

分类号：  
学 号：2015210959

密 级： 非密  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 门诊慢性失眠合并不宁腿综合症的临床研究

学 位 申 请 人	黄宇靖
指 导 教 师	徐江涛
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床 医 学
研 究 领 域	神经病学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018 年 05 月

**Clinical Study of chronic insomnia with restless legs syndrome  
in outpatients**

A Dissertation Submitted to

**Shi he zi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

**By**

**Huang Yu-Jing**

**(Neurology)**

Supervisor: Xu Jiang-tao

May, 2018

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：黄宇婧

时间：2018年5月29日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：黄宇婧

时间：2018年5月29日

导师签名：

黄宇婧

时间：2018年5月29日

## 摘要

**目的：**通过探讨门诊慢性失眠障碍(CID)合并不宁腿综合征(RLS)患者的失眠病因构成和症状学特点，以此了解门诊慢性失眠合并不宁腿综合征(CID+RLS)患者的临床特点。

**方法：**收集神经内科睡眠门诊就诊的CID连续病例，记录病人的一般资料、失眠症状问卷、CID病因构成(失眠亚型)、日间瞌睡量表(the Epworth Sleeping Scale)、失眠严重程度指数(ESI)、国际不宁腿综合征研究小组评分量表(IRLSSG)及IRLSSG严重程度自评量表，比较CID伴RLS(CID+RLS)组和CID不伴RLS(CID-RLS)组失眠病因构成(失眠亚型)、失眠症状、ESS和ESI的差异。

**结果：**1、神经内科门诊CID病例连续入组122例，5例因不能配合问卷调查而剔除，实际纳入117例，其中CID+RLS 30例(25.6%)，轻度3例，中度13例，重度13例，极重度1例，CID-RLS 87例；2、CID+RLS组和CID-RLS组在性别、年龄、民族、BMI、文化程度、婚姻状况、生活史、用药史、既往史方面比较均无统计学差异( $P>0.05$ )；3、门诊CID病例中50例(42.7%)合并2种或以上病因。精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠和心理生理性失眠分别为50例(42.7%)、41例(35.0%)和32例(27.4%)。33例(28.2%)合并其他睡眠障碍，其中RLS 30例(25.6%)。与CID-RLS组相比，CID+RLS组其他躯体问题所致失眠的比例较高，合并其他睡眠障碍的比例较高，器质性病因待失眠的比例较少，分别为40.0% VS 12.6% ( $P=0.001$ )、23.3% VS 3.4% ( $P=0.003$ )和0.0% VS 16.1% ( $P=0.044$ )；4、CID+RLS组入睡困难者27例(90.0%)，与CID-RLS组62例(71.3%)相比有显著差异( $P=0.038$ )，CID+RLS组早醒者20例(66.7%)，与CID-RLS组38例(43.7%)相比有显著差异( $P=0.030$ )。CID+RLS组无明显日间瞌睡症状( $P=0.28$ )，CID+RLS组有较高的ESI评分( $P=0.025$ )，表现为入睡困难( $P=0.002$ )、对睡眠不满意( $P=0.003$ )、对睡眠担心及痛苦情况( $P=0.028$ )。

**结论：**1、本研究发现门诊就诊的CID患者25.6%合并有RLS；2、本研究神经内科门诊近半数CID病人合并2种或2种以上病因，CID常见病因是精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠和心理生理性失眠。CID伴RLS和不伴RLS的病因构成(失眠亚型)有明显差异；3、本研究门诊CID患者常合并RLS，与CID-RLS相比，合并RLS的CID患者易出现入睡困难和早醒，其睡眠质量较差，表现为入睡困难、对睡眠不满意、对睡眠担心及痛苦情况。

**关键词：**慢性失眠障碍；不宁腿综合征；病因构成(失眠亚型)；睡眠障碍；症状学特点

## Abstract

**Objective:** To analyze etiological composition and Symptomatic characteristics of chronic insomnia disorder with restless legs syndrome (CID+RLS), and further understand clinical characteristics of RLS.

**Methods:** A consecutive case series CID were enrolled into the study. The patient's general information, etiological composition (insomnia subtype), insomnia symptom, the Epworth Sleeping Scale, Insomnia Severity Index, restless legs syndrome (RLS) symptoms investigation and IRLSS symptom severity scale were recorded. All patients were divided into two groups: CID with RLS group (CID+RLS) and CID without RLS group (CID-RLS), and the distribution of etiological composition (insomnia subtype), insomnia symptom, the Epworth Sleeping Scale and Insomnia Severity Index was compared between two groups.

**Results:** 1. 117 cases of CID were enrolled from 122 consecutive cases, 5 cases were eliminated because of unable cooperation. 30 cases (25.6%) for restless leg syndrome, 3 cases were mild, 13 cases were moderate, 13 cases were severe, 1 case was extremely severe, and 87 cases were CID-RLS. 2. There was no significant difference in gender, age, nationality, BMI, education level, marital status, life history, past medical history, medication history between CID+RLS group and CID-RLS group ( $P > 0.05$ ). 3. 50 cases (42.7%) comorbid 2 or more etiological subtypes. The incidences of insomnia due to mental disorders, insomnia due to medical disorders, psychological physiology insomnia were 50 (42.7%), 41 (35.0%) and 32 (27.4%). Insomnia due to other sleep disorder were 33 (28.2%), 30 cases (25.6%) for restless leg syndrome. Compared with the CID-RLS group, CID + RLS group have insomnia more due to medical disorders (40.0% VS 12.6%,  $P = 0.001$ ), the ratio of CID+RLS comorbid other sleep disorder is higher (23.3% VS 3.4%,  $P = 0.003$ ). CID + RLS group have insomnia less due to physiologic insomnia, unspecified (0.0% VS 16.1%,  $P = 0.044$ ). 4. 27 cases (90%) in CID+RLS group had significant difficulty falling asleep, compared with 62 cases (71.3%) in CID-RLS group ( $P = 0.038$ ). There was a significant difference in waking up early 20 cases (66.7%) in CID+RLS group compared with 38 cases (43.7%) in CID-RLS group ( $P = 0.030$ ). Compared with CID-RLS group, CID+RLS group had no significant daytime sleepiness ( $P = 0.28$ ), CID+RLS group had higher ISI score ( $P = 0.025$ ), which manifests difficulty falling asleep ( $P = 0.002$ ), not satisfied with sleep ( $P = 0.003$ ), the fear and pain about sleep condition ( $P = 0.028$ ).

**Conclusion:** 1. There is a prevalence of 25.6% comorbid RLS in outpatient CID patients in our study. 2. In the Neurological outpatients, nearly half of the patients comorbid two or more than two kinds of subtypes. It is more common to have insomnia due to mental disorders, medical disorders and psychological physiology insomnia among CID outpatients. The etiological composition (insomnia subtype) of two groups are significantly different. 3. CID often comorbid RLS in Outpatients. Compared with CID-RLS, CID+RLS are prone to fall asleep and wake up early. Their sleep quality is poor, which manifests difficulty in sleeping, not satisfied with sleep, the fear and pain about sleep condition.

**Key words:** Restless legs syndrome; chronic insomnia disorder; etiological composition (insomnia subtype); sleep disorder; Symptomatic characteristics

# 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
英文缩略表.....	IIV
前言.....	1
对象与方法.....	4
1 研究对象.....	4
2 研究方法.....	5
3. 数据处理.....	6
结果.....	7
1. CID+RLS 组和 CID-RLS 组患者一般情况比较.....	7
2 CID 病例合并 RLS 的比率.....	8
3 CID 病因构成.....	8
4 CID+RLS 组和 CID-RLS 组病因构成的比较.....	10
5 CID+RLS 组和 CID-RLS 组失眠症状的比较.....	10
6 CID+RLS 组和 CID-RLS 组 ESS 评分和 ISI 各项评分比较.....	11
讨论.....	12
结论.....	16
参考文献.....	17
文献综述.....	24
致    谢.....	35
附录.....	36
作者简介.....	40
石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表.....	41

## 英文缩略表

英文缩写	英文全名	中文译名
CID	Chronic Insomnia Disorder	慢性失眠障碍
RLS	Restless legs syndrome	不宁腿综合征
ICSD	International Classification of Sleep Disorder	国际睡眠障碍分类
ESS	the Epworth Sleepiness Scale	日间瞌睡量表
ISI	Insomnia Severity Index	失眠严重程度指数
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group	国际不宁腿综合征研究组
IRLSSGRS	International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for severity	RLS 严重程度量表
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
RBD	REM Behavior Disorder	快速眼动眼睡眠行为障碍
PLMS	Periodic Limb Movement in Sleep	睡眠周期性肢体运动

## 前言

### (Introduction)

失眠障碍是以入睡和（或）睡眠维持困难所致的睡眠质量或数量达不到正常生理需求而影响白天社会功能的一种主观体验<sup>[1]</sup>。失眠障碍是神经科常见疾病，但往往是未被确诊和重视的。老年人、生活在疗养院的病人、有着潜在慢性躯体疾病和神经精神疾病人群均是高危人群。这些患者经常表现为入睡困难和睡眠维持困难，以及日间社会功能损害，比如疲乏、记忆力差和情绪障碍等问题<sup>[2]</sup>。长期失眠会导致焦虑症、抑郁症、糖尿病、高血压等疾病的发生，增加患者出现交通事故、自杀的风险，给患者的生活、工作带来严重的危害。

关于失眠障碍的流行病学调查资料表明：全世界患有不同程度失眠障碍的患者有6%-50%<sup>[3]</sup>。据2002年全球失眠调查显示，我国有43.4%的人曾经受过或正在经受着不同程度的失眠<sup>[4]</sup>。失眠障碍常常是慢性病程的，研究表明50%-85%的失眠障碍患者有着至少1年的病程<sup>[5]</sup>。国外多项研究表明，失眠障碍可出现于不同年龄、种族、文化、国家<sup>[6,7]</sup>。根据失眠障碍严格定义，失眠障碍的患病率也随着变化。失眠障碍的患病率接近于总人口的30%-50%。失眠障碍中伴有焦虑抑郁或者社会功能损害占5%-10%<sup>[8]</sup>。失眠障碍的常见危险因素包括：年龄的增加、女性、合并其他疾病（躯体疾病、精神心理障碍、睡眠、药物使用）、轮班工作、失业和社会经济地位低下。尤其那些合并有躯体疾病与精神心理障碍的患者有着较大患有失眠的风险，精神心理障碍和慢性疼痛疾病患有失眠的比率为50%-75%<sup>[9-11]</sup>。失眠障碍在倒班职业者中比固定工作时间的职业者中更常见，(20.1% VS 12.0%)<sup>[12]</sup>，失眠障碍的患病率随着倒班工作者比例的增加而增多。失业、社会经济地位低下，婚姻地位（离婚，丧偶，或者单身），较差的身心健康，嘈杂的环境<sup>[13-17]</sup>，躯体疾病（例如先天性心脏病，阻塞性肺部疾病，其他呼吸系统疾病，背部和臀部疾病，前列腺疾病），精神疾病（例如抑郁症，焦虑症，药物过度滥用，精神分裂症）与失眠障碍的患病率增加有着密切的联系<sup>[18-19]</sup>。

CID是临床上广泛报道其治疗效果对患者影响较大的神经科疾病<sup>[20,21]</sup>，失眠障碍常由多种原因引起，可根据诊断及治疗指南评估制定多学科治疗方法<sup>[22]</sup>。对于许多神经科病人来说，失眠很可能成为慢性病，每晚失眠情况可能持续数周或数月，甚至几年，可能出现间歇性发作的失眠持续数周至数月，或者可能有复发性。故研究CID的病因尤为重要，ICSD-3制定工作组提出，将所有原发性和继发性失眠合并诊断为CID，并不是不重视各种慢性失眠亚型之间病理生理基础的差别，而是因为目前尚不能对不同亚型进行可靠区分，而且也不能进行有针对性的治疗<sup>[9]</sup>。但临床上还是需要重视病因分析，以指导CID患者的多学科综合治疗<sup>[22]</sup>。

不宁腿综合征（RLS），是一种常见的神经系统疾病。RLS主要临床表现为休息时

(尤其夜间)患者感觉肢体有强烈的不适感,因此迫切想要活动肢体来缓解这种不适感,仅通过活动即可减轻,可能会干扰睡眠导致入睡困难或维持睡眠困难<sup>[23]</sup>。大多数 RLS 为原发性,50%—92%有阳性家族史,呈常染色体显性遗传,主要可疑基因座位于染色体 12q、14q 和 9q<sup>[24]</sup>,遗传因素可致机体对 RLS 产生较强易患性,发病年龄较小的 RLS 多有家族史。继发性 RLS 发病年龄较晚,与铁缺乏有关<sup>[25]</sup>,如妊娠、终末期肾病。虽然原发性睡眠障碍、帕金森病、周围神经病、类风湿性关节炎、代谢紊乱等可能与 RLS 有关,但它们之间是否存在病理生理关系目前仍未确定。此外,多种药物如抗抑郁药、抗组胺药、多巴胺受体阻滞剂,也可诱发或使 RLS 的症状加重。

RLS 很少被诊断和治疗<sup>[26]</sup>。早在 1945 年,Ekbohm 研究发现 RLS 发生率为 5.2%,女性占优势。高加索、北欧及美国发生率较高,高加索地区发生率 5%~15%,女性较为多见,40~50 岁之间更易发生<sup>[27]</sup>。全球 RLS 患病率大约 3.9%—15%<sup>[28]</sup>,RLS 在亚洲患病率为 0.8%~2.2%,在国内患病率约 0.89%—1.4%<sup>[29]</sup>。RLS 患者比一般人群高达 2—3 倍的入睡困难,其中有 28%—69%存在入睡困难,24%—51%有着睡眠维持困难<sup>[30-32]</sup>。

RLS 常与抑郁状态相关<sup>[33]</sup>。在一项研究用 SF-36 评估结果提示 RLS 对健康相关生活质量有着显著的影响,涉及 85 例 RLS 与 2474 例对照组进行对比,RLS 患者的生活质量比患有高血压病、心血管疾病、糖尿病、类风湿性关节炎更差<sup>[34]</sup>。同样的研究也出现在 3433 例老人中进行调查问卷,结果提示 RLS 患者比非 RLS 人群有着较低的 SF-36 评分<sup>[35]</sup>。在 214 例青少年和年轻成年人的队列研究中 RLS 患病率为 8.4% (18 例),RLS 与入睡困难显著相关 (OR = 3.1,  $P = 0.049$ ),入睡困难与社会心理健康评分、生活质量总评分有关 (Coeff = -5.6,  $P = 0.004$ ; Coeff = -4.6,  $P = 0.007$ )。Farid talih 等<sup>[36]</sup>研究发现 126 例中 18%患有的精神心理障碍住院病人合并 RLS,RLS 与抑郁状态、自杀倾向、夜班倒班有关。Richard P. Allen 等研究发现 RLS 患病率为 2.1%或 2.7%,中重度 RLS 患者有着较低 SF-36 评分和较短睡眠时间<sup>[37]</sup>。Mei Ling Song 等研究发现 RLS 和原发性失眠障碍患者有着相同程度的抑郁和生活质量评分,RLS 严重程度是影响 RLS 患者抑郁和生活质量的预测因素,失眠严重程度是原发性失眠患者最强有力的预测因素<sup>[38]</sup>。

研究表明 88%RLS 有着睡眠紊乱问题<sup>[39,40]</sup>,睡眠紊乱问题包括入睡困难,睡眠维持困难,总睡眠时间不足,日间瞌睡症状,或者其他影响。在社区横断面观察性研究中,PSG 提示 RLS 患者比无 RLS 患者有着更长睡眠潜伏期。且 RLS 症状发生越频繁,入睡潜伏期越长。与对照组相比,PSG 提示 RLS 患者有着较长入睡潜伏期,总睡眠不足,频繁的睡眠片段化。非快速眼睡眠时期和快速眼睡眠时期均减少<sup>[41,42]</sup>。RLS 同时与原发性睡眠周期性肢动综合征有关,这可导致睡眠片段化。

失眠障碍是 RLS 常见的共病<sup>[43-45]</sup>。但抑郁状态常常出现在 RLS 和原发性失眠障碍患者中<sup>[46]</sup>。研究表明 RLS 患者有着较高的患焦虑抑郁风险<sup>[47-49]</sup>。RLS 所致的睡眠紊乱与疲倦可能是抑郁状态或抑郁症的主要原因。目前研究表明 RLS 症状负担和抑郁严重程度相关联,并强调 RLS 对抑郁症状的影响。与健康对照组比较,RLS 患者有着更严重抑郁症状、更高失眠严重程度、更差睡眠质量、睡眠增多、较低的生活质量评分。RLS

与原发性失眠障碍比较，尽管 RLS 有着更高的失眠严重程度指数、睡眠质量评分，但在抑郁、生活质量评分方面两者无明显差异。RLS 患者的瞌睡量表评分较原发性失眠障碍高。RLS 患者的失眠症状与认知域、活力域的压力负荷有关。RLS 合并失眠较无 RLS 患者有着更差的生活质量。然而 RLS 患者失眠严重程度和生活质量评分的联系较原发性失眠障碍组弱<sup>[45, 38, 46, 50]</sup>。

目前已有 RLS 与健康对照组、原发性失眠障碍的临床特点的比较，也有原发性失眠与继发性失眠的临床特点的比较，但尚缺乏合并 RLS 的 CID 与不伴 RLS 的 CID 临床特点的比较；有关失眠障碍病因分布特点的研究较多<sup>[9, 51, 52]</sup>，但涉及 CID 这一神经内科门诊常见睡眠障碍类型的病因构成的文献较少，且涉及 CID 可能合并多种病因（失眠亚型）；有关 RLS 患者的症状学特点的研究<sup>[53, 54]</sup>较多，RLS 与焦虑抑郁密切相关，显著影响患者的睡眠质量、社会、工作及健康相关的生活质量，但涉及 CID 合并 RLS 患者的症状学特点的文献较少。本研究选取神经内科门诊就诊的 CID 患者为研究对象，探究 CID 合并 RLS 的症状学特点以及病因构成，评估 RLS 对 CID 的影响。

## 对象与方法

### (Subjects and Methods)

#### 1 研究对象

##### 1.1 研究对象的选择:

2016年07月至2017年06月新疆军区总医院神经内科门诊所有符合ICSD-3的CID患者。

##### 1.2 研究对象的纳入与排除标准:

###### 纳入标准:

(1) 符合国际睡眠障碍分类第III版(ICSD-3)版CID诊断标准<sup>[55]</sup>;

CID诊断必须符合以下条件:

1. 存在以下症状之一: 入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降或日常睡眠晨醒后无恢复感;
  2. 在有条件睡眠且环境适合睡眠的情况下仍然出现上述症状;
  3. 患者主诉至少下述1种与睡眠相关的日间功能损害: (1) 疲劳或全身不适; (2) 注意力、注意维持能力或记忆力减退; (3) 学习、工作和(或)社交能力下降; (4) 情绪波动或易激惹; (5) 日间思睡; (6) 兴趣、精力减退; (7) 工作或驾驶过程中错误倾向增加;
  - (8) 紧张、头痛、头晕, 或与睡眠缺失有关的其他躯体症状; (9) 对睡眠过度关注;
  4. 慢性失眠是病程达3月以上。
- (2) 年龄 $\geq 18$ 岁; (3) 能够完成各项表格的填写; (4) 知情同意。

**排除标准:** 无法有效交流和完成问卷调查。

###### 2014 IRLSSG诊断标准共识:

- (1) 活动双下肢的强烈愿望, 常伴随双下肢不适感, 或不适感导致了活动欲。
- (2) 强烈的活动欲, 以及任何伴随的不适感, 出现于休息或不活动(如患者处于卧位或坐位)时, 或于休息或不活动时加重。
- (3) 活动(如走动或伸展腿)过程中, 强烈的活动欲和伴随的不适感可得到部分或完全缓解。
- (4) 强烈的活动欲和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纯粹由另一个疾病或现象来解释, 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。

**RLS的诊断金标准主要靠上述临床表现。**

依据2014年IRLSSG制定的RLS诊断标准<sup>[56]</sup>诊断RLS, 将CID病人分为两组, 即CID伴RLS (CID+RLS) 组和CID不伴RLS (CID-RLS) 组。

**病因诊断标准:** 依据 ICSD-2 标准<sup>[23]</sup>, 将 CID 的病因分为: 心理生理性失眠、矛盾性失眠、特发性失眠、睡眠卫生习惯不良、精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠、药物或物质所致失眠和病因待定(器质性和非器质性)失眠。

心理生理性失眠：是高度的觉醒和习惯性的睡眠担心。觉醒可能是生理的、认知的或情感的，以肌肉紧张、“赛车思维”或对环境的警觉性为特点。通常对睡眠困难及其后果越来越担心，从而导致了觉醒、睡眠差、沮丧的“恶性循环”。

矛盾性失眠：是严重或近乎“完全”的失眠，大大超过睡眠障碍的客观证据，与睡眠监测报告的日间赤字程度不相称。虽然矛盾性失眠诊断最好是依靠 PSG 和主诉症状，可以仅通过临床症状背景可初步推断。在某种程度上，对睡眠障碍的严重程度的“感知不良”可以描述所有失眠障碍。

特发性失眠：是在婴儿期或儿童期起病隐匿的慢性失眠主诉症状，持续缓解期不长或很短。它与特定的诱发因素或永久性因素无关。

睡眠卫生习惯不良：与日常睡眠习惯有关的失眠，与良好睡眠质量和日间警觉性不一致的活动。这些活动通常会引起高度觉醒或直接干扰睡眠，可能引起睡眠不规律，比如酒精、咖啡因、尼古丁，或在睡眠环境下从事非睡眠活动。一些不良的睡眠卫生因素可能是其他失眠障碍患者的特征。

精神心理障碍所致失眠：由于精神错乱的过程中出现失眠障碍，被认为是由这种精神心理障碍引起的。严重失眠足以引起情绪障碍或需要特殊专科治疗。这种诊断不用于解释有独立于相关精神障碍的病程的失眠障碍，这种伴发精神心理相关障碍的失眠症状通常是严重的。

躯体问题所致失眠：由一种共存的躯体疾病或其他生理因素引起的失眠。虽然失眠通常与许多躯体疾病有关，但当失眠严重影响生活或需要临床干预治疗时，这种诊断应该被使用。这种诊断并不是用来解释独立于相关躯体疾病的失眠障碍，也不会出现在合并躯体疾病的严重的失眠人群中。

药物或物质所致失眠：由于处方药、吸毒、咖啡因、酒精、食物或者环境中毒物的滥用过程中或者上述物质中断使用时出现失眠。当这些药物或物质停用时，中断后效应减退，失眠问题也渐渐得到解决和改善。

病因待定（器质性和非器质性）失眠：这两种失眠类型用于不能分类的失眠障碍，但被认为与潜在的精神障碍、心理因素、行为、躯体疾病、生理状态、物质滥用或暴露可能相关。当需要进一步评估以确定特定的相关情况或者当病人不满足更具体的失眠分型标准时，我们通常会使用这种诊断。

## 2 研究方法

本研究采用的工具为失眠症状问卷、CID 病因分析（失眠亚型）<sup>[23]</sup>、日间瞌睡量表（the Epworth Sleeping Scale）<sup>[57]</sup>、失眠严重程度指数（ISI）<sup>[58]</sup>、国际不宁腿综合征研究小组评分量表（IRLSSG）<sup>[56]</sup>及 IRLSSG 严重程度自评量表<sup>[59]</sup>，调查均是由经过培训的神经内科医生进行问卷调查，测试过程中要求测试对象按照统一指导语独立完成。

## 2.1 测试工具：

### 2.1.1 失眠症状问卷

该问卷包括两部分，一是一般情况调查，包括患者姓名、性别、年龄、民族、文化程度、门诊 ID 号、身高、体重、妊娠次数、婚姻状况、生活习惯及既往史等一般人口学特征。二是失眠诊断调查，总计 10 个问题，问题来自于失眠定义部分，具体包括失眠病程、每月失眠次数、入睡潜伏期、是否入睡困难、醒来次数、醒后多久再入睡、是否睡眠中断和早醒、赖床时间、实际入睡时间。

### 2.1.2 CID 的病因构成（失眠亚型）

根据 ICSD-2 标准（各种失眠亚型的定义），神经内科专家医师一对一问诊，对所有 CID 患者评估分析失眠可能的病因构成。

### 2.1.3 日间瞌睡量表（the Epworth Sleeping Scale）

该量表由由 Johns MW 编制用来评定白天过度瞌睡状态。该量表共有 8 个项目（具体见附表）。24 分中评分 >6 分提示瞌睡，>11 分则表示过度瞌睡，>16 分提示有危险性的瞌睡。

### 2.1.4 失眠严重程度指数量表

失眠严重指数（Insomnia Severity Index, ISI）：该量表共有 7 个项目（具体见附表）。总分范围是 0~28，0~7 没有临床上显著的失眠障碍，8~14 阈下失眠障碍，15~21 临床失眠障碍（中重度），22~28 临床失眠障碍（重度）。

### 2.1.5 RLS 症状学调查

采用 2014IRLSSG 标准共识：不宁腿综合征/Willis-Ekbom 病的诊断标准进行症状学筛查。

### 2.1.6 IRLSSG 不宁腿综合症严重程度量表

近 2 周的 RLS 症状严重程度调查，包括 9 个项目，总分为 0-40 分。将患者分为轻度（0-10 分）、中度（11-20 分）、重度（21-30 分）和非常严重（31-40 分）四组。

## 2.2 质量控制：

在实施失眠症状问卷、病因分析（失眠亚型）、ESS、ISI、RLS 症状学及 RLS 严重程度量表问卷调查之前，征求患者同意取得其配合，嘱患者根据自身实际情况如实填写。

## 3. 数据处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析，正态分布的定量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm S$ ）表示，两独立样本定量资料比较先经正态方差齐性检验，正态方差齐采用两独立样本 t 检验，不符合正态采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示，比较采用非参数秩和检验；定性资料以 n(%) 表示，两样本定性资料比较，符合  $\chi^2$  条件单用  $\chi^2$  检验，不符合  $\chi^2$  条件单用 Fisher 确切概率法直接计算概率。以  $P\leq 0.05$  为有统计学差异。

## 结果

### (Results)

最后于2016年7月至2017年6月新疆军区总医院神经内科门诊收集就诊的符合CID诊断连续入组122例,其中5例因不能配合完成问卷调查剔除,实际纳入CID病例117例,其中CID+RLS 30例, CID-RLS 87例。

#### 1. CID+RLS 组和 CID-RLS 组患者一般情况比较

连续入组CID病122例,其中5例因不能配合完成问卷调查剔除,实际纳入117例,纳入CID+RLS 30例, CID-RLS 87例,其中男性37例,女性80例,年龄 $51.1 \pm 14.2$ 岁。CID+RLS组年龄为 $53.21 \pm 15.72$ 岁,男性13例,女性17例, BMI:  $22.71 (21.46, 25.80)$ 。CID-RLS组年龄为 $50.43 \pm 13.67$ 岁,男性24例,女性63例, BMI:  $23.49 (21.34, 25.71)$ 。两组间在年龄、性别、婚姻状况、文化程度、民族、BMI、生活史、既往史、用药史差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体资料见表1。

表1 CID+RLS组与CID-RLS组的一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ ; M ( $P_{25}, P_{75}$ ); n, %)

	CID+RLS 组 (n=30)	CID-RLS 组 (n=87)	t/ $\chi^2$ /Z	P
性别 (M/F)	13(43.3)	24(27.6)	2.56	0.11
年龄	$53.21 \pm 15.72$	$50.43 \pm 13.67$	-0.93 <sup>#</sup>	0.35 <sup>#</sup>
婚姻 未婚	3(10.0)	7(8.0)	0.15	0.93
已婚	24(80.0)	70(80.5)		
离婚/丧偶	3(10.0)	10(11.5)		
文化程度 文盲	6(20.0)	7(8.0)	3.53	0.32
接受义务教育	12(40.0)	40(46.0)		
高中	4(13.3)	10(11.5)		
大学	8(26.7)	30(34.5)		
民族 汉族	27(90.0)	77(88.5)	0.00 <sup>**</sup>	1.00 <sup>**</sup>
其他民族	3(10.0)	10(11.5)		
BMI* M( $P_{25}, P_{75}$ )	$22.71 (21.46, 25.80)$	$23.49 (21.34, 25.71)$	-0.17 <sup>*</sup>	0.87 <sup>*</sup>
生活史 咖啡	0(0.0)	5(5.8)	0.67 <sup>**</sup>	0.41 <sup>**</sup>
饮酒	10(33.3)	16(18.4)	2.88	0.09
吸烟	6(20)	13(14.9)	0.13 <sup>**</sup>	0.72 <sup>**</sup>
饮茶	4(13.3)	18(20.7)	0.79	0.37
既往病 糖尿病	5(16.7)	7(8.1)	0.99 <sup>**</sup>	0.32 <sup>**</sup>
贫血	2(6.7)	8(9.2)	0.002 <sup>**</sup>	0.96 <sup>**</sup>
慢性胃炎	7(23.3)	26(29.9)	0.47	0.49
肾功能不全	1(3.3)	4(4.6)	0.00 <sup>**</sup>	1.00 <sup>**</sup>

门诊慢性失眠合并不宁腿综合征的临床研究

高血压病	10(33.3)	23(26.4)	0.52	0.47
心血管疾病	5(16.7)	9(10.3)	0.35**	0.55**
风湿/类风湿性/ 椎关节疼痛	2(6.7)	4(4.6)	0.00**	1.00**
帕金森病	2(6.7)	1(1.2)		0.16***
甲状腺疾病	1(3.3)	2(2.3)		1.00***
用药史（三环类 抗抑郁、安眠药、 多巴胺类药等）	6(20.0)	18(20.7)	0.007	0.936

注：#代表t检验，\*代表秩和检验，\*\*代表理论频数  $1 \leq T < 5$ ，用校正公式计算卡方值，\*\*\*代表  $T < 1$ ，采用 Fisher 确切概率法直接计算概率，余代表理论频数  $T \geq 5$ ，用四格表卡方检验。

## 2 CID 病例合并 RLS 的比率

纳入 117 例，其中 CID+RLS 30 例，CID-RLS 87 例，CID 合并 RLS 的比率为 25.6%。（见图 1）

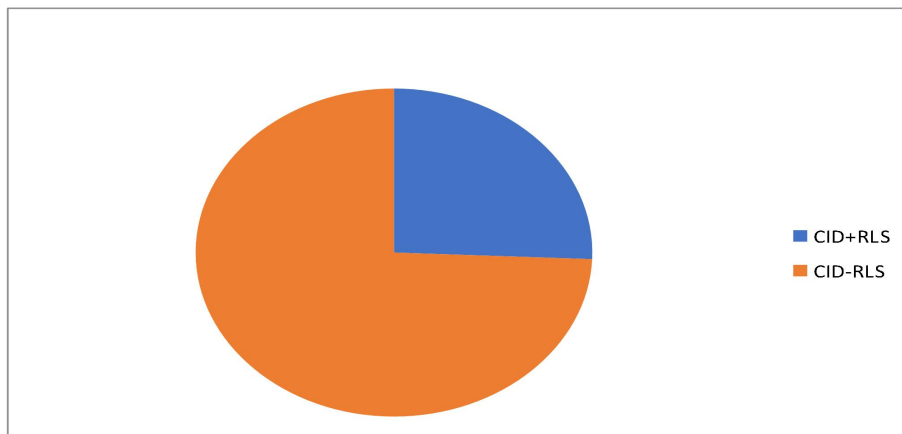


图 1 CID 病例合并 RLS 的构成情况

## 3 CID 病因构成

所有 CID 病例中单一病因 53 例（45.3%），2 种病因叠加 41 例（35.0%），3 种病因叠加 9 例（7.7%），病因待定 14 例（12.0%）。其中心理生理性失眠 32 例（27.4%），矛盾性失眠 7 例（6%），精神心理障碍所致失眠 50 例（42.7%），睡眠卫生习惯不良 17 例（14.5%），躯体问题所致失眠 41 例（35%），药物或物质所致失眠 7 例（6%），病因待定失眠（器质性和非器质性）14 例（12%）。41 例躯体问题所致失眠病例中椎关节疼痛 5 例（4.3%）、肾功能不全 5 例（4.3%）、甲状腺功能亢进症 3 例（2.6%）、帕金森病 3 例（2.6%）、心绞痛 4 例（3.4%）、心功能衰竭 1 例（0.9%）和其他睡眠障碍 33 例（28.2%）；其他睡眠障碍中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（OSAS）6 例（5.1%）、快速眼动睡眠行为障碍（RBD）3 例（2.6%）、周期性肢动症（PLMS）2 例（1.7%）、

发作性睡病 1 例 (0.9%) 和 RLS 30 例 (25.6%)；30 例 RLS 病例中轻度 3 例 (2.6%)、中度 13 例 (11.1%)、重度 13 例 (11.1%) 和极重度 RLS 1 例 (0.9%)。7 例药物或物质所致失眠均为长期大量饮茶或饮用咖啡者。14 例病因待定失眠中，非器质性病因待定失眠 2 例，器质性病因待定失眠 12 例，包括合并慢性胃炎 9 例，高血压病 4 例，肾功能不全 2 例，贫血 2 例，冠心病 1 例，类风湿性关节炎 1 例。具体分布详见图 2、表 2。

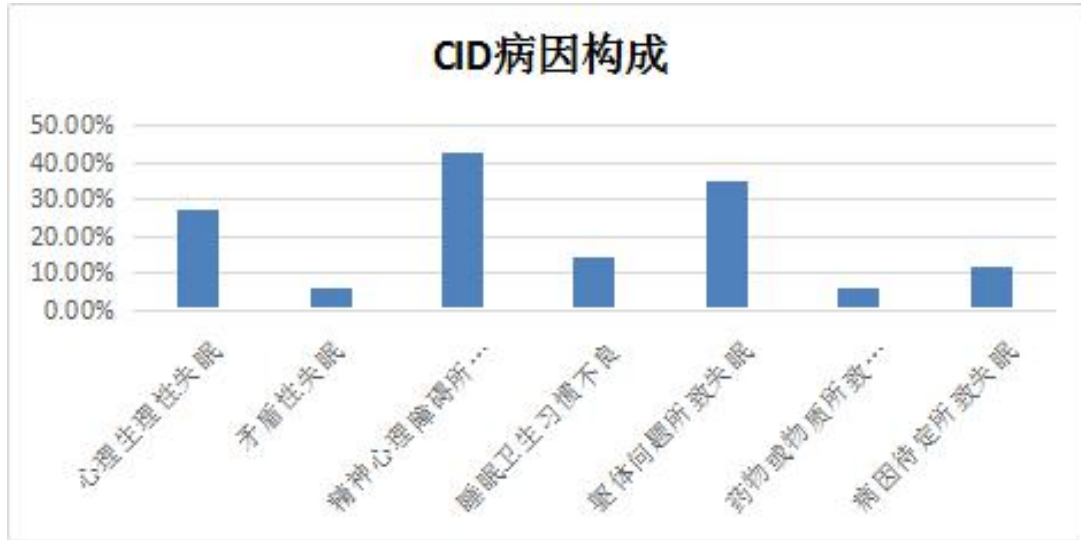


图 2-CID 病因分型分布情况 (n=117)

表 2-CID 病因分型分布 (n=117, 具体叠加情况)

病因分型	n (%)
单一病因	53 (45.3)
心理生理性失眠+矛盾性失眠	1 (0.9)
心理生理性失眠+精神心理障碍所致失眠	5 (4.3)
心理生理性失眠+睡眠卫生习惯不良	4 (3.4)
心理生理性失眠+躯体问题所致失眠	6 (5.1)
心理生理性失眠+药物或物质所致失眠	1 (0.9)
矛盾性失眠+精神心理障碍所致失眠	1 (0.9)
矛盾性失眠+睡眠卫生习惯不良	1 (0.9)
精神心理障碍+躯体问题所致失眠	14 (12.0)
精神心理障碍+睡眠卫生习惯不良	5 (4.3)
精神心理障碍+药物或物质所致失眠	1 (0.9)
睡眠卫生习惯不良+躯体问题所致失眠	2 (1.7)
心理生理性+精神心理障碍+睡眠卫生习惯不良	1 (0.9)
心理生理性+精神心理障碍+躯体问题所致失眠	3 (2.6)
心理生理性+精神心理障碍+药物或物质所致失眠	3 (2.6)
心理生理性+躯体问题++药物或物质所致失眠	2 (1.7)
病因待定失眠 (器质性和非器质性)	14 (12.0)

#### 4 CID+RLS 组和 CID-RLS 组病因构成的比较

与 CID-RLS 组相比, CID+RLS 组其他躯体问题所致失眠的比例较高 (40.0% VS 12.6%,  $P=0.001$ ), 其中合并 RLS 以外的其他睡眠障碍的比例较高 (7 (23.3%) VS 3 (3.4%),  $P=0.003$ ), 包括 OSAS4 例, PLMS 2 例, RBD 3 例, 发作性睡病 1 例; 病因待定失眠 (0.00% VS 16.1%,  $P=0.044$ ) 的比例较小 (见表 3)。

表 3-CID+RLS 组与 CID-RLS 组病因构成的比较 (n, %)

病因分型	CID+RLS (n=30)	CID-RLS (n=87)	$\chi^2$	$P$
心理生理性失眠	6 (20.0)	26 (29.9)	1.097*	0.295*
矛盾性失眠	0 (0.0)	7 (8.1)	1.336**	0.248**
精神心理障碍致失眠	14 (46.7)	36 (41.4)	0.255*	0.614*
睡眠卫生习惯不良	1 (3.3)	16 (18.4)	2.950**	0.086**
其他躯体问题致失眠	12 (40.0)	11 (12.6)	10.57*	0.001*
药物或物质所致失眠	1 (6.0)	6 (6.9)	0.069**	0.792**
病因待定	0 (0.0)	14 (16.1)	4.063**	0.044**

注: 定性资料用 (n, %) 表示, \*: 理论频数  $T \geq 5$ , 用四格表  $\chi^2$  检验; \*\*: 代表  $1 \leq T < 5$ , 用校正公式计算  $\chi^2$  值。

#### 5 CID+RLS 组和 CID-RLS 组失眠症状的比较

与 CID-RLS 组相比, CID+RLS 组有着较高比例的入睡困难 (90.0% VS 71.3%,  $P=0.038$ ) 和早醒 (66.7% VS 43.7%,  $P=0.030$ )。两组在病程、失眠频次、入睡潜伏期、醒来次数、醒后多久再入睡、贪睡时间、实际入睡时间差异无统计学意义。(见表 4)

表 4 CID+RLS 组与 CID-RLS 组的失眠症状比较 (M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ); n, %)

	CID+RLS 组 (n=30)	CID-RLS 组 (n=87)	Z/ $\chi^2$	$P$
失眠病程 (M)	60 (15, 120)	24 (12, 72)	-1.58	0.11 <sup>#</sup>
每月多少次	30 (20, 30)	30 (20, 30)	-0.41	0.68 <sup>#</sup>
入睡潜伏期 (h)	2 (1, 3)	2 (1.5, 4)	-1.87	0.06 <sup>#</sup>
入睡困难 (n, %)	27 (90.0)	62 (71.3)	4.30	0.038*
醒来次数	2 (1, 3)	2 (1, 3)	-0.03	0.98 <sup>#</sup>
醒后多久再入睡 (min)	30 (3.75, 120)	40 (10, 120)	-0.69	0.49 <sup>#</sup>
睡眠中断 (n, %)	19 (63.3)	45 (51.7)	1.21	0.27*
早醒 (n, %)	20 (66.7)	38 (43.7)	4.72	0.03*
赖床时间 (min)	0 (0, 30)	0 (0, 90)	-0.74	0.46 <sup>#</sup>
实际入睡 (h)	3 (2, 4.13)	3 (2.5, 4)	-0.86	0.39 <sup>#</sup>

\*: 定性资料用 n(%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验, #: 非正态分布的定量资料用 M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示, 采用秩和检验 (Z)。

## 6 CID+RLS 组和 CID-RLS 组 ESS 评分和 ISI 各项评分比较

与 CID-RLS 组相比, CID+RLS 组有较高的 ISI 评分 ( $P=0.025$ ), 其中表现入睡困难 ( $P=0.002$ )、对睡眠不满意 ( $P=0.003$ )、对睡眠担心及痛苦情况 ( $P=0.028$ ), 无明显日间瞌睡症状 ( $P=0.28$ )。(见表 5)

表 5-CID+RLS 组与 CID-RLS 组的 ESS 评分、ISI 评分的比较(M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ))

	CID+RLS 组 (n=30)	CID-RLS 组 (n=87)	Z	P
ESS 总分	8(4.75, 10.25)	6(4, 10)	-1.07	0.280
ISI 总分	18(14, 21)	15(11, 19)	-2.24	0.025*
入睡困难	3(2, 3)	2(2, 3)	-3.04	0.002*
睡眠维持困难	2(2, 3)	2(1, 3)	-0.86	0.390
早醒	1(1, 3)	2(1, 3)	-0.18	0.858
对睡眠不满意程度	3(2.75, 4)	2(2, 3)	-2.96	0.003*
失眠对日常生活功能的影响	3(2, 3)	2(1, 3)	-1.47	0.142
在别人眼中失眠情况	2(2, 3)	2(1, 3)	-1.72	0.086
对睡眠担心、痛苦程度	3(3, 3)	3(2, 3)	-2.19	0.028*

注: 非正态分布的定量资料的秩和检验, 定量资料数值用 M ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示; \*:  $P<0.05$  差异具有显著性

## 讨论

### (Discussions)

一组来自新西兰 3 个基层医疗机构的研究数据显示, 失眠障碍的患病率为 41%, 其中, 抑郁、焦虑、身体健康问题、原发性失眠、OSA 和睡眠时相延迟的发生率分别为 50%、48%、43%、12%、9%和 2%<sup>[52]</sup>。一组来自社区人群的数据显示失眠障碍的患病率为 32.8%, 其中心理生理性失眠、精神心理障碍性失眠、躯体问题所致失眠、其他睡眠障碍所致失眠和药物使用所致失眠分别为 20.5%、7.2%、2.9%、2.2%和 0.2%<sup>[51]</sup>。目前缺乏对门诊 CID 的病因构成的研究。本研究结果显示神经内科门诊 CID 常见病因为精神心理障碍所致失眠(42.7%)、躯体问题所致失眠(35.0%)、心理生理性失眠(27.4%)。CID 与躯体问题、精神心理障碍共病比率很高<sup>[60]</sup>, 躯体问题和精神心理障碍患者更易患失眠障碍, 精神心理障碍和慢性疼痛疾病患失眠障碍的比例为 50%–75%<sup>[9, 61]</sup>。躯体问题和精神心理障碍是失眠常见病因<sup>[62]</sup>, 失眠会增加发生精神心理障碍的风险, 而两者相互影响, 成为共病<sup>[63]</sup>。已有研究多为社区人群的失眠障碍的流行病学调查, 使用 DSM-IV、V 或 ICSD-2、ICD-9 标准, 很少涉及失眠的病程; 而本研究收集某三甲医院神经内科门诊 CID 的连续病例, 使用 ICSD-3 定义 CID, 使用 ICSD-2 进行病因分型。故结果数值高于之前研究, 考虑可能系研究人群、参考的国际睡眠障碍分类标准不同, 以及是否将 CID 可能叠加的多种病因分型考虑在内。ICSD-3 制定工作组提出, 将所有原发性和继发性失眠合并诊断为慢性失眠, 并不是不重视各种慢性失眠亚型之间病理生理基础的差别, 而是因为目前尚不能对不同亚类进行可靠区分, 而且也不能进行有针对性的治疗<sup>[9]</sup>。但临床上还是需要重视病因分析, 以指导 CID 患者的多学科综合治疗<sup>[22]</sup>。

本研究发现门诊 CID 病人中近半数合并 2 种或 2 种以上病因。失眠障碍不仅是同质性健康问题还是不同病因的结果, CID 影响躯体和精神心理健康问题, 故失眠受社会流行病学特点、躯体疾病、精神心理障碍和其他睡眠相关症状的影响<sup>[64]</sup>。“3P”模型解释 CID 及其病因演变过程, 包括易感因素、促发因素和持续因素, 随着病程的延长, CID 病人可能合并有多种病因<sup>[65]</sup>。一组来自朝鲜乡村社区人群的横断面队列研究结果提示, 女性、较低教育程度、吸烟、慢性疾病、抑郁均与失眠独立相关<sup>[66]</sup>。本研究结果中病因是按照 ICSD-2 失眠病因亚型进行分类, 与上述研究可能不同。

我们对门诊 CID 病人进行病因分析时, 其他睡眠障碍疾病所致失眠占 28.2%, 其中 RLS 在 CID 病人的构成为 25.6%。RLS 是一种常见的神经系统感觉运动障碍性疾病 Tan 等<sup>[67]</sup>研究显示人种与地理区域可以导致 RLS 患病率不同。RLS 在亚洲发生率为 1.5%~2.1%<sup>[68]</sup>。RLS 病人比一般人群高达 2-3 倍的失眠障碍, 其中有 28%–69%存在入睡困难, 24%–51%有着睡眠维持困难<sup>[28]</sup>。故早期及时正确诊治 RLS 有助于 CID 病人睡眠质量的改善。RLS 病人因早期无明显日间瞌睡症状和疲劳感就诊率下降, 随着 RLS 病程的延长, 疲劳感和睡眠质量变差日益突出, 推测病程的长短可能与 RLS 的就诊率相关。陈健华等对以睡眠障碍为主诉的 4739 例北京协和医院门诊病人进行 RLS 调查, 将

符合 RLS 诊断标准 4 个问题的病人 (3.42%) 详细分为原发性 RLS、继发性 RLS、RLS 样症状, 结果发现原发性 RLS 在睡眠障碍病人的发生率为 0.89%<sup>[69]</sup>。国内 RLS 的患病率约 0.89–1.4%<sup>[29]</sup>, 失眠患病率 43.4%<sup>[4]</sup>, 失眠人群患 CID 的比例约 50%–85%<sup>[5]</sup>, 可估算社区 RLS 在 CID 人群构成比约 2.4%–6.5%。而我们的研究提示 CID 合并 RLS 的比例为 25.6%, 高于国内社区人群估算值, 考虑系研究方法及对象不同, 本研究对象源于神经内科睡眠门诊, CID 和 RLS 就诊率可能高于社区人群, 但采用 ICSD-3 标准诊断 CID 较为严格, 采用 2014IRLSSG 标准评估有无 RLS 较为全面, RLS 在 CID 患者检出率仍较高, 提示门诊 CID 患者中合并 RLS 并不少见, 需注意询问避免漏诊。目前缺乏门诊 CID 合并 RLS 患者的症状学特点的研究, 通过此研究加强对门诊 RLS 的认识及诊断, 有助于 CID 的全面针对性诊治。

我们研究发现 CID+RLS 与 CID-RLS 相比, 在合并帕金森病、慢性胃炎、贫血、冠心病、肾功能不全、脊椎关节病变等疾病的差异无统计学意义, 考虑此次研究对象为以失眠为主诉就诊病人, 大部分病人一般情况尚可, 总样本量不多, CID 合并帕金森病等的病人亦不多; 因很多人对下肢难以形容不适感有活动的冲动症状 (RLS 症状) 忽视或认为是脊柱关节疾病, 故就诊神经内科的 RLS 本就较少, 尽管 RLS 常常合并帕金森病、肾功能不全, 但因样本量不多, 结果发现合并上述躯体疾病的比例并不多, 两者差异可能不大; 此外我们询问慢性胃炎时通过问病人以前胃镜报告及症状, 询问冠心病时通过问病人有无做 CTA 或 DSA 和心前区不适症状, 询问有无贫血、肾功能不全时通过问及有没有完善血液学实验室检查或诊治经过, 我们并未把无明确诊断的可疑躯体疾病纳入其中, 故发现 CID 合并上述既往疾病的比例不多。而我们在统计合并躯体问题所致失眠的比例时, 将可能影响睡眠的躯体疾病纳入其中, 像心功能衰竭、心绞痛, 其他睡眠障碍如 RBD、PLMS、OSAS、发作性睡病, 而对夜间睡眠无明显影响的部分合并高血压病、糖尿病、慢性胃炎或类风湿性关节炎的 CID 患者归于病因待定的或其他类型的失眠中。

本研究发现 CID 伴 RLS 病人较多合并躯体问题所致失眠, 包括帕金森病、肾功能不全、心绞痛和其他睡眠障碍疾病 (RBD、OSAS、PLMS、发作性睡病), 尤其合并其他睡眠障碍的比例较高。而帕金森病、肾功能不全、心绞痛是 RLS 的危险因素, 彼此相互关联和影响。帕金森病的病理生理机制中涉及多巴胺的缺乏<sup>[70]</sup>, 与 RLS 相通, 故帕金森病常与 RLS 共病。研究表明 7%–83% 的 RLS 病人正在经受着透析, 提示肾功能不全与 RLS 独立相关<sup>[71]</sup>。研究提示较高比例 RLS 病人有着明显较慢的冠脉血流速度, 血管内皮功能可能是其发病机制<sup>[72]</sup>。其他睡眠障碍可能是 RLS 的常见共病和相关疾病<sup>[73–75]</sup>, 其中在一部分研究中发现失眠障碍是其他睡眠障碍的预测因素, 共同影响病人的睡眠质量<sup>[76]</sup>。一组来自新加坡睡眠门诊的 106 例 CID 病人, 结果显示 OSA 和 PLMS 的发生率分别为 42.5% 和 4.7%<sup>[77]</sup>, Chung 等认为 OSA 病人存在入睡困难可能由于高度觉醒状态, 睡眠维持困难和早醒可能是由于睡眠呼吸障碍引起的睡眠片段化和频繁觉醒<sup>[78]</sup>, 由此得出 OSA 是 CID 常见的睡眠障碍, 且 OSA 可能会加重 RLS 症状并影响 RLS

的治疗, 通过治疗 OSA 也可能有助于 RLS 症状的改善<sup>[79]</sup>。PLMS 在 RLS 中尤其高发, 达 80%-88%<sup>[80]</sup>, 故也是 RLS 常见合并的睡眠障碍, 因夜间腿动、频繁觉醒而易失眠。发作性睡病的产生也是由于多巴胺能通路改变<sup>[81]</sup>, 故常与 RLS 共病<sup>[82]</sup>。故门诊合并 RLS 的 CID 病人的病因构成有其特点, 临床上需注意可能共病的躯体问题, 做到全面诊治。对于 CID-RLS 患者较多存在病因性质待定的情况, 提示尚存在一定比例的 CID 患者失眠病因不清, 也不排除与我们对 CID 失眠亚型(病因构成)诊断力度不够而未能严格按照 ICSD-2 标准做到综合全面分析有关。通过这种研究方法, 我们以后在诊治 CID 时需综合考虑其可能合并的病因, 对失眠病人的综合管理具有一定的临床参考价值。

我们在神经内科门诊 CID 患者的失眠症状调查中发现多数 CID 患者主诉有较长的睡眠潜伏期和较短的实际入睡时间, 这可能与 CID 患者大多存在睡眠感知不良和较高的睡眠期望值有关。而 CID+RLS 较多存在入睡困难和早醒, 这可能与 RLS 本身表现、多巴胺分泌节律异常和抑郁状态有关<sup>[83]</sup>。研究发现 RLS 患者夜间 PLMS 相关的觉醒次数较原发性失眠障碍患者明显增多, 导致睡眠中断<sup>[84]</sup>。而本研究中 CID+RLS 患者无明显睡眠中断, 可能与 PLMS 共病率低有关, 也与我们未用客观评估睡眠的工具有关。通过问卷调查 CID 患者失眠症状较多, 多导睡眠图略缺乏客观性, 但得出的结论与既往对 RLS 的多导睡眠图特点研究部分相符<sup>[84]</sup>, 通过问诊 CID 患者主诉症状, 对了解合并 RLS 的 CID 患者的症状特点及治疗有一定参考价值。

一项欧洲的基层医疗研究表明 58% 患有 RLS 的群体常出现睡眠紊乱(1 周至少 4 次), 其中 47% RLS 患者(1 周至少 4 次)有着中等程度的睡眠紊乱, 35% RLS 患者(1 周至少 4 次)有着轻度或无睡眠紊乱<sup>[26]</sup>。RLS 患者比非 RLS 人群出现高达 2-3 倍的入睡困难和睡眠维持困难, 28%-69% RLS 患者存在入睡困难, 24%-51% 存在睡眠维持困难<sup>[30-32]</sup>。研究表明 88% RLS 有着睡眠紊乱, 睡眠紊乱包括入睡困难, 睡眠维持困难, 总睡眠时间不足, 日间瞌睡症状或者其他影响<sup>[40]</sup>。一项临床研究表明与原发性失眠、健康对照组比较, RLS 患者有着更严重的失眠、更差睡眠和<sup>[38]</sup>生活质量。我们的研究结果提示 CID+RLS 组患者有着较高 ISI 评分, 主要表现为入睡困难、对睡眠不满意、对睡眠担心和痛苦, 与已有研究结果相符<sup>[56]</sup>, 说明 RLS 对睡眠质量有显著影响, 问诊时加强对 RLS 的询问和重视度, 对诊治失眠有一定帮助。

我们的研究发现门诊 CID 患者 ESS 评分并不很高, 且 CID+RLS 组与 CID-RLS 组的 ESS 评分无明显差异。研究表明 RLS 患者的 ISI 评分很高, ESS 评分反而低于日间瞌睡的低限<sup>[57]</sup>。目前已有的用 ESS 评估日间瞌睡的六项研究中, 有三项研究支持 RLS 组与非 RLS 组的 ESS 评分无明显差异<sup>[47, 85, 86]</sup>。一项意大利米兰市的回顾性队列研究<sup>[87]</sup>也支持这样的结论: 尽管 RLS 引起睡眠剥夺, 但由于高度觉醒却增加了警觉性, 高度觉醒是由于丘脑的谷氨酸能活动水平, 增加睡眠期间的觉醒次数, 且减少日间瞌睡。但已有部分研究发现 RLS 组较非 RLS 组有着更高的 ESS 评分<sup>[30, 88]</sup>, 研究中主要围绕 COPD 患者中 RLS 患病及其睡眠特点, 上述研究对象与我们不同, 我们的研究非社区 CID 患者, 共病躯体疾病的情况不同, 比较的是合并 RLS 的 CID 与不伴 RLS 的 CID 患者的

ESS 评分，两者有可能出现差异不大。

综上所述，神经内科门诊近半数 CID 病人合并 2 种或 2 种以上病因，门诊 CID 常见病因分型为精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠、心理生理性失眠。在躯体问题所致失眠中 RLS 的发病率较高，伴 RLS 的 CID 比不伴 RLS 的 CID 更易合并其他躯体问题所致失眠。门诊 CID 患者合并 RLS 的比例较高，与不伴 RLS 的 CID 相比，合并 RLS 的 CID 患者睡眠质量较差，更易有入睡困难和早醒习惯，易对睡眠不满意、对睡眠担心及痛苦。故遇到以失眠为主诉的患者时，注意询问失眠可能病因分型、失眠症状特点及有无合并 RLS，对于治疗和改善 CID 患者的睡眠及生活质量有一定帮助。

## 结论

### (Conclusions)

1. 本研究门诊 CID 患者常合并 RLS，合并 RLS 的比率约 25.6%。
2. 本研究神经内科门诊近半数 CID 病人合并 2 种或 2 种以上病因，CID 常见病因是精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠和心理生理性失眠等。CID 伴 RLS 和不伴 RLS 的病因构成有明显差异。
3. 与 CID-RLS 相比，合并 RLS 的 CID 患者更易出现入睡困难和早醒，其睡眠质量较差，表现为入睡困难、对睡眠不满意、对睡眠担心及痛苦情况。

### 本研究的局限性：

1. 量表本身的局限性：量表能一定程度的测评是否存在问题，可以进一步加入一些客观指标，比如 PSG 等，客观评价门诊就诊 CID+RLS 患者的睡眠特点。
2. 研究对象数量的局限性：本研究纳入 30 名 CID+RLS 患者以及 87 名 CID-RLS 患者，因调查时间有限，我们纳入的样本量存在不足，可增大样本量进一步研究。
3. 研究结果的适用范围局限：本研究调查对象以本省甚至本市神经内科门诊 CID 人群为主，对其他地区而言是否具有参考价值还需进一步证实。因此，下一步可以扩大研究范围，比如联合多地区多单位进行调查研究。

## 参考文献

### (Reference)

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 414.
- [2] Alon Y, David N. Chronic Insomnia Disorder[J]. American Academy of Neurology, 2017, 23(4): 1064-92.
- [3] Nowicki Z, Grabowski K, Cubala WJ, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland[J]. Psychiatr Pol, 2016, 50: 165-173.
- [4] Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries[J]. Sleep Med, 2005; 6: 5-13.
- [5] Morin C, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors[J]. Sleep Med, 2006, 7: 123-30.
- [6] Johnson E. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. Sleep Med Clin 2006, 1: 305-17.
- [7] Kryger M. The burden of chronic insomnia on society: awakening insomnia management. Presented at: 20th Anniversary Meeting of APSS, 2006, Salt Lake City, UT
- [8] Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey[J]. Sleep, 1999, 22: S347-53.
- [9] Taylor D, Mallory LJ, Lichstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep, 2007, 30: 213-8.
- [10] Benca R, Ancoli-Israel S, Moldofsky H. Special considerations in insomnia diagnosis and management: depressed, elderly, and chronic pain populations[J]. J Clin Psychiatry 2004, 65: S26-S35.
- [11] Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn[J]. Sleep Med Rev, 2002, 6: 97-111.
- [12] Harma M, Tenkanen L, Sjoblom T, et al. Combined effects of shift work and lifestyle on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness[J]. Scand J Work Environ Health, 1998, 24(4): 300-7.
- [13] Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people[J]. J Am Geriatr Soc, 2001, 49(4): 360-6.
- [14] Dumont M, Montplaisir J, Infante-Rivard C. Sleep quality of former night-shift workers[J]. Int J Occup Environ Health, 1997, 3(Supplement 2): S10-4.
- [15] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn[J]. Sleep Med Rev, 2002, 6(2): 97-111.

- [16] Li RH, Wing YK, Ho SC, et al. Gender differences in insomnia – a study in the Hong Kong Chinese population[J]. *J Psychosom Res*,2002,53(1):601-9.
- [17] Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, et al. A population study on risk factors for insomnia among adult Japanese women: a possible effect of road traffic volume[J].*Sleep*, 1997,20(11):963-71.
- [18] Ishigooka J, Suzuki M, Isawa S, et al. Epidemiological study on sleep habits and insomnia of new outpatients visiting general hospitals in japan[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*,1999,53(4):515-22.
- [19] Morgan K, Clarke D. Risk factors for late-life insomnia in a representative general practice sample[J]. *Br J Gen Pract*,1997,47(416):166-9.
- [20] Buysse DJ. Chronic insomnia. *Am J Psychiatry*,2008,165(6):678-86.
- [21] Dyken ME, Afifi AK, Lin-Dyken DC. Sleep-related problems in neurologic diseases[J]. *Chest*, 2012, 141 (2) : 528-44.
- [22] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al.Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults[J].*J Clin Sleep Med*,2008,4(5):487-504.
- [23] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [24] Thorpy MJ.New paradigms in the treatment of restless legs syndrome.*Neurology*, 2005, 64(12 suppl 3): S28-S33.
- [25] Hogl B,poewe W.Restless legs syndrome.*Curr Opin Neurol*,2005,18:405-410.
- [26] Allen RP,Stillman P, Myers AJ.Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: prevalence and characteristics[J].*Sleep Med*,2010,11(1):31-7.
- [27] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology [J]. *Sleep Med*, 2003,4: 101-119.
- [28] Maurice M.Ohayon, Ruth O'Hara, Michael V. Vitiello. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature[J].*Sleep Med Rev*,2012,16(4): 283-95.
- [29] Shi Y, Yu H, Ding D, et al.Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China[J].*PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0121215.
- [30] Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al.Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms[J]. *Mov Disord*, 2001;16 :1159–63.
- [31] Ulfberg J, Nyström B, Carter N, et al.Restless Legs Syndrome among working-aged women[J].*Eur Neurol*,2001,46(1):17-9.

- [32] Wesstrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, et al. Restless legs syndrome among women: prevalence, comorbidity and possible relationship to menopause[J]. *Climacteric*, 2008, 11(5): 422-28.
- [33] Hornyak M, Kopasz M, Berger M, et al. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66:1139-45.
- [34] Abetz L, Allen R, Follet A, et al. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome[J]. *Clin Ther*, 2004, 26:925-35.
- [35] Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, et al. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study[J]. *Sleep*, 2009, 32:772-8.
- [36] Farid Talih, Jean Ajaltouni, Firas Kobeissy. Restless leg syndrome in hospitalized psychiatric patients in Lebanon: a pilot study[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2016, 12:2581-6.
- [37] Richard P. Allen, Paul Stillman, et al. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: Prevalence and characteristics[J]. *Sleep Medicine*, 2010, 11:31-7.
- [38] Song ML, Oldham MA, Park KM, et al. Comparison of impact of insomnia on depression and quality of life in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and primary insomnia patients[J]. *Sleep Medicine*, 2015, 16(11):1403-8.
- [39] Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria[J]. *Mov Disord* 1997, 12(1):61-5.
- [40] Hening W. 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):237-46.
- [41] Winkelman J, Redline S, Baldwin C. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study[J]. *Sleep*, 2009, 32(6):772-8.
- [42] Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly[J]. *Neurology*, 2000, 54: 1064-8.
- [43] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165:1286-92.
- [44] Ulfberg J, Bjorvatn B, Leissner L, et al. Comorbidity in restless legs syndrome among a sample of Swedish adults[J]. *Sleep Med*, 2007, 8:768-72.

- [45] Brand S, Beck J, Hatzinger M, et al. Patients suffering from restless legs syndrome have low internal locus of control and poor psychological functioning compared to healthy controls[J]. *Neuropsychobiology*,2013,68:51-8.
- [46] Vandeputte M, de Weerd A. Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale[J]. *Sleep Med*,2003,4:343-5.
- [47] Kim KW, Yoon IY, Chung S, et al. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population- results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging[J]. *J Sleep Res*,2010,19:87-92.
- [48] Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, et al. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients[J]. *Eur Neurol*,2001,45:67-74.
- [49] Saletu B, Anderer P, Saletu M, et al. EEG mapping, psychometric, and polysomnographic studies in restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD) patients as compared with normal controls[J]. *Sleep Med*,2002,3(Suppl):S35-42.
- [50] Cho SJ, Hong JP, Hahm BJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders[J]. *Sleep*, 2009,32:1069-76.
- [51] Kim KW, Kang SH, Yoon IY, et al. Prevalence and clinical characteristics of insomnia and its subtypes in the Korean elderly[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2017, 68: 68-75.
- [52] Bruce Arroll, Antonio Fernando III, Karen Falloon, et al. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study[J]. *British Journal of General Practice*, 2012:e100-3.
- [53] Esteve V, Carneiro J, Salazar G. Effects of rotigotine on clinical symptoms, quality of life and sleep hygiene adequacy in haemodialysis-associated restless legs syndrome[J]. *Nefrologia*,2017, S0211-6995(17)30096-6.
- [54] Barroso-Perez MT, Cubo E, Cordero-Guevara J, et al. Quality of life and associated characteristics of restless legs syndrome in the adult population of Burgos, Spain[J]. *Rev Neurol*,2017,65(6):257-62.
- [55] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014:281-91.
- [56] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*,2014,15(8):860-73.
- [57] Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity[J]. *Neurol Sci*, 2003,23:295-300.

- [58] Morin CM, Belleville G, Belanger L, et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response[J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 601-8.
- [59] JG Yang, DH Kim, JH Lee, et al. The reliability and validity of the Korean versions of the international restless legs scale and the restless legs syndrome quality of life questionnaire[J]. *J Korean Neurol Assoc*, 2010, 28(4): 263-9.
- [60] Roth T, Jaeger S, Jin R, et al. Sleep problems, comorbid mental disorders, and role functioning in the national comorbidity survey replication[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60: 1364-71.
- [61] Benca RM, Ancoli-Israel S, Moldofsky H. Special considerations in insomnia diagnosis and management: depressed, elderly, and chronic pain populations[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: S26-S35.
- [62] Hermes E, Rosenheck R. Prevalence, pharmacotherapy and clinical correlates of diagnosed insomnia among veterans health administration service users nationally[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(5): 508-14.
- [63] Shin C, Lee S, Lee T, et al. Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, 59(4): 395-402.
- [64] Eun Lee, Hyong Jin Cho, Richard Olmstead, et al. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults[J]. *Sleep*, 2013, 36(11): 1685-91.
- [65] Spielman AJ, Glovinsky P. The varied nature of insomnia. In: Hauri PJ, editor. *Case studies in insomnia*. New York, NY: Plenum Press, 1991.
- [66] Woo Jung Kim, Won-tak Joo, Jiwon Baek, et al. Factors Associated with Insomnia among the Elderly in a Korean Rural Community[J]. *Psychiatry Investig*, 2017, 14(4): 400-6.
- [67] Tan EK, Seah A, See SJ, et al. Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(3): 577-9.
- [68] Nomura T, Inoue Y, Kusumi M, et al. Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(16): 2363-9.
- [69] 陈健华, 黄蓉, 罗金梅, 等. 北京协和医院成年人不宁腿综合征调查[J], *中国医学科学院学报*, 2016, 38(5): 548-53.
- [70] Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(Suppl 3): S548-59.
- [71] Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease[J]. *Sleep Med*, 2004, 5(3): 309-15.
- [72] Erden I, Cakcak Erden E, Durmus H, et al. Association between restless leg syndrome

- and slow coronary flow[J].*Anadolu Kardiyol Derg* 2014,14(7):612-6.
- [73] Baran AS, Richert AC, Douglass AB, et al. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure[J]. *Sleep*,2003,26(6): 717-20.
- [74] Baker TL, Guilleminault C, Nino-Murcia G, et al. Comparative polysomnographic study of narcolepsy and central nervous system hypersomnia[J]. *Sleep*,1986,9: 232-42.
- [75] Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation[J].*Neurology*, 2002, 59(12): 1889-94.
- [76] Glidewell RN, Roby EK, Orr WC. Is insomnia an independent predictor of obstructive sleep apnea? [J].*J Am Board Fam Med*,2012,25(1):104-10.
- [77] Wong SH, Ng BY. Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit[J].*Singapore Med J*,2015,56(6): 317-23.
- [78] Chung KF. Insomnia subtypes and their relationship to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea[J]. *Respiration*,2005,72(5):460-5.
- [79] Lin SW, CHEN YL, KAO KC, et al. Diseases in patients coming to a sleep center with symptoms related to restless legs syndrome[J].*Plos One* 2013,8(8):e71499.
- [80] Nannapaneni S, Ramar K. Periodic limb movements during sleep and their effect on the cardiovascular system: is there a final answer[J].*Sleep Med*,2014,15(4):379-84.
- [81] Faull KF, Guilleminault C, Berger PA, et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in narcolepsy and hypersomnia[J].*Ann Neurol*,1983,13(3):258-63.
- [82] Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome[J].*Curr Med Res Opin*, 2014,30(8):1441-60.
- [83] Cho CH, Kim L, Lee HJ. Individuals with Restless Legs Syndrome Tend to have Severe Depressive Symptoms: Findings from a Community-Based Cohort Study[J].*Korean Neuropsychiatric Association*, 2017;14(6):887-93.
- [84] 丁岩, 冯阳, 王玉平, 等. 不宁腿综合征与原发失眠患者夜间多导睡眠图对比分析[J]. *北京医学*, 2014, 36 (8): 672-4.
- [85] Celle S, Roche F, Kerleroux J, et al. Prevalence and clinical correlates of restless legs syndrome in an elderly French population: the synapse study[J].*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2010,65(2):167-73.
- [86] Froese CL, Butt A, Mulgrew A, et al. Depression and sleep-related symptoms in an adult, indigenous, North American population[J]. *J Clin Sleep Med*,2008,4(4):356-61.
- [87] Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, et al. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study[J].*J Neurol*,2016,263(2):396-402.

- [88] Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life[J]. Sleep Med, 2010, 11(10): 1043-8.

## 文献综述

(Review)

### 失眠障碍与不宁腿综合征的临床特点

黄宇靖, 徐江涛

**摘要** 失眠障碍与不宁腿综合症是常见的睡眠障碍, 本文介绍失眠障碍和不宁腿综合症的定义、诊断标准、病因、流行病学、发病机制、共病和症状学特点。

**关键词** 不宁腿综合征; 失眠障碍; 共病; 临床特点

#### Clinical characteristics of Restless legs syndrome and insomnia disorder

Huang Yu-Jing, Xu Jiang-tao

**Abstract** Restless legs syndrome and insomnia disorder are common sleep disorder. this article reviews definition, diagnosis criteria, epidemiology, pathogenesis, Comorbidity and symptomatic characteristics of restless legs syndrome and insomnia disorder.

**Key words** Restless legs syndrome; insomnia disorder; Comorbidity; Clinical characteristics.

不宁腿综合征 (RLS) 和失眠障碍 (ID) 关系密切, RLS 被公认为 ID 的第四大主要原因, 睡眠紊乱常常是 RLS 患者就诊的主要原因<sup>[1]</sup>。本综述就 RLS 和 ID 的临床特点进行阐述。

#### 1、失眠障碍 (ID)

1.1 失眠障碍的定义及诊断: 失眠障碍是以入睡困难和 (或) 睡眠维持困难所致的睡眠质量或数量达不到正常生理需求而影响白天社会功能的一种主观体验<sup>[2]</sup>。失眠表现为入睡困难 (入睡时间超过 30 分钟)、睡眠维持困难 (整夜觉醒次数 > 2 次)、早醒 (醒后超过 30 分钟不能再入睡)、睡眠质量下降和总睡眠时间减少 (通常少于 6 小时), 同时伴有日间功能障碍<sup>[2]</sup>。上述情况每周至少 3 次, 持续至少 1 月, 排除各种神经、精神、躯体疾病导致的继发性失眠, PSG 作为失眠障碍的客观指标, 睡眠潜伏期超过 30 分钟; 实际睡眠时间每夜少于 6 小时; 夜间觉醒时间超过 30 分钟。而根据 ICSD-3 标准, 失眠病程超过 3 月称为慢性失眠障碍 (CID)。

#### 1.2. 失眠障碍的流行病学资料

失眠障碍严重影响着人们的生活质量, 也是现代社会极为常见的疾病之一。失眠障碍可出现于不同年龄、种族、文化、国家<sup>[3]</sup>。根据失眠障碍诊断标准的更新改变, 失眠障碍的患病率也随之不同。关于失眠障碍的流行病学调查资料表明: 全世界患有不同程度失眠障碍的患者有 6%-50%<sup>[4]</sup>。据 2002 年全球失眠调查显示, 我国有 43.4% 的人曾经受过或正在经受着不同程度的失眠<sup>[5]</sup>。失眠障碍常常是慢性病程的, 研究表明 50%-85% 的失眠障碍患者有着至少 1 年的病程<sup>[6]</sup>。

#### 1.3 失眠障碍的病因和易患人群

失眠障碍不仅是同质性健康问题还是不同病因的结果, ID 影响躯体和精神心理健康问题, 故失眠障碍受社会流行病学特点、躯体疾病、精神心理障碍和其他睡眠相关症状的影响<sup>[7]</sup>。“3P”模型解释 CID 及其病因演变过程, 包括易感因素、促发因素和持续因素, 随着病程的延长, CID 病人可能合并有多种病因<sup>[8]</sup>。

失眠障碍伴有焦虑抑郁或者社会功能损害占 5%-10%<sup>[9]</sup>。失眠障碍的常见危险因素包括: 年龄的增加、女性、合并其他疾病(躯体疾病、精神心理和睡眠药物使用)、轮班工作、失业和社会经济地位低下。合并有躯体疾病与精神心理障碍的患者尤其有着较大失眠的风险, 精神心理问题和慢性疼痛疾病患有失眠的比率为 50%-75%<sup>[10]</sup>。失眠障碍在倒班职业者中比固定工作时间的职业者中更常见(20.1% VS 12.0%)。失业、社会经济地位低下、婚姻地位(离婚, 丧偶, 或者单身)、较差的身心健康、嘈杂的环境、躯体疾病(例如先天性心脏病、阻塞性肺部疾病、其他呼吸系统疾病、背臀部疾病和前列腺疾病)<sup>[11,12]</sup>和精神疾病(例如抑郁症、焦虑症、药物使用问题和精神分裂症)与失眠障碍的患病率增加有着密切的联系<sup>[13]</sup>。

#### 1.4 失眠障碍的共病与分型:

CID 与躯体疾病、精神心理障碍有着较高的共病比例, 在 2002 年美国健康访问调查中发现失眠障碍患者比正常人群可能有高于 5 倍的表现焦虑抑郁(OR=5.64, 99% CI[5.07-6.29]), 高于 2 倍患有充血性心力衰竭(OR =2.24, 99% CI[1.60-3.14])<sup>[14,15]</sup>。同样地, 美国共病调查发现失眠较多合并焦虑, 情绪障碍, 冲动, 药物不合理使用(OR 中位数=3.4, IQR 2.8-3.9)<sup>[14]</sup>。失眠与疼痛的联系也较为紧密<sup>[16]</sup>。

依据 ICSD-2 标准<sup>[17]</sup>, 将失眠障碍分为: 心理生理性失眠、矛盾性失眠、特发性失眠、睡眠卫生习惯不良、精神心理障碍所致失眠、躯体问题所致失眠、药物或物质所致失眠和病因待定(器质性和非器质性)失眠、儿童期行为失眠亚型。但对于社区人群失眠障碍不同亚型的患病率的研究尚缺乏, 了解不同亚型的患病率有助于认识及判断失眠病因, 进一步针对性治疗失眠。

#### 1.5 失眠障碍的病理机制

目前关于失眠障碍的病理生理机制尚不明确, 尽管已经有神经生理异常与失眠相关的学说。失眠患者表现自主神经激活, 涉及心率、心率变异性、代谢率、体温、下丘脑-垂体-肾上腺素活动、去甲肾上腺素的分泌等变化<sup>[18,19]</sup>, 一项研究表明失眠障碍患者的夜间血压比正常人群较高<sup>[20]</sup>。正常人睡眠期间的大脑活动与高度觉醒状态有关, 脑电图的波谱提示出现较快频率 $\beta$ 和 $\gamma$ 活动, 这可能与记忆活动增加有关, 失眠障碍患者与年龄相匹配的对照组相比, 睡眠时脑电图提示慢波减少<sup>[21]</sup>, 但这个结果没有后续相似的研究报道。PET 显示睡眠和觉醒状态的脑葡萄糖代谢活动较多, 促醒区葡萄糖代谢减少<sup>[22]</sup>。失眠障碍患者大多有家族史, 这提示与遗传易感性、共同的环境因素、认知水平相关<sup>[23]</sup>。睡眠觉醒节律异常基因在失眠障碍的发生机制中并不确定。大多数研究提示高度觉醒作用机制与失眠密切相关, 那些密切相关的睡眠剥夺和抑郁等共病产生都可以作为失眠障碍的结果, 失眠障碍患者的左前额皮层和海马的灰质容积减少<sup>[24]</sup>, 较高频率的短等位基

因 5-HT 转运体<sup>[25]</sup>，这些标记也会出现抑郁患者中，未来需进一步研究明确觉醒在失眠障碍患者的作用和它特有的遗传和神经生物学机制。

## 2. 不宁腿综合征 (RLS)

### 2.1 RLS 的定义及诊断

RLS 是一种常见的神经系统疾病，RLS 主要临床表现为休息时（尤其夜间）患者感觉肢体有强烈的不适感，因此迫切想要活动肢体来缓解这种不适感，主要影响下肢，特别在膝盖和足部之间，但有时可扩散到大腿和前臂。一般双侧肢体均有症状，有时表现为一侧比较严重，而另一侧较轻微。RLS 的症状可持续多年，也可症状自行消失数月或数年，可由单侧发展为双侧。这种不适感常可描述为痛痒、酸胀、麻刺、虫爬样、牵拉感等。这些症状仅通过活动即可减轻，可能会干扰睡眠导致入睡困难或维持睡眠困难<sup>[26]</sup>。

### 2.2 RLS 的流行病学特点

在西欧和美国两项研究显示 RLS 几乎不被诊断和治疗<sup>[26]</sup>。早在 1945 年，Ekbom 研究发现 RLS 发生率为 5.2%，女性占优势。高加索、北欧及美国发生率较高，高加索地区发生率 5% ~ 15%，女性多见，40 ~ 50 岁之间更易发生<sup>[27]</sup>。全球 RLS 患病率大约 3.9%-15%<sup>[28]</sup>，亚洲 RLS 患病率为 0.8%~2.2%，国内 RLS 患病率约 0.89%-1.4%<sup>[29]</sup>。

### 2.3 RLS 的病因及发病机制

大多数 RLS 为原发性，50%—92%有阳性家族史，呈常染色体显性遗传，主要可疑基因座位于染色体 12q、14q 和 9q<sup>[30]</sup>，遗传因素可致机体对 RLS 产生较强易患性，发病年龄较小的 RLS 多有家族史。继发性 RLS 发病年龄较晚，与铁缺乏有关<sup>[31]</sup>，如妊娠、终末期肾病。虽然原发性睡眠障碍、帕金森病、周围神经病、类风湿性关节炎、代谢紊乱等可能与 RLS 有关，但它们之间是否存在病理生理关系目前仍未确定。此外，多种药物如抗抑郁药、抗组胺药、多巴胺受体阻滞剂，也可诱发或使 RLS 的症状加重。

### 2.4 RLS 共病

#### 2.4.1 RLS 与失眠障碍共病

一项欧洲的基层医疗研究表明患有 RLS 的群体 58%常出现睡眠紊乱(1 周至少 4 次)，其中 47%RLS 患者（1 周至少 4 次）有着中等程度的睡眠紊乱，35%RLS 患者（1 周至少 4 次）有着轻度或无睡眠紊乱<sup>[32]</sup>。RLS 患者比非 RLS 人群出现高达 2-3 倍的入睡困难和睡眠维持困难，28%-69%RLS 患者存在入睡困难，24%-51%存在睡眠维持困难<sup>[33]</sup>。一项来自于睡眠心脏健康研究显示 535 例中 RLS 患者（71 例）比非 RLS 人群有着较高失眠障碍患病率（22.7%VS5.7%， $P=0.009$ ）和较长的睡眠潜伏期（ $49.47 \pm 62.23\text{min}$  VS  $27.34 \pm 32.2\text{min}$ ， $P=0.014$ ）<sup>[34]</sup>，由此可得出失眠障碍有着较高 RLS 共病率。由于非处方睡眠药物如抗组胺药物的使用可能会加重 RLS 症状，故明确 RLS 是否为失眠障碍患者的失眠原因变得尤为重要<sup>[35]</sup>。这些药物对于合并 RLS 的失眠障碍的治疗是不足够的。

#### 2.4.2 RLS 与抑郁共病

一项关于对 56399 例无抑郁症病史或抗抑郁药物使用史的女性进行的前瞻性研究，

结果提示在长达 6 年的随访, 根据病史诊断的 RLS 患者比非 RLS 女性人群有着较高患抑郁的风险 (RR 1.5, 95%CI [1.33, 1.76],  $P=0.02$ ) 和临床抑郁状态 (RR 1.53, 95%CI[1.33, 1.76];  $P<0.0001$ )<sup>[36]</sup>。另一项前瞻性研究发现 1 年后 RLS 患者比患有躯体疾病的社区人群有着较高的焦虑、抑郁、恐惧障碍的风险, 分别为 OR 4.7, 95% CI[2.1, 10.1], OR 3.5, 95% CI[1.7, 7.1], OR 2.6, 95% CI[1.5, 4.4], 在大多数研究中显示 RLS 症状出现先于精神心理问题。RLS 患者的情绪障碍诊断是比较复杂的, 因为大多数是症状的叠加。疲劳、睡眠紊乱、注意力不集中及冲动易激惹症状在 RLS 和抑郁症患者均常见<sup>[37,38]</sup>。RLS 和抑郁之间的因果关系是不清楚的, 看似是双向的, 又像是多面的。RLS 导致的睡眠中断和疲倦可能是抑郁症和抑郁状态的原因, 睡眠剥夺、营养不良、缺乏锻炼可能增加患 RLS 的风险<sup>[38,39]</sup>。后来的研究也更证实了 RLS 常与抑郁共病<sup>[40, 41]</sup>。因此临床上治疗 RLS 合并抑郁状态时注意避免使用 SNRI 类、SSRI 类等抗抑郁药物, 这些药物可能会加重 RLS 症状, 可以选择对 RLS 症状影响小的盐酸安他非酮、地昔帕明、曲唑酮、奈法唑酮等抗抑郁治疗。

#### 2.4.3 RLS 与冠心病 (CVD) 共病

RLS 与一些血管危险因素密切相关, 如高血压、糖尿病和肥胖。除此之外, PLMS、有或无中枢神经系统微觉醒状态、觉醒与脉搏、血压短暂升高有着一定联系, 交感神经过度兴奋可能与 RLS 患者合并 CVD 和高血压病的潜在因素<sup>[42,43]</sup>。Innes 等人对 1995-2010 年 RLS 和 CVD 患者进行 14 项横断面研究, 其中 11 项研究发现 RLS 与 CVD 有着显著的联系, OR 值在 1.4 (1.1-1.9) 至 2.9 (1.2 - 7.2) 之间<sup>[44]</sup>, 有一项研究发现 RLS 与 CVD 无关<sup>[45]</sup>, 2 项研究提示二者的相关性无显著统计学意义<sup>[46]</sup>。最近 Winter 等人研究发现 RLS 会增加血管事件的患病率, 但不是 CVD 的独立危险因素<sup>[47,48]</sup>。因此目前大多数相关研究均支持 RLS 与 CVD 的相关性, 但仍有一些争议, 需进一步的研究充分证实二者的联系。

#### 2.4.4 RLS 与疼痛共病

睡眠紊乱在增加和延长疼痛、疲倦起着一定作用<sup>[49]</sup>。许多 RLS 患者描述他们的症状为疼痛的, 可能是由于多巴胺能通路中多巴胺失活参与疼痛的调节、感觉异常<sup>[50]</sup>。

#### 2.4.5 RLS 与多发性神经病共病

多发性神经病与 RLS 有着疼痛、感觉麻木等相似症状, 故临床上常被误诊为 RLS<sup>[51]</sup>。研究表明不同类型的多发性神经病患者有着不同 RLS 患病率<sup>[52,53]</sup>。

#### 2.4.6 RLS 与其他疾病共病

一项研究发现 100 例躯体化形式疼痛障碍患者中 42% 患有 RLS, 那些有着躯体化形式疼痛障碍和 RLS 患者比非 RLS 人群有着更长时间的疼痛和痛苦烦恼。糖皮质激素诱导的单胺耗竭引起的单胺能活动紊乱可能是慢性疼痛的机制。由于多巴胺是合成去甲肾上腺素的重要物质, 故多巴胺能系统中单胺能失活在 RLS 的病理生理机制起着重要作用<sup>[49]</sup>。类风湿性关节炎有着较高 RLS 患病率, 在一项问卷调查中发现 28% (41/148) 类风湿性关节炎患者和 24% 骨性关节炎 (11/45) 患者均满足 IRLSSG 标准中 4 个问题, 尽管

52例满足 RLS 诊断标准, 但仅 5 例 (3%) 既往被诊断过. 这也说明 RLS 常常被一度误诊为关节炎, 91% 有着 RLS 症状的患者 (至少符合 1 条 IRLSSG 标准) 感觉他们能区别 RLS 与关节炎, 然而只有 17% 就诊寻求针对性治疗<sup>[54]</sup>. 纤维肌痛与 RLS 有着相同的感觉异常主诉, 与 PLMS、疲倦、失眠相关. 研究发现纤维肌痛患者有着 20%–66% RLS 患病率, 但在诊断纤维肌痛和 RLS 时很难界定<sup>[55, 56]</sup>. 纤维肌痛和 RLS 有着相似的多巴胺能失活机制, 多巴胺治疗有助于改善纤维肌痛症状<sup>[57]</sup>. RLS 常与其他躯体疾病共病, 如发作性睡病、OSAS、周期性肢动症、偏头痛、紧张性头痛、PD 等. 多巴胺能失活可能是这些共病的相通病理机制<sup>[58]</sup>.

### 3. 失眠障碍与 RLS 患者的临床特点:

研究表明夜间 PSG 结果显示 RLS 患者夜间睡眠的数量比原发性失眠障碍患者明显减少 (睡眠总时间、睡眠效率、睡眠中清醒时间), 且 RLS 夜间睡眠时合并 PLMS 以及与 PLMS 相关的觉醒次数较原发性失眠障碍患者明显增多, 提示 RLS 患者睡眠质量较差<sup>[59]</sup>. PSG 显示 RLS 患者入睡潜伏期延长, PLMS 相关的觉醒增加, 总睡眠时间减少, 慢波睡眠减少, 睡眠效率下降, 且睡眠效率的降低与 RLS 的严重程度相关<sup>[60]</sup>. 与对照组相比, PSG 显示 RLS 患者总睡眠时间下降; RLS 患者 N1 期睡眠比例、入睡后清醒时间及微觉醒指数明显增多, 说明 RLS 患者存在睡眠片段化, 但未发现两组的入睡潜伏期有显著差异<sup>[61]</sup>. Hornyak 等<sup>[62]</sup>研究也发现 RLS 患者入睡潜伏期并未增加. 上述研究涉及研究方法、研究对象、分组比较的不同, 故尚需更多研究来客观评估 RLS 睡眠特点.

研究表明与健康对照组比较, RLS 患者有着更严重抑郁症状、更高的失眠严重程度、更差的睡眠质量、更多的日间瞌睡、较低的生活质量评分. RLS 患者与原发性失眠障碍两者比较, 尽管 RLS 有着更高的 ISI 指数、睡眠质量评分, 但在抑郁、生活质量评分方面两者无明显差异. RLS 患者的 ESS 评分较原发性失眠障碍高. RLS 患者的失眠与认知域、活力域的压力负荷有关. RLS 合并失眠较无 RLS 患者有着更差的生活质量. 然而 RLS 患者失眠严重程度与生活质量评分的相关性较原发性失眠障碍组弱<sup>[63]</sup>.

研究发现 RLS 组较无 RLS 组有着更高的日间瞌睡评分<sup>[64]</sup>. 目前用 ESS 问卷调查的六项研究中, 有三项研究支持 RLS 组与无 RLS 组的 ESS 评分无明显差异<sup>[65–67]</sup>. 一项意大利米兰市的回顾性队列研究<sup>[68]</sup>也支持这样的结论: 尽管 RLS 引起睡眠剥夺, 但由于高度觉醒却增加了警觉性, 高度觉醒是由于丘脑的谷氨酸能活动增加睡眠期间的觉醒次数, 且减少日间瞌睡. 对于 RLS 患者是否表现为明显日间瞌睡症状尚存在争议, 涉及研究对象和样本量不同, 需更多的问卷调查研究来进一步证实.

研究发现 RLS 患者的皮质静息期 (CSP) 明显较短, 这可能由于多巴胺能输出中运动皮质  $\gamma$ -GABA 神经元能的异常调节所致, 但这尚存在一定的争议<sup>[69, 70]</sup>. 研究发现 RLS 患者的 F 波持续时间与复合肌肉动作电位的比值 (FWD/CMAPD) 较小, 其对临床诊断 RLS 具有高度的敏感性 (85.7%)<sup>[71]</sup>. Nurten UZUN 等人研究 2008 年 2 月至 8 月的睡眠障碍患者, 将 11 例 RLS 患者和 8 个性别与年龄相匹配的健康对照组对象进行瞬目反射

恢复的节律性研究，结果发现在健康对照组中夜间瞬目反射为低反应，而 RLS 患者出现瞬目反射单元节律性调节的异常，表现瞬目反射恢复增加，对临床诊断及辨别 RLS 有一定帮助<sup>[72]</sup>。但由于上述涉及样本量有限，其临床应用意义需更多相关研究和增加样本量证实。

#### 4. 展望

目前已有较多对失眠障碍病因的研究，RLS 是 CID 的常见病因，根据 ICSD-2 标准考虑 RLS 属于躯体问题所致失眠，合并 RLS 的 CID 患者可能合并其他失眠亚型，故缺乏对 CID 合并 RLS 患者病因分析（失眠亚型）的研究；有关 CID 和 RLS 患者的症状学特点的研究较多，RLS 与失眠、焦虑、抑郁密切相关，显著影响患者的睡眠质量、社会、工作及健康相关的生活质量，但涉及 CID 合并 RLS 患者的症状学特点的研究较少；故未来需进一步研究 CID 合并 RLS 的失眠病因分析和症状学特点，研究具有一定复杂性，但对于 CID 病因分析和早期诊断 RLS 有一定帮助，从而有助于 CID 的综合全面诊治；此外关于 RLS 神经电生理特点的研究提示 CSP、FWD/CMAPD、瞬目反射恢复率对于临床诊断 RLS 有一定帮助和参考价值，但需增加相关研究来进一步证实。

## 参考文献

### (References)

- [1] Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, et al. Sleep–wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study[J].JAMA,1982,247:997-1003.
- [2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:414.
- [3] Johnson E. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. Sleep Med Clin 2006; 1: 305-17.
- [4] Nowicki Z, Grabowski K, Cubala WJ, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland [J].Psychiatr Pol ,2016,50: 165–173.
- [5] Soldatos CR, Allaert FA,Ohta T,et al.How do individuals sleep around the world?Results from a single-day survey in ten countries[J].Sleep Med,2005,6:5-13.
- [6] Morin C, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia:prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors[J]. Sleep Med, 2006,7:123-30.
- [7] Eun Lee, Hyong Jin Cho, Richard Olmstead, et al.Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults[J]. Sleep, 2013, 36(11):1685-91.
- [8] Spielman AJ, Glovinsky P. The varied nature of insomnia. In: Hauri PJ, editor. Case studies in insomnia. New York, NY:Plenum Press,1991.
- [9] Ancoli-Israel S, Roth T. Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey[J].Sleep,1999,22:S347-53.
- [10] Taylor D, Mallory LJ, Lichstein KL, et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems[J]. Sleep,2007,30:213-8.
- [11] Harma M, Tenkanen L, Sjoblom T, et al. Combined effects of shift work and lifestyle on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness[J]. Scand J Work Environ Health,1998,24(4):300–7.
- [12] Li RH, Wing YK, Ho SC, et al. Gender differences in insomnia—a study in the Hong Kong Chinese population[J]. J Psychosom Res,2002,53(1):601–9.
- [13] Ishigooka J, Suzuki M, Isawa S, et al. Epidemiological study on sleep habits and insomnia of new outpatients visiting general hospitals in japan[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 1999, 53 (4) :515–22.
- [14] Roth T, Jaeger S, Jin R,et al. Sleep problems, comorbid mental disorders, and role functioning in the national comorbidity survey replication[J]. Biol Psychiatry,2006,60: 1364–71.
- [15] Pearson NJ, Johnson LL, Nahin RL. Insomnia, trouble sleeping,and complementary and

- alternative medicine: analysis of the 2002 national health interview survey data[J]. *Arch Intern Med*,2006,166: 1775–82.
- [16] Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature[J]. *Sleep Med Rev*,2004,8: 119–32.
- [17] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- [18] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010,14: 9–15.
- [19] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence[J]. *Sleep Med Rev*,2010,14: 19–31.
- [20] Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, et al. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk[J]. *Sleep*,2009, 32: 760–66.
- [21] Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*,1992,49: 651–68.
- [22] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia[J]. *Am J Psychiatry*,2004,161: 2126–28.
- [23] Beaulieu-Bonneau S, LeBlanc M, Merette C, et al. Family history of insomnia in a population-based sample[J]. *Sleep* 2007,30: 1739–45.
- [24] Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 182–85.
- [25] Deuschle M, Schredl M, Schilling C, et al. Association between serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia[J]. *Sleep*,2010,33: 343-47.
- [26] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [27] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology[J]. *Sleep Med*,2003,4:101-19.
- [28] Maurice M, Ohayon, Ruth O'Hara, Michael V, et al. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature[J]. *Sleep Med, Rev*,2012,16(4): 283–95.
- [29] Shi Y, Yu H, Ding D, et al. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome among Chinese adults in a rural community of Shanghai in China[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(3): e0121215.

- [30] Thorpy MJ. New paradigms in the treatment of restless legs syndrome[J]. *Neurology*, 2005, 64(12 suppl 3):S28-S33.
- [31] Hogl B, Poewe W. Restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18:405-410.
- [32] Allen RP, Stillman P, Myers AJ. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in western Europe: prevalence and characteristics[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1):31-7.
- [33] Westrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, et al. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause [J]. *Climacteric*, 2008, 11 (5):422-428
- [34] Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8:119-24.
- [35] Chokroverty S. Long-term management issues in restless legs syndrome[J]. *Mov Disord*, 2011, 26:1378-8.
- [36] Li Y, Mirzaei F, O'Reilly EJ, et al. Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176:279-88.
- [37] Hornyak M. Depressive disorders in restless legs syndrome: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *CNS Drugs*, 2010, 24:89-98.
- [38] Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression[J]. *Sleep*, 2005, 28:891-8.
- [39] Gupta R, Lahan V, Goel D. A study examining depression in restless legs syndrome[J]. *Asian J Psychiatr*, 2013, 6:308-12.
- [40] Szentkiralyi A, Volzke H, Hoffmann W, et al. The relationship between depressive symptoms and restless legs syndrome in two prospective cohort studies[J]. *Psychosom Med*, 2013, 75: 359-65
- [41] Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, et al. Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease[J]. *J Psychosom Res*, 2009, 67: 173-80.
- [42] 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) :1051-68.
- [43] Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke[J]. *Sleep*, 2009, 32: 589-97.
- [44] Juuti AK, Laara E, Rajala U, et al. Prevalence and associated factors of restless legs syndrome in a 57-year-old urban population in northern Finland[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 122: 63-9.

- [45] Gemignani F, Brindani F, Negrotti A, et al. Restless legs syndrome and polyneuropathy[J]. *Mov Disord*,2006,21:1254-7.
- [46] Lee HB, Hening WA, Allen RP, et al. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore[J]. *Sleep Med*,2006,7:642-5.
- [47] Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in women[J]. *Am J Med*,2013,126:220-7,27 e1-2.
- [48] Winter AC, Berger K, Glynn RJ, et al. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in men[J]. *Am J Med*,2013,126:228-35,35 e1-2.
- [49] Aigner M, Prause W, Freidl M, et al. High prevalence of restless legs syndrome in somatoform pain disorder[J]. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*,2007,257:54-7.
- [50] Hornyak M, Sohr M, Busse M, 604 and 615 Study groups. Evaluation of painful sensory symptoms in restless legs syndrome: experience from two clinical trials[J]. *Sleep Med*, 2011,12:186-9.
- [51] Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, et al. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies[J]. *Eur J Neurol*,2007,14:788-92.
- [52] Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy?[J]. *Neurology*,2009,72:955-60.
- [53] Rajabally YA, Shah RS. Restless legs syndrome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*,2010,42:252-6.
- [54] Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Skomro R, et al. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort[J]. *J Clin Rheumatol*,2009,15:12-15.
- [55] Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia[J]. *Eur Neurol*,2009,61:107-11.
- [56] Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, et al. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010,6:423-7.
- [57] Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications[J]. *Arthritis Rheum* , 2005,52:2495-505.
- [58] Chen PK, Fuh JL, Chen SP, et al. Association between restless legs syndrome and migraine[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*,2010,81:524-8.
- [59] 丁岩, 冯阳, 王玉平, 等. 不宁腿综合征与原发失眠患者夜间多导睡眠图对比分析[J]. *北京医学*, 2014, 36 (8) : 672-674.
- [60] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (2) :103-107.
- [61] 师云波, 于欢, 吴冬燕. 不宁腿综合征的主观睡眠质量评估及多导睡眠图研究 [J].

- 中国临床神经科学, 2014, 22 (3) : 282-289.
- [62] Hornyak M, Feige B, Voderholzer U, et al. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study [J]. *Sleep*, 2007, 30: 861-865.
- [63] Mei Ling Song, Mark A. Oldham, Kyung Min Park. Comparison of impact of insomnia on depression and quality of life in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease and primary insomnia patients [J]. *Sleep Medicine*, 2015, 16: 1403-8.
- [64] Benediktsdottir B, Janson C, Lindberg E, et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(10): 1043-8.
- [65] Kim KW, Yoon IY, Chung S, et al. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population [J]. *J Sleep Res*, 2010, 19(1 Pt 1): 87-92.
- [66] Celle S, Roche F, Kerleroux J, et al. Prevalence and clinical correlates of restless legs syndrome in an elderly French population: the synapse study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65(2): 167-73.
- [67] Froese CL, Butt A, Mulgrew A, et al. Depression and sleep-related symptoms in an adult, indigenous, North American population [J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(4): 356-61.
- [68] Rinaldi F, Galbiati A, Marelli S, et al. Defining the phenotype of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study) the phenotype of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease (RLS/WED): a clinical and polysomnographic study [J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 396-402.
- [69] J. Hosp, H. Nolan, A. Luft, Topography and collateralization of dopaminergic projections to primary motor cortex in rats. *Exp. Brain Res.* 2015, 233 (5) : 1365-75.
- [70] A. Scalise, I. Cadore, G. Gigli, Motor cortex excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5, 2004, 393-396.
- [71] Patrizia Congiu, Maria Livia Fantini, Giulia Milioli, et al. F-Wave Duration as a Specific and Sensitive Tool for the Diagnosis of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *J Clin Sleep Med.* 2017, 13(3): 369-375.
- [72] Nurten UZUN, Ayşegül GÜNDÜZ, Derya KARADENİZ, et al. Circadian Change in Blink Reflex Recovery in Restless Legs Syndrome. *Arch Neuropsychiatry.* 2016, 53: 263-266.

## 致 谢

### (Acknowledgements)

时光荏苒、岁月如梭，转眼之间3年的研究生活即将结束。回首这3年，需要感谢的人很多，首先要衷心感谢的是我的导师徐江涛。在三年的学习、生活和工作期间，我一直得到导师无微不至的关怀。在跟随其轮转门诊的2年余系统地学习了门诊的流程、诊断思路和临床思维。学术方面，从论文选题、研究设计及实施，到论文的撰写与修改，每一个环节中都渗透着老师的帮助与关注。老师有着渊博的专业知识、严谨的治学态度、精益求精的工作作风、国际化的视野、高深的学术造诣，为人从容、乐观、豁达。从恩师那里我不仅学到了专业知识，更明白了如何看待事物，如何规划自己的人生，还懂得了许多为人处世的道理，深刻影响着我今后的工作和生活。生活方面老师也给予了我无微不至的关心和帮助，借此机会向您表示我最诚挚的谢意！

再者，感谢我院神经内科全体老师在临床学习及生活中给予的关怀和指导。感谢师兄、师姐、同级同学们在课题研究、论文写作和生活中给予的支持和帮助。能够跟大家相处在这样一个团结友爱的大家庭中让我感到温暖和幸福。

感谢神经内科专家组在论文开题方面给予的指导和帮助。感谢我的父母，在三年的学习中，是他们的支持和理解给了我战胜困难、完成学业的勇气和信心。

最后，衷心地感谢石河子大学对我的悉心栽培，三年的风雨相伴，衷心地祝福他永远年轻而富有活力！

研究生：黄宇靖

2018年05月

## 附录

### 附表 1

#### 一、 一般信息:

姓名\_\_\_\_\_性别（男、女），年龄□□岁，ID号□□□□□□□□

联系手机/电话 □□□□□□□□□□□□/□□□□□□□□ 联系地址

入组日期: □□□□年□□月□□日, 初步诊断: \_\_\_\_\_, 病因构成(失眠亚型) \_\_\_\_\_

#### 二、人口学特点:

身高 □□□ (cm) 体重□□□ (kg) 民族(汉、回、维、哈、\_\_\_\_) 文化程度(文盲、接受义务教育、高中、大学及以上学历)

孕□ 育□ 婚姻状况:(未婚、已婚、离婚、丧偶) 职业: ——

#### 三、 生活习惯和既往史: 您是否有下列习惯?

1. 您喝咖啡多长时间? □□年, 每月□□杯;
2. 您饮茶多长时间? □□年, 每月□□杯;
3. 您饮酒多长时间? □□年, 每月□□次, 每次□□□□g;
4. 您抽烟多长时间? □□年, 每天□□支;

您既往有哪些疾病?

您经常规律服用哪些药物?

#### 四、失眠障碍状学资料:

您有失眠□□□月, 每月失眠□□次, 您一般晚上□□点□□分上床, □□点□□分睡着, 夜间醒来□□次, 醒后□□分钟再入睡, 早晨□□点□□分醒来, 早晨□□点□□分起床, 每晚实际睡眠□□. □小时。

您白天是否有以下不舒服? (如果存在, 请用圆圈标记出)

1. 疲劳、全身不适;
2. 注意力、记忆力、学习、工作、社交能力下降;
3. 情绪波动、易激惹、行为紊乱;
4. 日间瞌睡时间增多;
5. 兴趣、精力减退;
6. 容易出错 / 发生事故;

**附表 2** Epworth 嗜睡量表

下面列出的问题，如果在过去的 1 个月内每星期至少 3 次发生在您身上，就请您在相应的结果项目上打上“√”。

1. 您坐着阅读书刊是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
2. 您看电视是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
3. 您在公共场所坐着不动是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
4. 您作为乘客在汽车坐 1 小时，中间不休息是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
5. 您在环境许可时，下午躺下休息是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
6. 您坐下与人谈话时，是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
7. 您午餐不喝酒，餐后安静地坐着是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是
8. 您遇堵车时停车数分钟是否打瞌睡？  
A. 从不； B. 偶尔； C. 经常； D. 总是

**附表 3** ISI 量表（失眠严重程度量表）

失眠严重程度评估：

对于以下问题，请您圈出进 1 月来最符合您的睡眠情况的选项。

1. 入睡困难： A. 无； B. 轻度； C. 中度； D. 重度； E. 极重度
2. 睡眠维持困难： A. 无； B. 轻度； C. 中度； D. 重度； E. 极重度
3. 早醒： A. 无； B. 轻度； C. 中度； D. 重度； E. 极重度
4. 对您目前的睡眠模式满意/不满意程度如何？  
A. 无； B. 轻度； C. 中度； D. 重度； E. 极重度
5. 您认为您的失眠在多大程度上影响您的日常功能？  
A. 无； B. 轻度； C. 中度； D. 重度； E. 极重度
6. 您的失眠问题影响了您的生活质量，您觉得在别人眼中您的失眠情况如何？

A. 无; B. 轻度; C. 中度; D. 重度; E. 极重度

**7. 您对目前睡眠问题的担心/痛苦程度如何?**

A. 无; B. 轻度; C. 中度; D. 重度; E. 极重度

**附表 4: RLS 症状学调查: 您是否存在下列情况: (请把选项用圆圈标记)**

1. 您是否有下肢不舒服并且想要活动腿部的感觉? (这种感觉常常表现为蚂蚁爬动感、酸、胀或难以形容的不适感等) (是 否)
2. 宁静环境思想放松的时候(如长时间坐车、坐飞机时), 上述症状出现或者加重? (是 否)
3. 当活动下肢时(如行走, 伸展腿部、按摩等), 腿部不适是否缓解? (是 否)
4. 腿部不适症状是否仅夜间出现或者在夜间加重? (是 否)
5. 上述症状是否能单用下列一种情况解释: 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? (是 否)

**附表 5: IRLSSG 不宁腿综合征严重程度量表**

患者是否存在 RLS 症状, 若“是”, 请完成下列各项。

请根据最近 2 个星期您的状况, 回答以下 10 个问题:

1. 总体上将, 您腿部(或臀部)的不适症状达到何种程度?  
A 非常严重 B 严重 C 中度 D 轻度 E 没有不适
2. 总体上讲, 您因为腿部不适而需要起来活动的欲望达到何种程度?  
A 非常严重 B 严重 C 中度 D 轻度 E 没有不适
3. 通过活动, 您腿部(或臀部)不适症状得到多大程度的缓解?  
A 没有缓解 B 稍缓解 C 中度缓解 D 完全或几乎完全缓解
4. 总体上讲, 因为 R L S 症状, 您的睡眠受到多大的影响?  
A 非常严重 B 严重 C 中度 D 轻度 E 没有影响
5. 如出现 R L S 的症状, 您的疲惫和困倦感达到何种程度?  
A 非常严重 B 严重 C 中度 D 轻度 E 完全没有
6. 总体上讲, 您 R L S 症状对生活的影响有多严重?  
A 非常严重 B 严重 C 中度 D 轻度 E 没有影响
7. 多久出现一次 R L S 症状? 每周□□次, 1 天内平均□□小时?
8. 总体上讲, 您的 R L S 症状对您处理日常生活事务的能力有多大影响? 包括: 家庭、

学校和社会事务等。

A 非常严重    B 严重    C 中度    D 轻度    E 没有影响

9. 您的 R L S 症状对您情绪的影响有多严重？如出现气恼、忧郁、悲伤、焦虑和激惹等情绪？

A 非常严重    B 严重    C 中度    D 轻度    E 没有影响

## 作者简介

黄宇靖，女，生于 1992 年 02 月，籍贯河南商丘市。2015 年毕业于新乡医学院临床医学专业，获医学学士学位。同年顺利考入石河子大学医学院神经病学专业，主要从事中枢神经系统变性疾病的研究，已取得国家医师资格证。2015 年 10 月起在新疆军区总医院进行国家住院医师规范化培训。

### 在学期间主要参与的研究项目

“门诊慢性失眠障碍合并不宁腿综合征的临床研究”课题。

### 在学期间发表的文章

- (1) 黄宇靖, 徐江涛等. 门诊慢性失眠障碍合并不宁腿综合征的共病分析. 神经疾病与精神卫生, 2018;18(1):42-46。
- (2) 黄宇靖, 徐江涛等. 门诊慢性失眠障碍合并不宁腿综合征的症状学特点. 中国医师进修杂志, 已录用。
- (3) 撰写《神经疑难病例》中“隐球菌病例”，黄宇靖，宋永斌。
- (4) 撰写《头痛学》中“伴有其他疾病的头痛”，黄宇靖，徐江涛。

### 获奖情况:

1. 2016 年 12 月荣获 2015-2016 学年度医学院“三好学生”光荣称号。
2. 2017 年 11 月“慢性失眠合并不宁腿综合征的临床特点”项目获得第十一届中国西部神经病学学术论坛第九届“天士力杯”脑血管病科研基金天士力科研基金。
3. 2017 年在石河子大学举行首届专业硕士临床病例编写大赛中担任小组组长(隐球菌脑膜炎)获得一等奖。
4. 2018 年 1 月在我院年度规培总结及表彰大会中荣获“优秀规培学员”。

## 石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	黄宇靖	学制	三年制
专业	神经病学	研究方向	中枢神经系统变性疾病

学术评语:

课题选题新颖，紧密结合临床，设计合理，属于本学科研究热点，研究工作具有一定的理论意义与实际价值。论文内容与题目相符，结构完整，格式规范，层次清楚，条理分明，语言通顺流畅，内容丰富。文献材料收集丰富详实，基本涵盖了本学科相关的主要文献，并对本学科发展趋势有一定的归纳作用。数据资料充分，论述过程严谨，思路清晰，综合运用了所学知识解决问题，分析方法选用得当，结果可信。论文撰写严肃认真，推理符合逻辑，结论和建议具有现实意义，是一篇有较高学术价值的硕士生论文。

该论文反映出作者在本门学科方面坚实的理论基础，系统的专业知识以及良好的科研能力。达到了硕士学位论文的要求。

指导教师签字:

2018年5月29日

