

文章编号 1006-8147(2020)06-0585-03

综述

多发性硬化与不宁腿综合征

樊茉莉 综述,杨春生 审校

(天津医科大学总医院神经内科,天津市神经病研究所,天津 300052)

摘要 多发性硬化的临床特征为病灶的时间、空间的多发性,因可以累及中枢神经系统的多个部位,故临床表现多种多样。随着临床研究不断发展,越来越多的其他临床症状被发现。不宁腿综合征是临床常见的神经系统运动感觉性疾病,目前归为神经系统运动障碍性疾病的范畴,而在多发性硬化中表现出来,给患者带来痛苦的经历,严重影响其身心健康。本文将多发性硬化伴发不宁腿综合征的临床特点、结合影像研究和病理改变的可能发病机制及相应的治疗作一综述,以提高临床医生的认识,有利于及早发现、认识多发性硬化患者的不宁腿综合征,并及早治疗,减轻患者痛苦。

关键词 多发性硬化;不宁腿综合征;机制;治疗

中图分类号 R744.5+1+R742.8+9

文献标志码 A

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的、以中枢神经系统白质炎症性脱髓鞘病变为主要特点的疾病。其病因复杂,目前认为与遗传、环境、病毒感染、免疫异常等多种因素有关^[1]。研究结果显示,多发性硬化严重影响患者的生存质量,对家庭和社会造成很大的经济负担^[2]。MS的临床表现可因白质受累部位的不同而呈多样化,常见的如头晕、复视、视力下降、共济失调、肢体麻木无力、痛性痉挛、二便障碍等。随着对疾病的不断认识,越来越多的其他症状如:疲劳、三叉神经痛、痫性发作、认知障碍、嗅觉减退等逐渐被学者们和临床医生所认识和发现^[3]。

近年来,多项临床研究发现部分MS患者可出现不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)的相关症候群。本文就多发性硬化与RLS展开综述。

1 RLS

1.1 RLS概述 RLS于1865年由Thomas Willis首次描述,而RLS的概念则是瑞典医生Ekbom于1944年在其论文中正式提出,并详细描述了该病的特征,因此,RLS也被称为Willis-Ekbom病。RLS是一种常见的中枢神经系统感觉运动障碍疾病,主要发生于安静休息或睡眠时,多表现为较难抗拒的移动肢体的欲望,以缓解其难以描述的不适感,如蚁行感、刺痛感、虫蠕感、疼痛等^[4]。该病人群总体患病率为3.9%~14.3%,女性高于男性,最常累及单侧或双侧下肢,亦可影响到手臂、躯干等其他部位^[5]。RLS患者夜间症状较重,常伴有失眠及REM期睡眠行为障碍,

如周期性腿动等,而晨起后其症状多有缓解。

1.2 RLS的病理生理机制 RLS的病理生理机制仍不完全清楚,现有研究提示,RLS可能的病因包括遗传、铁代谢异常、肾功能衰竭、多巴胺和中枢阿片类神经递质系统功能紊乱等^[6-8]。其中,多巴胺能通路障碍已经经过深入研究并被多数学者证实。铁缺乏近年来也被广泛关注。Connor等^[9]通过对14例原发性RLS患者的脉络丛和皮层微血管进行组织化学铁染色和转铁蛋白免疫染色以及定量免疫印迹分析,发现RLS脉络丛上皮细胞铁和重链铁蛋白染色减少,且微血管中重链铁蛋白、转铁蛋白及其受体的表达显著降低。来自韩国的一项RLS研究证实,静脉注射低分子量右旋糖酐铁可显著改善大多数患者的RLS症状^[10]。Auerbach^[11]使用1 000 mg低分子量右旋糖酐铁治疗RLS,观察到50%的完全缓解率,而且在最初的24~48 h内,约有20%的患者有显著改善。其他研究证实,口服羧麦芽糖铁治疗RLS也是有效的^[8]。由于铁是酪氨酸羟化酶的辅酶,酪氨酸羟化酶是多巴胺合成的限速酶。RLS症状在夜间变得明显或者更严重,这是血清铁水平最低的时候^[12]。因此以上研究证实,铁代谢异常可能是RLS发生的另一个主要病因。

随着对疾病认识不断完善和研究的深入,研究者们发现越来越多的神经系统疾病伴发RLS,如脑卒中^[13]、脊髓损伤以及其他脊髓疾患等^[14-15]。经过总结,这些患者出现的RLS症候群通常被认为是病灶相关性的。脑卒中伴发RLS多认为与脑桥、基底节、丘脑以及放射冠和临近基底节病变^[13]等有关。而美国一项关于退伍军人脊髓损伤后RLS的研究发现,RLS多与颈胸段脊髓病变以及横断面不完全损伤相关^[14]。推测这些病灶相关性RLS的病理生理机

基金项目 天津医科大学科学基金面上项目(2016KYZM15)

作者简介 樊茉莉(1981-),女,主治医师,博士,研究方向:中枢神经系统脱髓鞘疾病的基础与临床研究;通信作者:杨春生,E-mail: dryangchunsheng@gmail.com。

制,可能是病灶累及了间脑脊髓多巴胺能通路。研究显示,下丘脑 A11 区的多巴胺能神经元对大脑和脊髓的多个靶点(如新皮层、5-羟色胺能中缝背核、中间外侧核交感节前神经元、脊髓感觉背角和中间神经元)有抑制作用,因此这个通路上任何部位的损伤有可能使抑制作用减弱甚至消失,从而引发 RLS^[15]。

2 MS 伴发 RLS 的特点

近年发现同时累及脑和脊髓的 MS 患者经常出现 RLS 症候群,与普通人群相比发病率更高。早在 2005 年 Auger 等^[16]研究发现 MS 患者的 RLS 较正常人群发病率高。随后多项研究均证实了这一结果^[7]。据报道,MS 患者 RLS 患病率为 13.3%~65.1%,MS 患者的 RLS 发生率是非 MS 患者 RLS 发生率的 2.55 倍^[12]。而且 RLS 的发生与 MS 患者的年龄相关,即年龄越大的 MS 患者越容易出现 RLS;与疾病亚型相关,即复发缓解型 MS 患者更容易出现 RLS;与病程时间相关,即 MS 患者的病程越长越容易出现 RLS;与病变数量相关,即 MS 患者的病灶数量越多越容易出现 RLS;与锥体系症状、直肠和膀胱症状相关,存在上述症状的 MS 患者更容易发生 RLS;以及与抑郁和疲劳等症状相关,即伴有焦虑、抑郁和神经性疼痛的 MS 患者更容易发生 RLS^[18]。还有研究发现,与其他神经系统疾病如头痛、特发性震颤、良性位置性眩晕等患者相比,MS 患者 RLS 的发病率更高,而且女性多见,其中部分患者有服用抗抑郁药物史^[19]。此外,Vávrová 等^[20]对 MS 伴有 RLS 患者进行了流行病及基因学研究,结果并没有发现与遗传相关的基因。

多项研究发现,与普通 MS 患者相比,伴发 RLS 的 MS 患者 EDSS 评分更高,患者残疾症状更明显,而且更容易复发。这类患者睡眠质量下降,多伴有日间嗜睡以及睡前痉挛。他们疲劳和抑郁的发生率更高,因此生活质量更差。另外,伴有 RLS 的 MS 患者脂肪水平明显升高,易出现肥胖^[18]。有研究发现 46.4% 的伴有 RLS 的 MS 患者磁共振成像有脊髓脱髓鞘病灶^[21]。但其 MS 的疾病模式比如起病形式以及疾病持续时间等,并无显著差别^[18]。

3 MS 伴发 RLS 的病理生理机制

MS 出现 RLS 的机制目前并不十分明确。Bernheimer^[22]曾报道 1 例以 RLS 为首发症状的 MS 患者,考虑其颈髓为责任病灶,作者推测脊髓髓鞘受累与 RLS 发病相关。Manconi 等^[23]对出现 RLS 的 MS 患者进行研究,结果发现 MS 患者发生 RLS 与颈髓病灶存在相关性。来自欧洲的一项研究,通过对 200 例 MS 患者的调查研究,结果发现发生 RLS 的 MS 患者脊髓病灶的出现率要显著高于没有 RLS

的 MS 患者^[24]。此外,Manconi 等^[23]通过对发生 RLS 的 MS 患者进行弥散张量 MRI 研究,结果提示 RLS 的发生和颈段脊髓髓鞘完整性的受损有关,进而认为 RLS 的发生与 MS 颈髓病灶有关。这项研究也进一步支持 MS 颈髓脱髓鞘病灶有可能是 RLS 发生的机制。在 2019 年,有研究者总结:RLS 与 MS 的脊髓病灶以及病灶导致的脊髓萎缩相关,即急性期的脱髓鞘病灶和慢性期退行性病灶均可能是 RLS 发生的原因。结合关于脊髓病变伴发 RLS 发病机制方面的研究,学者们认为:MS 患者的脊髓病灶,尤其是颈髓病灶,可能破坏了下丘脑下行至脊髓的多巴胺能通路,从而导致 RLS。MS 最常累及的部位为脑和脊髓,且大部分病灶位于颅内。而没有脊髓病灶的 MS 患者也可以伴发 RLS,推测这可能与颅内脱髓鞘病灶有关,目前有少数报道显示 MS 伴发 RLS 可能与基底节区病灶相关^[16]。

有研究者认为:铁代谢异常也有可能是 MS 患者伴发 RLS 的一个原因^[7]。近年来,随着 7T 磁共振成像技术的应用,学者们提出了 MS 的一种新的 MRI 生物标志物——“中央静脉征”,并证实静脉参与 MS 的病理机制^[25]。另外,铁作为中枢神经系统髓鞘形成的重要辅助因子,推测铁沉积有可能是 MS 患者 RLS 发生的一个重要因素。研究显示:铁在 MS 患者的一些慢性脱髓鞘病变边缘的活化小胶质细胞/巨噬细胞内积聚^[26]。

总之,MS 伴发 RLS 被认为是病灶相关性的。但是否仅与颈髓病灶相关,还是特殊部位的颅内病灶也会出现 RLS,以及铁代谢是否参与发病机制尚需要进一步大样本的临床调查研究。

4 MS 伴发 RLS 的治疗

一般而言,针对 RLS 的治疗包括非药物治疗和药物治疗。

4.1 非药物治疗 包括戒酒、减少含咖啡因饮料的摄入、良好的睡眠和物理治疗以及适度的运动等。物理治疗包括:针灸、近红外光照射以及气压压缩装置治疗。Lettieri 等^[27]将 21 名受试者和 14 名假受试者纳入为期 4 周的研究,受试者于每晚症状出现之前戴至少 1 h 的气压压缩装置:将袖带绑于受试者双腿,设定每分钟充气 5 s,治疗组在每个充气周期产生 40 cmH₂O 的气压,而对照组仅产生 3~4 cmH₂O 的气压。结果发现,气压压缩治疗组 58.62% 的患者不宁腿症状的严重程度减轻,其中三分之一的患者完全缓解。不宁腿的运动疗法多提倡有氧运动和轻阻力运动。瑜伽是一种能有效减轻 RLS 的运动,Innes 等^[28]对 13 例重度 RLS 患者安排为期 8 周的艾扬格

瑜伽练习,通过国际 RLS 量表和 RLS 序数量表进行评分,结果显示其中 9 例患者的症状明显减轻。从 2019 年开始 Selfe 等^[29]正在进行一项大样本的为期 12 周的瑜伽干预治疗 RLS 的临床试验,期待更进一步的证据。

4.2 药物治疗 包括多巴受体激动剂、 $\alpha 2\delta$ 钙通道配体类药物、铁剂等。2016 年美国神经病学学会指南报告:普拉克索、加巴喷丁酯(gabapentin enacarbil)为 A 级推荐药物,普瑞巴林、罗匹尼罗和麦芽糖铁为 B 级推荐药物^[30]。研究显示:与安慰剂对照组相比,每天口服加巴喷丁酯 1 200 mg 能够有效改善 RLS 症状^[31]。2014 年一项涉及 719 例患者为期 52 周的药物对比性研究显示:普瑞巴林每日 300 mg 能够有效改善 RLS 症状^[32]。考虑到 MS 本身更易出现各种形式的神经病理性疼痛,以及多巴胺能制剂治疗 RLS 存在较高的药效减退和反跳现象,学者们推荐症状较轻的 RLS 患者优先选择 $\alpha 2\delta$ 钙通道配体类药物如加巴喷丁酯、普瑞巴林等^[33],而对于难治性 RLS,可依据症状的严重程度,联合使用多巴胺能药物如普拉克索、罗匹尼罗和左旋多巴等,而非简单增加单药剂量。部分研究证实铁代谢异常为 MS 产生 RLS 的原因,故对于伴有铁缺乏的患者,可酌情补充铁剂^[8]。

综上所述,MS 患者伴发 RLS 并不少见,RLS 症状的出现与 MS 患者的年龄、疾病亚型、病程、病灶部位、病灶数量以及是否伴发神经痛、焦虑抑郁情绪和二便障碍症状等相关。其中基底节和颈髓脱髓鞘病灶被认为是 RLS 发生的最主要的解剖基础。另外,颅内病灶铁代谢障碍也不容忽视。关于 MS 患者伴发 RLS 的治疗目前尚没有专门的研究,临床上借鉴 RLS 的治疗,可采用药物及非药物治疗缓解症状。故深入认识 MS 的这一伴发症,了解其可能的发病原因和机制,并及早规范治疗,可显著改善 MS 患者的整体症状并有利于提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Mantero V, Abate L, Balgera R, et al. Clinical application of 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(3):387
- [2] Collaborators GBDMS. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(3):269
- [3] Schmidt S, Jostingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple sclerosis: results of a cross-sectional study[J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 35:262
- [4] Allen R P, Picchetti D L, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance[J]. Sleep Med, 2014, 15(8):860
- [5] Ruppert E. Restless arms syndrome: prevalence, impact, and management strategies[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15:1737
- [6] Patatanian E, Claborn M K. Drug-induced restless legs syndrome[J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(7):662
- [7] Trenkwalder C, Allen R, Hogl B, et al. Restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept[J]. Neurology, 2016, 86(14):1336
- [8] Allen R P, Picchetti D L, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report[J]. Sleep Med, 2018, 41:27
- [9] Connor J R, Ponnuru P, Wang X S, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome[J]. Brain, 2011, 134(Pt 4):959
- [10] Cho Y W, Allen R P, Earley C J. Lower molecular weight intravenous iron dextran for restless legs syndrome[J]. Sleep Med, 2013, 14(3):274
- [11] Auerbach M. The role of intravenous iron for the treatment of restless legs syndrome[J]. Am J Hematol, 2014, 89(10):1016
- [12] Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis[J]. Eur Neurol, 2011, 65(5):302
- [13] Woo H G, Lee D, Hwang K J, et al. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(2):204
- [14] Friday T, Castillo P R, Hashmi A, et al. Restless legs syndrome among veterans with spinal cord lesions[J]. Fed Pract, 2018, 35(Suppl 3):S17
- [15] Hamdaoui M, Ruppert E, Comtet H, et al. Restless legs syndrome related to hemorrhage of a thoracic spinal cord cavernoma[J]. J Spinal Cord Med, 2018, 41(2):245
- [16] Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis[J]. Neurology, 2005, 65(10):1652
- [17] Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis[J]. Sleep Med Rev, 2015, 22:15
- [18] Hernandez L L, Leon M P, Fuentes N A C, et al. Restless legs syndrome in patients with multiple sclerosis: evaluation of risk factors and clinical impact[J]. Neurologia, 2019, S0213-4853(19):30030
- [19] Ning P, Hu F, Yang B, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies to understand the prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis: an update[J]. Sleep Med, 2018, 50:97
- [20] Vávrová J, Kemlink D, Sonka K, et al. Restless legs syndrome in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study[J]. Sleep Med, 2012, 13(7):848
- [21] Makhoul J, Ghaoui N, Sleilat G, et al. Restless legs syndrome among multiple sclerosis patients in Lebanon[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 41:101997
- [22] Bernheimer J H. Restless legs syndrome presenting as an acute exacerbation of multiple sclerosis[J]. Mult Scler Int, 2011, 2011:872948
- [23] Manconi M, Rocca M A, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with

- [13] Beauregard C S, Estévez J V, Recio J B, et al. A clinical analysis of internal or external diversion in biliary atresia[J]. *An Esp Pediatr*, 1996, 44(2): 126
- [14] Ando H, Ito T, Nagaya M. Use of external conduit impairs liver function in patients with biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(11): 1509
- [15] Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, et al. Surgical management for intractable cholangitis in biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(12): 1713
- [16] Xiao H, Huang R, Chen L, et al. The application of a shorter loop in kasai portoenterostomy reconstruction for Ohi type III biliary atresia: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Surg Res*, 2018, 23(2): 492
- [17] Park C J, Armenia S J, Keung C H, et al. Surgical modifications of the Kasai hepatportoenterostomy minimize invasiveness without compromising short- and medium-term outcomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 537
- [18] Ramachandran P, Safwan M, Srinivas S, et al. The extended kasai portoenterostomy for biliary atresia: a preliminary report[J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2016, 21(2): 66
- [19] Esteves E, Clemente Neto E, Ottaiano Neto M, et al. Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18(8): 737
- [20] Hussain M H, Alizai A, Patel B, et al. Outcomes of laparoscopic kasaiportoenterostomy for biliary atresia: a systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(2): 264
- [21] Sharma S, Gupta D K. Surgical modifications, additions, and alternatives to kasai hepato-portoenterostomy to improve the outcome in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12): 1275
- [22] Li Y, Gan Y, Wang C, et al. Comparison of laparoscopic portoenterostomy and open portoenterostomy for the treatment of biliary atresia[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(10): 3143
- [23] Ure B M, Kuebler J F, Schukfeh N, et al. Survival with the native liver after laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy in infants with biliary atresia: a prospective trial[J]. *Ann Surg*, 253(4): 826
- [24] Sun X, Diao M, Wu X, et al. A prospective study comparing laparoscopic and conventional kasai portoenterostomy in children with biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(3): 374
- [25] Huang S Y, Yeh C M, Chen H C, et al. Reconsideration of laparoscopic kasai operation for biliary atresia[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018, 28(2): 229
- [26] Nakamura H, Koga H, Cazares J, et al. Comprehensive assessment of prognosis after laparoscopic portoenterostomy for biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(2): 109
- [27] Hussain M H, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic kasaiportoenterostomy for biliary atresia: a systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(2): 264
- [28] Li Y, Xiang B, Wu Y, et al. Medium-term outcome of laparoscopic kasai portoenterostomy for biliary atresia with 49 cases[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(6): 857
- [29] Murase N, Hinoki A, Shiota C, et al. Multicenter, retrospective, comparative study of laparoscopic and open kasai portoenterostomy in children with biliary atresia from Japanese high-volume centers[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(1): 43
- [30] Chan K W E, Lee K H, Wong H Y W, et al. Ten-year native liver survival rate after laparoscopic and open kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2019, 29(1): 121

(2020-05-01 收稿)

(上接第 587 页)

- cervical cord damage[J]. *Mult Scler*, 2008, 14(1): 86
- [24] Minar M, Petrenicova D, Valkovic P. Higher prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis patients is related to spinal cord lesions[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 12: 54
- [25] Miller A E, Calabresi P A. Central vein sign in multiple sclerosis: Ready for front and center[J]. *Neurology*, 2018, 90(14): 631
- [26] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(1): 25
- [27] Lettieri C J, Eliasson A H. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial[J]. *Chest*, 2009, 135(1): 74
- [28] Innes K E, Selfe T K, Agarwal P, et al. Efficacy of an eight-week yoga intervention on symptoms of restless legs syndrome (RLS): a pilot study[J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(6): 527
- [29] Selfe T K, Wen S, Sherman K, et al. Acceptability and feasibility of a 12-week yoga vs. educational film program for the management of restless legs syndrome (RLS): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 134
- [30] Winkelman J W, Armstrong M J, Allen R P, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2016, 87(24): 2585
- [31] Kushida C A, Becker P M, Ellenbogen A L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS[J]. *Neurology*, 2009, 72(5): 439
- [32] Allen R P, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(7): 621
- [33] Geyer J, Bogan R. Identification and treatment of augmentation in patients with restless legs syndrome: practical recommendations[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(7): 667

(2020-04-24 收稿)