 10.1007/s00429-020-02090-x.
- [34] SALMINEN A, SILVANI A, ALLEN R, et al. Consensus Guidelines on Rodent Models of Restless Legs Syndrome [J]. *Mov Disord*, 2021, 36 (3) : 558–569. DOI: 10.1002/mds.28401.
- [35] SHIN J, LEE J, KIM H, et al. Bioinformatic analysis of proteomic data for iron, inflammation, and hypoxic pathways in restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 448–455. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.09.002.
- [36] CHAWLA S, GULYANI S, ALLEN R, et al. Extracellular vesicles reveal abnormalities in neuronal iron metabolism in restless legs syndrome [J]. *Sleep*, 2019, 42 (7) : zsz079. DOI: 10.1093/sleep/zsz079.
- [37] 包才华, 贺娟, 舒意凯. PET/CT 多巴胺受体显像早期诊断帕金森病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (18) : 1650–1656. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.11.031.
- [38] LOPEZ R, MICOULAUD FRANCHI J, CHENINI S, et al. Restless legs syndrome and iron deficiency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Sleep*, 2019, 42 (5) : zsz027. DOI: 10.1093/sleep/zsz027.
- [39] KIM J, HARTZEMA A. Decline in dopamine agonists prescribing and characteristics of drugs prescribed during ambulatory office visits for restless legs syndrome: the National Ambulatory Medical Care Survey 2007–2015 [J]. *Sleep Med*, 2019, 54: 238–243. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.11.011.
- [40] AVNI T, REICH S, LEV N, et al. Iron supplementation for restless legs syndrome—A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 63: 34–41. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.02.009.
- [41] TILCH E, SCHORMAIR B, ZHAO C, et al. Identification of Restless Legs Syndrome Genes by Mutational Load Analysis [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87 (2) : 184–193. DOI: 10.1002/ana.25658.
- [42] LYU S, DEANDRADE M, UNGER E, et al. Mu opioid receptor knockout mouse: Phenotypes with implications on restless legs syndrome [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98 (8) : 1532–1548. DOI: 10.1002/jnr.24637.
- [43] SHENG L, ZHAO P, MA H, et al. Grey matter alterations in restless legs syndrome: A coordinate-based meta-analysis [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30 (5) : e13298. DOI: 10.1111/jsr.13298.
- [44] GARCIA-BORREGUERO D, GARCIA-MALO C, GRANIZO J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Study with Dipyrindamole for Restless Legs Syndrome [J]. *Mov Disord*, 2021, 36 (10) : 2387–2392. DOI: 10.1002/mds.28668.
- [45] BUCHFUHRER M, BAKER F, SINGH H, et al. Noninvasive neuromodulation reduces symptoms of restless legs syndrome [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17 (8) : 1685–1694. DOI: 10.5664/jcsm.9404.
- [46] SONG M, PARK K, MOTAMEDI G, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in restless legs syndrome patients [J]. *Sleep Med*, 2020, 74: 227–234. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.07.011.
- [47] INNES K, SELFE T, MONTGOMERY C, et al. Effects of a 12-week yoga versus a 12-week educational film intervention on symptoms of restless legs syndrome and related outcomes: an exploratory randomized controlled trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16 (1) : 107–119. DOI: 10.5664/jcsm.8134.
- [48] BONAKIS A, ANDROUTSOU A, KOLOUTSOU M, et al. Restless Legs Syndrome masquerades as chronic insomnia [J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 106–111. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.003.
- [49] GARCIA-MALO C, MIRANDA C, NOVO PONTE S, et al. Low risk of iron overload or anaphylaxis during treatment of restless legs syndrome with intravenous iron: a consecutive case series in a regular clinical setting [J]. *Sleep Med*, 2020, 74: 48–55. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.002.
- [50] GARCIA-BORREGUERO D, CANO-PUMAREGA I, GARCIA MALO C, et al. Reduced response to gabapentin enacarbil in restless legs syndrome following long-term dopaminergic treatment [J]. *Sleep Med*, 2019, 55: 74–80. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.11.025.
- [51] MANCONI M, GARCIA-BORREGUERO D, SCHORMAIR B, et al. Restless legs syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1) : 80. DOI: 10.1038/s41572-021-00311-z.
- [52] MASSEY T, ROBERTSON N. Restless legs syndrome: causes and consequences [J]. *J Neurol*, 2020, 267 (2) : 575–577. DOI: 10.1007/s00415-019-09682-6.
- [53] WINKELMAN J. High national rates of high-dose dopamine agonist prescribing for restless legs syndrome [J]. *Sleep*, 2022, 45 (2) : zsab212. DOI: 10.1093/sleep/zsab212.
- [54] CHENINI S, BARATEAU L, GUIRAUD L, et al. Depressive Symptoms and Suicidal Thoughts in Restless Legs Syndrome [J]. *Mov Disord*, 2022 Jan 5. DOI: 10.1002/mds.28903.
- [55] 马敬, 仲照希, 岳凌峰, 等. 阿戈美拉汀与帕罗西汀治疗抑郁症失眠的疗效对比 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (8) : 709–713. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.02.010.
- [56] SAKURAI A, WAKUDA T, YOSHIDA R, et al. Successful discontinuation of oxycodone under pramipexole treatment for restless legs syndrome due to withdrawal [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 75 (3) : 112–113. DOI: 10.1111/pcn.13184.
- [57] CHENINI S, RASSU A, BARATEAU L, et al. Increased Blood Pressure Dipping in Restless Legs Syndrome With Rotigotine: A Randomized Trial [J]. *Mov Disord*, 2020, 35 (12) : 2164–2173. DOI: 10.1002/mds.28224.
- [58] ZHOU X, DU J, LIANG Y, et al. The Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Restless Legs Syndrome: Systemic Review and Network Meta-Analysis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 751643. DOI: 10.3389/fnins.2021.751643.
- [59] WIPPER B, ROMERO-GUTIERREZ C, WINKELMAN J. Restless legs syndrome severity in the National RLS Opioid Registry during the COVID-19 pandemic [J]. *Sleep Med*, 2022, 90: 96–101. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.01.011.
- [60] MORAIS M, FRANCO B, HOLANDA A, et al. PTPRD as a candidate druggable target for therapies for restless legs syndrome? [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30 (4) : e13216. DOI: 10.1111/jsr.13216.