

应关注不宁腿综合征的诊断与治疗

陈生弟 陈晟

【关键词】 不宁腿综合征； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.002

不宁腿综合征(RLS)又称为 Ekbom 综合征,是临床常见的神经系统感觉运动障碍性疾病。其患病率为 0.10%~11.50%,不同种族患病率存在差异,亚洲国家患病率低于西方国家^[1-3]。关于不宁腿综合征的研究历史,最早可以追溯到 1685 年英国医师 Willis 对该病的描述。随着神经病学研究方法和技术的迅速发展,在此后的 300 余年中,对其认识已经达到相当的高度,尤其在发病机制、诊断与治疗策略等方面。但是,不可否认的是其发病原因错综复杂,有原发性和继发性之分,65% 患者有家族史,提示疾病的遗传特性;而继发性因素则更为复杂,包括尿毒症、缺铁性贫血、妊娠、干燥综合征(SS)、帕金森病(PD)、糖尿病周围神经病变(DPN)及药源性等因素^[4],因此探究疾病背后真正的“元凶”并非易事。此外,如何更为有效地实施对症治疗和对因治疗的结合,最大程度地遏制疾病进展,仍然是困扰学术界的难题。

一、遵循“指南”诊断疾病 探究病因

实际上,不宁腿综合征的诊断并不困难,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组已于 2009 年颁布了《不宁腿综合征的诊断标准和治疗指南》(以下简称“指南”)^[5]。依据“指南”中所列示的 4 种主要临床特点:因腿部不适引发的腿部活动;静息后(坐位或卧位)可使症状出现或加重;持续活动可使症状部分或完全缓解;夜间症状加重即症状的昼夜节律变化(夜间 11 时至次日凌晨 4 时症状最为严重,清晨 6 时至中午 12 时症状最轻)基本可以“锁定”不宁腿综合征。如有阳性家族史、快速眼动睡眠期(REM)周期性肢体运动障碍(PLMD)及对多

巴胺能药物有效,则更支持不宁腿综合征的诊断。其他非特异性症状对提示疾病诊断也有帮助应引起警惕,包括疼痛、不能获得舒适感、日间疲乏、精力耗竭和日间过度睡眠等。另外,值得注意的是,不宁腿综合征须与药物性静坐不能(drug-induced akathisia)相鉴别,后者通常发生在抗精神病药物治疗 1~2 周,80% 患者于服药后 4 周内发病,尽管二者均可有坐立不安、来回走动的表现,但药物性静坐不能患者常同时伴随其他急性锥体外系症状,例如急性肌张力障碍,而且不存在昼夜变化特点,不影响睡眠,亦无家族史。

不宁腿综合征诊断成立后并不意味着治疗立即开始,更重要的是筛查其常见病因。随着基因组学和蛋白质组学研究技术的发展,不宁腿综合征的致病基因相继被发现、定位和克隆,原发性不宁腿综合征发病机制的面纱也逐步被揭开。在美国、意大利、法国、加拿大的家系中先后发现了不同的基因表型,被命名为 *RLS1*~*5*^[6-7]。最新研究发现,定位于染色体 9p23~24 的 *PTPRD* (protein tyrosine phosphatase, receptor type, D) 基因与德国和澳大利亚家族性不宁腿综合征相关联^[8];定位于染色体 6p21 的 *BTB9D* 基因编码的蛋白质是锌指(zinc finger)转录因子,参与细胞骨架调节、离子通道转运、蛋白泛素降解等过程,该基因发生突变与不宁腿综合征相关^[9]。此外,*MEIS1* 基因和 *MAP2K5/LBXCOR1* 基因可能是不宁腿综合征发生的独立危险因素^[10]。其中,*MAP2K5* 基因属丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)系统;*LBXCOR1* 基因则为 *MAP2K5* 的下游信号,选择性表达于发育中的脊髓后角和黑质神经元,对神经元数目及感觉通路的形成发挥作用,这些新的发现无疑对不宁腿综合征的发病机制提出了新的挑战^[10]。原发性不宁腿综合征的基因表型很可能存在种族差异性,而其临床表型则不

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通信作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

然,二者之间关联的复杂性已不言而喻。鉴于此,很有必要针对国内原发性不宁腿综合征家系进行基因学筛查并作出准确的基因学诊断。不宁腿综合征的基因学诊断应该在辨证中前行,在融合国外经验的同时“剔粗取精”。国人努力的结果不仅能够拓宽不宁腿综合征的基因谱,究其深层意义在于寻找不宁腿综合征基因组学之种族差异性,为最终揭开不宁腿综合征的神秘本质奠定基石。

继发性不宁腿综合征不容忽视,因为其可能成为某些内科严重疾患的重要临床表现之一,延误诊断可能导致严重后果。例如:终末期肾衰竭患者所伴有的不宁腿综合征症状,可能是患者选择神经科就诊的唯一原因。继发性不宁腿综合征至少占其总发病率的 20%,而且所涉及的神内科或普通内科疾病谱十分广泛,常因误诊或漏诊而带来灾难性的后果。对于老年性不宁腿综合征患者,尤其无确切家族史者应进行常规血液学、血清铁蛋白、肾功能、肿瘤学等方面的筛查;同时还应排除周围神经疾病,包括糖尿病周围神经病变、副肿瘤性周围神经病和尿毒症性周围神经病变。持续血液透析的患者不宁腿综合征发生率极高,其血液中的红细胞转酮酶活性抑制物可显著抑制转酮酶之活性,导致维生素 B₆ 代谢异常从而诱发周围神经病;而维持性血液透析(MHD)患者,由于尿毒症毒素蓄积可进一步加重周围神经病变。家族性淀粉样变性周围神经病、冷球蛋白血症性周围神经病、遗传性感觉性神经病(HSN)患者亦可伴发不宁腿综合征,值得重视。有关帕金森病与不宁腿综合征之间的关联性,目前仍存在学术争议。大多数学者赞同不宁腿综合征和帕金森病为两种病理过程,帕金森病患者可有伴发不宁腿综合征样表现(占 7.90%~20.80%),但多为继发现象,符合国际不宁腿综合征研究组(IRLSSG)标准者少,而原发性不宁腿综合征患者并不增加帕金森病的患病风险^[11]。对于年轻女性患者,妊娠是首先应该考虑的诱发因素,此类患者发生不宁腿综合征的可能原因是妊娠导致体内激素水平变化,尤其是泌乳素和雌激素水平升高;其次需要排除缺铁性贫血、结缔组织疾病如系统性红斑狼疮(SLE)和干燥综合征等。幸运的是,这些疾病经过积极的对因、对症治疗,临床症状可以长时间控制乃至消失。

二、强调“对因兼对症”的“个体化”治疗策略
在治疗过程中应注意容易被忽视的环节^[5,12]。

剔除诱发因素是控制继发性不宁腿综合征患者临床症状的一项有效措施。(1)停用诱发不宁腿综合征的药物或食物,诸如多巴胺阻断药、止吐药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)、三环类抗抑郁药(TCA)、抗组胺药等。(2)血清铁蛋白检测十分重要。缺铁性贫血患者若血清铁蛋白 < 45 μg/L,推荐两餐之间服用硫酸亚铁 325 mg 和维生素 C 250~500 mg, 3 次/d。Earley 等^[13]认为,经静脉给予高剂量铁剂可使大多数不宁腿综合征患者病情得到完全缓解,其疗效可持续 6 个月。但目前对补铁疗法尚存争议。(3)对于终末期肾衰竭患者,有条件者应进行肾移植治疗,这样能够缓解症状但极难从持续血液透析中获益。(4)某些物理治疗,如局部热敷以增加末梢血液循环、睡前洗热水澡、肢体按摩、适度运动等对缓解症状也有一定效果,且操作方法简便,值得提倡。(5)妊娠妇女应适当补充铁剂和叶酸。药物治疗是绝大多数原发性不宁腿综合征患者控制症状的“必由之路”。笔者认为,需遵循“个体化”原则,同时还应根据症状出现的频率和时间,以及症状预计出现的时间适当提前给药^[1,5,12]。目前,已经获得循证医学推荐的 A 级证据的药物包括复方左旋多巴制剂、多巴胺受体激动药(主要是非麦角类制剂普拉克索和罗匹尼罗^[14])和加巴喷丁;获得 B 级推荐证据者为阿片类药物如羟可酮。这些药物均有其自身特点,应严格掌握适应证,选择原则为:(1)复方左旋多巴制剂如美多巴起效较快,但长期应用易引起症状恶化(augmentation),故不推荐用于每天均有症状的患者。(2)多巴胺受体激动药起效缓慢,须在预期症状出现前 1~2 h 服用,同时剂量滴定需缓慢,通常 5~7 d 加量 1 次,以避免发生不良反应。(3)加巴喷丁的治疗效果十分理想,患者耐受性良好,但老年患者容易出现镇静和共济失调等不良反应,值得注意。老年患者服用阿片类药物需关注成瘾性和对呼吸的影响。如何选择不宁腿综合征的治疗药物,国内已有明确的治疗指南^[5]:间歇性不宁腿综合征患者应在预期症状出现前临时服药,首选复方左旋多巴制剂如美多巴;频发不宁腿综合征需要每天服药者,首选非麦角类多巴胺受体激动药如普拉克索、罗匹尼罗等,次选加巴喷丁;对难治性不宁腿综合征患者可以尝试多巴胺受体激动药、加巴喷丁、氯硝西洋和强效阿片类药物如美沙酮;轮换多巴胺受体激动药也可以使部分难治性患者获益。

三、诊断与治疗在辨证中探索和前进

Ekboom 可能不会想到,300 年后不宁腿综合征的临床研究发展至如此庞大的“家族”。然而,在临床工作中我们更多感受到的是对国人流行病学的茫然和对病因诊断的芜杂,对病因的探索,以及其病因、发病机制与临床表型之间关联的复杂性可能远胜过其他运动障碍性疾病。目前对不宁腿综合征的探索很可能仅仅是揭开了“冰山一角”。无论对其诊断或是治疗,都应在辨证中前行,应联系现有的基因分型和已知病因进行诊断和筛选;但是,对常规筛查不能得出结论的患者,更需探询是否存在国人全新的基因型或未知的病因。结合现代基因组学和蛋白质组学的研究方法,应用“模式生物学”的理念探索原发性和继发性不宁腿综合征不同病因对各自发病机制和疾病发生发展的影响,这是符合哲学逻辑的合理选择。对于不宁腿综合征的治疗,目前应借助更多的循证医学依据,在此基础上,未来的探索应当注重治疗的种族差异性,以及尝试适合国人的治疗方法,以寻求最佳的治疗效果和最少的不良反应。希望数百年后,后辈们能够站在全新的高度俯视我们现有的成果。

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. *Sleep Med*, 2003, 4:101-119.

[2] 王铁瑾, 王玉平. 不宁腿综合征临床研究进展. *中国现代神经*

疾病杂志, 2008, 8:183-187.

[3] 陈楚霜, 邵明, 陈玲, 等. 帕金森病伴不宁腿综合征临床研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:257-260.

[4] Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med*, 2004, 5:237-246.

[5] 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. *中华神经科杂志*, 2009, 42: 709-711.

[6] Young JE, Vilarino - GüELL C, Lin SC, et al. Clinical and genetic description of a family with a high prevalence of autosomal dominant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84:134-138.

[7] Winkelmann J, Polo O, Provini F, et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): state-of-the-art and future directions. *Mov Disord*, 2007, 22 Suppl 18:449-458.

[8] Schormair B, Kemlink D, Roeske D et al. PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet*, 2008, 40:946-948.

[9] Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*, 2007, 357:639-647.

[10] Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, 2007, 39:1000-1006.

[11] Tan EK, Lum SY, Wong MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2002, 196(1/2):33-36.

[12] Earley CJ. Clinical practice: restless legs syndrome. *N Eng J Med*, 2003, 348:2103-2109.

[13] Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep*, 2005, 28:1069-1075.

[14] Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, et al. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2004, 19:1414-1423.

(收稿日期:2010-12-15)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(一)

γ-氨基丁酸 γ-aminobutyric acid(GABA)
胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 cytosine-adenine-guanine(CAG)
北美放射学会
Radiological Society of North America(RSNA)
苯甲基磺酰氟 phenylmethylsulfonyl fluoride(PMSF)
表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
部分前循环梗死 partial anterior circulation infarct(PACI)
彩色多普勒血流显像 color Doppler flow imaging(CDFI)
苍白球内侧部 globus pallidus interior(GPi)
察觉阈值 detection threshold(DT)

长时程抑制 long-term depression(LTD)
长时程增强 long-term potentiation(LTP)
迟发性肌张力障碍 tardive dystonia(TD)
持续多巴胺能刺激
continuous dopaminergic stimulation(CDS)
齿状核红核苍白球路易体萎缩
dentatorubral-pallidolusian atrophy(DRPLA)
重复经颅磁刺激
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
重组组织型纤溶酶原激活物
recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)