

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.01.014

• 临床病例报告 •

脊髓电刺激治疗不宁腿综合征 3 例及文献复习 *

黄佳彬¹ 李迪森¹ 罗裕辉¹ 陈 师¹ 高 翊¹ 樊碧发² 熊东林^{1 Δ}(¹华中科技大学协和深圳医院疼痛科, 深圳市疼痛学重点实验室, 深圳 518052; ²中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是一种神经功能障碍性疾病, 又名 Willis-Ekbom 病, 表现为强烈的、几乎不可抗拒的活动腿的欲望^[1]。RLS 可发生于任何年龄阶段, 发病率随着年龄增长而升高, 女性患病率为男性 2 倍^[2-4]。流行病学调查显示 RLS 在高加索人种中常见, 为 5%~10%^[5,6], 而亚洲人群的患病率较低, 为 0.1~3.0%^[7]。其中, 50% 的 RLS 病人表现为难以描述的疼痛。RLS 的诊断的发作特点可归纳为: 活动下肢的强烈欲望, 发作时间相对固定 (夜间或睡前), 常静息时发作, 活动后症状缓解。RLS 诊断难度大, 临床医师诊断 RLS 时要排除其他器质性疾病, 明确是原发性 RLS 还是继发性 RLS。原发性 RLS 病因不明, 部分与遗传因素相关, 如家族性 RLS。继发性 RLS 常见于慢性肾衰竭、糖尿病、肝病、自身免疫性疾病、周围神经病甚至妊娠等^[1]。

目前临床上治疗 RLS 以药物为主, 但药物疗效欠佳, 其中部分病人为难治性 RLS, 难治性 RLS 定义为: 尽管使用 2 种不同类别明确有效的治疗方式单药或联合治疗后, 病人的 RLS 症状仍较严重或非常严重, 国际不宁腿严重程度自评量表 (the international restless legs syndrome score, IRLS) 评分 > 20 分, RLS 症状持续存在或复发 > 1 个月, 且难治性 RLS 不符合症状恶化诊断标准^[1]。文献检索中发现有 8 例病人^[8-11]提示, 在应用脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 治疗神经病理性疼痛时, 合并不宁腿综合征的病人也能缓解其 RLS 的症状, 均取得良好的疗效。与其不同的是, 本文报道 3 例病人均是排除多种原因后, 均无明显病因, 考虑原发性不宁腿综合征, 未合并神经痛, 且均在应用 SCS 治疗后取得良好疗效, 属于创新性临床应用, 但存在应用指征争议, 值得探索。现报告如下:

1. 病例资料

病例 1: 2019-08-21, 黄某, 女性, 64 岁。诉

10 余年前无明显诱因出现双膝及小腿疼痛, 以右膝、右小腿为主, 疼痛性质呈阵发性、非放射性、痉挛样, 夜间加重, 长距离行走 (数公里)、拉伸或拍打下肢后缓解。无下肢麻木、无力, 不伴腰痛、晨僵、间歇性跛行等。曾服用抗惊厥药、非甾体抗炎药、抗抑郁药治疗, 效果欠佳, 进一步行隐神经射频+关节腔注射术, 效果欠佳。既往史、个人史无特殊。查体无明显阳性体征, 双下肢皮肤颜色、温度正常, 双下肢感觉、肌力、生理反射未见异常, 病理征 (-), 发作时视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分为 9。辅助检查: 血、尿、粪检查正常, 炎症指标、风湿、肿瘤、营养、重金属、电解质、感染筛查等实验室检查均正常, 影像学检查除骨密度提示低骨量。腰椎磁共振提示 L_{4/5} 椎间盘突出伴椎管轻度狭窄; 右膝磁共振提示半月板后角损伤撕裂 (3 级) 外, 头颅及全脊柱磁共振、下肢磁共振、血管超声、肌电图均无明显异常。

综合临床表现、辅助检查及多学科会诊意见, 基本排除腰椎间盘突出症、膝骨关节炎、中枢神经系统疾病或心因性所致疼痛, 根据 RLS 诊断标准, 诊断为: 不宁腿综合征。结合既往普瑞巴林、度洛西汀等疗效欠佳的情况, 考虑该病人的疼痛属于难治性疼痛。与病人及家属充分沟通后, 2019-08-27 进一步行 SCS 电极植入+测试术, 测试期间病人夜间疼痛轻微, 无需行走或拍打肢体来缓解症状, VAS 评分从 9 降至 3, 提示测试有效。故进一步行永久电极+脉冲发生器植入术, 电极位置见图 1, 参数为: 右侧电极尖端平 T₁₁ 椎弓根: 3-4+, 脉宽 180 μs, 频率 40 Hz, 电压 1.0~1.5 V。左侧电极尖端平 T₁₁ 椎体上缘: 12-13+, 脉宽 180 μs, 频率 40 Hz, 电压 0.2~0.3 V, 术后 3 个月内随访, 睡眠、疼痛、情绪、生活质量等多个指标显著好转 (见表 1)。

病例 2: 2021-12-02, 林某, 女性, 51 岁。诉 21 年前无明显诱因出现双侧有强烈的、不可抗拒的活

* 基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZSM202103018)

Δ 通信作者 熊东林 donglinx@163.com

动腿的欲望，伴下肢不适。持续性酸痛、冷痛，静止、寒冷、休息及夜间疼痛加重，活动后减轻。不伴有间歇性跛行。近3年来病人症状加重，夜间难以入睡，严重影响生活。既往无特殊病史，无重金属接触史、无营养缺乏病史。曾在外院予多种药物治疗后，效果欠佳。查体未见明显异常，双下肢皮肤颜色、温度正常，双小腿感觉、肌力、生理反射未见异常，病理征(-)，VAS评分7。

诊治经过：实验室检查除发现轻度贫血(Hb 104 g/L)，血清铁稍低(6.3 μmol/L)外，风湿、肿瘤、血液、营养、感染、炎症、重金属等相关指标均为阴性。影像学检查：颈椎间盘核磁共振提示脊髓空洞，其余脊柱磁共振及下肢血管、肌电图均无明显异常。

结合临床表现、辅助检查，神经外科、脊柱外科及神经内科等多学科会诊意见，考虑目前脊髓空洞相关临床表现及体征不明显，定期复查即可，另结合RLS诊断标准，考虑诊断为：不宁腿综合征(早发型)，原发性可能性大。后经沟通，行短时程SCS电极植入+测试术，电极位置见图2，共测试7天，经IRLS评估，术后第1天由十分严重降至中等，夜间疼痛睡眠明显改善，病人自诉“躁动了20年的腿终于安静了”。后因个人原因，暂不行SCS系统植入术，拔除电极后随访。IRLS评分为严重至十分严重之间，总分分级：十分严重=31~40分；严重=21~30分；中等=11~20分；轻微=1~10分；无症状=0~10分(见图3)。

病例3：2022-05-08，病人朱某，女性，44岁。病人诉8月前无明显诱因出现双下肢疼痛，呈发作性酸胀痛，以小腿为甚，夜间常痛醒，活动后减轻，曾服用多种药物及物理治疗，症状未缓解。二便无

表1 脊髓电刺激植入术前后各评估指标变化情况

评估指标	术前	术后1个月	术后3个月
VAS	9	2	2
行走距离(发作时)	数公里	0	0
睡眠时长(小时)	4	7	6
SF-MPQ	19	4	6
GAD-7	21	5	6
PHQ-9	18	3	5

SF-MPQ: short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ 简式 McGill 疼痛问卷; GAD-7: generalized anxiety disorder scale-7, GAD-7 广泛性焦虑量表; PHQ-9: patient health questionnaire-9, PHQ-9 抑郁症筛查量表

异常。既往无特殊病史，查体未见明显异常：双下肢皮温不高，感觉、肌力及生理反射均正常，病理反射(-)，VAS评分7。

诊治经过：实验室检查除抗核抗体ANA-B 180 AU/ml(阳性：>48 AU/ml)，抗核抗体谱阴性，血清铁稍低(6.6 μmol/L)外，肿瘤、血液、营养、感染、炎症、风湿等相关指标均为阴性。影像学检查：颈椎、腰椎核磁共振均为阴性，双下肢彩超阴性。

结合临床表现、辅助检查、血液、风湿及心理科会诊后考虑诊断为：不宁腿综合征。口服多种药物无效，难治性大，后行短时程SCS电极植入术，共测试7天，术后双下肢疼痛缓解70%~80%，IRLS评分由33分降至21分(见图4)，夜间疼痛睡眠明显改善，后因个人原因，暂不行脊SCS系统植入术，拔除电极。

2. 讨论

不宁腿综合征(RLS)是一种机制尚未完全明确，缺乏特异性辅助检查的功能性疾病，而根据中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南，建议采用国际不宁腿研究小组在2014年更新的RLS诊断标准^[1]，

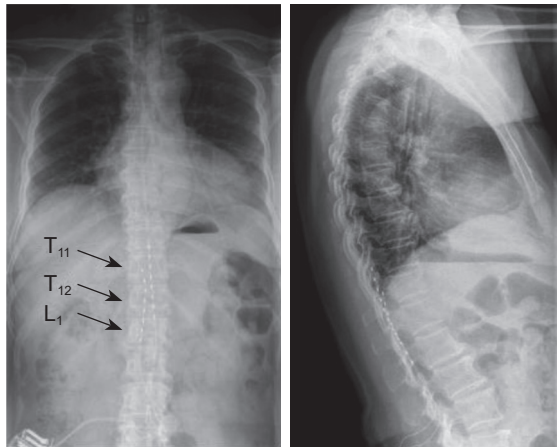


图1 脊髓电刺激电极术后X线正位片(左);侧位片(右)

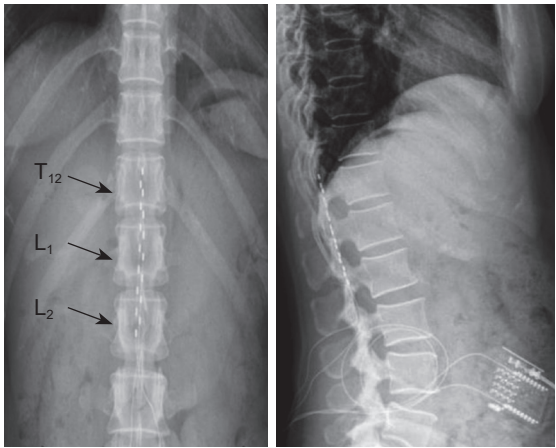


图2 脊髓电刺激电极术后X线正位片(左);侧位片(右)

主要有三条标准,需同时满足A至C。A: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,如躺着或坐着;②运动可使症状部分或完全缓解,如行走或伸展腿部,至少活动时症状缓解;③症状全部或主要发生在傍晚或夜间。B:上述症状不能由其他疾病或行为问题解释(如腿抽筋、姿势不适、肌痛、静脉曲张、下肢水肿、关节炎或习惯性踮脚)。C: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。因此临床医师诊断RLS时要排除其他器质性疾病,明确是原发性RLS还是继发性RLS,其中,继发性RLS常见于慢性肾衰竭、糖尿病、肝病、自身免疫性疾病、周围神经病甚至妊娠等^[12]。在临床中,RLS病人中合并疼痛的占50%,不宁腿综合征病人因较难诊断,患病率受限于临床医师的认识不足,以及病人寻求医学帮助的意识不够,故难以准确统计^[13]。本研究中3例病人均以双下肢疼痛,夜间明显加重,活动后缓解为主要症状,入院后针对以上病人进行诊断标准一一对应,同时排除其他由药物或行为疾病引起的上述症状(如肌痛、静脉淤血、腿部水肿、关节炎、肌肉痉挛、位置性不适、习惯性拍足)。

目前RLS的治疗是以药物治疗为主,根据美国神经病学学会发布的《成人不宁腿综合征实践指南》^[14]建议:对于中重度RLS的治疗,高等级证据支持使用加巴喷丁、普拉克索、罗替伐汀(A级

推荐)。中等级证据支持使用普瑞巴林、罗匹尼罗、铁剂(B级推荐)。除了药物治疗外,指南也对非药物治疗进行了推荐,包括:气动压缩装置(B级推荐)、经颅磁刺激(C级推荐)、近红外光谱照射(C级推荐)。存在症状恶化、头晕、药物耐受等不足,尤其难治性不宁腿综合征严重影响生活及工作。朱谦等^[15]通过临床观察,对比普拉克索(19例)、普瑞巴林(17例)以及联合治疗15例治疗不宁腿综合征的效果,联合治疗为选择性神经根脉冲射频联合普瑞巴林,由于不宁腿综合征疼痛节段定位准确性低,脉冲射频选择L₄、L₅或S₁神经根,治疗后7天三组病人IRLS和疼痛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。联合治疗组的IRLS和NRS评分下降最为明显助眠药物使用率最低($P < 0.01$),头晕和恶心的发生率最低($P < 0.05$)。国外曾有4篇病例报道^[8-11]共8例病人,因神经病理性疼痛合并RLS后接受SCS植入治疗后双下肢疼痛及静止后不安症状基本消失,效果明显,但目前国内尚无针对RLS进行SCS治疗。

本研究中3例病人均不同程度接受过加巴喷丁、普瑞巴林、艾瑞昔布、度洛西汀等药物治疗效果欠佳,黄某还曾行经颅磁刺激、红外照射等治疗,但效果欠佳。因此考虑以上3例病人均属于难治性RLS,考虑病人的疼痛属于慢性顽固性疼痛范畴,而神经调控技术(如SCS)对慢性顽固性疼痛的疗效相对肯定,我科团队经过严格缜密的分析推断,

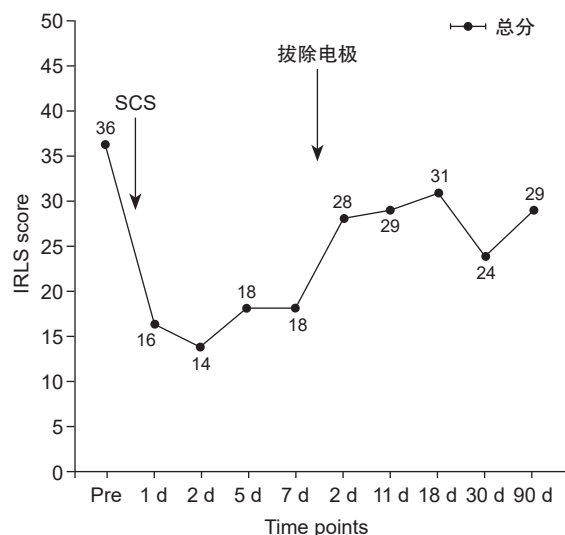


图3 病例2不宁腿综合征的严重程度自量表(IRLS) Pre: 脊髓电刺激术前; SCS后天数记录用1 d、2 d、5 d、7 d表示; 拔除电极后天数记录用2 d、11 d、18 d、30 d、90 d表示

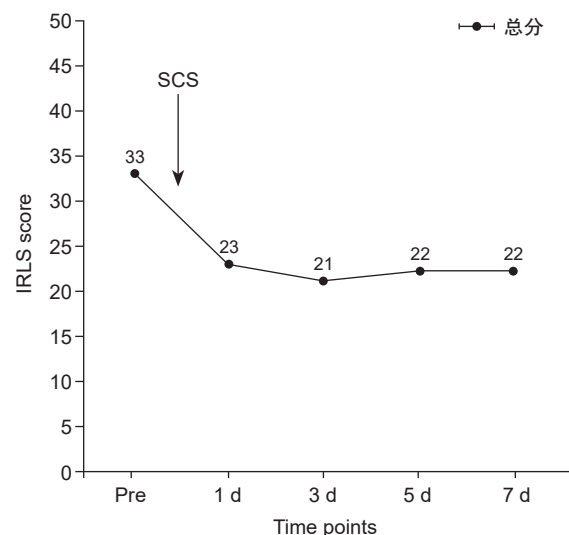


图4 病例3不宁腿综合征的严重程度自量表(IRLS) Pre: 脊髓电刺激术前; SCS后天数记录用1 d、2 d、5 d、7 d表示



并与病人及家属充分沟通并签字同意后,采用SCS治疗RLS。术后随访结果表明,首例病人无论是测试阶段还是永久植入后3个月,疼痛发作次数、VAS评分、焦虑/抑郁评分均有明显的改善,疗效满意。后两例病人虽因个人原因未行永久植入手术,但测试阶段均显示出良好的疗效,IRLS评分明显下降。

在机制方面,原发性RLS的发病机制尚不清楚,可能是由于中枢神经系统的去抑制化导致感觉、运动信息的整合异常。研究表明,这种中枢神经系统的去抑制化与下行间脑脊髓的多巴胺神经元的活动减弱有关^[16],这提示RLS发病机制与交感神经系统紊乱有关,这也可以解释为什么普拉克索(多巴胺受体激动剂)能治疗RLS,但长期应用效果差强人意,可出现症状恶化等药物不良反应。此外,后两例病人均存在血清铁离子减少、贫血等情况,大脑铁离子的减少影响了多巴胺能系统也是RLS的重要发病机制之一^[17]。

应用SCS治疗难治性RLS时还发现当SCS电极位于控制双腿的部分脊髓时,调整合适的参数后,较简单的程控参数,程控过程中无需完美地覆盖疼痛区域,即可显著缓解病人的疼痛,明显改善病人的睡眠。相比部分慢性神经痛病人的疗效更佳,这可能与SCS调节了脊髓背角交感神经递质及多巴胺能神经系统的病理性去抑制化有关^[18,19],这两种机制均与RLS发病机制中交感神经系统紊乱和中枢神经系统去抑制化有关,脊髓去抑制化往往与痛觉过敏有关,难治性RLS可能脊髓去抑制化水平较高,故多巴胺能受体激动剂难以有明显效果,但仍需进一步的机制研究。另外,3例病人均是根据2021年《脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识》^[20]进行围手术期管理,术后采用40~100 Hz的低频电刺激,低频电刺激即传统SCS频率,具有良好的疗效,但本研究中病例缺乏更长期的随访,以证实其确切的疗效。需要注意的是,SCS术前需根据共识^[20]常规进行心理评估,同时,RLS病人往往女性居多,精神心理因素在植入SCS前需谨慎评估及考虑,必要时精神科介入,避免精神心理异常导致不良事件的发生。

根据本研究病人及文献复习,SCS是一种有利于良好改善RLS病人生活质量的潜在治疗手段。SCS是否可作为难治性RLS潜在的微创治疗技术,仍需更多的机制研究、临床病例以及前瞻性研究来确定SCS在RLS中的治疗作用,尤其是药物难治性的RLS。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组,中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会.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] 徐媛,钱进,李良媛,等.老年人不宁腿综合征的流行病学现状[J].中国老年学杂志,2015,(24):7187-7189.
- [3] Li LH, Chen HB, Zhang LP, *et al.* A community-based investigation on restless legs syndrome in a town in China[J]. Sleep Med, 2012, 13(4):342-345.
- [4] 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.
- [5] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, *et al.* Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(11):1286-1292.
- [6] Hening W, Walters AS, Allen RP, *et al.* Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study[J]. Sleep Med, 2004, 5(3):237-246.
- [7] 马建芳,辛晓瑜,梁樑,等.原发性不宁腿综合征的患病率调查——来自上海社区的流行病学研究[J].中华神经科杂志,2012,45(12):873.
- [8] Adil SM, Han JL, Parente BA, *et al.* Spinal cord stimulation for restless legs syndrome: case series and mechanistic hypothesis[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2019, 97(1):31-36.
- [9] De Vloot P, Reddy GD, Rowland NS, *et al.* Successful spinal cord stimulation for severe medication-refractory restless legs syndrome[J]. Mov Disord, 2019, 34(4):585-586.
- [10] Holland MT, Rettenmaier LA, Flouty OE, *et al.* Epidural spinal cord stimulation: a novel therapy in the treatment of restless legs syndrome[J]. World Neurosurg, 2016, 582.e15-582.e18.
- [11] Byrne DA, Sobey CM, Trahan J 3rd, *et al.* Spinal cord stimulation in patients with chronic pain and restless legs syndrome: a case report[J]. A A Pract, 2019, 13(3):110-113.
- [12] Earley CJ. Clinical practice. Restless legs syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 348(21):2103-2109.
- [13] 陈健华,黄蓉,罗金梅,等.北京协和医院成年人不安腿综合征调查[J].中国医学科学院学报,2016,38(5):548-553.
- [14] 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.
- [15] 朱谦, 赵晶, 苗羽, 等. 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 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(11):829-834.
- [16] Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(6):337-346.
- [17] 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.
- [18] Foreman RD, Linderth B. Neural mechanisms of spinal cord stimulation[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2012, 107:87-119.
- [19] 李慧莉, 王云. 脊髓和背根神经节电刺激治疗慢性疼痛机制研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(1):3-7.
- [20] 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识编写组. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(6):406-409.

• 消 息 •

中华医学会疼痛学分会第十八届学术年会举办

2022 年 12 月 24 日, 由中华医学会、中华医学会疼痛学分会主办, 福建省医学会承办, 福建医科大学附属第一医院、福建省立医院协办的“中华医学会疼痛学分会第十八届学术年会”以线上会议形式成功举办。

会议在中华医学会疼痛学分会秘书长、北医三院李水清主任和福建医科大学附属第一医院江昊主任的主持下正式开幕。出席本次会议开幕式的有: 中华医学会王大方副秘书长, 中国疼痛医学奠基人、北京大学博雅讲席教授、中国科学院院士韩济生教授, 中华医学会疼痛学分会主任委员、南昌大学第一附属医院张达颖教授, 中国医师协会疼痛科医师分会会长、中华医学会疼痛学分会候任主任委员、中日友好医院樊碧发教授, 中华医学会疼痛学分会前任主任委员、中国老年保健协会疼痛病学会主任委员刘延青教授, 中华医学会疼痛学分会副主任委员、中国科学院张旭院士, 山东省立医院傅志俭教授, 北京大学人民医院冯艺教授, 上海交通大学医学院附属新华医院马柯教授。北京大学医学部副主任刘晓光教授, 福建医科大学附属第一医院党委书记林章雅教授, 福建省立医院刘荣国教授等。

中华医学会疼痛学分会主任委员、南昌大学第一附属医院张达颖教授向线上参会的专家、同道表示了诚挚的问候和热烈的欢迎, 本次会议尽管因疫情形势严峻, 为配合防疫政策而一再延期, 但在全国疼痛学界同仁的积极参与和共同努力下圆满召开, 大会将继续秉承增强学科与学术自信、倡导原始创新、增进同道友谊的初心。希望全体同道共同为推动中国疼痛医学的进步建言献策促发展、凝心聚力谋新篇!

开幕式和主会场主题报告后, 分别有 10 个分会场继续进行精彩的学术活动。国内外众多知名专家以主题报告、热点讨论、病例比赛、卫星会等多种形式对疼痛医学领域的研究热点和学术成果进行分享和交流。涵盖脊柱源性疼痛、神经病理性疼痛、癌痛、颌面痛、麻醉与疼痛、头面痛、微创介入技术、软组织与肌骨疼痛、疼痛心理、胶原酶化学溶解术、神经调控技术、疼痛诊疗可视化技术、学科管理与疾病综合诊治、基础医学与转化、基层疼痛学科建设与发展、疼痛护理、骨质疏松等多层次多方面的内容。会议全方位展现了疼痛医学领域的最新进展和未来发展趋势, 成功搭建起疼痛医学领域专家同道进行思想交流与学术协作的平台, 为全国广大疼痛医学领域的专家同道提供了一场精彩纷呈的学术盛宴。