

继发性不宁腿综合征

沈贇 毛成洁 刘春风

【摘要】 本文回顾继发性不宁腿综合征的相关研究结果,介绍其常见病因。经研究显示,有多种因素可能与继发性不宁腿综合征的发生发展和严重程度相关,如肾衰竭、脊髓和周围神经病变、妊娠所致铁和叶酸缺乏及相应性激素变化;帕金森病多巴胺能系统功能紊乱;某些药物(抗抑郁药、抗精神病药、组胺受体阻断药);吸烟、饮酒;咖啡因;偏头痛等。临床应详细询问病史,去除病因,提高患者生活质量。

【关键词】 不宁腿综合征; 综述

Secondary restless legs syndrome

SHEN Yun, MAO Cheng-jie, LIU Chun-feng

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China

Corresponding author: LIU Chun-feng (Email: liucf20@hotmail.com)

【Abstract】 This paper reviewed the latest findings related to secondary restless legs syndrome (RLS) systematically. There were a variety of causes. Renal failure, injury of spinal cord and peripheral nerve were related risk factors. During pregnancy, the levels of folic acid and iron diminished and many hormone levels underwent significant changes, which might also be predisposing factors for RLS. The underlying dopamine dysfunction might affect Parkinson's disease (PD) patients with RLS symptoms. In addition, there were some evidences which would illustrate some drugs (mainly antidepressants, antipsychotics, histamine receptor antagonist), smoking, caffeine, alcohol and migraine might be associated with the prevalence of RLS, or even the severity of the disease. Clinicians should pay more attention to early diagnosis and treatment plan to improve the quality of life of these patients.

【Key words】 Restless legs syndrome; Review

不宁腿综合征(RLS)分为原发性和继发性两大类。其中继发性不宁腿综合征病因有多种,通常与以下因素有关:遗传、糖尿病、慢性肾衰竭、缺铁性贫血、叶酸和维生素B₁₂缺乏、周围神经病、帕金森病(PD)、妊娠、长期受凉、服用三环类抗抑郁药(TCAs)或饮用咖啡、酒精饮料等^[1-2]。确切的发病机制尚不清楚,目前有多巴胺能神经元损害、铁缺乏、内源性阿片释放、肢体血液循环障碍等多种假说。本文重点介绍继发性不宁腿综合征。

一、肾衰竭与不宁腿综合征

贫血尤其是缺铁性贫血,在普通人群和血液透析患者的不宁腿综合征发病中起重要作用。据文献报道,血液透析患者发生不宁腿综合征与贫血有

关,出现不宁腿综合征的患者血红蛋白水平较低(82 g/L),与无不宁腿综合征患者(95 g/L)相比,差异具有统计学意义($P=0.030$)^[3]。一项来自中国台湾地区的最新研究也显示,不宁腿综合征与血红蛋白呈负相关($OR=0.610$, 95%CI: 0.400~0.890; $P<0.05$)^[4]。对伴不宁腿综合征和周期性腿动(PLM)的血液透析患者采取重组人红细胞生成素(rEPO)治疗,可以发现患者贫血症状明显改善、周期性腿动减少,但其睡眠质量提高与最初的血浆铁蛋白水平无相关性^[5]。Molnar等^[6]在177例等待肾脏移植的血液透析患者中寻找不宁腿综合征相关危险因素,发现低血红蛋白与铁缺乏之间存在相关性;肾小球滤过率估计值(eGFR)亦为其危险因素:eGFR>60、30~59、15~29和<15 ml/(min·1.73 m²)的患者分别为1.80%、5.10%、6.50%和23.50%。而对32例伴不宁腿综合征和88例不伴不宁腿综合征的血液透析患者的实验室指标进行分析显示,两组

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.008

作者单位: 215004 苏州大学附属第二医院神经科

通讯作者: 刘春风 (Email: liucf20@hotmail.com)

患者血浆铁、铁蛋白和转铁蛋白差异均无统计学意义($P > 0.05$);不宁腿综合征与低甲状旁腺素有关,而与钙缺乏无关^[7]。另一组对 48 例血液透析和腹膜透析伴或不伴不宁腿综合征患者血浆铁、铁蛋白和总铁结合力的研究亦进一步证实,二者之间差异并无统计学意义($P > 0.05$)^[8]。迄今尚无一项研究获得肾衰竭患者不宁腿综合征与铁缺乏有关的证据。目前认为,铁蛋白 $< 70 \text{ ng/ml}$ 是不宁腿综合征患者铁缺乏的临界值^[9]。不宁腿综合征患者补充铁剂不仅可以改善运动和感觉症状,而且可以改善睡眠质量和抑郁症状,提高生活质量^[10]。

二、神经和脊髓病变与不宁腿综合征

继发性不宁腿综合征与周围神经病变有关,但其确切机制尚不十分清楚。不宁腿综合征和周围神经病变可能作为无关的两种疾病共同存在,但是有时二者之间可能具有相关性:不宁腿综合征可能是周围神经病变的前驱症状^[11],或是周围神经病变的一般结果;而周围神经病变可以诱发不宁腿综合征或增加不宁腿综合征的发生率^[12]。有研究发现,继发性不宁腿综合征患者冷热觉减退(σ 纤维)、痛觉过敏(C纤维)^[13]。推测不宁腿综合征可能与小纤维神经元传入通路损伤有关。

关于脊髓的研究显示,不宁腿综合征和周期性腿动在脊髓水平产生,或至少在脊髓水平进行调节,脊髓是不宁腿综合征和周期性腿动的真正发生器还是仅起调节作用,目前尚不确定^[14]。据相关文献报道,不宁腿综合征患者脊髓水平兴奋性增加,提示脊髓损害可能诱发其发生。人类几乎无多巴胺能神经元存在于脊髓水平,拟多巴胺类药物治疗有效说明在脊髓水平存在多种调节机制^[15]。多发性硬化(MS)患者发生不宁腿综合征较无多发性硬化患者更频繁。Schürks 和 Bussfeld^[16]对 24 项研究进行 Meta 分析,结果显示多发性硬化患者不宁腿综合征患病率为 12.12% ~ 57.50%,而无多发性硬化患者为 2.56% ~ 18.33%,表明多发性硬化使不宁腿综合征的发病风险增加 4 倍($OR = 4.190, 95\% \text{ CI}: 3.110 \sim 5.660$)。

因此,尽管教科书罗列了脊髓和周围神经损伤是继发性不宁腿综合征的原因,但是二者之间的关系至今亦未确定。

三、妊娠与不宁腿综合征

关于不宁腿综合征与妊娠期后 3 个月的关系,有研究显示,妊娠相关因素可能诱发不宁腿综合征

或导致其临床症状加重。而何种因素、如何影响妊娠相关不宁腿综合征尚不十分清楚。有研究认为,妊娠期铁或叶酸缺乏可能导致妊娠妇女发生不宁腿综合征^[17-18]。妊娠妇女更易出现铁和叶酸缺乏,尤其是在妊娠后期^[19]。Manconi 等^[20]研究发现,有或无不宁腿综合征的妊娠妇女补充铁剂和叶酸的剂量和时间并无差异,但二者血浆铁含量存在显著差异。提示铁缺乏可能在不宁腿综合征的发病中发挥一定作用。对 1 例 23 岁中至重度不宁腿综合征妊娠妇女静脉补充铁剂,其不宁腿综合征症状于产后 5 个月时完全改善^[21]。

妊娠期不宁腿综合征的发生和症状严重程度与性激素变化相一致,雌激素、孕酮、催乳素在妊娠期升高,且于妊娠期后 3 个月达峰值,除催乳素继续保持脉冲样分泌外,其余性激素水平均在分娩后迅速下降,表明性激素可能对不宁腿综合征的发生具有一定影响。一方面,多巴胺强烈抑制下丘脑催乳素释放因子(PRF)的分泌,妊娠期催乳素增加可能与多巴胺水平降低有关,故降低了不宁腿综合征的阈值^[22];另一方面,雌激素在基底节水平发挥抗多巴胺能作用,可增加行为和运动活性。法国的一项研究表明,约 1/3 的妊娠晚期妇女可发生不同程度的不宁腿综合征,分娩后约 64.80% 的患者症状短期内即消失^[23]。最近的一项前瞻性评价妊娠妇女不宁腿综合征发生频率、临床特点和影响因素的研究显示,在 501 例妊娠妇女中 58 例(11.58%)发生不宁腿综合征,其中 37% 患者有阳性家族史、59% 的患者最初发病在妊娠前 20 周、20% 不宁腿综合征妇女和无不宁腿综合征妇女在妊娠第 7 个月时血红蛋白均 $< 110 \text{ g/L}$,二者血红蛋白、铁蛋白和雌激素水平相当,超过 50% 的不宁腿综合征妇女分娩后国际不宁腿综合征研究组(IRLSSG)评分下降、周期性腿动发作减少^[24]。他们认为,与以往的研究相比,该研究的患病率较低,但发病时间提前,而且分娩后临床症状明显改善。遗传因素和吸烟较铁缺乏、贫血和雌激素水平在妊娠妇女不宁腿综合征的病理生理过程中发挥更重要的作用。因此,妊娠期不宁腿综合征的病因学也是多因素的。

四、帕金森病与不宁腿综合征

不宁腿综合征或周期性腿动的确切机制尚不清楚,可能与脑内多巴胺能、阿片及铁调节系统有关。不宁腿综合征患者中枢神经系统多巴胺能神经元功能异常与中脑边缘多巴胺能神经元缺失有

关,间接说明各种拟多巴胺类药物可以有效治疗不宁腿综合征^[25]。然而有研究显示,帕金森病黑质多巴胺能神经元缺失所致纹状体功能紊乱并未在不宁腿综合征患者中出现^[26]。与正常对照组相比,不宁腿综合征患者黑质多巴胺能神经元相对更多。帕金森病患者多巴胺能及非多巴胺能神经元缺失与睡眠中断有关,也是不宁腿综合征的主要症状。目前的证据主要倾向于下述假说:帕金森病中脑边缘通路涉及睡眠-觉醒周期的某些方面,当双侧中脑、脊髓多巴胺能神经元功能异常时,导致感觉和运动症状,表现为不宁腿综合征^[25]。

功能影像学研究有助于明确不宁腿综合征与帕金森病之间多巴胺能及其受体的作用,但关于其在不宁腿综合征中的确切作用机制尚未见诸报道。Linke 等^[27]应用¹²³I-IPT SPECT 技术对 28 例不宁腿综合征患者、29 例早期帕金森病患者和 23 例年龄匹配的健康对照者的纹状体多巴胺能转运体进行研究,结果显示,不宁腿综合征患者与健康对照者¹²³I-IPT 结合率差异并无统计学意义。该研究对不宁腿综合征与帕金森病之间基于黑质-纹状体多巴胺能系统功能异常的联系提出了质疑。Mrowka 等^[28]应用三维超声动态观察不宁腿综合征患者和对照者的左旋多巴试验结果,但均未发现二者对左旋多巴反应,亦未发现尾状核或壳核信号变化;然而进一步行¹²³I-β-CIT SPECT 扫描,不宁腿综合征患者则显示尾状核和壳核¹²³I-β-CIT 结合率轻微变化,差异有统计学意义,但系数比相对较低,其临床意义尚待进一步探讨。一项针对伴或不伴不宁腿综合征的帕金森病患者开展的多普勒超声研究,未发现黑质回声改变^[29]。然而随着生物力学技术的发展,亦有研究发现不宁腿综合征患者纹状体细胞膜多巴胺能转运体结合电位显著下降^[30],推测其结合的多巴胺能转运体减少而总量保持恒定。由此可见,关于帕金森病和不宁腿综合征的病理学基础尚待更进一步的研究。

五、医源性不宁腿综合征

有文献报道,部分药物可以引起不宁腿综合征或导致不宁腿综合征症状加重,包括影响神经递质的药物如抗抑郁药等,但是尚不清楚为何在不同的人群中有不同的表现。新近研究发现,抗精神病药物引起的不宁腿综合征患者存在 *BTBD9* 基因单核苷酸多态性(SNP)改变^[31],提示医源性因素可能不是唯一的诱发因素。

一些诱发运动障碍和不宁腿综合征的药物具有共同的药理学特点,包括抗多巴胺能、抗 5-羟色胺能、抗肾上腺素能、抗胆碱能和抗组胺能作用。尽管药物诱导不宁腿综合征的报道并不常见,但临床医师应用相关药物时应关注其发生的可能性,因为不宁腿综合征症状可能导致治疗依从性降低,引起显著的心理、社会和职业损害。

1. 抗抑郁药 有证据表明,抗抑郁药可以诱发或导致不宁腿综合征患者症状加重。Leutgeb 和 Martus^[32]报告,应用三环类抗抑郁药或选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)治疗的患者,不宁腿综合征的发生率是 27%。应用 5-羟色胺抗抑郁药如选择性 5-羟色胺再摄取抑制药和文拉法辛的患者,周期性腿动的发生率较高。(1)三环类抗抑郁药:常见的三环类抗抑郁药诱导运动障碍包括静坐不能,却少见其诱导不宁腿综合征的报道。但若考虑到药理学因素,其诱导不宁腿综合征的可能性显然是存在的。据 Morgan^[33]报告,去甲普林和阿米替林可诱导不宁腿综合征。(2)选择性 5-羟色胺再摄取抑制药:一些流行病学调查资料显示,选择性 5-羟色胺再摄取抑制药与不宁腿综合征之间具有一定联系。对欧洲五国(英国、德国、意大利、葡萄牙、西班牙)普通人群的调查研究显示,应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制药的患者更易发生不宁腿综合征^[34],应用帕罗西汀(20 mg/d)治疗第 2 周时,不宁腿综合征症状出现,停药后数天症状消失,但重新应用后,症状可再次出现甚至程度更加严重。另一方面,尽管有些患者应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制药后不宁腿综合征症状加重,但大部分患者原有的不宁腿综合征症状可得到改善。

2. 抗精神病药 典型的抗精神病药为多巴胺受体阻断药,可加重不宁腿综合征。Blom 和 Ekblom^[35]报告 3 例使用吩噻嗪类衍生物的患者发生不宁腿综合征和静坐不能。Ekblom^[36]认为异丙嗪和氯丙嗪可引起不宁腿综合征。匹莫齐特可导致不宁腿综合征症状加重,应用匹莫齐特预处理可阻止可待因对不宁腿综合征的缓解作用。左旋甲丙嗪可以剂量依赖方式诱导不宁腿综合征。表明典型的抗精神病药可诱发易感个体出现不宁腿综合征或导致其症状加重。一些新型抗精神病药如喹硫平可诱发周期性腿动,奥氮平、利培酮可诱发不宁腿综合征。

3. 组胺受体阻断药 组胺受体阻断药可对抗组胺受体,也具有多巴胺阻滞活性。因此可以作为抗

组胺药、止吐药和止痒药。抗组胺药是与医源性不宁腿综合征相关的常见药物,主要是苯海拉明。许多非处方药如感冒药、退烧药、抗睡眠障碍药都含有苯海拉明。这类药物有助于睡眠但可诱发不宁腿综合征。许多止吐药如甲氧氯普胺、氯丙嗪,以及止痒药安泰乐也能通过抗组胺作用诱发不宁腿综合征。

4. 锂剂 锂剂可加重不宁腿综合征。Heiman 和 Christie^[37]报告 1 例 48 岁双相情感障碍女性应用锂剂(1800 mg/d),原有的轻微不宁腿综合征症状加重。提示血浆锂含量与不宁腿综合征的严重程度之间可能具有一定的关联性。

5. 抗癫痫药 抗癫痫药卡马西平和加巴喷丁可以有效治疗不宁腿综合征。然而,有文献报道,部分抗癫痫药能够诱发不宁腿综合征。Drake^[38]报告 2 例癫痫患者应用甲琥胺和苯妥英钠后发生不宁腿综合征,分别换用丙戊酸钠和卡马西平后临床症状消失。

六、吸烟

目前的流行病学研究显示,吸烟与不宁腿综合征显著相关。美国肯塔基州行为危险因素监控系统(KBRFSS)资料显示,每天吸烟超过 20 支与不宁腿综合征显著相关($OR=2.060, 95\% CI: 1.270 \sim 3.360; P<0.05$),但是在少量吸烟者中并未发现这种相关性^[39]。土耳其人群调查研究显示,与不吸烟者相比,吸烟者更易发生不宁腿综合征^[40]。然而,加拿大的人群调查并未发现吸烟与不宁腿综合征显著相关,这项研究的缺陷是未考虑吸烟量或程度,尼古丁直接刺激烟碱型胆碱能受体,从而导致多巴胺释放^[41],尼古丁也可促进多巴胺急剧释放。但是,尼古丁的慢性作用尚不十分清楚,有研究显示,由于多巴胺的过度刺激可出现多巴胺能系统功能持续增加或下降。

七、咖啡因

咖啡因可加重不宁腿综合征。但是迄今尚无设计良好的临床试验验证这一观点。Lutz^[42]基于 11 年来对 62 例患者的治疗经验,发现不宁腿综合征与摄入咖啡因或摄入量增加有关,因此推测,咖啡因是不宁腿综合征的主要危险因素。但是,亦有流行病学调查显示,咖啡因是不宁腿综合征的保护因素,是周期性腿动的危险因素^[34]。咖啡因有多巴胺能激动作用,同时对 5-羟色胺能、肾上腺素能、 γ -氨基丁酸能、腺苷及胆碱能受体均有作用^[43]。

八、酒精

对欧洲五国普通人群的流行病学调查资料显示,每日摄入 3 种及以上酒精饮料的患者更易发生不宁腿综合征($OR=1.470, 95\% CI: 1.080 \sim 2.000; P<0.05$)^[34]。对普通睡眠障碍门诊的调查也发现,每天饮用两种及两种以上酒精饮料的女性更易发生不宁腿综合征,而且出现周期性腿动的危险亦增加 3 倍,男性也有同样的结果^[44]。流行病学调查研究还发现,不宁腿综合征与酒精戒断有关^[39]。酒精的作用机制是非特异性的,因为酒精可影响多种神经递质的分泌,包括 γ -氨基丁酸、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、多巴胺和阿片^[45-46]。

九、偏头痛

最近有文献报道,偏头痛与不宁腿综合征之间有一定关联性。一项纳入 277 例偏头痛患者(偶尔发作 175 例、慢性偏头痛 102 例)和 200 例健康对照者的研究显示,22.70%的不宁腿综合征患者发生偏头痛,而对照组仅为 7.50%($P<0.01$);与偶尔发作患者相比,慢性偏头痛患者更易发生不宁腿综合征(16%对 34.30%, $P=0.001$);且不宁腿综合征与重度偏头痛相关病残存在显著关联性($P=0.000$)^[47]。有研究表明,偏头痛患者不宁腿综合征发生率较普通人群高,提示不宁腿综合征可能影响偏头痛的临床表现,并与慢性和重度致残性偏头痛相关。女性不宁腿综合征患者更易合并偏头痛($\chi^2=16.460, P<0.001$),而不宁腿综合征严重程度对偏头痛的进展并无明显相关性^[48]。

不宁腿综合征病因繁杂,因此在临床实际工作中应详细询问病史,了解可能存在的继发因素,在治疗中积极地去病^[49],并给予恰当的对症治疗,才能取得良好效果,提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 2000, 23:597-602.
- [2] The study group of Parkinson's disease and movement disorders in Neurology Branch of the Chinese Medical Association. The diagnostic criteria and treatment guidelines for restless legs syndrome. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2009, 42:709-711. [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.]
- [3] Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet*,

- 1991, 337:1551.
- [4] Lin CH, Wu VC, Li WY, Sy HN, Wu SL, Chang CC, Chiu PF, Lion HH, Lin CY, Chang HW, Lin SY, Wu KD, Chen YM, Wu RM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: a multicenter study in Taiwan. *Eur J Neurol*, 2013.[Epub of print]
 - [5] Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (the SLEEPO study). *Am J Kidney Dis*, 1999, 34:1089-1095.
 - [6] Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, Rempert A, Mucsi I. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45:388-396.
 - [7] Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31:324-328.
 - [8] Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*, 2004, 9:353-361.
 - [9] Quinn C, Uzbeck M, Saleem I, Cotter P, Ali J, O'Malley G, Gilmartin JJ, O'Keeffe ST. Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med*, 2011, 12:295-301.
 - [10] Cuellar NG, Hanlon A, Ratcliffe SJ. The relationship with iron and health outcomes in persons with restless legs syndrome. *Clin Nurs Res*, 2011, 20:144-161.
 - [11] Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology*, 1966, 16:359-361.
 - [12] Gemignani F, Marbini A. Restless legs syndrome and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:555.
 - [13] Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain*, 2010, 133:762-770.
 - [14] Telles SC, Alves RS, Chadi G. Spinal cord injury as a trigger to develop periodic leg movements during sleep: an evolutionary perspective. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70:880-884.
 - [15] de Mello MT, Lauro FA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord*, 1996, 34:294-296.
 - [16] Schürks M, Bussfeld P. Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2012, 20:605-615.
 - [17] Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gen Based Med*, 2001, 10:335-341.
 - [18] O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*, 1994, 23:200-203.
 - [19] Puolakka J, Jänne O, Pakarinen A, Järvinen PA, Vihko R. Serum ferritin as a measure of iron stores during and after normal pregnancy with and without iron supplements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 1980, 95:43-51.
 - [20] Manconi M, Govoni V, De Vito A, Economou NT, Cesnik E, Casetta I, Mollica G, Ferini-Strambi L, Granieri E. Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, 2004, 63:1065-1069.
 - [21] Picchetti DL, Wang VC, Picchetti MA. Intravenous iron given prior to pregnancy for restless legs syndrome is associated with remission of symptoms. *J Clin Sleep Med*, 2012, 15:585-586.
 - [22] Wetter TC, Collado-Seidel V, Oertel H, Uhr M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol*, 2002, 249:146-151.
 - [23] Neau JP, Marion P, Mathis S, Julian A, Godeneche G, Larrieu D, Meurice JC, Paquereau J, Ingrand P. Restless legs syndrome and pregnancy: follow-up of pregnant women before and after delivery. *Eur Neurol*, 2010, 64:361-366.
 - [24] Hübner A, Krafft A, Gadiant S, Werth E, Zimmermann R, Bassetti CL. Characteristics and determinants of restless legs syndrome in pregnancy: a prospective study. *Neurology*, 2013, 80:738-742.
 - [25] Rye DB. Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge. *Sleep Med*, 2004, 5:317-328.
 - [26] Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology*, 2003, 61(6 Suppl 3):49-55.
 - [27] Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Pöpperl G, Trenkwalder C, Noachtar S, Tatsch K. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord*, 2004, 19:1158-1162.
 - [28] Mrowka M, Jöbges M, Berding G, Schimke N, Shing M, Odin P. Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome. *J Neural Transm*, 2005, 112:693-701.
 - [29] Kwon DY, Seo WK, Yoon HK, Park MH, Koh SB, Park KW. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2010, 30:1373-1378.
 - [30] Earley CJ, Kuwabara H, Wong DF, Gamaldo C, Salas R, Brasic J, Ravert HT, Dannals RF, Allen RP. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*, 2011, 34:341-347.
 - [31] Kang SG, Lee HJ, Park YM, Yang HJ, Song HM, Lee YJ, Cho SJ, Cho SN, Kim L. The BTBD9 gene may be associated with antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28:117-123.
 - [32] Leutgeb U, Martus P. Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J Med Res*, 2002, 7: 368-378.
 - [33] Morgan LK. Restless limbs: a commonly overlooked symptom controlled by "Valium". *Med J Aust*, 1967, 2:589-594.
 - [34] Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res*, 2002, 53:547-554.
 - [35] Blom S, Ekblom KA. Comparison between akathisia developing on treatment with phenothiazine derivatives and the restless legs syndrome. *Acta Med Scand*, 1961, 170:689-694.
 - [36] Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology*, 1960, 10:868-873.
 - [37] Heiman EM, Christie M. Lithium - aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiat*, 1986, 143:1191-1192.
 - [38] Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg*, 1988, 90:151-154.
 - [39] Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*, 2000, 160:2137-2141.
 - [40] Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvacı I. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*, 2003, 61:1562-1569.
 - [41] Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompré PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep*, 1997, 20:

- 290-293.
- [42] Lutz EG. Restless legs, anxiety and caffeinism. *J Clin Psychiat*, 1978, 39:693-698.
- [43] Shi D, Nikodijevic O, Jacobson KA, Daly JW. Chronic caffeine alters the density of adenosine, adrenergic, cholinergic, GABA, and serotonin receptors and calcium channels in mouse brain. *Cell Mol Neurobiol*, 1993, 13:247-261.
- [44] Aldrich MS, Shipley JE. Alcohol use and periodic limb movements of sleep. *Alcohol Clin Exp Res*, 1993, 17:192-196.
- [45] Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 199-295.
- [46] Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 499-537.
- [47] Lucchesi C, Bonanni E, Maestri M, Siciliano G, Murri L, Gori S. Evidence of increased restless legs syndrome occurrence in chronic and highly disabling migraine. *Funct Neurol*, 2012, 27: 91-94.
- [48] Gupta R, Lahan V, Goel D. Primary headaches in restless legs syndrome patients. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15(Suppl 1): 104-108.
- [49] Chen SD, Chen S. Diagnosis and treatment of restless legs syndrome should be concerned. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:4-6. [陈生弟, 陈晟. 应关注不宁腿综合征的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:4-6.]
- (收稿日期:2013-03-29)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 瞬时感受器电位阳离子通道 A1
transient receptor potential cation channel A1(TRPA1)
- 松弛素/胰岛素样家族肽受体 3
relaxin/insulin-like family peptide receptor 3(RXFP3)
- 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)
- 体质量指数 body mass index(BMI)
- Rey 听觉-词汇学习测验
Rey Auditory-Verbal Learning Test(RAVL)
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 突触相关蛋白 25
synaptosomal-associated protein 25(SNAP25)
- 外侧臂旁核 lateral parabrachial nucleus(LPBN)
- 微管相关蛋白 1 轻链 3
microtubule-associated protein 1 light chain 3(MAP1LC3)
- 微觉醒指数 arousal index(AI)
- 韦氏成人智力量表
Wechsler Adult Intelligence Scale(WAIS)
- 韦氏记忆量表 Wechsler Memory Scale(WMS)
- 无义突变介导的 mRNA 降解
nonsense-mediated mRNA decay(NMD)
- 系统评价 systematic review(SR)
- 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)
- 细胞角蛋白 cytokeratin(CK)
- 哮喘易感性 G 蛋白耦联受体
G protein-coupled receptor for asthma-susceptibility(GPRA)
- Becker 型肌营养不良 Becker muscular dystrophy(BMD)
- Duchenne 型肌营养不良
Duchenne muscular dystrophy(DMD)
- 5-溴-2-脱氧尿嘧啶 5-bromo-2-deoxyuridine(BrdU)
- 悬雍垂腭咽成形术 uvulopalatopharyngoplasty(UPPP)
- 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)
- 血管加压素受体相关受体-1
vasopressin receptor related receptor 1(VRR1)
- 血管内皮生长因子
vascular endothelial growth factor(VEGF)
- 血小板源性生长因子 platelet-derived growth factor(PDGF)
- 亚洲视神经脊髓型多发性硬化
Asian opticospinal multiple sclerosis(AOSMS)
- 夜间惊恐发作 nocturnal panic attacks(NPA)
- 胰岛素样生长因子 insulin-like growth factor(IGF)
- 胰岛素样生长因子结合蛋白 3
insulin-like growth factor binding protein 3(IGFBP3)
- 胰岛素样生长因子受体
insulin-like growth factor receptor(IGFR)
- 移植物抗宿主病 graft versus host(GVH)
- 婴儿惊厥 infantile convulsions(IC)
- 婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症
infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis(ICCA)
- cAMP 应答元件结合蛋白
cAMP response element binding protein(CREB)
- 原发性干燥综合征 primary Sjögren's syndrome(PSS)
- 运甲状腺素蛋白 transthyretin(TTR)
- 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版
Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China Third Edition(CCMD-3)
- 肿瘤坏死因子 tumor necrosis factor(TNF)
- 周期性腿动 periodic limb movements(PLM)
- 周期性肢体运动障碍
periodic limb movement disorder(PLMD)
- 主要组织相容性复合物
major histocompatibility complex(MHC)
- 注意缺陷多动障碍
attention deficit hyperactivity disorder(ADHD)
- 自然杀伤 T 细胞 natural killer T lymphocyte(NKT)
- 总睡眠时间 total sleep time(TST)
- 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
obstructive sleep apnea syndrome(OSAS)