

伴与不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病临床特征差异的 Meta 分析

张慧 陈彪

【摘要】 目的 系统评价伴与不伴快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)的帕金森病患者之间存在的临床特征之差异性。**方法** 计算机检索 PubMed、荷兰医学文摘(EMBASE)、英国 Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库(CBM)及中国知识基础设施工程(CNKI)数据库中 2013 年 4 月之前公开发表的关于帕金森病相关 RBD 临床研究,经质量评价纳入符合要求的文献,RevMan5.2.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入 5 项符合标准的临床研究,共计 650 例帕金森病患者。分析结果显示:与不伴 RBD 的帕金森病患者相比,伴 RBD 者年龄更大($WMD = 2.870, 95\% CI: 1.490 \sim 4.260; P = 0.000$)、Hoehn-Yahr 分级($WMD = 0.300, 95\% CI: 0.160 \sim 0.450; P = 0.000$)和“开”期统一帕金森病评价量表运动功能评分($WMD = 2.370, 95\% CI: 0.260 \sim 4.490; P = 0.030$)更高、左旋多巴剂量更高($WMD = 90.550, 95\% CI: 31.040 \sim 150.060; P = 0.003$),更易出现运动症状波动($OR = 1.520, 95\% CI: 1.080 \sim 2.140; P = 0.020$)和直立性低血压($OR = 11.390, 95\% CI: 4.790 \sim 27.090; P = 0.000$);而性别($OR = 1.850, 95\% CI: 0.810 \sim 4.230; P = 0.150$)、病程($WMD = 0.130, 95\% CI: -1.230 \sim 1.500; P = 0.850$)以及简易智能状态检查量表评分($WMD = -0.220, 95\% CI: -0.600 \sim 0.160; P = 0.260$)组间差异无统计学意义。**结论** 帕金森病相关 RBD 与高龄、病情严重程度和大剂量左旋多巴有关,伴 RBD 的帕金森病患者更易出现自主神经功能障碍如直立性低血压等。提示伴 RBD 的帕金森病患者存在更为严重和广泛性中枢神经系统变性。

【关键词】 帕金森病; REM 睡眠行为障碍; Meta 分析

Meta-analysis of clinical differences between Parkinson's disease patients with and without REM sleep behavior disorder

ZHANG Hui, CHAN Piu

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory for Parkinson's Disease, Beijing 100053, China

Corresponding author: CHAN Piu (Email: pbchan90@gmail.com)

【Abstract】 Objective To compare the clinical differences between Parkinson's disease (PD) patients with and without rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Chinese Biology Medicine (CBM) and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases were used to search for studies on RBD in PD patients. Meticulous data were extracted and Meta-analysis was performed. All analyses were conducted with the software of Revman Manager 5.2.4. **Results** Five clinical studies involving total 650 PD patients were included. The Meta-analysis showed that PD patients with RBD had an older mean age ($WMD = 2.870, 95\% CI: 1.490-4.260; P = 0.000$), a higher Hoehn-Yahr stage ($WMD = 0.300, 95\% CI: 0.160-0.450; P = 0.000$), higher Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor scores during the "on" state ($WMD = 2.370, 95\% CI: 0.260-4.490; P = 0.030$), and larger levodopa dose ($WMD = 90.550, 95\% CI: 31.040-150.060; P = 0.003$) in comparison with PD patients without RBD. In addition, PD patients with RBD were more likely to develop motor fluctuation ($OR = 1.520, 95\% CI: 1.080-2.140; P = 0.020$) and orthostatic hypotension ($OR = 11.390, 95\% CI: 4.790-27.090; P = 0.000$) as compared to PD patients without RBD. However, gender ($OR = 1.850, 95\% CI:$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.005

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)重大项目(项目编号:2012AA02A514);卫生行业科研专项项目(项目编号:201002011)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科,帕金森病研究北京市重点实验室

通讯作者:陈彪(Email:pbchan90@gmail.com)

0.810-4.230; $P = 0.150$), disease duration ($WMD = 0.130$, 95% CI: - 1.230-1.500; $P = 0.850$) and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores ($WMD = - 0.220$, 95% CI: - 0.600-0.160; $P = 0.260$) did not differ between PD patients with and without RBD. **Conclusion** PD patients with RBD were more likely to be associated with older age, more severe motor disability, higher levodopa usage, higher incidence of motor fluctuation and orthostatic hypotension, indicating that PD with RBD might be at an advanced stage and had more widespread and severe neurodegeneration.

【Key words】 Parkinson disease; REM sleep behavior disorder; Meta-analysis

This study was supported by National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, No. 2012AA02A514) and The Research Program from Ministry of Health of China (No. 201002011).

快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是一种以快速眼动睡眠期(REM)肌张力迟缓现象消失,并出现以与梦境相关的复杂运动为特征的发作性疾病^[1-2],与帕金森病(PD)、多系统萎缩(MSA)及路易体痴呆(DLB)等神经变性疾病关系密切。目前认为,与调控快速眼动睡眠期相关的脑干核团,如脑桥被盖区及延髓内侧区网状巨细胞核的神经元变性,是其可能的病理生理学基础^[3]。纵向队列研究表明,RBD可以早于帕金森病运动症状之前数年,甚至10余年出现^[4],同时RBD在帕金森病患者中十分常见,约有15%~58%的帕金森病患者伴RBD^[5-9]。然而,仍有相当一部分帕金森病患者即使在疾病晚期也不出现RBD,提示除脑干核团神经元变性外,可能还有其他因素参与帕金森病相关RBD的发生。目前已有多项研究通过对比伴与不伴RBD的帕金森病患者的临床特征,对帕金森病相关RBD的影响因素进行探讨,然而由于样本量的限制和RBD诊断标准的不同,各研究结果不尽一致。因此,我们通过文献检索和收集,采用Meta分析方法对帕金森病相关RBD的影响因素进行分析,以为临床诊断与治疗提供一些循证医学证据。

资料与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)原始资料为已公开发表的文献全文。(2)研究类型为与RBD相关的帕金森病临床特征的临床研究。(3)研究对象为原发性帕金森病患者,帕金森病的诊断须符合英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准;RBD的诊断则须符合2005年美国睡眠医学会(AASM)制定的睡眠障碍国际分类第2版(ICSD-II)诊断标准^[10],且经多导睡眠图(PSG)明确诊断。(4)纳入文献的研究方法相近。

2. 排除标准 (1)原始文献未涉及与RBD相关

的帕金森病临床特征的临床研究。(2)重复报告,帕金森病和RBD诊断标准不规范,研究质量较差(如样本资料交代欠翔实、所用统计方法不合理)的文献。(3)无法获得原始数据,或数据不完整而无法进行分析的文献。

二、文献检索

1. 数据来源 通过计算机分别检索PubMed(1993年11月-2013年4月)、荷兰医学文摘(EMBASE, 1993年11月-2013年4月)、英国Cochrane图书馆(2009年1月-2012年3月)等国外医学检索数据库以及中国生物医学文献数据库(CBM, 2009年6月-2011年6月)、中国知识基础设施工程(CNKI, 2003年6月-2012年10月)等国内医学检索数据库。

2. 检索策略 英文检索词选择REM sleep behavior disorder, rapid eye movement sleep behavior disorder, Parkinson's disease;中文检索词为快速眼动期睡眠行为障碍,帕金森病。语种限定为中文和英文文献。

三、质量评价

1. 质量评价 由于目前RBD临床特征方面的文献均为以横断面研究为主的临床观察性研究,推荐采用美国卫生保健研究和质量机构(AHRQ)提供的观察性研究Meta分析指南^[11]对纳入文献进行质量评价,主要包括是否定义资料来源、是否列出病例组与对照组的纳入与排除标准、是否标明病例来源时限、研究对象是否为连续纳入等共11项判断标准。由于AHRQ标准尚未给出评价文献质量高低的评分或评级标准,故只能以符合判断标准的条目越多代表文献质量越高。

2. 数据提取 按照事先设计好的表格,由两名评价者独立从纳入的临床研究中提取Meta分析所需要的信息,包括基本信息、运动和非运动症状、药

表 1 所纳入研究的基本情况及其质量评价

Table 1. Basic characteristics and quality assessment of the included studies

Literature resource	Source of recruited subjects	Total subjects	RBD subjects	Prevalence of RBD (%)	Diagnostic tool of RBD	Consecutive subjects	Control for confounding factors
Vendette, et al ^[13] (2007)	Sleep Laboratory	34	18	52.94	PSG	Not described	No
Postuma, et al ^[14] (2008)	Sleep Laboratory	36	21	58.33	PSG	Yes	Yes
Sixel-Döring, et al ^[15] (2011)	Sleep Laboratory	457	210	45.95	Video-PSG	Yes	Yes
Romenets, et al ^[16] (2012)	Sleep Laboratory	64	34	53.13	PSG	Yes	Yes
Nomura, et al ^[17] (2013)	Department of Neurology	59	27	45.76	PSG	Not described	Yes

RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder, 快速眼动睡眠期行为障碍; PSG, polysomnography, 多导睡眠图

物治疗情况等数据。

四、统计分析方法

采用 Meta 分析专用软件 Revman Manager 5.2.4 完成统计分析。对所纳入的研究首先进行异质性检验, 组间比较具有统计学同质性 ($P \geq 0.100$ 且 $I^2 < 50.000\%$) 者, 采用固定效应模型计算总结果; 存在统计学异质性 ($P < 0.100$ 或 $I^2 \geq 50.000\%$) 者, 采用随机效应模型计算总结果。当各项研究之间存在异质性时, 寻找出现异质性的可能原因, 并进行敏感性分析以检测 Meta 分析结果的稳定性。本研究计数资料的效应指标以优势比 (OR) 作为疗效分析的效应量, 计量资料以加权均数差 (WMD) 或标准化均数差 (SMD) 表示, 并计算其 95% 可信区间 (95% CI)。若各项临床研究提供的数据不能进行 Meta 分析, 则仅进行描述性的定性分析; 当纳入的临床研究数量达到分析要求时 (纳入的文献数量 ≥ 5 篇), 进行漏斗图分析, 并观察是否存在发表偏倚。

结 果

一、研究描述

检索 PubMed、EMBASE 和 Cochrane 图书馆经初筛共获得 687 篇英文文献, 符合要求者 7 篇^[9, 12-17]; 检索中文数据库仅获得 17 篇中文文献, 无一符合纳入标准。符合纳入标准的 7 篇文献中 1 篇为重复报道^[9]、1 篇未涉及帕金森病相关 RBD 影响因素的评价指标^[12], 最终仅纳入 5 项独立研究, 累计病例组即伴 RBD 帕金森病组 (PD-RBD 组) 共 310 例, 对照组即不伴 RBD 帕金森病组 (PD-NRBD 组) 共 340 例, 各项研究的基本情况见表 1, 文献筛选流程见图 1。对各项研究中所涉及的 RBD 相关影响因素进行整理, 共筛选年龄、性别、帕金森病病程、Hoehn-Yahr 分级、统一帕金森病评价量表运动功能 (UPDRS III) 评

分、左旋多巴日等效剂量、运动症状波动、简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分、直立性低血压 (OH) 共 9 项相关因素进行 Meta 分析。

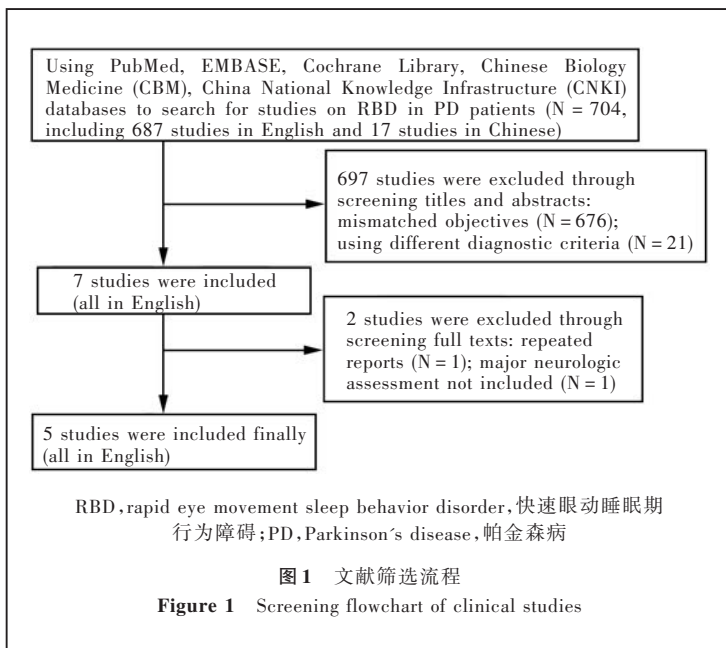
二、帕金森病相关快速眼动睡眠期行为障碍影响因素评价

1. 年龄因素分析 对纳入的 5 项独立研究^[13-17] 进行异质性检验, 结果提示各项研究之间同质性良好 ($P = 0.690$, $I^2 = 0.000\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果表明组间差异具有统计学意义 ($WMD = 2.870$, 95% CI: 1.490 ~ 4.260, $P = 0.000$; 图 2)。提示 PD-RBD 组患者较 PD-NRBD 组患者年龄大。

2. 性别因素分析 Vendette 等^[13] 在 2007 年发表的文献中未提供有关病例的性别资料, 其余 4 项研究 PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者性别比较, 异质性检验显示各独立研究之间存在异质性 ($P = 0.020$, $I^2 = 69.000\%$), 采用随机效应模型进行合并, 结果显示差异无统计学意义 ($OR = 1.850$, 95% CI: 0.810 ~ 4.230; $P = 0.150$)。Sixel-Döring 等^[15] 对 ICSD-II 诊断标准进行了轻微修订, 将既往有 RBD 症状史一项删除, 推测其结果可能与其他研究有所差异, 剔除该文献后行敏感性分析, 结果显示, 两组男性患者比例差异具有统计学意义 ($OR = 2.600$, $I^2 = 22.000\%$, 95% CI: 1.350 ~ 5.030; $P = 0.000$)。

3. 帕金森病病程分析 异质性检验显示, 5 项独立研究之间存在异质性 ($P = 0.070$, $I^2 = 54.000\%$), 采用随机效应模型进行合并后显示两组患者帕金森病病程差异无统计学意义 ($WMD = 0.130$, 95% CI: -1.230 ~ 1.500; $P = 0.850$)。剔除 Sixel-Döring 等^[15] 的研究后进行敏感性分析, 其结果与剔除文献前一致 ($I^2 = 0.000\%$, $WMD = -0.580$, 95% CI: -1.810 ~ 0.650; $P = 0.350$)。提示 Meta 分析结果稳定性良好。

4. Hoehn-Yahr 分级分析 异质性检验显示, 各



独立研究之间同质性良好 ($P = 0.120, I^2 = 45.000\%$), 采用固定效应模型合并后显示两组患者 Hoehn-Yahr 分级差异有统计学意义 ($WMD = 0.300, 95\% CI: 0.160 \sim 0.450, P = 0.000$; 图 3)。提示 PD-RBD 组患者较 PD-NRBD 患者 Hoehn-Yahr 分级高。

5. UPDRS III 评分分析 共有 4 项研究^[13-16]对帕金森病患者“开”期 UPDRS III 评分进行评价, 各研究之间同质性良好 ($P = 0.880, I^2 = 0.000\%$), 采用固定效应模型进行合并, 其结果显示组间差异具有统计学意义 ($WMD = 2.370, 95\% CI: 0.260 \sim 4.490, P = 0.030$; 图 4)。提示疾病处于“开”期时, PD-RBD 患者较 PD-NRBD 患者 UPDRS III 评分高。

6. 拟多巴胺类药物剂量分析 本研究有 2 项研究^[13, 17]根据加拿大运动障碍疾病研究组 (Canadian Movement Disorders Group) 制定的方法^[18], 对帕金森病患者当前服用的拟多巴胺类药物 [左旋多巴、多巴胺受体激动药和儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂] 进行左旋多巴日等效剂量转换, 结果显示两项研究之间具有异质性 ($P = 0.140, I^2 = 55.000\%$), 考虑其异质性可能来自研究对象选择的差异 (住院患者服药剂量可能更大), 因此仅对其进行描述性分析。其中一项研究显示, PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者左旋多巴日等效剂量差异无统计学意义 [(417 ± 426) 对 (400 ± 315) mg/d, $P > 0.05$]; 另一项研究则显示, PD-RBD 组患者左旋多巴日等效剂量高于 PD-NRBD 组 [(455 ± 230) 对 (233 ± 150) mg/d, $P = 0.000$]。其余 3 项研究^[14-16]仅对左旋多巴剂量进

行评价, 异质性检验显示各项研究之间无异质性 ($P = 0.620, I^2 = 0.000\%$), 采用固定效应模型合并后显示差异具有统计学意义, PD-RBD 组患者左旋多巴剂量明显高于 PD-NRBD 组 ($WMD = 90.550, 95\% CI: 31.040 \sim 150.060, P = 0.003$; 图 5)。

7. 运动症状波动分析 共计有 3 项研究^[14-16]对帕金森病患者运动症状波动进行评价, 各项研究之间不具有异质性 ($P = 0.280, I^2 = 21.000\%$), 采用固定效应模型合并后显示组间差异具有统计学意义 ($OR = 1.520, 95\% CI: 1.080 \sim 2.140, P = 0.020$; 图 6)。提示 PD-RBD 组患者较 PD-NRBD 组患者更易出现运动症状波动。

8. MMSE 评分分析 有 3 项纳入的研究^[13, 15, 17]对伴或不伴 RBD 的帕金森病患者 MMSE 评分进行评价, 各项研究之间无异质性 ($P = 0.520, I^2 = 0.000\%$), 采用固定效应模型进行合并, 结果显示, PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者 MMSE 评分差异无统计学意义 ($WMD = -0.220, 95\% CI: -0.600 \sim 0.160; P = 0.260$)。

9. 直立性低血压分析 有 3 项研究^[14, 16-17]对帕金森病患者直立性低血压进行评价, 按照美国神经病学学会 (AAN) 制定的直立性低血压的诊断共识, 体位变动时间 < 10 min 时收缩压下降 ≥ 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或舒张压下降 ≥ 10 mm Hg 即为直立性低血压。结果显示, 3 项研究之间不具有异质性 ($P = 0.210, I^2 = 37.000\%$), 采用固定效应模型进行合并后显示组间差异有统计学意义 ($OR = 11.390, 95\% CI: 4.790 \sim 27.090, P = 0.000$; 图 7)。提示 PD-RBD 组患者直立性低血压症状更常见。

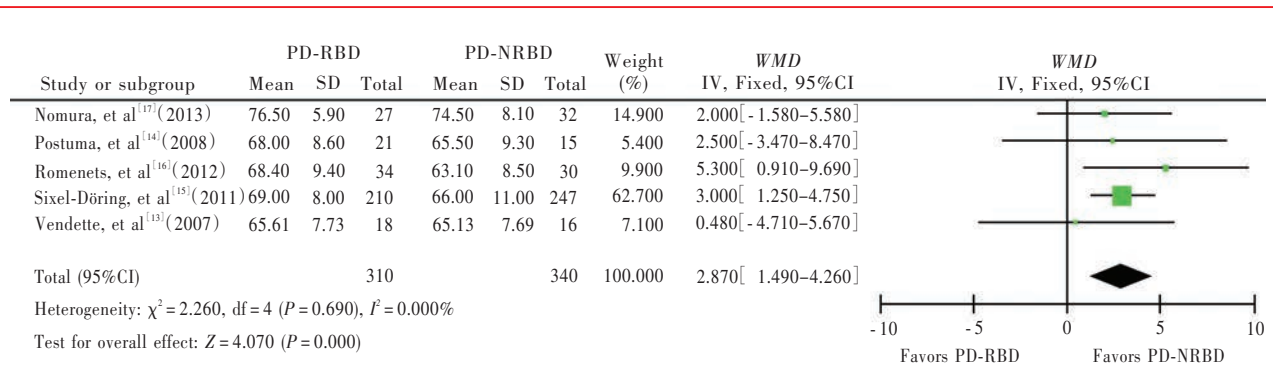
三、偏倚评价

漏斗图分析显示, 纳入研究中涉及帕金森病程的文献均存在发表偏倚, 而年龄与 Hoehn-Yahr 分级则无明显发表偏倚 (图 8 ~ 10)。

讨 论

本研究首次应用 Meta 分析方法对帕金森病相关 RBD 影响因素进行综合评价, 发现伴 RBD 的帕金森病患者年龄较大、Hoehn-Yahr 分级和“开”期 UPDRS III 评分更高、左旋多巴剂量更大、左旋多巴诱导的运动症状波动及直立性低血压症状更常见。

在文献筛选过程中, 我们发现既往多项文献报



PD-RBD, Parkinson's disease-rapid eye movement sleep behavior disorder, 伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病; PD-NRBD, Parkinson's disease-non rapid eye movement sleep behavior disorder, 不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病; WMD, weighted mean difference, 加权均数差; IV, Inverse Variance, 方差倒数权重法。The same as Figure 3-5

图 2 PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者年龄比较的森林图

Figure 2 Forest plot of measurement of clinical differences in age between PD patients with and without RBD.

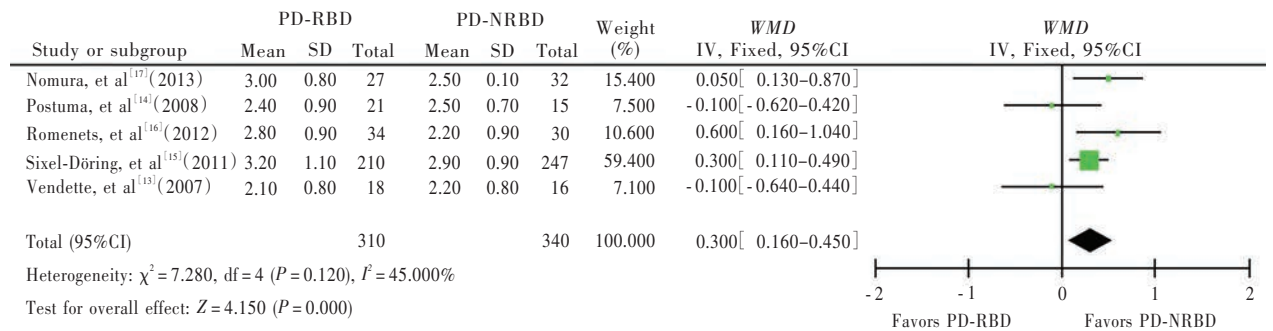


图 3 PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者 Hoehn-Yahr 分级比较的森林图

Figure 3 Forest plot of measurement of clinical differences in Hoehn-Yahr stage between PD patients with and without RBD.

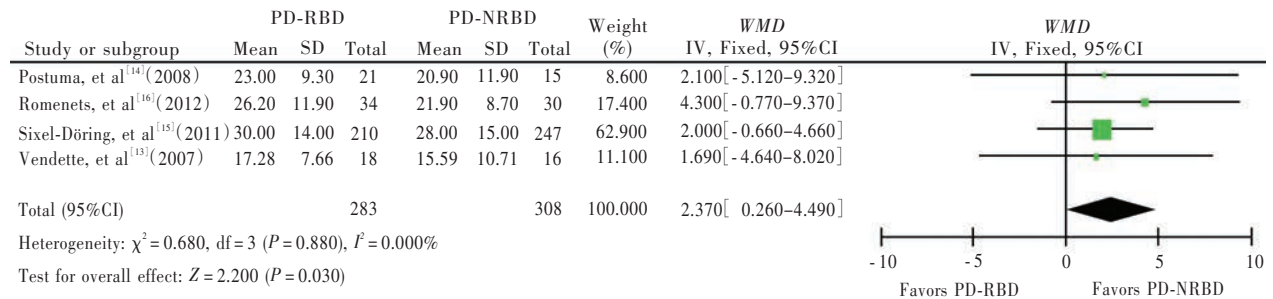


图 4 PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者 UPDRS Ⅲ 评分 ("开"期) 比较的森林图

Figure 4 Forest plot of measurement of clinical differences in UPDRS motor scores ("on" state) between PD patients with and without RBD.

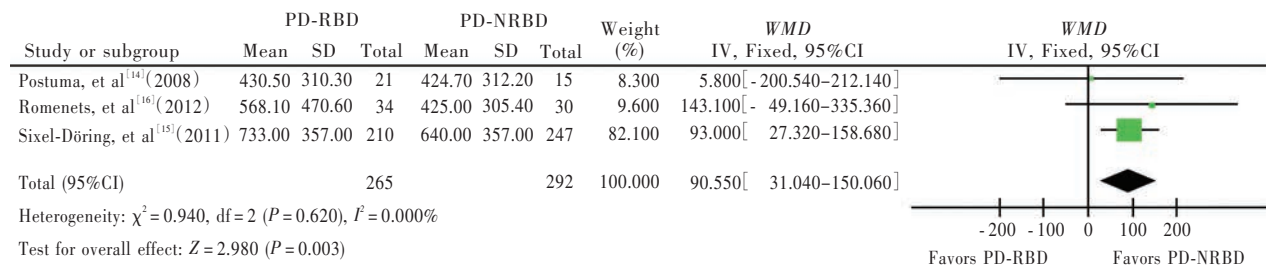
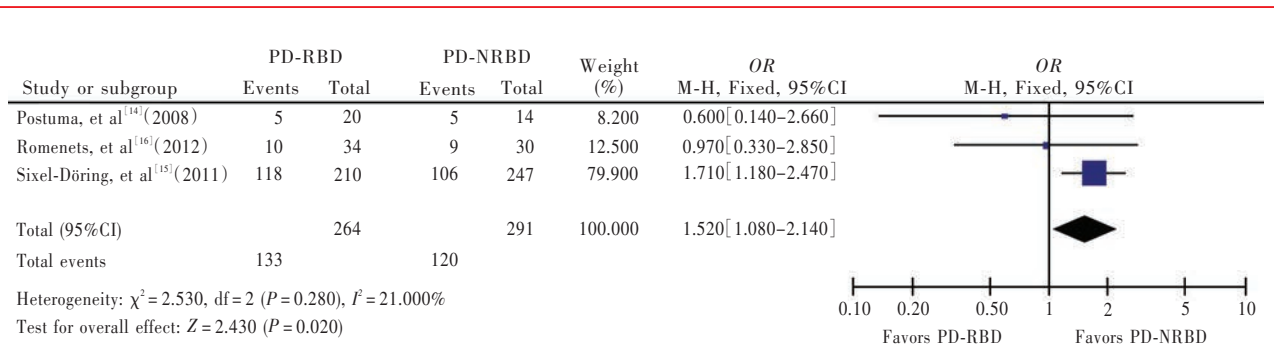


图 5 PD-RBD 组与 PD-NRBD 组患者左旋多巴剂量比较的森林图

Figure 5 Forest plot of measurement of clinical differences in levodopa usage between PD patients with and without RBD.



PD-RBD, Parkinson's disease-rapid eye movement sleep behavior disorder, 伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病; PD-NRBD, Parkinson's disease-non rapid eye movement sleep behavior disorder, 不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病; OR, odds ratio, 优势比; M-H, Mantel-Haenszel法。The same as Figure 7

图6 PD-RBD组与PD-NRBD组患者运动症状波动比较的森林图

Figure 6 Forest plot of measurement of clinical differences in motor fluctuation between PD patients with and without RBD.

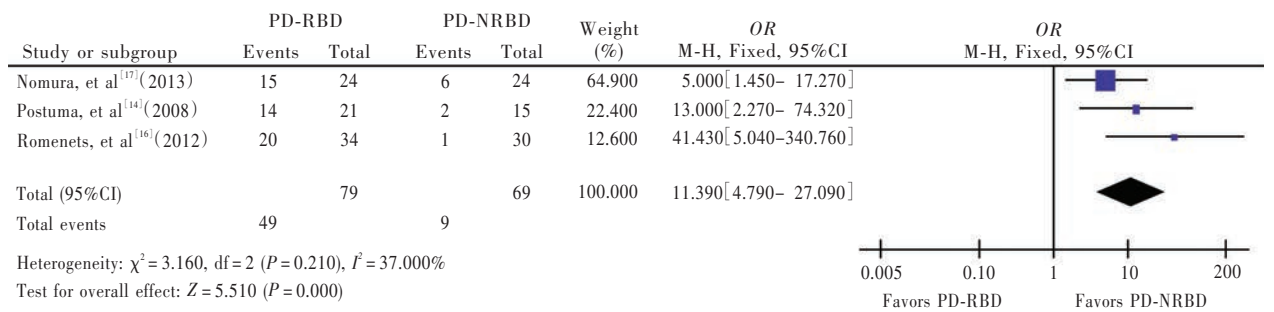


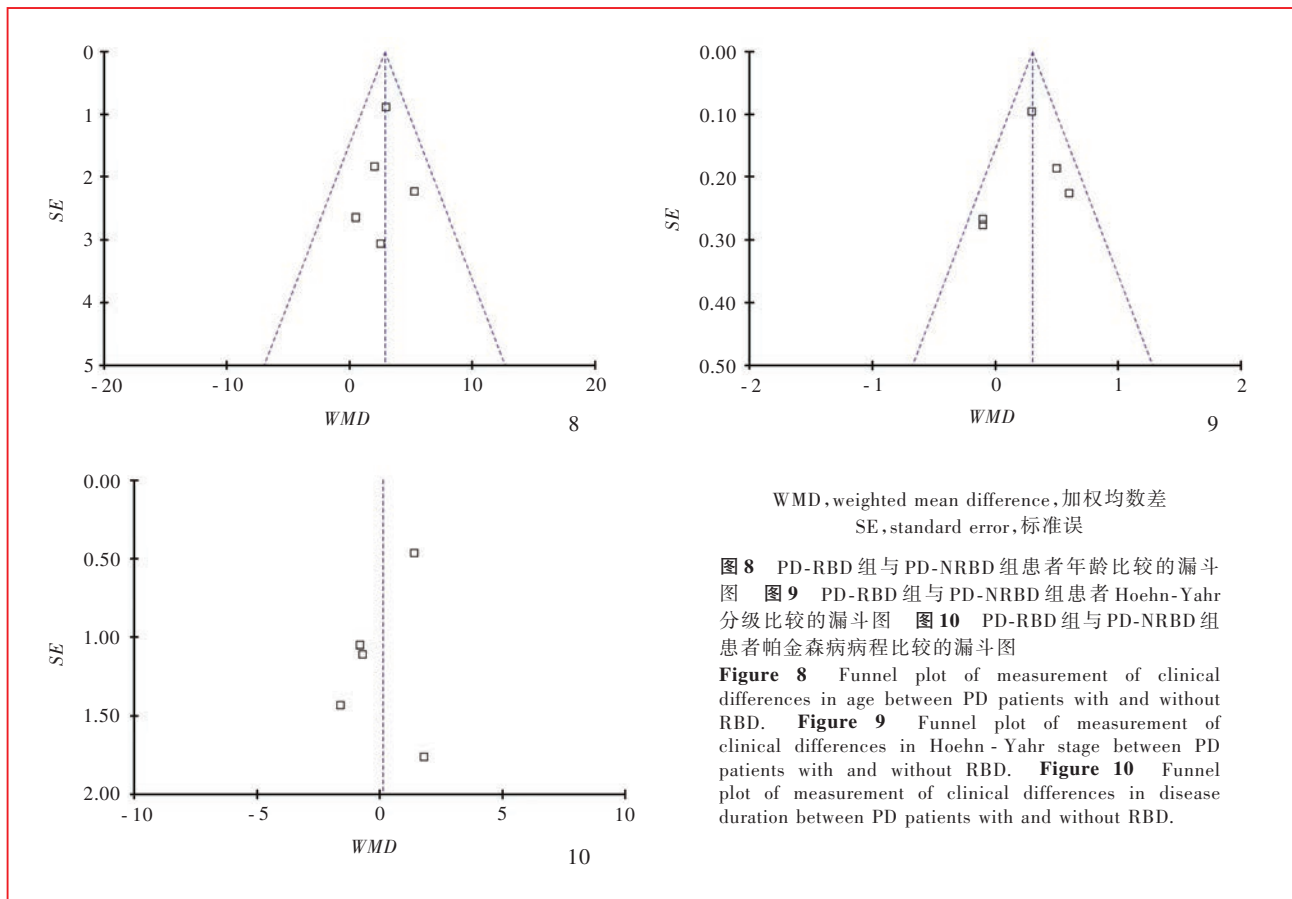
图7 PD-RBD组与PD-NRBD组患者直立性低血压比较的森林图

Figure 7 Forest plot of measurement of clinical differences in orthostatic hypotension between PD patients with and without RBD.

道对帕金森病相关RBD的影响因素进行研究,然而各项研究结果不尽一致。除研究对象来源不同和大多为小样本研究外,主要原因可能与所采用的RBD诊断标准不一致有关。根据2005年ICSD-II对RBD的最新诊断标准,明确诊断需多导睡眠图监测结果。然而,目前国内外大多数文献仍采用1997年ICSD对RBD的最低诊断标准^[19],在该标准中RBD的诊断主要依据其临床症状而非多导睡眠图。由于采用1997年ICSD诊断标准的文献所应用的RBD筛查问卷不同、临床访谈形式多样,导致不同研究之间的异质性较大,因此难以纳入此类研究进行Meta分析。因此,我们采用多导睡眠图作为RBD诊断标准,对帕金森病相关RBD的影响因素进行综合评价。

本研究Meta分析结果显示,帕金森病相关RBD患者年龄较大,推测与RBD常累及50岁以上人群有关。因此,年龄较大的帕金森病患者出现RBD的概率更大^[8]。在对性别因素的评价中,由于Sixel-Döring等^[15]的研究对ICSD-II标准进行了轻微修订,剔除有RBD症状史一项,因此各项研究之间存

在异质性,剔除该研究后发现其余各项研究之间同质性良好。同时剔除该项研究后对性别因素进行分析显示,两组患者性别比例差异具有统计学意义,PD-RBD组以男性多见,提示男性帕金森病患者更易既往有RBD症状的主诉,二者之间是否存在显著相关性仍待今后纳入高质量研究加以进一步分析。同样,在帕金森病病程的评价中,5项研究之间存在异质性,剔除Sixel-Döring等^[15]的研究后,分析结果与随机效应模型合并后的结果相同,RBD与帕金森病病程仍无明显关联性,提示Meta分析结果可信。本研究还显示,帕金森病相关RBD患者Hoehn-Yahr分级和UPDRS III评分(“开”期)更高、运动症状波动更常见、左旋多巴剂量显著增加,提示PD-RBD组患者疾病程度更严重、病情进展更迅速,同时也反映其可能对左旋多巴治疗反应欠佳。此外,既往研究显示,RBD是帕金森病患者发生认知功能障碍的独立危险因素^[13],然而本研究显示RBD与MMSE评分下降无关联性,表明MMSE量表作为帕金森病患者认知功能障碍的筛查量表,可能难以发现轻度认知损害(MCI)。



有研究显示,特发性RBD与自主神经功能障碍关系密切^[20-21],本研究亦发现直立性低血压与帕金森病相关RBD有关。RBD与自主神经功能障碍的关系尚无确切的解释,二者在解剖结构上可能有相似之处。动物模型研究显示,蓝斑下区邻近的脑桥被盖区或网状巨细胞核所在的延髓内侧区受损可导致快速眼动睡眠期肌张力迟缓现象消失,引起RBD^[22]。有研究显示,低位延髓核团与直立性血压调节有关^[23],提示RBD亦与黑质-纹状体系统以外的神经元变性有关,帕金森病相关RBD患者的病变范围可能更广泛。

Braak等^[24]将帕金森病的病理演变过程共分为6期,其中导致帕金森病典型运动症状出现的中脑黑质致密部神经元变性仅发生在第3和4期,第1和2期累及迷走神经背侧运动核团、嗅球、延髓、脑桥被盖区和蓝斑区,表现为便秘、嗅觉减退、抑郁症状等非运动症状,亦称为临床前驱症状,其中RBD是最重要的表现。有多项研究显示,特发性RBD与其他临床前驱症状关系密切^[20,25-26]。然而,由于本研究所纳入文献的非运动症状评价指标不够全面,而且不同研究之间的评价方法各不相同,因此未能对

嗅觉障碍、颜色视觉改变、便秘、抑郁症状、白天过度嗜睡(EDS)等非运动症状进行分析,因此帕金森病相关RBD与其他临床前驱症状之间的关系尚不十分明确。本研究虽然对各项研究进行充分分析但仍存在一些不足。首先,纳入的临床研究数量较少,而且大多数研究的样本量较小;其次,个别因素不能排除发表偏倚的影响。然而,我们将多导睡眠图作为RBD的诊断标准,排除既往因诊断标准特异性较差而引起的分组偏倚,因此各项研究之间的异质性较小且Meta分析结果也较为可靠。在今后的临床研究设计中需进一步扩大样本量,采用多导睡眠图明确诊断RBD,同时全面深入地评价运动及非运动症状改变,以便更好地认识帕金森病相关RBD的临床特点。

参 考 文 献

- [1] Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder: a treatable parasomnia affecting older adults. JAMA, 1987, 257:1786-1789.
- [2] Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain, 2000, 123:331-339.
- [3] Boeve B, Silber M, Saper C, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE.

- Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 2007, 130:2770-2788.
- [4] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2009, 72:1296-1300.
- [5] Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 51:526-529.
- [6] Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:387-391.
- [7] Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 2002, 59:585-589.
- [8] Lee JE, Kim KS, Shin HW, Sohn YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16:105-108.
- [9] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:1117-1121.
- [10] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 177-179.
- [11] Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2004, (104):1-6.
- [12] Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 2007, 8:779-783.
- [13] Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 2007, 69:1843-1849.
- [14] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*, 2008, 23:1665-1672.
- [15] Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 2011, 77:1048-1054.
- [16] Romanets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinard S, Montplaisir J, Postuma RB. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27:996-1003.
- [17] Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*, 2013, 14:131-135.
- [18] Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 2002, 287:455-463.
- [19] American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester: American Sleep Disorders Association, 1997: 179-180.
- [20] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Brain*, 2009, 132:3298-3307.
- [21] Ferini-Strambi L, Oldani A, Zucconi M, Smirne S. Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, 1996, 19:367-369.
- [22] Boissard E, Fort P, Gervasoni D, Barbagli B, Luppi PH. Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *Eur J Neurosci*, 2003, 18:1627-1639.
- [23] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1184:15-54.
- [24] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [25] Fantini M, Postuma R, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*, 2006, 70:386-390.
- [26] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol*, 2011, 69:811-818.

(收稿日期:2013-07-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经干细胞 neural stem cells(NSCs)

神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFT)

睡眠障碍国际分类

International Classification of Sleep Disorders(ICSD)

死亡相关蛋白1 thanatos-associated protein 1(THAP1)

髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)

胎牛血清 fetal bovine serum(FBS)

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin(HbA1c)

糖类抗原 carbohydrate antigen(CA)

梯度回波序列 gradient echo sequence(GRE)

体感诱发电位 somatosensory evoked potentials(SEPs)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

 α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn)

外周血淋巴细胞 peripheral blood lymphocyte(PBL)