

## 急性脑梗死后继发不安腿综合征 20 例分析及文献复习

杜艺彤 田泽龙 许晓娇 脱厚珍

100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科(杜艺彤、许晓娇、脱厚珍); 300140 天津市第四中心医院神经内科(田泽龙)

通信作者: 脱厚珍, Email: tuohzh@sina.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.010

**【摘要】** 目的 总结急性脑梗死后继发不安腿综合征(RLS)的临床、影像学特征。方法 回顾性分析2012年1月至2019年1月北京友谊医院诊治的20例急性脑梗死后继发RLS患者的临床表现、头颅磁共振(MRI)影像及治疗方案,总结其临床特征。结果 20例急性脑梗死后继发RLS患者的年龄为(62.65±9.40)岁;其中男性12例,女性8例,男女比例3:2。梗死部位位于脑桥、放射冠、半卵圆中心、丘脑、壳核及枕叶。20例患者均出现梗死病灶对侧的肢体瘫痪,12例患者出现梗死病灶对侧的肢体感觉障碍。12例患者梗死灶对侧出现RLS症状,8例患者双侧肢体均有发病。其中15例患者接受多巴胺能药物治疗,治疗后RLS临床症状均显著改善。结论 急性脑梗死后继发RLS的常见梗死部位为脑桥(多为脑桥核受累)、半卵圆中心和基底神经节。与原发性RLS相比,急性脑梗死后继发RLS多为单侧发病,可累及上肢,多巴胺能药物治疗有效。

**【关键词】** 急性脑梗死; 不安腿综合征; 临床特点

### Clinical characteristics and literature review of restless legs syndrome secondary to acute cerebral infarction

Du Yitong, Tian Zelong, Xu Xiaojiao, Tuo Houzhen

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Du YT, Xu XJ, Tuo HZ); Department of Neurology, Tianjin Forth Central Hospital, Tianjin 300140, China (Tian ZL)

Corresponding author: Tuo Houzhen, Email: tuohzh@sina.cn

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical and imaging features of secondary restless legs syndrome (RLS) after acute cerebral infarction. **Methods** The clinical manifestations, MRI images and treatment plans of 20 patients with RLS after acute cerebral infarction treated by Beijing Friendship Hospital from January 2012 to January 2019 were analyzed retrospectively, to summarize their clinical features. **Results** The average age of the 20 patients with secondary RLS after acute cerebral infarction was (62.65±9.40) years old, including 12 males and 8 females, with a male to female ratio of 3:2. The infarctions were located in the pons, radial crown, centrum semiovale, thalamus, putamen and occipital lobe. All 20 patients had limb paralysis on the contralateral side of the infarction, and 12 patients had dysesthesia of the limb contralateral to the infarct lesion. RLS occurred in the contralateral side of infarct in 12 patients and in both limbs in 8 patients. Among them, 15 patients were treated with dopaminergic drugs, and the clinical symptoms of RLS were significantly improved after treatment. **Conclusions** The common infarct sites of secondary RLS after acute cerebral infarction are the pons (mostly parabrachial nucleus involvement), centrum semiovale and basal ganglia. Compared with idiopathic RLS, secondary RLS after acute cerebral infarction is mostly unilateral, which can affect upper limbs, and dopaminergic drugs are effective.

**【Key words】** Acute cerebral infarction; Restless legs syndrome; Clinical features

不安腿综合征(restless legs syndrome, RLS)又称为Willis-Ekbom综合征,是一种常见的神经系统感觉运动性疾病,表现为活动双下肢的强烈欲望,伴或不伴肢体感觉异常,在安静或休息时加重,活动

后缓解。显著的临床症状会影响患者的睡眠、生活质量及健康<sup>[1]</sup>。RLS可分为原发性(或特发性)和继发性,继发性RLS可能与以下疾病有关,包括脑血管病、多发性硬化、帕金森病、妊娠、尿毒症及铁缺

乏<sup>[2]</sup>。既往病例报告及研究发现, RLS可继发于急性脑梗死<sup>[3-6]</sup>。本研究回顾性分析北京友谊医院收治的20例急性脑梗死后继发RLS患者, 现分析如下。

### 一、资料与方法

1. 研究对象: 本研究为回顾性分析研究, 收集我院2012年1月至2019年1月收治的20例急性脑梗死后继发RLS患者作为研究对象。纳入标准: (1) 符合脑梗死诊断标准<sup>[7]</sup>, 且头颅磁共振(MRI)弥散加权成像呈急性脑梗死表现; (2) 脑梗死前无RLS病史; (3) 目前临床症状符合2014年国际RLS研究组(IRLSSG)中RLS诊断标准<sup>[8]</sup>; (4) 无贫血、肾功能不全。RLS诊断标准<sup>[8]</sup>: (1) 活动双下肢的强烈愿望, 常伴随着双下肢的不适感, 或不适感导致了活动欲望; (2) 活动双下肢的强烈愿望以及任何伴随的不适感于休息或不活动(如患者处于卧位或坐位)时出现及加重; (3) 活动(如走动或伸展腿)过程中, 强烈的活动欲望和伴随的不适感可得到部分或完全缓解; (4) 休息或不活动时活动双下肢的强烈愿望以及任何伴随的不适感于傍晚或夜间加重, 或仅出现在傍晚或夜间; (5) 以上这些临床表现不能单纯由另一个疾病或现象解释, 如肌痛、静脉淤滞、下肢水肿、关节炎、下肢痉挛、体位不适、习惯性拍足。本研究已获首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准(审批号: NO.L-2018-050)。

2. 方法: 收集患者病例资料, 包括患者人口学特征、临床表现、头颅MRI、实验室检查结果、治疗方案和转归等。

3. 统计学方法: 采用Excel软件对资料进行统计学总结, 计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料以频数和百分率表示。

### 二、结果

1. 基线资料: 共纳入20例急性脑梗死后继发RLS患者, 其中男性12例, 女性8例; 年龄( $62.65 \pm 9.40$ )岁; 合并高血压15例(75%), 合并2型糖尿病14例; 空腹血糖为( $6.83 \pm 2.70$ )mmol/L; 肌酐为( $72.62 \pm 14.65$ ) $\mu$ mol/L; 血红蛋白为( $140.84 \pm 12.20$ )g/L; 尿素氮为( $5.06 \pm 1.71$ )mmol/L。

2. 临床特征: 20例患者均出现梗死病灶对侧的肢体瘫痪, 12例患者出现梗死病灶对侧的肢体感觉障碍; 其中12例患者的RLS症状出现在梗死病灶的对侧肢体(下肢6例, 上肢1例, 上下肢5例), 8例患者双侧肢体均出现RLS症状(双腿7例, 对侧手臂和双腿1例)。见表1。这些患者RLS临床症状在卒中后1~2d出现。

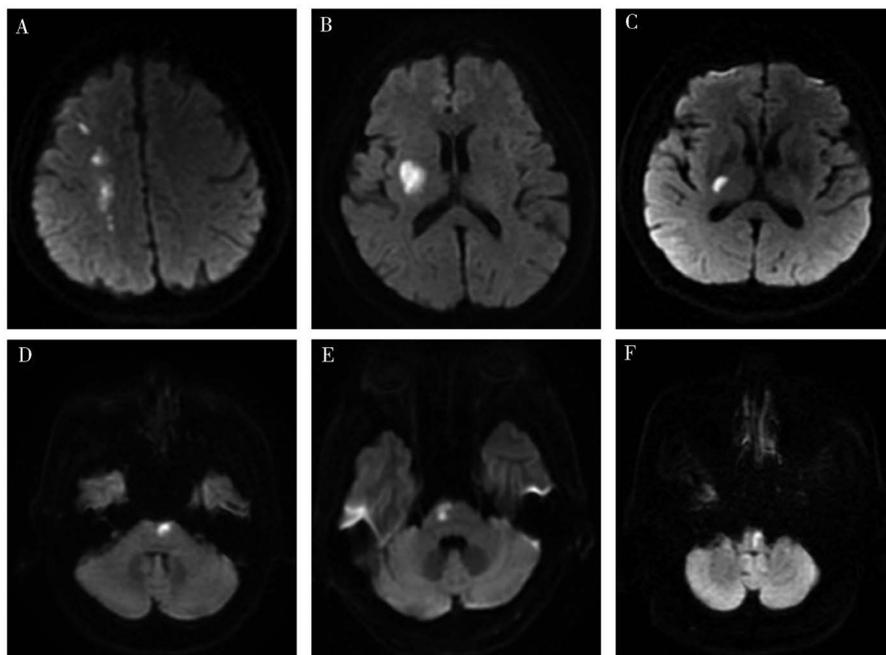
3. 辅助检查结果: 头颅MRI结果分析显示, 梗死位置包括脑桥( $n=6$ , 为腹内侧面)、半卵圆中心或放射冠( $n=9$ )、基底节( $n=7$ )、丘脑( $n=4$ )、延髓( $n=1$ )和枕叶( $n=1$ ), 其中7例患者存在多发性脑梗死。这些病灶均在DWI像呈现高信号(图1)。20例患者详细影像学数据见表1。

4. 治疗及预后: 20例急性脑梗死后继发RLS患者中, 1例患者RLS症状在发病后3个月自发消退, 4例患者因RLS症状轻微而未启动药物治疗; 15例患者接受多巴胺能药物治疗, 每晚口服左旋多巴等效剂量25~100mg; 其中接受左旋多巴治疗3例, 吡贝地尔治疗11例, 盐酸普拉克索治疗1例; 15例患者接受多巴胺能药物治疗后RLS症状均显著好转。

讨论 RLS在普通人群中患病率为0.1%~11.5%, 女性较男性多发, 可分为特发性和继发性<sup>[2]</sup>, 其发病机制和病理生理学尚不明确。分子PET和SPECT成像发现, 中脑边缘系统和黑质纹状体多巴胺能通路异常; 铁敏感序列的MRI研究发现, 在黑质和丘脑水平的脑铁含量降低以及边缘/疼痛网络和感觉运动网络调节的异常均参与RLS发病<sup>[9]</sup>。动物实验发现, 从丘脑束旁核的A11细胞群投射到脊髓间侧柱的通路可能参与RLS的发病, A11细胞群的位置靠近调节昼夜节律中枢的下丘脑视交叉上核, RLS症状通常在夜间发生可能与之相关<sup>[10]</sup>。继发性RLS常见于帕金森病、终末期肾病、缺铁性贫血、妊娠等。目前, 越来越多的研究发现RLS与急性缺血性卒中相关。

根据以往的文献报道, RLS和(或)周期性肢动患者往往睡眠质量较差, 这可能会扰乱交感神经系统和副交感神经系统的平衡, 增加高血压、心血管疾病和卒中的风险<sup>[11-12]</sup>。反之, 卒中事件也可导致RLS的发生。Lee等<sup>[13]</sup>的一项队列研究纳入了137例急性脑梗死患者, 结果显示脑梗死相关RLS发病率为12.4%, 皮质下区域的损伤(如锥体束、基底神经节-脑干轴)更易导致缺血性卒中后患者的RLS症状。Buratti等<sup>[14]</sup>的研究纳入了66例腔隙性脑梗死患者, 发现11%患有孤立性RLS。Chandan等<sup>[15]</sup>的报告显示, 急性卒中继发RLS患病率为10%, 而在Tuo等<sup>[16]</sup>的研究中, 腔隙性脑梗死后RLS患病率仅为5.33%, 可能与其梗死灶要求直径<15mm等有关。急性脑梗死后继发RLS的患病率调查需进一步大样本研究。

急性脑梗死后RLS的相关梗死部位有脑干、基底神经节、内囊、丘脑和皮质, 66.78%梗死部位位



注: 1A 右侧半卵圆中心 DWI 高信号; 1B 右侧基底节区 DWI 高信号; 1C 右侧丘脑 DWI 高信号; 1D 左侧脑桥 DWI 高信号; 1E 右侧脑桥 DWI 高信号; 1F 左侧延髓 DWI 高信号

图1 急性脑梗死后继发不安腿综合征的梗死部位分布特点

表1 急性脑梗死后继发 RLS 患者详细临床数据

性别	年龄(岁)	梗死部位	肢体瘫痪	感觉障碍	RLS 部位	治疗
女	60	右基底节、放射冠	左上下肢	对侧上肢	双下肢	吡贝地尔
男	74	右基底节	左上下肢	左上下肢	双下肢	吡贝地尔
男	55	右基底节	左上下肢	左上肢	双下肢	吡贝地尔
女	78	右脑桥	左上下肢	无	双下肢	吡贝地尔
女	81	右脑桥	左上下肢	无	左下肢	吡贝地尔
女	62	右基底节、放射冠	左下肢	左上下肢	双下肢	普拉克索
男	50	右侧顶叶、放射冠	左上下肢	左上下肢	左上下肢	无
男	47	左放射冠、基底节	右上下肢	右上下肢	双下肢及右上肢	吡贝地尔
女	65	右放射冠、丘脑	左上下肢	无	双下肢	吡贝地尔
女	78	左脑桥	右上下肢	右上下肢	双下肢	吡贝地尔
男	57	左脑桥、放射冠	右下肢	无	右上下肢	吡贝地尔
男	58	左丘脑	右上下肢	右上下肢	右上下肢	吡贝地尔
女	67	右枕叶	左上下肢	左上下肢	左上下肢	左旋多巴
女	63	右放射冠、丘脑、基底节	左下肢	左下肢	左上下肢	无
男	59	左脑桥	右下肢	右下肢	右下肢	左旋多巴
男	59	左放射冠	右下肢	无	右下肢	吡贝地尔
男	64	左放射冠、基底节	右上下肢	无	右下肢	左旋多巴
男	51	右脑桥	左下肢	无	左下肢	无
男	59	左延髓	右上下肢	右上下肢	右下肢	无
男	50	右丘脑	左上肢	无	左上肢	无

注: RLS 不安腿综合征

于皮质下<sup>[16]</sup>。本研究中, 95% 的患者梗死部位位于皮质下区域。大部分皮质下梗死的患者存在颅内血管动脉粥样硬化, 基底节区供血不足, 可能导致多巴胺代谢异常, 因此脑梗死后可能会出现 RLS。功

能 MRI 研究表明, 安静状态下肢体的不适感主要与小脑和丘脑以及靠近网状结构的脑干活动增加相关, 而与皮质无关<sup>[17]</sup>。这也合理解释了多数脑梗死后继发 RLS 的梗死部位位于皮层下区域而非皮层区

域。在本研究中,有6例患者存在脑桥梗死病灶,且病灶均分布在脑桥腹内侧面,这与国内脑干梗死继发RLS的研究结果相一致<sup>[18-19]</sup>,其中脑桥核可能是脑梗死后继发RLS的责任解剖学结构,脑桥核或网状结构的受累引起脑干-脊髓多巴胺传导通路受损从而继发RLS。

原发性RLS通常为对称性,而急性脑梗死后继发RLS多为单侧肢体症状,部分出现双侧肢体症状。关于为何一侧梗死病灶引起双侧RLS症状,有研究认为其机制可能与双侧大脑半球之间相互抑制的功能障碍相关。Woo等<sup>[20]</sup>认为,基底神经节的受累在卒中后双侧RLS发病中起重要作用。在本研究20例患者中,7例基底神经节受累,其中5例存在双侧RLS症状。帕金森病镜像运动机制研究显示,其镜像运动是由于对侧运动皮层的激活,胼胝体对皮层输出神经元和皮质内抑制电路的抑制功能减弱导致<sup>[21]</sup>。单侧病灶引发双侧RLS症状有可能存在相似的机制。

依据2016年美国神经病学学会(AAN)成人RLS治疗指南,RLS治疗包括药物治疗与非药物治疗。目前,获得循证医学的A类证据的药物是普拉克索、罗替高汀、卡麦角林和加吧喷丁恩那卡比,B类证据的药物为罗匹尼罗、普瑞巴林和静脉铁剂,左旋多巴仅有C类证据。非药物治疗包括气压疗法、近红外光谱、经颅直流电刺激、重复经颅磁刺激等<sup>[22]</sup>。本研究20例患者中,15例接受多巴胺能药物治疗,症状均得到明显改善,表明继发于急性脑梗死的RLS多巴胺能药物治疗也具有较好疗效。

综上所述,脑梗死是继发RLS的病因之一,急性脑梗死患者如新发肢体不适,如蚁走感、疼痛、瘙痒等,要考虑继发RLS可能,多巴胺能药物治疗可改善患者的临床症状。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章撰写为杜艺彤,资料收集为田泽龙、许晓娇,文章修订及指导为脱厚珍

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Merlino G, Valente M, Serafini A, et al. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28 Suppl 1: S37-S46. DOI: 10.1007/s10072-007-0736-x.
- [3] Tuo HZ, Tian ZL, Cui YN, et al. Restless legs syndrome secondary to pontine infarction: clinical analysis of five cases[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2017, 3(3): 186-190. DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.08.001.
- [4] Shiina T, Suzuki K, Okamura M, et al. Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(3): 260-268. DOI: 10.1111/ane.13055.
- [5] Han SH, Park KY, Youn YC, et al. Restless legs syndrome and akathisia as manifestations of acute pontine infarction[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(2): 354-355. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.03.021.
- [6] Wu X, Xu J, Lu B. Acute post-stroke restless legs syndrome: the body of caudate nucleus considerations[J]. *Sleep Med*, 2020, 70: 66-70. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.11.1253.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] Allen RP, Picchietti DL, 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): 860-873. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.03.025.
- [9] Rizzo G, Plazzi G. Neuroimaging applications in restless legs syndrome[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2018, 143: 31-64. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.09.012.
- [10] Ozawa H, Yamaguchi T, Hamaguchi S, et al. Three types of A11 neurons project to the rat spinal cord[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(8): 2142-2153. DOI: 10.1007/s11064-017-2219-7.
- [11] Gupta A, Shukla G, Mohammed A, et al. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients[J]. *Sleep Med*, 2017, 29: 61-67. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.05.025.
- [12] Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease[J]. *J Neurol*, 2014, 261(6): 1051-1068. DOI: 10.1007/s00415-013-7065-1.
- [13] Lee SJ, Kim JS, Song IU, et al. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(1): 77-84. DOI: 10.1002/mds.22303.
- [14] Buratti L, Petrelli C, Viticchi G, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after lacunar stroke[J]. *Sleep Med*, 2017, 34: 251-252. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.01.015.
- [15] Chandan S, Shukla G, Gupta A, et al. Acute-onset restless legs syndrome in acute neurological conditions—a prospective study on patients with the Guillain-Barre syndrome and acute stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(5): 488-499. DOI: 10.1111/ane.12890.
- [16] Tuo H, Tian Z, Ma X, et al. Clinical and radiological characteristics of restless legs syndrome following acute lacunar infarction[J]. *Sleep Med*, 2019, 53: 81-87. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.06.004.

- [ 17 ] Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, et al. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome[ J ]. Ann Neurol, 1997, 41(5): 639-645. DOI: 10.1002/ana.410410513.
- [ 18 ] 徐静红, 吴秀玲, 卢宝全, 等. 脑干梗死后不宁腿综合征患者临床特点及危险因素[ J ]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3364-3366. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.14.007
- [ 19 ] 吴斐, 曹文杰, 董强. 急性脑桥梗死后并发不宁腿综合征患者的临床和影像学特点结合文献分析(附3例报道)[ J ]. 中国临床神经科学, 2014, 22(4): 405-411.  
Wu F, Cao WJ, Dong Q. Restless Legs Syndrome as Manifestations of Acute Pons Infarction: Three Case Report and Literature Review[ J ]. Chin J Clin Neurosci, 2014, 22(4): 405-411.
- [ 20 ] Woo HG, Lee D, Hwang KJ, et al. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep[ J ]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(2): 204-210. DOI: 10.1111/ane.12582.
- [ 21 ] Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements[ J ]. Mov Disord, 2007, 22(6): 813-821. DOI: 10.1002/mds.21386.
- [ 22 ] Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, 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): 2585-2593. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003388.

(收稿日期: 2021-01-12)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第1次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机体层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准第3版				