

不宁腿综合征鉴别诊断的研究进展

朱潇颖, 冯 娅, 王茜茜综述, 吴云成审校

摘要: 不宁腿综合征(RLS)是一种常见的感觉运动障碍疾病,其诊断依赖于患者描述的主观临床症状,而缺乏特异性的辅助检查或生物标志物。对于一些不典型病例,RLS的诊断依然充满挑战。多种其他疾病可以模拟RLS的临床症状比如腿部不适、腿痛和腿部异常运动等。本文总结了容易与RLS症状相混淆的RLS类似症(RLS mimics),包括可引起腿部不适和腿痛的神经源性、血管性以及骨骼肌肉等相关因素,以及可能与RLS症状相重叠的睡眠相关运动障碍疾病的鉴别。希望有助于临床医生正确识别RLS表型、同时为容易与RLS混淆的疾病提供一些诊断参考。

关键词: 不宁腿综合征; 鉴别诊断; 腿部不适; 腿痛; 腿动

中图分类号: R338.63; R741.041

文献标识码: A

Differential diagnosis of restless legs syndrome ZHU Xiaoying, FENG Ya, WANG Xixi, et al. (Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China)

Abstract: Restless legs syndrome (RLS) is a common neurological sensory-motor disorder, and the diagnosis of RLS mainly rely on the subjective clinical symptoms described by the patient, with a lack of specific auxiliary examinations or biomarkers. The diagnosis of this disease is still challenging for atypical cases. Various other diseases may have similar clinical symptoms as RLS, such as leg discomfort, leg pain and abnormal leg movement. This article summarizes the RLS mimics that might be confused with RLS symptoms, including the neurogenic, vascular, and musculoskeletal factors that might cause leg discomfort and pain, as well as the differential diagnosis of sleep-related movement disorders with symptoms overlapped with RLS, so as to help clinicians recognize RLS phenotype and provide a reference for the diagnosis of diseases that might be confused with RLS.

Key words: Restless legs syndrome; Differential diagnosis; Leg discomfort; Leg pain; Leg movement

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是常见的感觉运动障碍疾病,主要表现为肢体(下肢为主)的不适感及随之迫切的运动欲望。这种肢体不适常常于休息或夜间睡眠时出现或加重,活动后减轻或缓解。RLS多呈慢性病程,中重度RLS严重影响患者睡眠、心理和生活质量^[1]。国际RLS研究组(IRLSSG)2014年在既往诊断标准基础上更新了RLS诊断标准,新增了第5条标准,强调了RLS鉴别诊断的重要性,将RLS与一些拟RLS(RLS mimic)的情况区分开来,以提高RLS诊断的特异性^[2]。诊断RLS必须满足所有5个IRLSSG诊断标准:(1)期望作肢体(通常)运动,往往伴随不适感;(2)肢体期望运动的感觉和伴随的不适感于休息或者不活动时出现或加重,比如躺着或者坐着;(3)腿部期望运动的感觉和伴随的不适感能部分或完全通过运动来缓解,或者至少能在运动期间症状好转;(4)腿部期望运动的感觉和伴随的不适感在傍晚或夜间加重,或者仅出现在傍晚或夜间;(5)上述症状不能单独用其他情况来解释(如肌痛、静脉回流障碍、下肢水肿、关节炎、腿抽筋、位置相关性不适等)^[2]。IRLSSG 2014年的诊断标准把对多巴胺药物治疗有良好的反应、伴随睡眠周期性肢体运动(periodic limb movements of sleep, PLMS)及RLS阳性家族史作为RLS的支持诊断标准^[2]。

RLS是最常见的神经系统疾病之一,但它长期以来不为医生所识别,尤其是全科医生和基层医生。很多患者在获得正确诊断之前,往往辗转于多个科室,这与很多医生没有充分认识到这个疾病有关。但另一方面,RLS也不应该被过度诊断。目前RLS的诊断依据患者的核心临床症状,缺乏特异性的生物标志物。而“腿部不适”“腿动”所包含的疾病谱较为广泛,其本身的定义并不清晰且患者往往很难准确地描述腿部的症状,部分不典型RLS的诊断较为困难^[3]。因此,临床医生尤其需要将RLS与表现为腿部不适、腿部异常运动的情况进行鉴别,以避免不恰当的治疗,延误其他疾病甚至一些严重情况的治疗。本文将容易与RLS症状相混淆的情况列出,按照表现为异常“不宁”、夜间腿部不适或腿痛、夜间腿部运动活动增多3个方面,原因总体分为神经源性、血管源性和骨骼肌肉源性。虽然大部分腿部不适是慢性的,但其中涵盖着少数急症的情况,是需要及时

收稿日期:2025-01-07;修订日期:2025-03-06

基金项目:中国科技部脑计划重大项目(2021ZD0201900, 2021ZD0201905)

作者单位:(上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科,上海 200080)

通信作者:吴云成, E-mail: yunchw@medmail.com.cn

识别处理的。本文列举一些常见及罕见的容易与RLS表型相混淆的生理及病理状态,加深对“腿部不适”和“腿动”疾病谱的理解,提高对“RLS mimics”的鉴别力。

1 表现为异常“不宁”、伴或不伴夜间腿部运动增多

RLS核心诊断标准第一条是期望作肢体运动的迫切意愿。这种迫切运动腿部的意愿,多数时候是为了缓解腿部的不适感。RLS作为一种感觉运动神经病,腿部的运动组分需要与人群中普遍存在的腿部刻板样运动动作(比如坐着时抖腿和/或足)及生理性睡前抽动等鉴别。

1.1 静坐不能

静坐不能(akathisia)一词源于希腊语,意为“不能坐”,通常与使用抗精神病药物有关。静坐不能可以呈急性、慢性或迟发性起病,有两个基本的临床特征:主观内在的烦躁不安感,以及由内在不安感所导致的客观运动性不宁(motor restlessness),比如典型的强迫行走(tasikinesia)。静坐不能患者的内在不安或烦躁状态是全身性的,表现出一系列躁动不宁和焦虑不安的运动症状,包括无法安静地坐着、经常反复站立、来回踱步,坐位时则不停交叉腿和分开腿、坐姿不断变化、摇摆整个身体等^[4,5]。治疗精神病、抑郁症、躁狂症的多巴胺阻断剂,都可能导致静坐不能。停止服用这些药物后,静坐不能的症状往往(但并非所有)能获得改善。

与静坐不能呈现出的全身性的躁动不安不同,RLS是局灶性的,只累及腿部或身体其他部位。且RLS症状表现出显著的昼夜节律性,在傍晚/夜间最为严重。而静坐不能在1 d的任何时候都会发生,尽管可能会在夜间更容易被注意到。静坐不能的患者坐着的时候更容易出现症状,而RLS患者往往躺下后更容易出现症状。RLS患者通过活动肢体可以很大程度改善症状,而静坐不能患者活动后症状并无缓解^[6]。RLS患者不一定有多巴胺阻滞剂的暴露史(除外药源性RLS),不同于静坐不能。静坐不能患者可能伴随舞蹈症、肌张力障碍等锥体外系症状,与部分RLS患者清醒时表现出的自发性、肌阵挛样的动作不同^[7]。

1.2 焦虑症

焦虑症会导致夜间不安和躁动,这种烦躁可以与RLS症状相似。焦虑症没有RLS患者的“真正迫切地移动腿部的意愿”。一些患者夜间辗转反侧仅仅是觉得找不到一个舒适的姿势睡觉,以及其他一些导致失眠的原因^[6]。

1.3 睡眠相关运动障碍

除RLS外,其他睡眠相关运动障碍也可出现于入睡和睡眠期,影响睡眠、表现为腿部不适及腿部运动活动增多,需要与RLS相鉴别。

1.3.1 睡眠周期性肢体运动 PLMS表现为睡眠中,出现周期性的双侧足部的不随意运动。PLMS是一种相对简单、刻板的运动,以周期性、反复发作性、刻板性肢体运动为特点,尤其是踝关节背屈及有时伴随的膝关节和髋关节的屈曲。PLMS单独发病时不伴有感觉异常。PLMS可干扰入睡,或睡眠中因下肢运动而导致觉醒,患者经常主诉有失眠。PLMS多导睡眠图(polysomnography, PSG)的诊断标准为:腿动事件肌电脉冲持续时间为0.5~10 s,为至少4组连续腿动事件,腿动事件的周期长度5~90 s之间(平均20~40 s)^[8]。

80%的RLS患者可见PLMS,提示PLMS与RLS可能具有共同的病理生理机制^[9,10]。但PLMS是PSG确认的在睡眠中发现的现象、非疾病诊断,而RLS是一种在清醒安静状态下的疾病。PLMS对于RLS并不特异,PLMS也可见于其他系统性疾病、神经系统疾病、睡眠障碍疾病,其他药物相关的情况,甚至可见于正常人(尤其65岁以上健康者中)^[11]。

1.3.2 入睡期脊髓固有肌阵挛 入睡期脊髓固有肌阵挛(proprio-spinal myoclonus at sleep onset, PSM)是一种罕见的睡眠-觉醒转换运动障碍,主要出现在睡前觉醒和向浅睡眠过渡的过程中,可以导致严重的睡眠起始时的失眠。PSM典型的运动包括呈现轴性起坐样或屈身、弓腰类似“杰克刀”式运动,可不同程度地扩散至肢体,尤其是腿部。诊断需要视频PSG联合多通道表面肌电图记录,涵盖包括椎旁肌、肋间肌、上肢肌、下肢肌、头面部肌肉的躯干和肢体的肌电信息,以证实起始肌阵挛冲动源自躯干,后续再传播至其他区域。PSM需要同增强的入睡抽动、PLMS以及功能性运动障碍相鉴别^[12]。

1.3.3 睡眠相关节律性运动障碍 睡眠相关节律性运动障碍(sleep-related rhythmic movement disorder)为睡眠起始时发生的节律性、刻板性、非病性、大幅度的身体运动,往往累及大肌肉群,并在某些情况下持续至睡眠期。常见异常运动包括身体摇晃,撞头和摇头。这种节律性运动在婴儿中普遍存在,但随着年龄的增长而减少,有时持续到成年。在大多数情况下,这些运动并不具有显著的临床意义,被视为正常发育。当这些运动扰乱睡眠、引起日间功能障碍,或造成潜在伤害时,被称为睡眠相关节律性运动障碍^[13]。节律性运动障碍的PSG特征:异常运动行为往往以0.5~2 Hz的频率重复发生。由至少4次独立运动构成节律运动簇。一次节律性活动EMG发放的最小波幅应为背景活动的2倍^[13]。无论是临床症状还是PSG表现,睡眠相关节律性运动障碍与RLS或PLMS不同。

1.3.4 睡眠相关运动障碍中的孤立症状和正常变异 正常人可以出现入睡和睡眠期的轻微运动活动^[14],比如入睡抽动(hypnic jerks)^[15]。入睡抽动

是睡眠起始时运动中枢突然启动或兴奋相关的一种生理现象,70%的成年人在其一生中可能经历过入睡抽动样动作^[15]。入睡抽动发生于睡眠-觉醒转换期,呈现局灶或多灶、轴性的身体抽动,往往发生于入睡起始的1 h内,可导致觉醒和睡眠片段化。当入睡抽动发作过于密集和持续时,为增强的入睡抽动(intensified hypnic jerks, IHJ),会导致睡眠起始阶段失眠^[16-17]。压力、疲劳、睡眠剥夺等因素可能会诱发入睡抽动。

除了入睡抽动,过度片段性肌阵挛[excessive fragmentary (hypnic) myoclonus, EFM]、睡前足震颤(hypnagogic foot tremor, HFT)、交替性腿部肌肉活动(alternating leg muscle activation, ALMA)等都属于轻微睡眠相关运动障碍(minor sleep-related movement disorders),相互之间有重叠的特征,可单独存在,也可能是患者为了缓解RLS症状而表现出的刻板样动作^[1]。因此,当患者出现上述入睡和睡眠期的运动活动时,需仔细询问病史,根据RLS的5个核心诊断条目与RLS鉴别,并与其他睡眠相关运动障碍(包括睡眠起始时的PLMS和PSM)以及腿痛趾动综合征、帕金森病震颤、静坐不能等相鉴别。

1.4 原发性肌阵挛

原发性肌阵挛多发生于20岁之前,其异常运动包括突然的肌肉抽动样动作,可表现为同步或非同步、对称或不对称、弥散或局灶,节律性或非节律性的肌肉短暂抽动表现。尽管部分RLS患者在休息和安静状态下可以出现肌阵挛样动作,但相比RLS或PLMS,在原发性肌阵挛患者,肌电图记录的脉冲持续时间更加短暂。原发性肌阵挛患者没有迫切的运动双腿的愿望,缺乏夜间加重的昼夜节律变化及静息时加重的特点。根据临床表现和肌电图的特征可与RLS鉴别^[18]。

1.5 直立性震颤

直立性震颤(orthostatic tremor, OT)以站起后数秒至数分钟内腿部抖动为特征,又被称为“抖动腿综合征(shaky legs syndrome)”,于行走后腿部震颤改善。“不宁”和“抖动”的症状,表面看起来与RLS类似,且行走后症状改善似乎也与RLS相类似。然而,OT患者没有迫切运动腿部的意愿,腿部震颤也缺乏昼夜节律变化的模式。另外,当OT患者平躺后,并不会出现腿部抖动。OT患者的肌电图表现为腿部为主的、15~17 Hz的特征性震颤模式^[19]。

1.6 直立性肌阵挛

直立性肌阵挛(orthostatic myoclonus, OM)为站立或起步时的站立不稳或腿部抽动。OM是一种可引起立位不耐受的原因,多见于有神经系统退行性疾病背景的老年患者当中。导致OM的其他原因包括服用可诱发肌阵挛的药物,如三环类抗抑郁药物。站立时肌电图显示的持续时间50~100 ms、频率9~16 Hz的非

节律性肌肉电活动支持OM诊断。OT和OM都表现为负重相关的“抖动腿综合征”,但OT和OM都缺乏迫切地运动腿部的意愿,和RLS不同。

1.7 直立性低血压相关的不安

直立性低血压相关的不安(orthostatic hypotensive restlessness)是自主神经功能衰竭患者中出现的一种特殊临床综合征,通常表现为只在坐位姿势时出现的习惯性、自主性、无法抗拒的腿部运动。患者保持坐姿双腿不动会带来疲劳症状,头晕目眩或焦虑。重复交叉腿,肌肉紧绷,坐着时旋转或扭动腿部,或脚跟/脚趾敲击地板,通过这些方式可以代偿直立性低血压。患者可表现为站立时的疲劳乏力,并伴有腿部不宁感。当患者平躺后,上述乏力、腿部不适感显著改善,因此与RLS不同^[20]。仰卧和站立位血压监测会发现显著的直立性低血压。

1.8 腿部刻板性动作

腿部刻板性动作(leg stereotypy disorder)是正常人在某些情况下,比如开会时,出现腿部刻板性1~2 Hz、节律性的髌部屈伸动作^[21]。足部刻板性动作可持续数秒到数小时,当站起或走动以后自然消失。个体也很容易自主性地停止这种动作。许多患者抱怨因为内在不宁感或焦虑感、有强烈的迫切运动双腿的意愿,通过活动可短暂缓解症状,因此表面上类似RLS。但腿部刻板性动作的发生没有傍晚或夜间加重的特点,没有相关的感觉不适的症状,可与RLS鉴别。

1.9 腿部位置性不适

腿部位置性不适(positional discomfort)是由长时间相同姿势如坐着或躺着引起的腿部不适感^[6]。改变姿势可以缓解症状。腿部位置性不适通常表现为腿部小范围区域的不适,而RLS通常会累及较大的部位(比如大腿和/或小腿),且RLS并表现为持续时间更久的症状,只能通过行走或其他活动才能缓解。另外,腿部位置性不适缺乏昼夜节律性,多巴胺能药物治疗无效^[6]。

1.10 注意缺陷多动障碍

一部分患有注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的儿童会有腿部的感觉异常。这些患儿有夜间运动的增多,PSG监测可发现PLMS指数增加。儿童的RLS与注意力不集中和多动高度相关。25%ADHD儿童可合并RLS、睡眠呼吸暂停、和/或PLMS。儿童时期的睡眠障碍可引起注意力问题,并往往会表现为多动症,因儿童“日间思睡”的表现与成年人会有很大的差别。RLS与ADHD具有一些共同的特征,包括不良的睡眠习惯、抽动样动作、并经常需要突然起床并来回走动。RLS和ADHD之间在机制上具有多巴胺能异常的潜在联系,增加多巴胺释放或补充多巴胺的药物对两者症状的改善均有帮助^[6]。

2 表现为腿部不适或腿痛

RLS患者的感觉不适涵盖各种主诉。我们一项纳入369例中国原发性RLS的临床研究中,在给定的词语中,“无法描述的不适”是最多被选择的感覺异常,其次是“酸胀感”“蚁走感”“虫咬感”“瘙痒感”;8.9%的原发性RLS患者描述伴有疼痛异常感觉,疼痛性质往往被描述为针刺样痛、钝痛、酸痛、胀痛,而剧痛实属罕见^[22]。在欧美研究中,疼痛是RLS患者常见的主观体验^[23]。剧痛者更多见于继发性RLS,如合并周围神经病变的患者。17%的RLS患者除腿部感觉不适外,还伴有腿部以外身体部位的感觉不适。小腿是下肢感觉不适最常累及的部位(77.4%)。RLS患者的感觉不适往往描述位于肌肉深处而非表浅^[22]。

虽然RLS患者的腿部感觉不适有其一定的临床特点,但“腿部不适”可见于很多疾病,且腿部不适的症状与疾病并没有很好的相关性。“腿部不适”本身的定义不清,可以从良性肌肉痉挛到危及生命的深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。此外,患者很难清晰地描述腿部的症状,“抽筋”或“沉重”等词语描绘可能会导致临床医生过度狭窄地给出诊断。除了神经源性因素,血管源性和骨骼肌肉源性因素也会导致腿部不适和腿痛。我们在评估鉴别RLS,尤其是对于一些不典型病例时,需要考虑到这3大病因。

RLS核心诊断标准是鉴别RLS感觉不适和其他疾病引起的腿部感觉不适的基石^[2]:(1)RLS腿部感觉不适于静息时加重。典型的RLS的腿部感觉不适,在休息(坐着或者躺着)时出现或者加重,比如长途飞行、长时间坐着开会、由于骨折、手术、卒中等原因不得不长时间卧床。如果患者长途飞行等情况下完全不出现感觉不适,需要怀疑RLS的诊断。(2)RLS患者的腿部不适感和腿部期望运动的感觉,能部分或完全通过运动、按摩、冷水或热水刺激等来缓解。(3)RLS患者的腿部感觉不适感呈昼夜节律性:相比白天,RLS症状在傍晚或者夜间加重。在4:00am至中午的时段,RLS症状往往是可以获得长时间缓解的。如果腿部感觉不适持续24 h存在、没有傍晚/夜间加重,或者清晨加重,那是需要怀疑RLS的诊断的。另外,RLS的支持诊断标准,包括对多巴胺药物治疗有良好的反应、伴随PLMS、RLS阳性家族史,也是RLS腿部感觉不适/腿痛和其他疾病引起的腿部感觉不适和腿痛的重要鉴别点^[2]。

2.1 腿部不适的血管源性因素的鉴别

2.1.1 下肢外周动脉疾病 腿部动脉粥样硬化的危险因素与心脑血管疾病相似。下肢外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)的典型症状是间歇性跛行,是引起下肢疼痛和不适的常见原因。但仅约20%的PAD患者具有典型的跛行症状,即行

走或活动时腿部疼痛和感觉异常(如抽筋、麻木或因劳累而感到沉重),休息或平躺后可以缓解。其他PAD患者多缺乏间歇性跛行的典型症状,表现为非典型劳累症状^[24]。体格检查有助于鉴别。足背动脉和胫后动脉搏动缺失强烈提示PAD。髂动脉、股动脉或腘动脉杂音、皮肤颜色改变、温度不对称等也有助于发现PAD,但没有这些特征并不能排除PAD^[24]。

PAD患者下肢不适和疼痛在行走和活动后加重,休息或平躺后缓解,这和RLS静止时出现症状、活动后缓解是相反的。另外,间歇性跛行的患者没有迫切地活动双腿的意愿,没有症状昼夜节律的波动,也不一定有睡眠紊乱^[5]和RLS不同。

2.1.2 下肢静脉疾病 慢性静脉淤滞-静脉曲张相关的腿部不适表现为站立时出现的下肢感觉不适(腿部刺痛、疼痛、灼痛、抽筋、沉重、瘙痒、躁动和疲劳等),但随着运动、休息或抬高腿部可以改善症状^[6,25]。静脉疾病不具有昼夜节律性,多巴胺能药物治疗也不能改善症状。另外,静脉性疾病患者可以观察到皮肤的变化^[25]。超声多普勒检查是确诊以及识别和定位潜在反流或梗阻的首选检查。

腿部急性DVT可引起疼痛、肿胀、发红和发热,但也可无症状。DVT危险因素的评估在诊断上与症状、体征一样重要。常用Wells评分等风险分层,对于低风险患者,D-二聚体阴性足以排除缺乏超声检查的DVT。但在高危人群中,D-二聚体可能无助于诊断,通常需要影像学检查协助诊断^[26]。

2.1.3 腿部疼痛的其他血管性病因 动脉闭塞的罕见非动脉粥样硬化性原因包括动脉夹层、动脉瘤、栓塞、动脉炎、创伤和外部压迫。运动员可能发生动脉内膜纤维化和腘动脉压迫综合征^[27]。

2.2 腿部不适的肌肉骨骼源性因素的鉴别

大多数肌肉骨骼因素导致的腿部不适源于关节或关节周围结构(如关节炎、肌腱病、滑囊炎)。本文讨论导致腿部关节以外区域感觉异常、疼痛、痉挛、沉重和麻木的常见易与RLS混淆的原因。

2.2.1 肌痛 引起腿部肌肉疼痛(myalgias)的原因很多,可由肌病、过度运动、药物(如降胆固醇药物)和风湿病等引起^[28]。他汀类药物是引起下肢肌痛的常见原因。肌痛可能发生在身体的任何部位,但腿部(通常是小腿和大腿)最常受到影响。疼痛常呈现沉重、僵硬、痉挛、乏力,导致患者体力活动受限。弥漫性肌痛可由其他药物性、感染性、内分泌性、代谢性和风湿性疾病所引起^[28,29]。局部肌痛通常由肌肉劳损引起。肌痛通常没有迫切运动腿部的意愿,没有显著的昼夜节律性,多巴胺能药物并不能改善症状;且肌痛在休息后往往症状好转,可与RLS鉴别。

2.2.2 肌肉痉挛 肌肉痉挛是骨骼肌突然、不自主、痛性、放电样的主动收缩^[29]。通常发生在小腿

后部,可累及足部或大腿;常发生在夜间,持续几秒钟到几分钟,可导致长时间的酸痛。通过足背屈、拉伸、活动或按摩后改善,多为单侧发病,发病时可以触及发痛的肌肉挛缩,往往肉眼可见^[30-32]。睡眠相关腿部痉挛非常常见,60岁以上人群中至少1/3、80岁以上人群中至少1/2会偶尔发生^[8]。肌痉挛可继发于脱水、剧烈运动、电解质失衡、药物性等^[6]。其他生理及病理性因素如妊娠、透析、甲状腺功能减退、肝硬化、神经根病变和周围神经病可导致肌痉挛^[29]。

腿部肌肉痉挛为一种强烈的痛性痉挛和持续不自主肌肉收缩,没有迫切运动双腿的意愿,与RLS不同。另外,RLS通常累及较大的范围(比如大腿和/或小腿)。痛性肌痉挛持续时间较RLS更短,往往数分钟,而RLS的感觉不适持续时间更长,从几十分钟到数小时,一般只能通过行走或其他活动才能缓解。肌痉挛在肌电图检查显示腓肠肌的爆发活动。通过两者临床和肌电图表现可以区分肌痉挛和RLS。在一些临床症状不典型的肌肉痉挛患者,其症状有时可以满足RLS诊断标准前4条,这提示第5条诊断标准“排除拟RLS症状(包括腿部痉挛)”对RLS正确诊断的重要性。

2.2.3 关节炎 由于腿部疼痛和不适,风湿性关节炎偶尔会模拟RLS。关节炎的腿部症状局限于关节,活动或者步行加重,缺乏昼夜节律性,和RLS不同。

2.2.4 其他骨骼肌肉源性因素 比如应力性骨折^[36]、急性筋膜室综合征等^[37]其他引起下肢疼痛的原因。

2.3 腿部不适的神经源性因素的鉴别

2.3.1 腰骶神经根病变和腰椎管狭窄 腰骶神经根病变和腰椎管狭窄(lumbar spinal stenosis, LSS)多表现为腰痛,但腿部症状也可以是主要甚至唯一的临床表现。神经根病变最常见于椎间盘突出引起的腰骶神经根压迫,会导致腿部的放射状疼痛,通常平躺下症状减轻^[6],与RLS相反。另外,腰骶神经根病变者往往有腰背痛、通常表现为不对称性感异常^[25]。

LSS通常引起神经源性跛行:行走引起的臀部或腿部疼痛、无力或疲劳感,休息后缓解,也可表现为腿部麻木和刺痛。与神经根病变不同,LSS常呈双侧性,多见于老年人^[33,34]。LSS没有迫切移动腿部的意愿,在站立行走时加重、休息或坐姿缓解,与RLS不同。

2.3.2 感觉异常性肢痛 感觉异常性肢痛即股外侧皮神经炎的特点是大腿前侧或外侧界限分明的感觉异常(麻木、疼痛、刺痛或灼热感),触碰该区域时通常会有麻木感。通常呈单侧性,最常见于30~60岁人群,肥胖、糖尿病和老龄是危险因素^[6]。

股外侧皮神经炎缺乏迫切移动腿部的意愿及症状的昼夜节律性,对营养神经等治疗可能有效,而对多巴胺能药物治疗无效,与RLS不同。

2.3.3 远端对称性多发性神经病 远端对称性多发性神经病表现为四肢远端为主的痛性、灼烧样感觉异常,这种感觉不适感觉是表浅的,在足部更加严重,休息或静止时可以更加严重^[35]。糖尿病是最常见的痛性多发性神经病的原因。与RLS症状的鉴别点在于多发性神经病没有迫切的运动下肢的意愿,且缺乏昼夜节律变化^[35]。另外,活动双腿或多巴胺能疗法并不能改善多发性神经病的不适感^[7]。RLS可以与多发性神经病共存,且多发性神经病患者可能更容易合并患有RLS。

2.3.4 腿痛和足趾运动综合征 腿痛和足趾运动综合征(painful legs and moving toes syndrome, PLMTS)为下肢和足部的疼痛,伴有不适感,足趾呈现特征性的自发性、无目的的不随意运动,一侧或双侧均可^[36]。PLMTS患者下肢异常性疼痛为足或腿下部疼痛(深处疼痛或拉扯样疼痛)和不适感,常持续存在。PLMTS的不随意运动主要表现为足趾伸屈和内外旋转,足关节的屈伸。PLMTS活动足趾并不能减轻疼痛、且无安静状态加重、无显著的昼夜节律性,可与RLS鉴别^[37]。

2.3.5 灼痛-肌张力障碍综合征 灼痛-肌张力障碍综合征较为罕见,以肌张力障碍性肌痉挛为特征,通常起始于腿部,也可累及上肢^[38]。灼痛和肌张力障碍往往同时发生,常由轻微创伤所诱发。患者主诉有灼痛、痛觉过敏,伴有血管舒缩和营养性皮肤变化。灼痛-肌张力障碍综合征没有迫切运动腿部的意愿,也没有昼夜节律变化的特征,易于与RLS相鉴别。

2.3.6 生长痛 生长痛是指儿童膝关节周围或小腿前侧的疼痛不适,多为下肢肌肉的酸痛不适,夜间多发,按摩可以缓解,易与RLS混淆。在排除外伤史、异常活动、局部组织无红肿、压痛,并排除其他疾病的可能性后,可诊断为生长痛。生长痛可与RLS症状共病^[39]。

3 总结与展望

与RLS症状相类似的腿部不适、腿痛和腿动很常见,病史在诊断中起关键作用。症状持续的时间、触发因素、是否偏侧性、是否夜间加重、是否站立时出现症状、是否劳累后出现症状等等有助于鉴别。极少数RLS mimics构成医疗紧急情况,需及时识别,尽早诊断和治疗。基于4项核心诊断标准和第5项排除标准是诊断RLS的前提,但在少数情况下对鉴别诊断仍有一定难度。临床医生必须综合病史、体格检查进行RLS的鉴别诊断,实验室检查必要时能协助获得正确的诊断。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益

冲突。

作者贡献声明: 朱潇颖、冯娅、王茜茜负责查阅文献、撰写论文;吴云成负责指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Kılınçarslan MG, Ocak Ö, Şahin EM. The impact of neuropsychiatric burden on restless legs syndrome (RLS) disease severity [J]. *Sleep Med*, 2025, 126: 82-87.
- [2] 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.
- [3] Poplawska-Domaszewicz K, Rota S, Qamar MA, et al. The complexities in the differential diagnosis of restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) [J]. *Expert Rev Neurother*, 2025, 25(2): 157-173.
- [4] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Restless legs syndrome and leg motor restlessness in Parkinson's disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015: 490938.
- [5] Chokroverty S. Differential diagnoses of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: mimics and comorbidities [J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(3): 249-262.
- [6] Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, et al. Differential diagnosis and treatment of restless legs syndrome: a literature review [J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3297.
- [7] Cotter PE, O'Keeffe ST. Restless leg syndrome: is it a real problem? [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2006, 2(4): 465-475.
- [8] American Academy of sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
- [9] Moore H 4th, Winkelmann J, Lin L, et al. Periodic leg movements during sleep are associated with polymorphisms in BTBD9, TOX3/BC034767, MEIS1, MAP2K5/SKOR1, and PTPRD [J]. *Sleep*, 2014, 37(9): 1535-1542.
- [10] Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(7): 639-647.
- [11] Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(3): 464-474.
- [12] Trotti LM. Restless legs syndrome and sleep-related movement disorders [J]. *Continuum (Minneap Minn)*, 2017, 23(4): 1005-1016.
- [13] DelRosso LM, Cano-Pumarega I, Anguizola ESS. Sleep-related rhythmic movement disorder [J]. *Sleep Med Clin*, 2021, 16(2): 315-321.
- [14] Montini A, Loddo G, Zenesini C, et al. Physiological movements during sleep in healthy adults across all ages: a video-polysomnographic analysis of non-codified movements reveals sex differences and distinct motor patterns [J]. *Sleep*, 2024, 47(9): zsa138.
- [15] Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep [J]. *Brain*, 1959, 82(1): 92-103.
- [16] Chokroverty S, Bhat S, Gupta D. Intensified hypnic jerks: a polysomnographic and polymyographic analysis [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30(4): 403-410.
- [17] Stefani A, Högl B. Diagnostic criteria, differential diagnosis, and treatment of minor motor activity and less well-known movement disorders of sleep [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(1): 1-14.
- [18] van der Veen S, Caviness JN, Dreissen YEM, et al. Myoclonus and other jerky movement disorders [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2022, 7: 285-316.
- [19] Sander HW, Masdeu JC, Tavourareas G, et al. Orthostatic tremor: an electrophysiological analysis [J]. *Mov Disord*, 1998, 13(4): 735-738.
- [20] Cheshire WP. Hypotensive akathisia: autonomic failure associated with leg fidgeting while sitting [J]. *Neurology*, 2000, 55(12): 1923-1926.
- [21] Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 100-112.
- [22] Zhu XY, Wu TT, Wang HM, et al. Clinical features and subtypes of restless legs syndrome in Chinese population: a study of 359 patients [J]. *Sleep Med*, 2019, 59: 15-23.
- [23] Goulart LI, Delgado Rodrigues RN, Prieto Peres MF. Restless legs syndrome and pain disorders: what's in common? [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2014, 18(11): 461.
- [24] Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? [J]. *JAMA*, 2006, 295(5): 536-546.
- [25] Merlino G, Serafini A, Robiony F, et al. Restless legs syndrome: differential diagnosis and management with rotigotine [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 67-80.
- [26] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(13): 1227-1235.
- [27] Mohile N, Perez J, Rizzo M, et al. Chronic lower leg pain in athletes: overview of presentation and management [J]. *HSS J*, 2020, 16(1): 86-100.
- [28] Le Quang M, Solé G, Martin-Négrier ML, et al. Clinical and pathological aspects of toxic myopathies [J]. *J Neurol*, 2024, 271(9): 5722-5745.
- [29] Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(4): 431-442.
- [30] Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(Suppl 2): S3-S6.
- [31] Anastasio AT, Peairs EM, Grant C, et al. Fracture through pre-existing tarsal coalition: a narrative review [J]. *Children*, 2022, 10(1): 72.
- [32] Barr KP. Review of upper and lower extremity musculoskeletal pain problems [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2007, 18(4): 747-760.
- [33] Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update) [J]. *Spine J*, 2013, 13(7): 734-743.
- [34] Berger D. Leg discomfort [J]. *Med Clin N Am*, 2014, 98(3): 429-444.
- [35] Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(8): 1441-1460.
- [36] Zellini F, Ferri R, Abbafati M, et al. Video-polysomnographic aspects of painful legs and moving toes syndrome [J]. *Sleep Med*, 2017, 33: 43-46.
- [37] Tsalta-Mladenov M, Dimitrova V, Andonova S. Painful legs and moving toes syndrome: case report and review [J]. *Neurol Int*, 2024, 16(6): 1343-1354.
- [38] Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD. The causalgia-dystonia syndrome [J]. *Brain*, 1993, 116(Pt4): 843-851.
- [39] DelRosso LM, Mogavero MP, Ferri R, et al. Restless sleep disorder (RSD): a new sleep disorder in children. A rapid review [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(7): 395-404.

引证本文:朱潇颖,冯 娅,王茜茜,等. 不宁腿综合征鉴别诊断的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(3): 221-226.