



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.11.007

选择性神经根脉冲射频联合普瑞巴林治疗 不宁腿综合征的临床疗效 *

朱 谦^{1,2} 赵 晶³ 苗 羽² 沙 萌⁴ 闫龙涛² 申思敏⁵ 樊碧发^{2,△}

(¹北京协和医学院 中国医学科学院, 北京 100006; ²中日友好医院²疼痛科; ³麻醉科, 北京 100029; ⁴河北省保定市高阳县医院疼痛科, 保定 071599; ⁵昆明医科大学第一附属医院疼痛科, 昆明 650032)

摘 要 目的: 观察选择性神经根脉冲射频术联合普瑞巴林治疗不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 的临床疗效及安全性。**方法:** 收集中日友好医院 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日间 RLS 病人 51 例, 按照治疗方式不同分为三组: 普拉克索 (PRA) 组 19 例, 普瑞巴林 (PRE) 组 17 例及联合治疗 (COM) 组 15 例。PRA 组给予口服普拉克索每日 0.125 mg, PRE 组给予口服普瑞巴林每日 300 mg; COM 组给予普瑞巴林每日 150 mg, 并对责任神经根行脉冲射频治疗。收集治疗前及治疗后 7 天国际 RLS 研究小组严重程度评分 (International RLS Study Group rating scale, IRLS)、不适程度数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、入睡质量评分、助眠药物使用情况的变化及各组病人并发症和不良反应的发生率。**结果:** 治疗后三组病人 IRLS 和 NRS 评分及助眠药物使用率均较治疗前显著降低, 入睡质量评分升高。COM 组的 IRLS 和 NRS 评分下降最为明显 ($P < 0.01$)、助眠药物使用率最低 ($P < 0.01$)。PRA 组主要的不良反应为头痛和恶心, PRE 组和 COM 组主要的不良反应为头晕和恶心, 未出现围术期并发症。PRE 组恶心与嗜睡最为明显 ($P < 0.05$), COM 组的头晕和恶心的发生率最低 ($P < 0.05$)。**结论:** 选择性神经根脉冲射频术联合普瑞巴林治疗 RLS 的临床疗效良好, 可明显改善病人不适症状, 从而改善入睡质量且安全性良好。

关键词 不宁腿综合征; 脉冲射频; 普瑞巴林; 普拉克索

The clinical efficacy of selective nerve root pulsed radiofrequency combined with pregabalin in the treatment of restless legs syndrome *

ZHU Qian^{1,2}, ZHAO Jing³, MIAO Yu², SHA Meng⁴, YAN Longtao², SHEN Simin⁵, FAN Bifa^{2,△}

(¹ Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100006, China; ² Department of Pain Medicine ³ Department of Anesthesia, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁴ Department of pain Medicine, Gaoyang County Hospital, Baoding 071599, China; ⁵ Department of Pain Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy and safety of selective nerve root pulsed radiofrequency combined with pregabalin in the treatment of restless legs syndrome (RLS). **Methods:** Fifty-one patients with RLS from January 1, 2019 to June 30, 2021 were collected and divided into three groups according to the treatment: Pramipexole group (group PRA, $n = 19$); Pregabalin group (group PRE, $n = 17$) and combined treatment with group (group COM, $n = 15$). Group PRA was given with pramipexole 0.125 mg/day, group PRE was given pregabalin 300 mg/day; group COM was given with pregabalin 150 mg/day, combined with selective nerve root pulsed radiofrequency. The changes of international RLS study group rating scale (IRLS), numerical rating scales (NRS) of discomfort, sleep quality score and the use of sleeping drugs before and 7 days after treatment were recorded, and the frequencies of complications and adverse reactions were recorded. **Results:** The IRLS score, NRS score and the use rate of sleeping drugs in the three groups decreased significantly after treatment compared with before treatment, and the sleep quality score was increased significantly after treatment

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助 (2014-zdjk-002)

△ 通信作者 樊碧发 15010101616@yeah.net



compared with before treatment. Among the three groups, the decrease of the IRLS score and NRS score was most obvious in the group COM ($P < 0.01$), and the use rate of sleeping drugs in the group COM was also the lowest ($P < 0.01$). The major adverse reactions in group PRA were headache and nausea. The major adverse reactions in group PRE and group COM were dizziness and nausea. Among them, nausea and somnolence in group PRE was the most obvious ($P < 0.05$), and the incidence of dizziness and nausea in group COM was the lowest ($P < 0.05$).

Conclusion: Selective nerve root pulsed radiofrequency combined with pregabalin can rapidly alleviate discomfort, enhance patients' quality of sleep, and has good safety, which was effective in treatment of RLS.

Keywords restless leg syndrome; pulsed radiofrequency; pregabalin; pramipexole

不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是临床常见的神经系统感觉运动障碍性疾病, 中老年人常见。其主要表现为休息时肢体有强烈的不适感, 伴不可抗拒的活动腿的欲望。其临床症状呈进行性发展, 常在夜间睡眠或安静时出现^[1], 进而导致睡眠障碍, 严重影响病人的生活质量, 并可导致抑郁和焦虑^[2]。目前, 许多研究认为中枢神经系统多巴胺能功能紊乱^[3]、铁缺乏^[4]和基因变异^[5]等是导致 RLS 的主要原因。因而, 临床上多采用口服多巴胺能药物进行治疗, 但其头痛、恶心、疲劳等不良反应明显, 且随着治疗时间的延长及治疗剂量的增加会导致临床症状的加重^[6]。

脉冲射频 (pulse radiofrequency, PRF) 是一种非毁损性的治疗技术, 主要是利用高能脉冲电流, 刺激脊髓背角及神经, 干扰三磷酸腺苷代谢和离子通道功能, 影响突触信号传导, 对神经纤维兴奋性传入产生可逆性抑制, 发挥良好的镇痛作用^[7]。本研究旨在观察选择性神经根脉冲射频术联合普瑞巴林治疗 RLS 的临床疗效与安全性, 以期寻找切实有效的治疗方法。

方 法

1. 一般资料

本研究经中日友好医院伦理委员会批准 (2019-171-K117), 收集我科 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日间符合纳入标准的 RLS 病人 51 例。按照治疗方式不同, 将病人分别纳入普拉克索组 (PRA) 19 例、普瑞巴林组 (PRE) 17 例及联合治疗组 (COM) 15 例。入组病人一般资料及疾病相关信息, 通过电子病历搜集, 治疗后资料通过电话回访记录取得。

纳入标准: 根据国际 RLS 研究小组 (International RLS Study Group, IRLSSG) 2012 年制订的诊断标准^[8], 纳入病人需同时满足: (1) 有迫切需要活动腿部的欲望, 通常伴腿部不适感或认为是由于腿部不适感所致, 同时符合以下症状: ①症状在休

息或不活动状态下出现或加重; ②运动可使症状部分或完全缓解; ③症状全部或主要发生在傍晚或夜间; (2) 上述症状不能由其他疾病或行为问题解释; (3) 上述症状导致病人忧虑、苦恼、睡眠紊乱, 或心理、躯体、社会、职业、教育、行为及其他重要功能障碍。

排除标准: ①合并严重心、脑、肝等系统性疾病、严重躯体疾病以及感染、免疫类疾病等; ②凝血功能障碍。

2. 治疗方法

普拉克索组给予口服普拉克索每日 1 次, 每次 0.125 mg, 普瑞巴林组给予口服普瑞巴林每日 2 次, 每次 150 mg。

联合治疗组在口服普瑞巴林每日 2 次, 每次 75 mg 的基础上, 根据病人不适感的部位, 选择 L₄、L₅ 或 S₁ 神经根, 行脉冲射频术。射频操作均在 C 形臂 X 机引导下进行。通过 C 形臂 X 透视定位, 找到目标神经根相对应的椎体节段。局部麻醉下穿刺至椎间孔外口处。经造影剂、电生理测试 (运动测试能诱发相应神经根支配区域肌肉抽动; 感觉测试能诱发相应神经根支配区域异感) 无误后, 使用射频疼痛治疗仪 (Cosman G4 射频仪, 波士顿科学, 美国), 给予脉冲射频治疗。脉冲射频参数频率 2 Hz, 脉宽 20 ms, 维持温度 42℃, 持续 600 ~ 900 s。

3. 评价指标

收集三组病人治疗前及治疗后 7 天的国际 RLS 研究小组严重程度评分 (International RLS Study Group rating scale, IRLS)、不适程度采用数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、入睡质量评分、助眠药物使用情况及所有病人治疗过程中的不良反应^[9]。

所有病人均在治疗前后采用 IRLS 评分对 RLS 症状的严重程度和频率、睡眠障碍、日间思睡、症状对日常活动和情绪的影响等各个方面进行评估^[10]。0~10 分为轻度, 11~20 分为中度, 21~30 分为重度, 30 分以上为极重度。病人腿部不适程度的自评

指标采用 NRS 评分, 0: 无不适, 1~3: 轻度不适, 4~6: 中度不适, 7~10: 重度不适。入睡质量评分采用向病人提问的方式进行评定, 4 表示很好 (30 分钟内入睡), 3 表示好 (30~60 分钟内入睡), 2 表示一般 (60~90 分钟内入睡), 1 表示差 (90~120 分钟内入睡), 0 表示非常差 (120 分钟以上入睡)。统计所有病人使用助眠药物的情况、使用药物治疗或微创介入治疗的不良反应。

4. 统计学分析

应用 SPSS 13.0 进行统计学分析, 所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数指标采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 三组病人一般资料比较

三组病人在性别、年龄及病程等方面比较差异无统计学意义 (见表 1)。

表 1 病人一般资料

Table 1 General data of the patients

项目 Item	普拉克索组 PRA group	普瑞巴林组 PRE group	联合治疗组 COM group
例数 Number of case	19	17	15
年龄 (岁) Age (y)	52-78	54-80	50-76
男/女 M/F	7/12	5/12	4/11
病程 (月) Disease course (month)	8-28	11-31	10-31

表 2 三组病人 IRLS 评分比较

Table 2 Comparison of IRLS scores among three groups

时间 Time	普拉克索组 ($n = 19$) PRA group	普瑞巴林组 ($n = 17$) PRE group	联合治疗组 ($n = 15$) COM group
治疗前 Before treatment	21.6 $\pm$ 3.0	22.3 $\pm$ 3.0	22.1 $\pm$ 2.5
治疗后 After treatment	15.3 $\pm$ 2.3*	13.1 $\pm$ 2.3*	9.3 $\pm$ 2.0** Δ

* $P < 0.01$, 与术前相比; # $P < 0.01$, 与 PRE 组相比; $\Delta P < 0.01$, 与 PRA 组相比

* $P < 0.01$, compared with preoperation; # $P < 0.01$, compared with group PRE; $\Delta P < 0.01$, compared with group PRA.

表 3 三组病人 NRS 评分比较

Table 3 Comparison of NRS scores among three groups

时间 Time	普拉克索组 ($n = 19$) PRA group	普瑞巴林组 ($n = 17$) PRE group	联合治疗组 ($n = 15$) COM group
治疗前 Before treatment	4.6 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.9
治疗后 After treatment	2.3 $\pm$ 0.9**	1.7 $\pm$ 0.8** Δ	1.1 $\pm$ 0.7** Δ #

** $P < 0.01$, 与术前相比; # $P < 0.05$, 与 PRE 组相比; $\Delta P < 0.05$, 与 PRA 组相比

** $P < 0.01$, compared with preoperation; # $P < 0.05$, compared with group PRE; $\Delta P < 0.05$, compared with group PRA.

2. 三组病人 IRLS 评分比较

三组病人治疗前 IRLS 评分无显著性差异, 治疗后 IRLS 评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$)。组间比较治疗后 IRLS 评分, COM 组降幅最大 ($P < 0.01$, 见表 2)。

3. 三组病人腿部不适程度的变化

三组病人治疗前 NRS 评分比较无显著性差异, 治疗后三组病人 NRS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$)。治疗后 PRE 组和 COM 组的 NRS 评分降低 ($P < 0.05$), 其中 COM 组的腿部不适程度改善更为明显 ($P < 0.05$, 见表 3)。

4. 入睡质量评分及助眠药物使用情况

治疗前三组病人入睡质量评分比较无显著性差异, 治疗后三组病人入睡质量与治疗前比较均获显著改善 ($P < 0.01$), 组间比较 PRE 组和 COM 组改善更加明显 ($P < 0.05$), 但 PRE 组和 COM 组之间并无显著性差异。

三组病人治疗后使用助眠药物的人数均有所下降 (见表 4)。与 PRA 组相比, PRE 组和 COM 组下降显著 ($P < 0.05$)。

表 4 三组病人睡眠质量评分及使用助眠药物比较
Table 4 Comparison of sleep quality scores and application of sleeping drugs among three groups

组别 Group	例数 n	睡眠评分 Sleep quality scores		使用助眠药物 (例) Application of sleeping drugs (n)	
		治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment
普拉克索组 PRA group	19	0.32±0.48	1.11±0.81**	18	14
普瑞巴林组 PRE group	17	0.35±0.49	2.38±1.27***	15	6 [△]
联合治疗组 COM group	15	0.20±0.41	2.27±0.82***	15	5 [△]

** $P < 0.01$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与 PRA 组相比; [△] $P < 0.05$, 与 PRA 组相比
*** $P < 0.01$, compared with preoperation; # $P < 0.05$, compared with group PRA; [△] $P < 0.05$, compared with group PRA.

5. 不良反应
三组病人均未出现严重的药物不良反应和手术不良反应。普拉克索最常见的不良反应为头痛、恶心; 普瑞巴林为头晕、恶心和嗜睡。其中, 普瑞巴林组恶心和嗜睡更为明显 ($P < 0.05$), COM 组头晕和恶心的发生率最低 ($P < 0.05$), 射频消融手术未出现围术期并发症 (见图 1)。

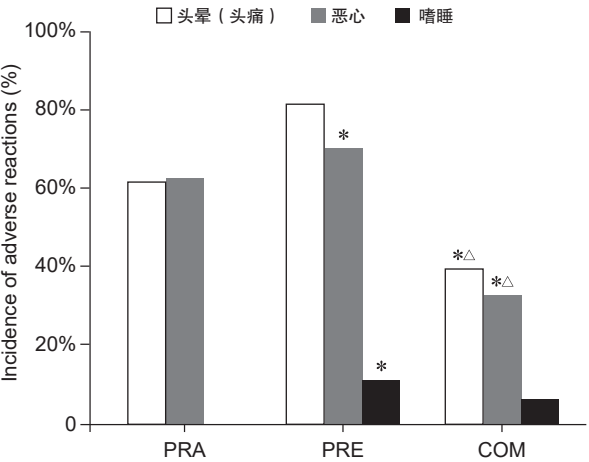


图 1 三组病人治疗中不良反应发生率
Fig. 1 Incidence of adverse reactions in three groups of patients
* $P < 0.05$, 与 PRA 组相比; [△] $P < 0.05$, 与 PRE 组相比; * $P < 0.05$, compared with group PRA; [△] $P < 0.05$, compared with group PRE.

讨论

不宁腿综合征 (RLS) 是一种慢性神经系统疾病, 其产生机制目前尚不清楚。目前的进展发现, 除了中脑腹侧的 A₁₁ 细胞群的多巴胺分泌功能, 及中枢神经系统的多巴胺通路^[11], 脊髓背角的多巴胺纤维和终末支的功能异常, 导致脊髓运动、感觉通

路的敏化也发挥了重要作用^[12]。有研究表明, RLS 病人下丘脑 A₁₁ 区多巴胺能神经元发出纤维下行到脊髓的过程中, 大脑及脊髓的微结构出现改变。说明间脑、脊髓多巴胺能神经元功能异常可能为 RLS 的另一个产生机制^[13,14]。这一机制也会使 RLS 病人出现痛觉过敏的症状^[15]。其主要的原因是脊髓背角的去抑制及周围神经病变, 尤其对于继发性 RLS 病人^[16]。因此, RLS 病人往往有难以明确的症状, 经常将不适描述为刺痛、胀痛等^[17]。这种描述的频率几乎与移动下肢的主诉一样频繁^[18], 且 IRLS 严重程度评分与 McGill 疼痛问卷的疼痛指数存在明显的相关性^[19]。

另外, 交感神经系统功能紊乱在 RLS 的发病机制中也起到了重要作用。起源于下丘脑的多巴胺能神经元向脊髓中间外侧核的交感神经节前神经元投射, 调节交感神经的自主功能^[12]。多巴胺能抑制交感神经节前纤维, 尤其是下丘脑 A₁₁ 功能区, 对脊髓背角交感神经中枢有抑制作用, 当 RLS 病人多巴胺能功能障碍时, 交感神经中枢的抑制作用减弱, 呈现过度兴奋状态^[20]。过度兴奋的交感神经通过节后纤维释放去甲肾上腺素, 作用于 DRG 神经元, 并与细胞膜上的 α 受体结合, 通过细胞内 PKA 信号转导机制使细胞膜上的 Ca^{2+} 通道发生变化, 促使异位放电增加^[21], 从而引起腿部的不适感。

基于 RLS 的发病机制, 传统上常用多巴胺能药物, 即复方左旋多巴和多巴胺受体激动剂 (如普拉克索) 治疗 RLS^[22]。本研究中观察到采用普拉克索治疗的病人 IRLS 评分和入睡质量评分均出现了下降, 提示多巴胺受体激动剂可以有效治疗 RLS 的不适症状, 与其他研究结果一致^[23]。另外, 普拉帕索的治疗效果, 会随着剂量的提升而增强, 但其不良反应及后期反跳的风险也会随之明显增加^[24]。同时普拉克索治疗效果也会随着时间的延长呈下降趋势^[25]。



因此, 需要一种新的方法来治疗不宁腿综合征。

本研究采用选择性神经根脉冲射频联合普瑞巴林的治疗方法, 有效改善了 RLS 病人的临床症状, 缓解腿部的不适感, 进而改善了入睡质量。其可能的机制包括两个方面: 一是背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 作为感觉传入的一级神经元, 其大部分中枢突直接进入脊髓背角^[26]。DRG 细胞与脊髓背角神经元之间突触联系的重塑以及胶质细胞功能的变化在痛觉过敏的发病机制中起重要作用^[27]。本研究中所有病人腿部不适区域主要集中于小腿, 与 L₄、L₅、S₁ 节段的背根神经节突触传导异常增强关系密切。而脉冲射频可以利用高能脉冲电流及其产生的场效应, 刺激 DRG 细胞, 干扰神经信号通路, 引起神经突触的膜电位改变, 影响突触信号传导, 可逆性抑制神经元突触, 逆转突触传导异常增强的效应^[28]。另一方面, 由于交感神经节后纤维通过灰交通支加入脊神经根, 并随之下行。脉冲射频产生的高能脉冲电流, 可以抑制节后纤维 α_1 肾上腺能受体, 从而降低了交感神经传出纤维的活性。同时, 通过场效应, 也可以降低交感神经节前神经元活性来减少儿茶酚胺的释放, 从而减少交感节后神经元的 α_1 肾上腺能受体的功能亢进^[29]。

目前, 国内外 RLS 诊治指南已经开始推荐采用普瑞巴林治疗 RLS^[30,31]。本研究应用普瑞巴林治疗后, 病人 IRLS 评分降低, 不宁腿症状明显减轻, 入睡状况得到改善, 取得良好的治疗效果。其可能的机制是普瑞巴林可以通过结合到细胞膜上钙通道的 $\alpha_2\text{-}\delta$ 受体导致进入突触前终末的钙内流相对减少, 并最终导致兴奋性释放相对减少, 同时保留抑制性神经传递。抑制脊髓感觉、运动反射, 缓解了下肢的不适感^[32]。同时普瑞巴林没有多巴胺受体激动剂类似的不良反应且症状恶化风险相对低^[33]。RLS 是导致睡眠障碍的独立危险因素, 还可以导致焦虑、抑郁等一系列精神障碍^[34]。在本研究中, 普瑞巴林在改善 RLS 临床症状的同时, 病人睡眠障碍症状较前亦明显减轻。这可能与普瑞巴林调节神经细胞的钙离子内流, 减少神经递质的释放, 包括谷氨酸、去甲肾上腺素、多巴胺以及 P 物质, 降低神经细胞的兴奋性, 从而起到改善睡眠的作用有关^[35,36]。本研究通过脉冲射频与药物的联用, 减少了普瑞巴林的使用量, 降低了头晕、恶心等不良反应的发生率。

综上所述, 选择性神经根脉冲射频与普瑞巴林的联合治疗, 提高了 RLS 的治疗效果, 降低了不良反应的发生率, 具有良好的有效性和安全性。本研

究通过对既往病例的分析, 发现了选择性神经根脉冲射频联合普瑞巴林对于 RLS 治疗的有效性, 但对于 RLS 治疗的最佳治疗剂量及中远期疗效的评估仍有不足之处。这些问题将在今后的双盲对照研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组. 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南 (2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(13):908-925.
- [2] Thu TD, Brian BK, Rachel PO, *et al.* Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Sleep*, 2018, 41(8):106:1-9.
- [3] Lanza G, Bachmann CG, Ghorayeb I, *et al.* Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2017, 31: 49-60.
- [4] Schormair B, Zhao C, Bell S, *et al.* 23 and me research team DESIR study group. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of european ancestry: a Meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:898-907.
- [5] Connor JR, Patton SM, Oexle K, *et al.* Iron and restless legs syndrome: Treatment, genetics and pathophysiology[J]. *Sleep Med*, 2017, 31:61-70.
- [6] Aurora RN. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012[J]. *Sleep*, 2012, 35(8):1039-1062.
- [7] 苗羽, 刘波涛, 王海宁, 等. 超声引导下颈神经根脉冲射频治疗带状疱疹神经痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27 (2):127-132.
- [8] 王玉平. 提高对不宁腿综合征规范诊断与治疗的认识 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(9):629-632.
- [9] 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.
- [10] Zhang NY, Li YF. Quantitative comparison of the efficacies of 5 first-line drugs for primary restless leg syndrome[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(9):1177-1187.
- [11] Dowling P, Klinker F, Amaya F, *et al.* Iron-deficiency sensitizes mice to acute pain stimuli and formalin-induced nociception[J]. *J Nutr*, 2009, 139(11):2087-2092.
- [12] Patrick BW. Role of central dopamine in pain and analgesia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(5):781-797.
- [13] Lindemann K, Muller HP, Ludolph AC, *et al.* Microstructure of the midbrain and cervical spinal cord in idiopathic restless legs syndrome: a diffusion tensor



- imaging study[J]. Sleep, 2016, 39(2):423-428.
- [14] Guo S, Huang J, Jiang H, *et al.* Restless legs syndrome: From pathophysiology to clinical diagnosis and management[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9:171.
- [15] Stiasny KK, Magerl W, Oertel WH, *et al.* Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome[J]. Brain, 2004, 127(4):773-782.
- [16] Karin SK, Doreen BP, Wolfgang HO, *et al.* Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome[J]. Pain, 154(8):1457-1463.
- [17] Subhashie w, william O. Restless Legs Syndrome: Clinical features, diagnosis and a practical approach to management[J]. Pract Neurol, 2017, 17:444-452.
- [18] Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, *et al.* Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome[J]. Neurology, 2000, 55(8):1115-1121.
- [19] Bentley AJ, Rosman KD, Mitchell D. Can the sensory symptoms of restless legs syndrome be assessed using a qualitative pain questionnaire?[J]. Clin J Pain, 2007, 23:62-66.
- [20] Byun JI, Jung KY, Lee GT, *et al.* Spontaneous low-frequency cerebral hemodynamics oscillations in restless legs syndrome with periodic limb movements during sleep: a near-infrared spectroscopy study[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(1):107-114.
- [21] Xing JL, Hu SJ, Jian Z, *et al.* Subthreshold membrane potential oscillation mediates the excitatory effect of norepinephrine in chronically compressed dorsal root ganglion neurons in the rat [J]. Pain, 2003, 105:177-183.
- [22] 王琰, 谭向红, 陈艳香, 等. 左旋多巴联用普拉克索治疗原发性不宁腿综合征的疗效观察 [J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9):441-443.
- [23] Medicine American Academy of Sleep. ICSD3: international classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3) [M]. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [24] Garcia BD, Patrick J, DuBrava S, *et al.* Pregabalin versus pramipexole: Effects on sleep disturbance in restless legs syndrome[J]. Sleep, 2014, 37(4):635-643.
- [25] Winkelmann J, Allen RP, Högl B, *et al.* Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017) (section sign)[J]. Mov Disord, 2018, 33(7):1077-1091.
- [26] Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy[J]. BMJ, 2014, 348:1799.
- [27] Vranken JH. Mechanisms and treatment of neuropathic pain[J]. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2009, 9(1):71-78.
- [28] Erdine S, Bilir A, Cosman ER, *et al.* Ultrastructural changes in axons following exposure to pulsed radiofrequency fields[J]. Pain Pract, 2009, 9(6):407-417.
- [29] Linderth B, Gunasekera L, Meyerson BA. Effect of sympathectomy on skin and muscle microcirculation during dorsal column stimulation: animal studies[J]. Neurosurgery, 1991, 29(6):874-879.
- [30] 宿长军, 王玉平, 刘春风, 等. 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南 (2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(13):908-925.
- [31] Nisha RA, David AK, Sabin RB, *et al.* The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012[J]. Sleep, 2012, 35(8):1039-1062.
- [32] Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, *et al.* Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain[J]. Acta Neurol Scand, 2007, 115(5):347-350.
- [33] Juliane W, Richard PA, Birgit H, *et al.* Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice[J]. Mov Disord, 2018, 33(7):1077-1091.
- [34] Tipton PW, Wszolek ZK. Restless legs syndrome and nocturnal leg cramps: a review and guide to diagnosis and treatment[J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127(12):865-872.
- [35] Elena PC, Fernando RV, Mahmoud S. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16(11):1263-1277.
- [36] Allen R, Chen C, Soaita A, *et al.* A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome[J]. Sleep Med, 2010, 11(6):512-519.