

· 论著 ·

# 罗匹尼罗在原发性不宁腿综合征中治疗的临床应用研究

郑祥理\* 陈洪

福建省平潭综合实验区医院神经内科(福建 平潭 350400)

**【摘要】目的** 分析不宁腿综合征(RLS)应用罗匹尼罗口服治疗后的疗效情况。**方法** 筛选2019年9月至2020年06月在我院就诊的45例原发性不宁腿综合征患者。病情给予分析,同时给予口服罗匹尼罗治疗,分别于术前、治疗一周、术后一月内应用国际不宁腿综合征研究小组RLS严重程度测定量表(IRLS)评分。比较治疗前、治疗后一周、治疗后一月的效果差异。**结果** 45例确诊患者中其中男16例,女29例;患者年龄分别为43~83岁。平均年龄 $71.77 \pm 8.89$ 岁,高血压和心脏病史的老年患者11例,占24%;糖尿病史的老年患者9例,占20%;吸烟史患者3例,占6.67%;饮酒史患者0例,占0%;治疗前IRLS评分为 $22.11 \pm 3.51$ 分,治疗后一周IRLS评分为 $11.97 \pm 4.74$ ,治疗后一月IRLS评分为 $4.02 \pm 2.38$ 。治疗后一周和治疗前、治愈后一个月的评分之间差异有统计学意义。**结论** 在我院门诊就诊的45位不宁腿综合征患者的研究,予以罗匹尼罗口服治疗,所有患者都得到不同程度的好转,而且总体安全性高。

【关键词】不宁腿综合征;多巴胺受体激动剂;罗匹尼罗

【中图分类号】R442.8

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.035

## Clinical Application of Ropinirole in the Treatment of Primary Restless Leg Syndrome

ZHENG Xiang-li\*, CHEN Hong.

Fujian Pingtan Comprehensive Experimental Zone Hospital Neurology Pingtan 350400, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of oral treatment with ropinirole with RLS. **Methods** A total of 45 patients with primary restless leg syndrome who were visited in our hospital from September 2019 to June 2020 were screened. The patient's condition was analyzed, and oral treatment with ropinirole was administered. The International Restless Leg Syndrome Research Group RLS IRLS was used for scoring before surgery, one week of treatment, and one month after surgery. The effect differences before treatment, one week after treatment, and one month after treatment were compared. **Results** Among the 45 confirmed patients, there were 16 males and 29 females. The patient's age ranged from 43 to 83 years old. There were 11 elderly patients with a history of hypertension and heart disease, accounting for 24%, with an average age of  $71.77 \pm 8.89$  years. 9 elderly patients with diabetes history, accounting for 20%. 3 patients with a history of smoking, accounting for 6.67%. There was 0 patients with a history of drinking alcohol, accounting for 0%. The IRLS score before treatment was  $22.11 \pm 3.51$  points, one week after treatment was  $11.97 \pm 4.74$  points, and one month after treatment was  $4.02 \pm 2.38$  points. There was a statistically significant difference between the scores one week after treatment, before treatment, and one month after cure. **Conclusion** A study of 45 patients with restless leg syndrome who were treated with ropinirole orally in our outpatient department showed varying degrees of improvement in all patients, and overall safety was high.

**Keywords:** Restless Leg Syndrome; Dopamine Receptor Agonist; Ropinirole

不宁腿综合征(RLS)通常被描述为一种感觉和运动障碍。患者往往主观上感到腿部不适,特别是在安静的情况下,迫使他们进行活动以缓解症状。此外,这些症状通常是昼夜节律,主要在傍晚或晚上。使患者感到下肢无处安放,辗转反侧,难以入睡<sup>[1]</sup>。它严重影响了患者的睡眠质量,使得患者白天可能会困倦,做事时注意力不能够充分集中,自觉的记忆力减退,甚至导致生活缺乏动力、抑郁焦虑。目前,治疗不宁腿综合征的治疗方法有很多,包括药物治疗和非药物治疗。通过对门诊不宁腿综合征患者的评价,本科采用罗匹尼罗口服治疗,观察其疗效。

### 1 对象与方法

**1.1 对象实验筛选** 2019年9月至2020年06月在我院就诊的45例原发性不宁腿综合征患者。男16例,女29例;年龄43~83岁。具体见表1患者的基线资料。

从以上的基线数据中,我们可以清楚地看出,所纳入随访的患者平均年龄 $71.77 \pm 8.89$ 岁,其中男性16例,占35%;具有高血压疾病病史的患者11例,占24%;具有糖尿病疾病史的患者9例,占20%;吸烟史的患者3例,占6.67%;饮酒史患者0例,占0%;治疗前IRLS评分为 $22.11 \pm 3.51$ 分,治疗后一周IRLS评分为 $11.98 \pm 4.142$ ,治疗后一月IRLS评分为 $4.02 \pm 2.388$ 。

入选治疗标准:所有的病人都需要满足NIH 2003年修订的临床诊断标准;年龄在18岁以上;同时国际不宁腿综合征研究组的

RLS严重程度评分量表(IRLS)的评分要求需大于15分;近3个月内出现原发性不宁腿综合征的症状最近3个月至少2~3d。排除标准:排除继发性的不宁腿综合征。排除的方法应该是结合针对患者的病史进行询问,体格检查和相关的实验室检查。实验室检查主要包括血常规、尿常规、肝肾功能、生化离子、血糖、血清中的铁蛋白、甲状腺功能等。在服药前14天内应用任何一种可能明显影响RLS症状的药物或其他食品添加剂,如多巴胺功能药物或其他抗多巴胺功能药物、非选择性单胺氧化酶抑制剂、其他多巴胺受体激动剂、拟交感神经药、抗焦虑和耐受性抗抑郁药、镇静催眠药、抗癫痫药等。具有罗匹尼罗服用的禁忌证。合并其他可能影响不宁腿综合征的疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗罗匹尼罗** 0.25mg-0.50mg,于每日睡前0.5小时口服,持续治疗4周。初始剂量一般为0.25mg,后根据病人症状的改善情况和对药物的耐受程度,逐步递加剂量至0.5mg。

**1.2.2 疗效评定** 治疗第1周、1月均可进行门诊随访,记录病人用药情况、睡眠状态以及不良事件等。患者在服药之前、服药后第一周、服药后第一个月均通过应用国际下肢不宁腿综合征等级评估量表(IRLS)予以严重程度评估。国际下肢不宁腿综合征严重程度评估量表(IRLS)严重程度:十分严重=31-40分,严重=21-30分,中等=11-20分,轻微=1-10分。药品的安全性可以根据病人的不良反应报告和体格检验以及实验室的检查结果来进行综合评

【第一作者】郑祥理,男,副主任医师,主要研究方向:脑血管病。E-mail: o1265278218@126.com

【通讯作者】郑祥理

估。

1.2.3 统计学的分析方法 所采集到的数据均使用 IBM spss statistics 22统计软件进行数据分析。数据以平均值±标准差来表示,采用 t 检验作统计学分析。

## 2 结果

最终维持剂量: 0.25mg, 21名患者; 0.5mg, 14名患者; 35名患者全部完成实验。

### 2.1 疗效评定

2.1.1 IRLS评分 患者在治疗前IRLS评分为 $22.11 \pm 3.518$ 分, 治疗后一周IRLS评分为 $11.98 \pm 4.142$ , 治疗后一月IRLS评分为 $4.02 \pm 2.388$ (见表2、图1)。另外我们也对于年龄 $<60$ 岁的和年龄 $>60$ 岁的予以对照分析, 发现无论年龄 $<60$ 岁的和年龄 $>60$ 岁, 药物治疗均有获益, 但两年龄组间无显著性差异(见图2)。男女组在治疗前无明显差异, 治疗一周后差异有显著意义, 女性效果更好, 但治疗后一月无明显差异。总之, 从评分结果分析, 患者经过该罗匹尼罗治疗后病情严重程度明显减轻。

2.2.2 不良反应1例 病人在实验末期加剂量至0.5mg 时出现轻度

的头晕不适; 1例患者在1月后复诊时发现左下肢浮肿。2例患者服药均未受到影响。1月后部分患者未再随诊。

表1 患者基线资料情况

基线资料	分类	例数(总例数)	百分比(%)	统计描述
性别	男	16(45)	35	
高血压病史	有	11(45)	24	
糖尿病史	有	9(45)	20	
吸烟史	有	3(45)	6.67	
饮酒史	有	0(45)	0	
年龄				$71.77 \pm 8.89$
治疗前评分				$22.11 \pm 3.518$
治疗后一周评分				$11.98 \pm 4.142$
治疗后一月评分				$4.02 \pm 2.388$

表2 个样本间的比较数值

年龄	指标(mean±SD)			P值		
	治疗前	治疗后1周	治疗后1月	治疗前/治疗后1周	治疗前/治疗后1月	治疗后1周/治疗后1月
<60	$21.2 \pm 4.147$	$12.2 \pm 4.087$	$3.4 \pm 1.817$	0.008	0.005	0.006
≥60	$22.23 \pm 3.475$	$11.95 \pm 4.200$	$4.1 \pm 2.458$	<0.001	<0.001	<0.001
总	$22.11 \pm 3.518$	$11.98 \pm 4.142$	$4.02 \pm 2.388$	<0.001	<0.001	<0.001
P(<60/≥60)	0.620	0.903	0.466			
男	23.13	14.44	4.81			
女	21.55	10.62	3.59			
P(男/女)	0.132	0.0026	0.120			

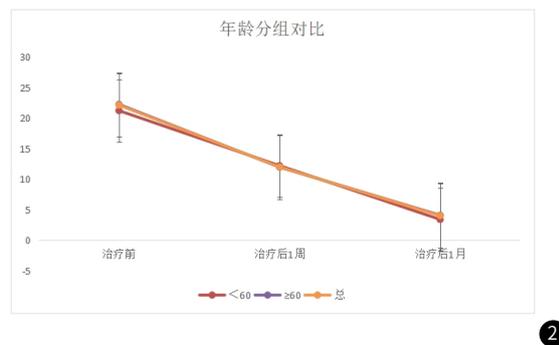
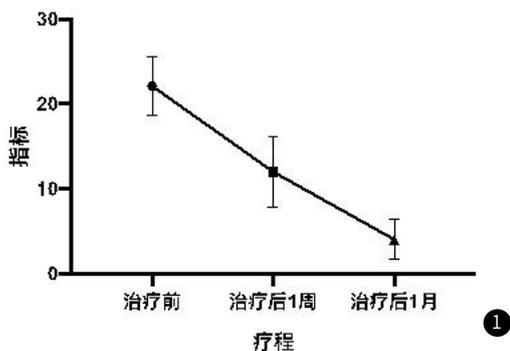


图1 治疗前后评分趋势图。图2 不同年龄组治疗情况。

## 3 讨论

不宁腿综合征(RLS)是一种临床上常见但又很容易被忽视的疾病, 其主要特征是在休息时的腿部不适感和专注于腿部的运动冲动。由于人们对该疾病认识普遍不足, 很多患者到门诊就诊, 需要详细询问病史, 才能得出诊断的。早在1672年, 一位英国名叫托马斯威利斯的医生就首次描述了不宁腿综合征, 也被称为ekbom综合征。该病的临床表现通常是夜间睡眠时双下肢极度不适, 患者必须不断地移动自己的下肢或在夜间地面上行走, 导致严重的睡眠障碍<sup>[2-3]</sup>。不宁腿综合征可作为原发性疾病、家族性或散发性疾病或继发于其他疾病, 包括缺铁、尿毒症、甲状腺疾病或妊娠。

Siraj O Wali等<sup>[4]</sup>研究沙特阿拉伯血液透析末期肾病(ESRD)患者无腿综合征(RLS)的患病率。在沙特阿拉伯吉达的三个血液透析中心进行了一项横断面研究。结果发现, 终末期肾病患者RLS的

患病率为19.4%, 大多数患者患有中重度疾病。

MarciaPradella-Hallinan等<sup>[5]</sup>研究还发现, Graves病可能引起RLS样症状, 甲状腺机能亢进也可能伴有明显的RLS。与不宁腿综合征疾病有关的神经系统慢性疾病也可能包括慢性帕金森病、脊髓骨质损伤、多发性动脉硬化症和其他多发性神经病。不宁腿综合征之所以被认为是一种常见的疾病, 因为其在人群中的平均发病率大约为5%~10%<sup>[6]</sup>。并且随着年龄的增长有明显的上升趋势, 大约有2-3%的人口会随着年龄的增长而增加, 女性比男性更常见<sup>[7]</sup>。根据分析, 约60%的不宁腿综合征患者有阳性家族史。此外, 有阳性家族史的患者常提示他们属于常染色体显性遗传模式, 尤其是年轻时的不宁腿综合征。

Maytinee Srifuenfung等<sup>[8]</sup>探讨注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童和青少年不宁腿综合征(RLS)的患病率及其相关性。研究发现, RLS在多动症儿童和青少年中很常见。RLS症状的一级亲属与RLS

有关, RLS与生活技能和学习(行为)功能障碍有关。然而, 不宁腿综合征的遗传学也很复杂。不宁腿综合征通常会导致一系列其他不适。除了影响患者的睡眠质量外, 它还使患者在白天工作时昏昏欲睡、意识不集中和记忆力下降。这也会使他的生活缺乏动力、抑郁和焦虑。也可能有其他身体疾病。有研究表明, 与非不宁腿综合征患者相比, 不宁腿综合征患者的心血管疾病风险有所增加<sup>[9]</sup>。

对于不宁腿综合征的诊断, NIH 2003年修订的临床诊断标准<sup>[10]</sup>主要包括4条基本特征和4条支持性诊断的临床特征。在我们的研究团队中, 对于门诊就诊的患者, 按照这个诊断标准, 纳入研究对象, 同时予以排除继发性的不宁腿综合征。然后予以治疗, 同时应用国际下肢不宁腿综合征等级评估量表(IRLS)予以严重程度评估及疗效评估。

目前对不宁腿综合征的研究表明, 其病理生理变化与三个相关因素有关: 多巴胺能系统功能障碍、铁稳态失衡和遗传机制。多巴胺功能障碍在不宁腿综合征的病理生理学中起着核心作用。

不宁腿综合征的治疗首先需要通过临床评估排除继发性不宁腿综合征(最常见的原因是缺铁)。目前, 还没有一种能够改变原发性不宁腿综合征疾病程的药物和治疗办法。各种治疗的目的是控制患者的症状。继发性不宁腿综合征的诊断治疗时应首先判定其可能的发病原因, 尽快控制其他原发性疾病的发生, 消除其诱发因素, 以减轻不宁腿综合征的表现。不幸的是, 以前的一些研究表明, 在一些患者中, 不宁腿综合征治疗的临床指南指导下的临床效果很差<sup>[11]</sup>。轻度不宁腿综合征患者可能不需要特殊治疗, 但所有患者都应进行缺铁筛查。对于睡眠或日间功能受损的较严重患者, 治疗也需要根据患者的具体情况进行调整。换句话说, 不宁腿综合征的治疗必须针对每位患者进行个体化。1980年以前, 对不宁腿综合征患者的认识不足, 治疗方法也是非常有限。在1982年, Akpinar<sup>[12]</sup>发表了他对5名从左旋多巴/苄丝肼获益患者的观察。他还报告说溴隐亭对于不宁腿综合征的有益作用。这个打开了不宁腿综合征治疗方法的新时代之门。

在多巴胺受体激动剂的临床治疗中, 使用麦角林化合物, 由于会出现心脏瓣膜、腹膜后、心包和胸膜肺纤维化等不利因素。因此, 不建议使用这些药物治疗不宁腿综合征。然而, 美国食品和药物管理局(FDA)也已经批准了三种非麦角林化合物多巴胺激动剂, 以用来治疗不宁腿综合征, 包括罗匹尼罗、普拉克斯和经皮罗替戈汀。1997年, 盐酸罗匹尼罗首次获得国家审批, 该药物被广泛应用于预防和治疗慢性帕金森氏疾病; 2005年, 美国食品和药物管理局正式批准其主要应用于预防和治疗中度和重度不宁腿综合征。罗匹尼罗的作用机制是对D3受体的特异性刺激, 但其对D2和D1受体的亲和力很低。

罗匹尼罗治疗不宁腿综合征已经进行了几项随机、安慰剂对照试验。这些研究一直证明罗匹尼罗是不宁腿综合征的有效治疗方法, 可改善不宁腿综合征的症状、睡眠和睡眠质量。罗匹尼罗的改善发生在治疗开始后约1周。在Richard A等<sup>[13]</sup>的一项与安慰剂对照实验中, 通过多导睡眠图研究, 发现对睡眠影响方面, 不宁腿综合征实验组的睡眠周期肢体运动(PLMS)明显降低。正因为如此, 结合我院门诊不宁腿综合征患者较多, 治疗方法较杂, 而且患者的疗效不一, 为了更好地治疗该类患者, 我们对于门诊就诊的不宁腿综合征患者予以相应的罗匹尼罗治疗, 观察它的有效性, 从而为今后更为有效的治疗提供一种方法。

体外代谢学的研究表明, CYP1A2 是罗匹尼罗代谢的主要酶。酶的诱导剂或抑制物有可能会改变罗匹尼罗清除率。同时, 人们已经认识到吸烟可以诱导CYP1A2, 因此它将增加吸烟

期间罗匹尼罗的清除率。应仔细考虑尼古丁对药物代谢的影响。Juergens T M<sup>[14]</sup>发现如果一个人吸烟, 他或她可能需要更高剂量的罗匹尼罗达到临床反应。相反, 如果一个人服用了稳定剂量的罗匹尼罗并停止吸烟, 可能需要减少罗匹尼罗的剂量。

罗匹尼罗最常见的副作用主要包括恶心、疲劳、肢体水肿、头晕和头痛等等。本研究对于45例的不宁腿综合征患者予以罗匹尼罗口服治疗, 均发现有不同程度的缓解, 也发现1例头晕, 一例出现左下肢水肿, 但均不影响之后的治疗。本研究对不宁腿综合征患者进行罗匹尼罗的疗效试验。患者单用0.25mg-0.5mg剂量/天。通过门诊跟踪调查, 验证了该药的有效性, 同时该药也具有不错的安全性。

总之, 根据我们的研究结果, 罗匹尼罗单药使用上, 对于治疗不宁腿综合征是有效的。我们实验的缺陷在于, 纳入的病例数不够, 同时随访的时间不够, 对于罗匹尼罗单药治疗不宁腿综合征的远期效果及远期的副作用有待于今后继续研究。

## 参考文献

- [1] 姚艺豪. 益气舒筋汤联合循经推拿对颈肩腰腿痛患者中医证候及功能恢复的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(12): 92-93, 109.
- [2] 梁煜坤. 腰腿痛的CT及MRI诊断分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(5): 122-125.
- [3] 姜幸福, 董良杰. 益肾痛痹汤对颈肩腰腿痛患者症状改善和ADL评分的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(8): 92-93.
- [4] Siraj OW, Abeer FA. Restless legs syndrome among Saudi end-stage renal disease patients on hemodialysis[J]. Saudi Med J, 2015, 36(2): 204-210.
- [5] Marcia PH, Jos é CP, João RM. Restless Legs Syndrome, and symptoms of Restless Syndrome in patients with Graves' disease: a cross-sectional survey[J]. Clinics, 2020, 75: e2140-e2140.
- [6] 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.
- [7] Allen RP, Bharmal M, Calloway M. Prevalence and Disease Burden of Primary Restless Legs Syndrome: Results of a General Population Survey in the United States[J]. Movement Disorders, 2011, 26(1): 114-120.
- [8] Srifuenfung M, Bussaratid S, Ratta-Apha W, et al. Restless legs syndrome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence, mimic conditions, risk factors, and association with functional impairment[J]. Sleep Med, 2020, 73: 117-124.
- [9] Winkelman J W, Shahar E, Sharief I, et al. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study[J]. Neurology, 2008, 70(1): 35-42.
- [10] Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. [J]. Sleep Med, 2003, 4(2): 101-119.
- [11] Godau J. Poor effect of guideline based treatment of restless legs syndrome in clinical practice[J]. J Neurol Neurosurg, 2010, 81(12): 1298.
- [12] Akpinar S. Treatment of Restless Legs Syndrome With Levodopa Plus Benserazide[J]. JAMA Neurol, 1982, 39(11): 739.
- [13] Richard A, Becker P M, Richard B, et al. Ropinirole Decreases Periodic Leg Movements and Improves Sleep Parameters in Patients with Restless Legs Syndrome[J]. Sleep, 2004, 27(5): 907-914.
- [14] Juergens T M. Adverse Effects of Ropinirole-Treated Restless Leg Syndrome (RLS) During Smoking Cessation[J]. J Clin Sleep Med, 2008, 4(4): 371-372.

(收稿日期: 2022-11-25)

(校对编辑: 谢诗婷)