

文章编号:1003-2754(2021)04-0335-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2021.0086

帕金森病伴不宁腿综合征患者多导睡眠图的临床特征研究

孙述昱¹, 程金湘¹, 邱健¹, 任佳封¹, 赵显超¹, 吴成吉², 宿长军¹

摘要: **目的** 评估帕金森病(Parkinson's disease, PD)合并不宁腿综合征(Restless legs syndrome, RLS)患者(PD-RLS)与特发性不宁腿综合征(idiopathic restless legs syndrome, iRLS)之间的临床及睡眠特征差异及相关的影响因素。**方法** 收集2015年-2020年收治的125例PD患者以及137例iRLS患者,并根据PD患者是否合并RLS分为PD伴RLS组(PD-RLS)和单纯PD(PD-NRLS)组,比较分析3组的一般状况、临床特征及主客观睡眠检查等的差异。**结果** PD患者共病RLS的患病率为27.2%。PD-RLS患者UPDRS-III评分高于PD-NRLS。PD-RLS患者客观睡眠质量较iRLS患者更差,年龄和共病PD是RLS患者客观睡眠质量差的危险因素。IRLS-RS和HAMD评分是RLS患者主观睡眠质量差的危险因素。**结论** PD-RLS患者较iRLS患者更易出现客观睡眠障碍,而iRLS患者主观睡眠障碍更重,可能与RLS是否合并PD的临床异质性相关。

关键词: 帕金森病; 不宁腿综合征; 多导睡眠图

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A

Clinical and polysomnography findings in patients with Parkinson's disease with restless leg syndrome SUN Shuyu, CHENG Jinxiang, QIU Jian, et al. (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the differences of clinical and sleep characteristics and related factors between patients with Parkinson's disease (PD) with restless leg syndrome (RLS) and idiopathic restless leg syndrome (iRLS). **Methods** One hundred and twenty-five patients with PD and 137 patients with iRLS from 2015 to 2020 were collected. PD patients were divided into PD with RLS group (PD-RLS) and PD without RLS group (PD-NRLS). The general condition, clinical features, subjective and objective sleep examination of the three groups were compared and analyzed. **Results** The prevalence of comorbid RLS in PD patients was 27.2%. The score of UPDRS-III score in patients with PD-RLS was higher than that in PD-NRLS. The objective sleep quality of patients with PD-RLS was worse than that of patients with iRLS. Age and comorbid PD were the risk factors of poor sleep quality in patients with RLS. IRLS-RS and HAMD scores are risk factors for poor subjective sleep quality in patients with RLS. **Conclusion** Objective sleep disorders are more likely to occur in patients with PD-RLS than in patients with iRLS. While subjective sleep disorders in patients with iRLS are more severe. Which may be related to the clinical heterogeneity of RLS complicated with PD.

Key words: Parkinson's disease; Restless legs syndrome; Polysomnography

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经退行性疾病,临床表现包括动作迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势平衡障碍等运动症状以及自主神经功能障碍、睡眠障碍、焦虑抑郁等非运动症状。随着人们对PD的认识加深,PD非运动症状的管理越来越引起重视^[1]。睡眠障碍是PD患者最常见的非运动症状之一,严重影响患者生活质量^[2]。其中不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)是PD患者常见的睡眠障碍之一,在中国PD患者中患病率高达33%^[3],高于一般成年人群患病率(3.9%~14.3%)^[4]。RLS是一种常见的感觉-运动障碍性神经系统疾病,其特征是双下肢有难以描述的不舒服的感觉,如蠕动、蚁行、瘙痒、烧灼、触电感等。该不适感通常具有明显的昼夜节律趋势,在傍晚、夜间或安静时加重,严重影响患者睡眠质量^[5]。多项研

究显示,特发性RLS(idiopathic restless leg syndrome, iRLS)和帕金森病合并RLS(PD-RLS)的神经病理生理学机制并不完全相同^[6]。目前涉及PD-RLS与iRLS的客观睡眠质量研究较少,本研究旨在对分析伴或不伴RLS的PD患者临床特点的同时,对PD-RLS及iRLS患者睡眠结构的各项指标进行分析,从睡眠障碍角度了解RLS在一般人群及PD患者中的患病特点。

收稿日期:2020-10-12;修订日期:2020-11-29

基金项目:空军军医大学科技创新发展基金(2019XB041)

作者单位:(1. 空军军医大学第二附属医院神经内科, 陕西 西安 710038; 2. 空军军医大学基础医学院学员一大队二队, 陕西 西安 710032)

通讯作者:宿长军, E-mail: tdneurob@fmmu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 研究对象 对2015年1月–2020年1月在我院门诊和病房就诊并在我科睡眠中心进行多导睡眠电生理监测(polysomnography, PSG)的27例PD-RLS患者以及54名单纯PD(PD-NRLS)患者,并纳入同期的137例iRLS患者临床资料进行横断面分析。PD诊断均符合英国PD协会脑库制定的PD诊断标准。RLS诊断根据2014国际RLS研究组(International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG)的诊断标准确定^[7]。纳入与排除标准(1)符合帕金森病和不宁腿综合征诊断标准;(2)排除颅脑创伤、药物、代谢性疾病、脑炎或其他神经系统变性疾病引起的继发性帕金森综合征;(3)排除妊娠、贫血、糖尿病、药物治疗、风湿性关节炎、肾功能不全等引起的继发性不宁腿综合征;(4)有较完整的病历资料及相关实验室检查资料以及服药记录;(5)排除PSG监测当晚总睡眠时间小于2h的患者。

1.2 研究方法 采用横断面对照研究。根据PD患者是否合并RLS分为PD伴RLS组(PD-RLS)和单纯PD(PD-NRLS)组,比较分析PD-RLS组与PD-NRLS组一般状况及临床特征,并重点分析PD-RLS组与iRLS组主客观睡眠参数的差异。

1.2.1 临床资料收集及量表评分 (1)由神经内科专科医生采取面对面访谈的形式及其病历资料进行所有患者临床信息收集,包括患者的性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、病程等一般资料,同时将多巴胺能药物治疗剂量按照药物之间的等效效应转换计算左旋多巴等效剂量(levodopa equivalent dose, LED)^[8]。(2)临床症状评估:采用UPDRS-III和改良霍亚分期(Hoehn-Yahr stage)对PD患者的运动症状和疾病严重程度进行评估;采用国际不宁腿严重程度评定量表(International Restless Leg Syndrome Rating Scale, IRLS-RS)评估RLS的严重程度。(3)抑郁症状评估:采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)^[9]评估患者抑郁症状,评分越高抑郁症状越重。采用Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评估患者是否存在日间嗜睡障碍,评分 ≥ 10 分者认为存在白天过度嗜睡(Excessive daytime sleepiness, EDS)^[10],评分越高日间嗜睡倾向越严重。

1.2.2 多导睡眠电生理监测 使用美国Alice Sleepware多导睡眠监测系统对所有患者进行整夜、有睡眠技术员值守的基于实验室的视频PSG。根据美国睡眠研究会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)评分手册规则对睡眠和相关事件进行分析。总睡眠时间(total sleep time, TST)睡眠潜伏期(sleep latency, SL)、入睡后觉醒(wake after sleep onset, WASO)、睡眠效率(sleep efficiency, SE)等睡眠参数作为评价睡眠质量的客观指标。多导睡眠图结果SE $< 80\%$ 定义为睡眠质量差。采用非快速眼

动睡眠期(non-rapid eye movement, NREM)睡眠第3阶段时间(N3)、总睡眠时间(total sleep time, TST)、呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、觉醒指数(arousal index, AI)、周期性肢体运动指数(periodic limb movement index, PLMI)比较有无RLS的PD患者的睡眠质量。AHI > 5 定义为阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数表示,正态分布数据比较采用 t 检验,非正态分布数据比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,采用卡方检验或Fisher精确概率法。倾向性得分匹配(propensity score matching, PSM)使用SPSS PSM插件“PS Matching”执行PSM过程。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD-RLS与PD-NRLS两组一般资料比较 对PD伴RLS患者(PD-RLS)与PD不伴RLS患者(PD-NRLS)进行临床资料的比较发现除UPDRS-III评分差异有统计学意义($P < 0.05$),其余各项指标(年龄、BMI、性别、PD发病年龄、病程、运动亚型、改良霍亚分期、PSQI、HAMD评分、ESS评分)差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患者的左旋多巴等效剂量LED差异亦无统计学意义(见表1)。

2.2 PSM前PD-RLS与iRLS两组客观睡眠参数及量表评分比较 帕金森病伴不宁腿综合征患者相较于特发性不宁腿综合征患者年龄更大($P < 0.003$),男性比例更高($P < 0.001$),总睡眠时间明显缩短($P = 0.009$),睡眠效率降低($P = 0.010$),入睡后清醒时间增加($P = 0.026$),快速眼动潜伏期延长($P = 0.018$)。PD-RLS患者N1期睡眠百分比高于iRLS组($P < 0.001$),而快速眼动阶段睡眠百分比低于iRLS组($P = 0.005$),慢波睡眠以及REM睡眠时长低于iRLS组。PD-RLS组AHI、PLMI、ESS评分与对照组比较差异无统计学意义。PD-RLS组HAMD评分更高($P = 0.037$),但iRLS组IRLS-RS以及PSQI评分都高于PD-RLS组(见表2)。

2.3 PSM后PD-RLS与iRLS两组客观睡眠参数及量表评分比较 比较PD-RLS组与iRLS组两组患者的基线特征,发现两组的年龄分布具有统计学差异($P = 0.003$);为了匹配两组基线特征差异,本研究采用PSM匹配方法平衡两组年龄特征偏移,按照1:2比例匹配后共筛选出26例PD-RLS患者和49例iRLS患者,对筛选后的两组患者的PSG客观睡眠参数及相关量表进行比较。匹配后两组患者性别年龄不再有统计学差异。除N1期睡眠比例PD-RLS患者仍然高于iRLS患者之外,其他PSG客观睡眠参数未观察到统计学差异。匹配后两组HAMD与不宁腿严重程度量表评分无统计学差异,但iRLS患者PSQI评分仍高于PD-RLS组(见表2)。

2.4 RLS 患者主客观睡眠障碍的危险因素分析
分别以是否存在主观睡眠障碍(PSQI 5 分)、客观睡眠障碍(SE 80%)为因变量,将年龄、性别、IRLS-RS、HAMD、是否合并帕金森病及是否合并 OSA 纳入

多因素 Logistic 回归分析,结果表明不宁腿严重程度量表评分、HAMD 量表评分为 RLS 患者主观睡眠障碍的独立危险因素(见图 1);患者年龄及合并帕金森病为 RLS 患者客观睡眠障碍的独立危险因素。

表 1 PD-RLS 与 PD-NRLS 一般资料比较

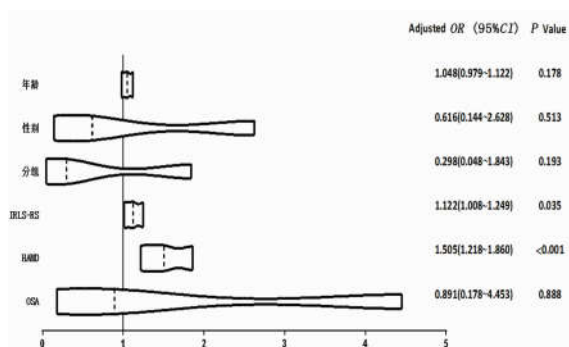
	PD-RLS (<i>n</i> = 27)	PD-NRLS (<i>n</i> = 54)	<i>P</i> value [*]
年龄(岁)	62.4 ± 9.7	62.3 ± 10.2	0.981 ^b
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.0	23.4 ± 3.1	0.500 ^b
男性(%)	33.3	50	0.235 ^a
PD 发病年龄(岁)	58.1 ± 9.8	58.6 ± 10.1	0.844 ^a
PD 病程(年)	4.2 ± 4.3	3.5 ± 3.9	0.427 ^a
运动亚型, <i>n</i> (%)			
震颤型	8(29.6%)	18(33.3%)	0.717 ^a
行动迟缓型	14(51.9%)	23(42.6%)	
混合型	5(18.5%)	13(24.1%)	
Hoehn-Yahr 分期	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.7	0.779 ^a
LED	320.8 ± 184.1	315.4 ± 179.6	0.899 ^b
UPDRS-III	18.3	15.6	0.001 ^c
HAMD	15	13.6	0.468 ^c
PSQI	10.3 ± 3.8	9.3 ± 4.2	0.335 ^b
ESS	6.5 ± 5.1	5.9 ± 5.3	0.598 ^b

注:LED;多巴胺等效剂量;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;PSQI;匹兹堡睡眠质量问卷;ESS;Epworth 嗜睡量表;a. 采用卡方检验;b. 采用 *t* 检验;c. 采用 Mann-Whitney *U* 检验;* PD-RLS vs PD-NRLS

表 2 PSM 前后 PD-RLS 与 iRLS 两组 PSG 客观睡眠参数及量表评分比较

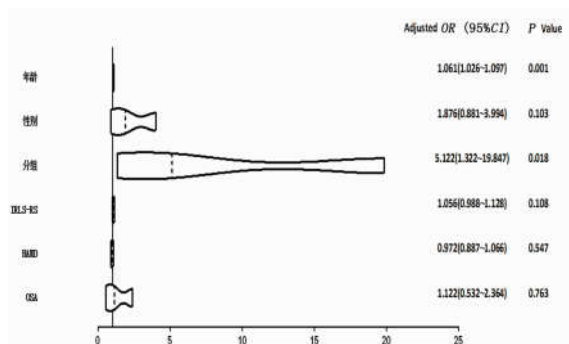
	PSM 前			PSM 后		
	PD-RLS (<i>n</i> = 27)	iRLS (<i>n</i> = 137)	<i>P</i> value	PD-RLS (<i>n</i> = 26)	iRLS (<i>n</i> = 49)	<i>P</i> value
年龄	62.4 ± 9.7	55.0 ± 12.1	0.003 ^b	61.8 ± 9.5	61.1 ± 10.6	0.777 ^b
男性(%)	33.3	41.6	<0.001 ^a	34.6	55.1	0.091 ^a
总卧床时间(min)	468.3 ± 15.9	469.7 ± 17.0	0.696 ^b	467.2 ± 15.2	468.1 ± 17.0	0.833 ^b
总睡眠时间(min)	281.8 ± 89.0	329.1 ± 83.7	0.009 ^b	285.9 ± 88.2	303.3 ± 88.2	0.418 ^b
睡眠效率(%)	60.2 ± 19.1	70.0 ± 17.6	0.010 ^b	61.1 ± 18.8	64.8 ± 18.6	0.803 ^b
入睡后清醒时间(min)	139.6 ± 77.5	114.7 ± 77.6	0.026 ^b	154.7 ± 80.1	140.6 ± 83.3	0.482 ^b
睡眠潜伏期(min)	34.9 ± 48.3	25.9 ± 26.2	0.167 ^b	26.6 ± 22.3	24.1 ± 26.5	0.685 ^b
REM 潜伏期(min)	219.5 ± 114.4	167.6 ± 97.1	0.018 ^b	211.0 ± 108.5	182.7 ± 120.8	0.336 ^b
SWS 时间(min)	14.1 ± 16.6	27.8 ± 28.0	0.001 ^b	14.6 ± 16.7	19.5 ± 22.4	0.334 ^b
REM 时间(min)	37.3 ± 23.0	57.7 ± 29.3	0.001 ^b	38.1 ± 23.1	50.6 ± 30.3	0.069 ^b
1 期睡眠比例(%)	33.5 ± 14.3	23.2 ± 12.0	<0.001 ^b	34.2 ± 14.1	24.7 ± 12.3	0.003 ^b
2 期睡眠比例(%)	48.4 ± 15.8	51.6 ± 12.7	0.245 ^b	47.4 ± 15.2	53.1 ± 12.7	0.090 ^b
3 期睡眠比例(%)	5.3 ± 6.3	8.4 ± 8.4	0.068 ^b	5.5 ± 6.4	6.5 ± 7.7	0.560 ^b
REM 睡眠比例(%)	12.8 ± 7.0	16.8 ± 6.7	0.005 ^b	12.9 ± 7.1	15.7 ± 6.8	0.103 ^b
AHI	8.9 ± 12.5	8.3 ± 10.3	0.815 ^b	9.1 ± 12.6	11.0 ± 12.2	0.536 ^b
PLMI	22.8 ± 29.6	28.0 ± 34.8	0.498 ^b	12.1	10.3	0.559 ^c
IRLS-RS(中位数)	21	23	0.022 ^c	21	23	0.107 ^c
PSQI(中位数)	10	13	0.001 ^c	10	14	<0.001 ^c
HAMD	14.3 ± 3.8	12.5 ± 4.1	0.037 ^b	14.5	13	0.169 ^c
ESS	14.2 ± 5.7	13.0 ± 5.3	0.283 ^b	14.2 ± 5.8	12.8 ± 5.1	0.272 ^b
睡眠障碍						
主观睡眠质量差(PSQI > 5)	24(88.9)	127(92.7)	0.451 ^d	23(88.5)	45(91.8)	0.688 ^d
客观睡眠质量差(SE < 0.8)	24(88.9)	83(60.6)	0.004 ^d	23(88.5)	36(73.5)	0.153 ^d
入睡困难(SL ≥ 330 min)	11(40.7)	12(22.2)	0.081 ^a	10(38.5)	9(18.4)	0.057 ^a
日间过度嗜睡(ESS ≥ 10)	21(77.8)	105(76.6)	0.898 ^a	20(76.9)	38(77.6)	0.951 ^a
OSA(AHI > 5)	13(48.1)	62(45.3)	0.783 ^a	13(50.0)	26(53.1)	0.801 ^a

注:AHI,呼吸暂停低通气指数;PLMI,周期性肢体运动指数;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;ESS,Epworth 嗜睡量表;IRLS-RS,国际不宁腿严重程度评分量表;PSQI,匹兹堡睡眠质量问卷;OSA,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;a. 采用卡方检验;b. 采用 *t* 检验;c. 采用 Mann-Whitney *U* 检验;d. 采用 Fisher 精确概率法



注:IRLS-RS,国际不宁腿严重程度评分量表;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;OSA,阻塞性睡眠呼吸暂停

图1 RLS患者主观睡眠障碍的危险因素分析



注:IRLS-RS,国际不宁腿严重程度评分量表;HAMD,汉密尔顿抑郁量表;PSQI,匹兹堡睡眠质量问卷;分组:是否合并帕金森病;OSA,阻塞性睡眠呼吸暂停

图2 RLS患者客观睡眠障碍的危险因素分析

3 讨论

临床上PD和RLS经常合并发生,且两种疾病对多巴胺能药物有共同的药理学反应,但两者是否存在共同的病理生理学机制仍有争议^[11]。PD和RLS患者均可见脑内多巴胺显著降低,然而关于PD-RLS患者脑内多巴胺的改变尚无一致的结论。研究表明基底节区的病理改变可能与PD-RLS相关^[12]。朴英善等人通过测定PD-RLS与PD-NRLS患者的脑脊液和血清中铁及其相关蛋白和神经递质,并采用相关量表评定运动和非运动症状,发现PD-RLS患者可能是由于外周和中枢神经系统铁转运、结合和储存功能障碍介导了与PD-RLS相关的脑区铁缺乏,并通过降低脑内DA和5-HT水平而与PD-RLS相关^[13]。尽管PD和RLS在临床、神经影像学、神经病理学和遗传学方面有很大的差异,但大多数研究发现PD患者RLS的患病率高于普通人群^[3,14];也有研究表明RLS可能是PD的早期临床特征^[15~17],而不是发展为PD的危险因素^[18]。

吴云成等^[19]对PD-RLS患者和iRLS患者的临床特征作了比较描述,发现RLS症状更有可能出现在PD发病后,并且PD-RLS患者的IRLS-RS评分低于iRLS组,与我们的研究结果一致。研究发现iRLS患者的症状呈现季节性变化,在夏季更频繁或更严重,而PD-RLS患者在冬季症状更严重,这种PD-RLS患者和iRLS患者之间的这种相反的季节模式佐证PD-RLS患者和iRLS患者之间存在不同的病理生理机制^[19,20]。

目前,PSG已广泛用于睡眠医学研究,且PD合并睡眠障碍的电生理方面研究较多,但有关合并RLS的PD患者的电生理研究很少。目前基于量表的研究表明,合并有RLS的PD患者的睡眠质量和生活质量较差,抑郁、焦虑和自主神经功能障碍,尤其是有心血管问题的PD患者^[21]。此外,韩国的一项研究发现RLS与PD患者的夜间仰卧位高血压有关,认为这可能是PD患者自主神经和睡眠功能障碍之间的神经病理联系^[22]。PD-RLS患者的焦虑抑郁情绪、自主神经功能障碍以及睡眠障碍之间关系密切。

我们的研究发现PD-RLS患者客观睡眠质量较iRLS患者更差,年龄和共病PD是RLS患者客观睡眠质量差的危险因素。然而在对两组的年龄进行匹配后,两组患者客观睡眠质量的差异不再显著,而iRLS的主观睡眠质量在匹配前后都比PD-RLS更差,IRLS-RS和HAMD评分是RLS患者主观睡眠质量差的危险因素。我们证实PD-RLS患者与iRLS患者的主客观睡眠表现有很大差异。PD自身的老年性改变以及疾病病理改变可能影响了患者客观睡眠结构,而iRLS患者RLS严重程度更重,一是相对年轻的患者群体可能对RLS症状的主观感知更加敏感;二是无法排除PD患者多巴胺能药物治疗的影响。考虑到目前针对PD-RLS的临床及基础研究较为缺乏,未来需要更多系统的、严格控制的临床研究以及病理基础研究以阐明PD-RLS的共病机制,对后续制定PD-RLS的诊断标准,指导有效的个体化治疗有重要意义。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 6: 428-433.
- [2] Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, et al. Clinical manifestations of nonmotor

- symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38:54-60.
- [3] 杨兴隆, 刘彬, 朱扬帆, 等. 中国帕金森病患者不宁腿综合征患病率的 meta 分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(3):255-260.
- [4] Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature[J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(4):283-295.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 不宁腿综合征的诊断标准和治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(10):709-711.
- [6] Kwon DY, Seo WK, Yoon HK, et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(10):1373-1378.
- [7] 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.
- [8] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15):2649-2653.
- [9] Lian TH, Guo P, Zuo LJ, et al. An investigation on the clinical features and neurochemical changes in Parkinson's disease with depression[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:723.
- [10] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. *Sleep*, 1991, 14(6):540-545.
- [11] Rijsman RM, Schoonderman LF, Rundervoort RS, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(Suppl 1):S5-S9.
- [12] Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, et al. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(2):279-295.
- [13] Piao Y, Lian T, Hu Y, et al. Restless legs syndrome in Parkinson disease: clinical characteristics, abnormal iron metabolism and altered neurotransmitters[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):10510-10547.
- [14] Yang X, Liu B, Shen H, et al. Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Sleep Medicine*, 2018, 43:40-46.
- [15] Moccia M, Erro R, Picillo M, et al. A four-year longitudinal study on restless legs syndrome in Parkinson disease[J]. *Sleep*, 2016, 39(2):405-412.
- [16] Szatmari S, Bereczki D, Fornadi K, et al. Association of restless legs syndrome with Incident Parkinson's disease[J]. *Sleep*, 2017, 40(2):40.
- [17] Wong JC, Li Y, Schwarzschild MA, et al. Restless legs syndrome: An early clinical feature of Parkinson disease in men[J]. *Sleep*, 2014, 37(2):369-372.
- [18] Mitterling T, Heidbreder A, Stefani A, et al. Natural course of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: long-term observation of a large clinical cohort[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(10):1252-1258.
- [19] Zhu X, Liu Y, Zhang X, et al. Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 357(1-2):109-114.
- [20] Ingram DG, Plante DT. Seasonal trends in restless legs symptomatology: evidence from Internet search query data[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(12):1364-1368.
- [21] You S, Jeon SM, Do SY, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease patients: Clinical features including motor and nonmotor symptoms[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(3):321-327.
- [22] Oh YS, Kim JS, Park IS, et al. Association between nocturnal/supine hypertension and restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 344(1-2):186-189.

勘误声明

发表于《中风与神经疾病杂志》2021 年第 38 卷第 1 期第 28~31 页的文章《阿司匹林联合替格瑞洛治疗 IS/TIA 导致的出血特征及危险因素分析》的作者因在文章撰写过程中存在疏漏, 现将本文勘误如下:

一、将原作者田红娇(第一作者)、杜广清(通讯作者)纠正为田红娇为唯一作者。

二、因本文统计结果与实际存在较大偏差, 因此得出结论不可靠, 请勿参考引用, 以免给其他医药工作者带来误导, 由此给广大读者及杂志社带来不便, 深表歉意。

作者: 田红娇