

# 不宁腿综合征

吴伟 薛蓉

**【摘要】** 不宁腿综合征为临床常见中枢神经系统感觉运动障碍性疾病,发病机制尚不明确,与遗传因素或多巴胺能系统功能失调有关。发病原因与缺铁性贫血、妊娠、免疫系统疾病、肾衰竭、糖尿病、周围神经病等有关。临床主要表现为感觉障碍、运动症状,并于休息时、傍晚或夜间出现或加重。以铁离子、多巴胺制剂、多巴胺受体激动药、抗癫痫药及阿片类药物为主要治疗药物。

**【关键词】** 不宁腿综合征; 睡眠障碍; 综述

## Progress in the research of restless legs syndrome

WU Wei, XUE Rong

Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: XUE Rong (Email: xuerong1403@hotmail.com)

**【Abstract】** Restless legs syndrome (RLS) is a neurological disorder characterized by an irresistible urge to move the legs especially at rest. Symptoms worsen in the evening and night and improve with activity such as walking. RLS may be secondary to, or exacerbated by, a number of conditions that include iron deficiency, pregnancy, end stage renal disease, diabetes and rheumatoid arthritis, or with neurological disorders such as peripheral neuropathy. Treatments for RLS include: dopaminergic agents, dopamine receptor agonists, opioids, sedative hypnotics, anticonvulsants, clonidine, minerals and vitamins et al.

**【Key words】** Restless legs syndrome; Sleep disorders; Review

不宁腿综合征(RLS)为临床常见的中枢神经系统感觉运动障碍性疾病,发病机制尚不清楚。临床主要表现为难以抑制的移动患肢的内在冲动,以下肢常见,同时伴有难以言表的不适感如麻痹、胀痛、紧张、酸痛、瘙痒、灼热、蚁行感等;于夜间出现,静息时明显,活动下肢后可暂时缓解,常伴有睡眠障碍,严重时白天亦可发作<sup>[1]</sup>。1672年,英国 Thomas Willis 医生首次用拉丁文描述该病临床表现,并于 1685 年译成英文。1945 年,瑞典神经病学家 Ekbom 首次报告 8 例患者,同时命名为“不宁腿综合征”,亦称为“Ekbom 综合征”。

### 一、流行病学

不宁腿综合征以老年人群好发,女性多于男性,平均发病年龄为 27 岁<sup>[2]</sup>。不同人种患病率略有差异,西方人为 4%~15%,东方人 21 岁以上人群发病率为 0.10%、55 岁以上为 0.60%<sup>[3-6]</sup>,目前我国尚无

权威性流行病学调查数据。约 50% 不宁腿综合征患者有阳性家族史<sup>[7-8]</sup>,呈常染色体显性遗传<sup>[8]</sup>,尤其是 40 岁以前发病的患者大多具有家族史,50 岁以后发病的患者虽鲜有家族史但常伴发周围神经病<sup>[8]</sup>。据文献报道,不宁腿综合征患者一级亲属罹患不宁腿综合征的风险可增加 3.30 倍<sup>[8]</sup>。

不宁腿综合征分为原发性和继发性两种类型。原发性不宁腿综合征病因不明,其中部分属于遗传因素所致,主要易感基因分别位于 12q、4q 和 9q,与胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复序列有关<sup>[9]</sup>;儿童期发病者大多有家族史。引起继发性不宁腿综合征的相关因素包括<sup>[10]</sup>:(1)营养缺乏性因素,如缺铁性贫血、叶酸缺乏、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏等。(2)继发于某种疾病,如周围神经病、慢性肾衰竭(20%~70% 患者可出现不宁腿综合征)、腰骶椎根性神经病、糖尿病、脊髓病、帕金森病(3.80%~20.80% 患者可出现不宁腿综合征)、胃部分切除术后、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、淀粉样变性等。(3)妊娠(约 20% 患者可出现不宁腿综合征)。(4)继发于免疫系统疾病,如类风湿性关节炎、甲状腺功能减

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.007

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科

通讯作者:薛蓉(Email:xuerong1403@hotmail.com)

退、干燥综合征、巨球蛋白血症等。(5)下肢血管疾病,如周围血管微栓塞、下肢动脉粥样硬化。(6)药物与化学物质所致,包括咖啡、酒精、三环类抗抑郁药、H<sub>2</sub>受体阻断药、镇静催眠药、停用血管扩张药后等。儿童不宁腿综合征除遗传因素外,主要与缺铁和注意缺陷多动障碍(ADHD)有关。

## 二、病因与发病机制

1. 中枢神经系统多巴胺能系统功能障碍 许多临床现象提示,不宁腿综合征与多巴胺能系统异常有关,例如多巴胺受体阻断药甲氧氯普胺(胃复安)可加重症状,而多巴胺 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 受体激动药疗效良好<sup>[11]</sup>;纹状体以外区域多巴胺能 D<sub>2</sub> 和(或)D<sub>3</sub> 神经元逐渐缺失等<sup>[12]</sup>。另外有研究发现,铁缺乏引起的多巴胺能系统功能失调与不宁腿综合征的发病密切相关<sup>[13]</sup>。有证据显示,脑组织中铁离子水平以夜间最低,与不宁腿综合征的发病时间相吻合<sup>[12]</sup>;不宁腿综合征患者脑脊液铁蛋白水平降低<sup>[13]</sup>;MRI 检查显示,不宁腿综合征患者黑质、壳核铁离子水平显著降低<sup>[14]</sup>;尸检结果显示黑质神经元重链铁蛋白阳性率降低<sup>[12]</sup>;不宁腿综合征患者黑色素细胞转铁蛋白受体表达水平明显降低<sup>[12]</sup>;铁离子是多巴胺合成限速酶酪氨酸羟化酶的重要协同因子<sup>[15]</sup>。以上证据表明,铁缺乏导致多巴胺能系统功能失调与不宁腿综合征发病有关。

2. 脊髓上位神经元抑制功能障碍 局灶性脊髓传导通路异常及脊髓异常病变可使脊髓上位神经元对脊髓发放抑制冲动的作用缺失,导致脊髓屈肌反射敏感性增高,引起不宁腿综合征或周期性腿动。另外,皮质下功能异常如同脑-脊髓多巴胺能通路多巴胺减少,可使正常运动传导通路发生改变,中枢神经系统抑制冲动减少,下位神经元敏感性增高,从而诱发不宁腿综合征。

3. 中枢神经系统阿片系统功能异常 PET 检查发现,临床症状越严重,脑组织内源性阿片释放越多。服用的外源性阿片类药物与内源性阿片竞争结合其受体,可缓解症状<sup>[16]</sup>。虽可以此解释阿片类药物治疗不宁腿综合征有效的机制,但不能解释该病的其他发病特点,因此推测内源性阿片类物质可能仅在不宁腿综合征发病的某一环节起作用<sup>[16]</sup>。

4. 下肢局部血液循环障碍 下肢血液循环障碍可能是导致不宁腿综合征感觉症状的原因之一。腓肠肌组织活检发现,67.56% 的患者存在血管炎症性改变,内皮细胞肿胀或内膜增厚,甚至血管闭塞、

坏死,以及周围炎性细胞浸润和肌束间结缔组织增生<sup>[17]</sup>。体外反搏增强法改善全身血液循环对不宁腿综合征有效<sup>[18]</sup>。

## 三、临床表现

1. 一般症状与体征 不宁腿综合征发病特点主要表现为以下方面:(1)因腿部不适诱发腿部异常活动并伴腿部难以描述的不适感,如蠕动感、蚁行感、瘙痒、烧灼感、灼痛感、牵拉感、冷热感、触电感、坐立不安、疼痛感等。异常感觉主要位于肌肉或骨骼深部,极少出现在关节。感觉异常以下肢为主,但有半数患者上肢也可发生,单侧或双侧肢体均可受累。(2)休息或静止时症状出现或加重,越是舒适,越易出现症状。(3)活动后症状可部分或完全缓解。轻症者不必起来走动,重症者须来回踱步、搓揉下肢以减轻症状。症状减轻或消失后,在平躺或坐位时,数分钟至 1 小时后再次出现。(4)症状于夜间出现或加重,一般以夜间至凌晨(23:00~4:00)症状最为严重,清晨至中午(6:00~12:00)症状较轻。周期性腿动是不宁腿综合征的主要临床表现之一。表现为睡眠时重复刻板出现的髌、膝、踝关节的三联屈曲及踮趾背伸动作。清醒时出现周期性腿动可伴有痉挛或抽搐。由于症状主要发生在睡眠时,故干扰睡眠,而且多数发生在快速眼动睡眠期(REM),呈单侧或双侧、对称或不对称,较少出现在觉醒时<sup>[10]</sup>。不宁腿综合征是引起周期性腿动的常见原因,约 80% 的不宁腿综合征患者可发生周期性腿动。引起周期性腿动的其他原因还有睡眠呼吸暂停、神经变性疾病、服用抗抑郁药、发作性睡病或脊髓损害等。

2. 儿童不宁腿综合征 与成人症状相似,以下肢轻至中度感觉异常及烦躁不安为主要表现,大多呈间歇性发作。而且由于语言描述困难,易被误诊为疼痛发作。儿童不宁腿综合征患者的睡眠时间较正常儿童明显缩短,可导致精神运动发育损害,尤其是注意力降低和行为异常;与成人不同的是,约 40% 的患儿于 20 岁前发病<sup>[19]</sup>。

## 四、诊断与鉴别诊断

1. 成人诊断标准 临床诊断须具备以下特点:因腿部不适感引发腿部活动,静息后症状出现或加重,持续活动可减轻,夜间症状加重。支持诊断的依据包括:支持诊断的阳性家族史、周期性腿动、拟多巴胺类药物治疗有效<sup>[20]</sup>。

2. 儿童及青少年诊断标准 确定的(definite)的

不宁腿综合征诊断标准仅适用于 2~12 岁患儿,而 13 岁以上者仍须参照成人标准<sup>[21]</sup>。针对 18 岁以下儿童和青少年还提出很可能的(probable)和可能的(possible)不宁腿综合征诊断标准<sup>[21]</sup>:(1)确定的不宁腿综合征。较成人诊断标准严格,需同时具备活动肢体的愿望和腿部不适感,满足成人 4 项诊断标准,并具备以下 3 项支持诊断标准中的 2 项,睡眠障碍、生物学父母或兄弟姐妹患不宁腿综合征、儿童多导睡眠图(PSG)监测周期性腿动指数  $\geq 5$  次/h。(2)很可能的不宁腿综合征。除强烈的活动欲或不适感夜间比白天加重外,满足成人所有诊断标准;生物学父母或兄弟姐妹明确诊断为不宁腿综合征。或满足以下 2 项标准,即可观察到坐位或卧位时下肢不适行为,伴受累肢体运动,这种不适感满足成人第 2~4 项诊断标准如休息或静息时症状加重,活动时减轻,晚上或夜间加重;生物学父母或兄弟姐妹明确诊断为不宁腿综合征。(3)可能的不宁腿综合征。儿童期患周期性腿动;生物学父母或兄弟姐妹患不宁腿综合征,但不满足儿童及青少年确定的或很可能的诊断标准。(4)儿童及青少年周期性腿动的诊断标准。多导睡眠图监测,睡眠中周期性腿动指数  $\geq 5$  次/h,腿部出现一系列(4 次或更多)连续运动,每次持续 0.50~5 秒、间隔 5~90 秒,高度为趾背屈高度的 1/4 或更高;临床表现为睡眠障碍症状,如入睡困难、睡眠维持障碍或过度睡眠;腿部运动不能用睡眠呼吸障碍(如运动与异常呼吸无关)或药物效应(如抗抑郁药)解释<sup>[22-23]</sup>。

3. 鉴别诊断 不宁腿综合征应注意与以下疾病相鉴别:(1)静坐不能(akathisia)。二者均有可能有服用多巴胺受体阻断药的病史,以及轻度锥体外系症状及内在的不安感。但静坐不能鲜有昼夜规律,不影响睡眠。(2)多发性周围神经病。二者均有肢体感觉异常和疼痛,但是周围神经病较少出现坐立不安,运动后症状无明显改善,无明显昼夜规律。(3)下肢动脉缺血性病变。二者均有肢体感觉异常和疼痛症状,但下肢动脉缺血性病变常于运动后加重,休息后缓解,血管检查有助于鉴别。(4)夜间腿肌痛性痉挛(cramp)。也为夜间发病,活动后症状缓解,干扰睡眠,但痛性痉挛发病更突然,以单侧肢体受累为主,发病时可触及肌肉挛缩。

### 五、治疗原则

一般治疗包括少饮用咖啡或含咖啡的饮料,戒烟、少饮酒,睡前热水浴。也可适量补充铁剂<sup>[24]</sup>,血

清铁蛋白  $< 50 \mu\text{g/L}$  时需补充铁剂。积极治疗原发病,如一般治疗无效可采用以下药物治疗。

1. 多巴胺受体激动药 为治疗不宁腿综合征的首选药物,由于半衰期长,无需夜间给药。耐受性良好,长期应用较少出现并发症,能缓解 90% 以上的不宁腿综合征症状<sup>[10]</sup>,减轻 70% 以上的周期性腿动症状。非麦角类多巴胺受体激动药如罗匹尼罗(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)应用时无需长期监测心脏瓣膜纤维化并发症。(1)罗匹尼罗:药物剂量为 0.25~4 mg/d,平均 2 mg/d。对中至重度不宁腿综合征患者疗效良好,可改善睡眠及相关临床症状。根据已有的临床试验结果,其药物不良反应发生率与其他多巴胺受体激动药相似;对于服药后是否会引起过度嗜睡、病情恶化及多巴胺失调综合征无需特殊监测手段<sup>[25-26]</sup>。(2)普拉克索:药物剂量为 0.125~1.50 mg/d,0.75 mg/d 对中至重度患者疗效最佳<sup>[27-28]</sup>,可有效改善睡眠和一般症状,改善白天出现症状患者的病情。其不良反应发生率与其他多巴胺受体激动药相似,无明显嗜睡并发症。由于存在引起嗜睡的潜在可能,有些国家在药物说明书的禁忌证中特别列出“禁止驾驶机动车”。(3)罗替戈汀(rotigotine):治疗不宁腿综合征可能有效,但仍需进一步的临床研究提供可靠的证据<sup>[29]</sup>。一般认为,麦角衍生物多巴胺激动药不推荐作为治疗不宁腿综合征的一线药物<sup>[30]</sup>,因为此类药物都具有引起心脏瓣膜纤维化和其他纤维化的不良反应,必须应用时则应监测心、肺、肝脏纤维化并发症。一项小样本临床试验显示,溴隐亭(bromocriptine, 7.50 mg)治疗不宁腿综合征有效<sup>[31]</sup>,可改善患者主观症状和周期性腿动,但目前临床较少应用。(4)培高利特( pergolide):药物剂量为 0.25~0.75 mg/d,治疗不宁腿综合征也有效,为期 1 年的临床药物试验表明该药可改善睡眠和多导睡眠图异常表现<sup>[32]</sup>。(5)卡麦角林(cabergoline):日常应用剂量为 0.50~3 mg/d,平均 2 mg/d,已经临床实践证明有效。(6)二氢麦角碱(DHEC):最大剂量为 60 mg/d,亦可用于治疗不宁腿综合征。

2. 复方多巴胺制剂 左旋多巴(levodopa)常用剂量为 50~250 mg,睡前 1 小时顿服,重症者可增加药物剂量(3 次/d 或 2 次/d)。常见药物不良反应包括反跳现象(rebound),左旋多巴半衰期短,因此症状可于凌晨复现,称为反跳,届时可临时加服一次或改用半衰期较长的多巴胺制剂。此外,治疗期间

可出现病情恶化现象(augmentation),系指临床症状加重与左旋多巴有关,表现为发病时间提前、发作间期缩短,而且症状与体征可扩展至上肢和躯干,使药物疗效持续时间缩短<sup>[33-34]</sup>。

3. 阿片制剂 (1)羟可酮(oxycodone):平均治疗剂量为15.89 mg/d,可显著改善症状。但目前仅有一项为期4周的小样本临床试验显示,此类药物可改善患者主观症状和多导睡眠图表现。(2)美沙酮(adanon):平均治疗剂量为(15.56±7.67) mg/d,一般用于难治性不宁腿综合征的治疗,对改善症状有效。但由于其抑制呼吸的不良反应,应谨慎使用。(3)曲马多(tramadol):治疗剂量为50~150 mg/d,在临床试验性治疗研究中用于治疗不宁腿综合征,尤其适用于长期应用多巴胺制剂过程中出现并发症或症状加重的患者。常见不良反应包括头晕、恶心、呕吐、尿潴留、便秘及呼吸抑制<sup>[35]</sup>。

4. 抗癫痫药 (1)加巴喷丁(gabapentin)<sup>[36]</sup>:治疗剂量为200~2000 mg/d,平均800~1855 mg/d,对治疗不宁腿综合征有效。目前已报道采用加巴喷丁与其他药物(如左旋多巴和罗匹尼罗)治疗不宁腿综合征的随机对照临床试验均未显示出明显的不良反应,服药过程中出现的不良反应包括头晕、嗜睡和外周水肿,一般与剂量有关。与拟多巴胺类药物不同,加巴喷丁建议分次服用。(2)卡马西平(carbamazepine)<sup>[37]</sup>:卡马西平200~400 mg/d对治疗不宁腿综合征也有效,但因其不良反应相对明显,应密切监测药物不良反应。(3)丙戊酸(valproic acid)<sup>[38]</sup>:丙戊酸600 mg/d治疗不宁腿综合征也有效,常见不良反应包括肝脏毒性作用、血小板减少、凝血时间延长和震颤等。(4)托吡酯(topiramate):目前也有临床试验显示托吡酯治疗不宁腿综合征有效<sup>[39]</sup>,其有效剂量为(42.11±18.70) mg/d,药物不良反应与其他抗癫痫药物相似。托吡酯具有碳酸酐酶抑制作用,可导致较严重的酸中毒,因此尚待进一步临床研究证实。

5. 可乐亭 可乐亭(clonidine)可缓解不宁腿综合征患者临床症状,常见不良反应为口干、辨别力下降、头晕等。药物剂量以0.10 mg/d开始,可每周增加0.10 mg,直至1 mg/d,平均有效治疗剂量为0.50 mg/d<sup>[40]</sup>。

6. 矿物质和维生素 (1)铁剂:目前认为,铁离子水平正常的患者口服铁剂无效<sup>[41]</sup>。对于铁缺乏的不宁腿综合征患者予以铁剂治疗亦应恰当评价

其作用,以免铁过量而引起心、肝、肺等脏器的色素沉着,而损害这些脏器功能。经静脉途径应用右旋糖酐铁(iron-dextrin)<sup>[42]</sup>,对终末期肾衰竭引起的不宁腿综合征可能有效,而对肾功能正常的患者铁注射液的疗效尚在临床研究中,需密切监测不良反应。(2)叶酸(folic acid)<sup>[43]</sup>:目前仍试验性应用于不宁腿综合征的治疗,无需特殊监测。(3)镁剂<sup>[44]</sup>:目前也在临床观察阶段,由于镁离子可在体内蓄积,并导致神经-肌肉接头阻滞,因此治疗过程中应密切监测肾衰竭患者的病情变化。

#### 参 考 文 献

- [1] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*, 2005, 165:1286-1292.
- [2] Kuchukhidze G, Toidze I, Khatiaashvili I, Maisuradze L, Frauscher B, Kasradze S, Högl B. Prevalence of restless legs syndrome in a Georgian primary healthcare setting: a pilot study. *Eur Neurol*, 2012, 68:177-180.
- [3] Civi S, Kutlu R, Tokgoz S. Frequency, severity and risk factors for restless legs syndrome in healthcare personnel. *Neurosciences (Riyadh)*, 2012, 17:230-235.
- [4] Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community - based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*, 2005, 64:1920-1924.
- [5] Gupta R, Lahan V, Goel D. Restless legs syndrome: a common disorder, but rarely diagnosed and barely treated: an Indian experience. *Sleep Med*, 2012, 13:838-841.
- [6] Picchetti DL, Picchetti MA. Restless legs syndrome: what have we learned from prevalence studies and how will incidence studies further clinical knowledge? *J Clin Sleep Med*, 2012, 8:125-126.
- [7] Yang Q, Li L, Yang R, Shen GQ, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, Wang QK. Family - based and population - based association studies validate PTPRD as a risk factor for restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2011, 26:516-519.
- [8] Sas AM, Di Fonzo A, Bakker SL, Simons EJ, Oostra BA, Maat-Kievit AJ, Boon AJ, Bonifati V. Autosomal dominant restless legs syndrome maps to chromosome 20p13 (RLS-5) in a Dutch kindred. *Mov Disord*, 2010, 25:1715-1722.
- [9] Winkelmann J. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8:211-216.
- [10] Dosman C, Witmans M, Zwaigenbaum L. Iron's role in paediatric restless legs syndrome: a review. *Paediatr Child Health*, 2012, 17:193-197.
- [11] Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with restless legs syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med*, 2008, 9:537-541.
- [12] Högl B, Poewe W. Restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18:405-410.
- [13] Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res*, 2000, 62:623-628.

- [14] Snyder AM, Wang X, Patton SM, Arosio P, Levi S, Earley CJ, Allen RP, Connor JR. Mitochondrial ferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68:1193-1199.
- [15] Connor JC, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, Earley CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 2003, 61:304-309.
- [16] Bastani B, Westervelt FB. Effectiveness of clonidine in alleviating the symptoms of "restless legs". *Am J Kidney Dis*, 1987, 10:326.
- [17] Glasauer FE. Restless legs syndrome. *Spinal Cord*, 2001, 39:125-133.
- [18] Rajaram SS, Shanahan J, Ash C, Walters AS, Weisfogel G. Enhanced external counter pulsation (EECP) as a novel treatment for restless legs syndrome (RLS): a preliminary test of the vascular neurologic hypothesis for RLS. *Sleep Med*, 2005, 6: 101-106.
- [19] Pullen SJ, Wall CA, Angstman ER, Munitz GE, Kotagal S. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with restless legs syndrome: a retrospective study. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7:587-596.
- [20] Allen R, Picchietti D, Hening W, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology Workshop at the National Institutes of Health, International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnosis 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.
- [21] Picchietti MA, Picchietti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med*, 2010, 11:643-651.
- [22] Gingras JL, Gaultney JF, Picchietti DL. Pediatric periodic limb movement disorder: sleep symptom and polysomnographic correlates compared to obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7:603-9A.
- [23] Durmer JS, Quraishi GH. Restless legs syndrome, periodic leg movements, and periodic limb movement disorder in children. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58:591-620.
- [24] Earley CJ. The importance of oral iron therapy in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2009, 10:945-946.
- [25] García-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L, Winkelmann J, Hill-Zabala C, Ashgharian A, Allen R. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord*, 2012, 27:277-283.
- [26] Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY, TREAT RLS Study Group. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81:17-27.
- [27] Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2012, 13: 1280-1285.
- [28] Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, Schindler T, Koester J, Reess J, Pramipexole RLS Study Group. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord*, 2007, 22:213-219.
- [29] Stiasny-Kolster K, Kohnen R, Schollmayer E, Möller JC, Oertel WH, Rotigotine Sp 666 Study Group. Patch application of the dopamine agonist rotigotine to patients with moderate to advanced stages of restless legs syndrome: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord*, 2004, 19:1432-1438.
- [30] Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2007, 356:39-46.
- [31] Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 1988, 24: 455-458.
- [32] Meyers J, Candrilli S, Allen R, Manjunath R, Calloway M. Health care resource utilization and costs associated with restless legs syndrome among managed care enrollees treated with dopamine agonists. *Manag Care*, 2012, 21:44-51.
- [33] Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Kut A, Sezer S, Saatci U, Haberal M. Gabapentin versus levodopa for the treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: an open-label study. *Ren Fail*, 2004, 26:393-397.
- [34] Trenkwalder C, Benes H, Grote L, Happe S, Högl B, Mathis J, Saletu-Zyhlarz GM, Kohnen R, CALDIR Study Group. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord*, 2007, 22:696-703.
- [35] Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, Costa J, Stiasny-Kolster K, Sampaio C. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord*, 2008, 23: 2267-2302.
- [36] Inoue Y, Hirata K, Uchimura N, Kuroda K, Hattori N, Takeuchi M. Gabapentin enacarbil in Japanese patients with restless legs syndrome: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29: 13-21.
- [37] Telstad W, Sørensen O, Larsen S, Lillevold PE, Stensrud P, Nyberg-Hansen R. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double blind study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 288:444-446.
- [38] Eisensehr I, Ehrenberg BL, Rogge Solti S, Noachtar S. Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol*, 2004, 251:579-583.
- [39] Pérez Bravo A. Topiramate use as treatment in restless legs syndrome. *Actas Esp Psiquiatr*, 2004, 32:132-137.
- [40] Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep*, 1996, 19:52-58.
- [41] Davis BJ, Rajput A, Rajput ML, Aul EA, Eichhorn GR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *Eur Neurol*, 2000, 43:70-75.
- [42] Hornyak M, Scholz H, Kiemen A, Kassubek J. Investigating the response to intravenous iron in restless legs syndrome: an observational study. *Sleep Med*, 2012, 13:732-735.
- [43] Botez MI, Fontaine F, Botez T, Bachevalier J. Folate-responsive neurological and mental disorders: report of 16 cases. Neuropsychological correlates of computerized transaxial tomography and radionuclide cisternography in folic acid deficiencies. *Eur Neurol*, 1977, 15:230-246.
- [44] Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*, 1998, 21: 501-505.

(收稿日期:2013-04-09)