

伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的研究

李 娇,成官迅

(北京大学深圳医院医学影像科,广东 深圳 518036)

摘要:伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病被认为是帕金森病一种特别的表型,但其在帕金森病的发生发展机制尚不清楚。近年来有关伴快速眼动睡眠行为障碍症状帕金森病的研究逐渐增加,本文现对国内外有关伴快速眼动睡眠行为障碍症状帕金森病的研究进行简单综述,以期对该病有更深刻的认识,为未来的研究提供参考。

关键词:帕金森病;快速眼动睡眠行为障碍;磁共振成像

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.02.015

文章编号:1006-1959(2022)02-0061-03

Research of Parkinson's Disease with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

LI Jiao, CHENG Guan-xun

(Department of Medical Imaging, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China)

Abstract: Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder has been considered as a special phenotype of Parkinson's disease, but the mechanism of its occurrence and development in Parkinson's disease remains unclear. In recent years, the research on Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder has been increasing gradually. In this paper, the research on Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behavior disorder at home and abroad is briefly reviewed, in order to have a deeper understanding of the disease and provide reference for future research.

Key words: Parkinson's disease; Rapid eye movement sleep behavior disorder; Magnetic resonance imaging

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种复杂的神经系统退行性疾病,症状多样,长期以来 PD 的诊断依赖典型运动症状的出现,缺乏早期诊断的指标,也缺乏可以延缓神经变性过程的治疗。快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是以快速眼动睡眠期肌肉弛缓消失以及梦境演绎行为为特征的一种异常睡眠状态,与 PD 有很强的关联性。伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病更倾向于是一种更严重的 PD 表型^[1]。了解伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的发生发展机制将有助于更好地认识 PD,为未来潜在的修饰治疗提供可能的靶点。本文对有关伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的研究进行综述。

1 伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的临床表现

PD 的临床症状包括运动迟缓、静止性震颤、肌肉强直、姿势平衡障碍等运动症状,也包括认知减退、嗅觉减退、便秘、快速眼动期睡眠行为障碍、抑郁、焦虑等非运动症状^[2]。目前运动症状与临床症状的评估主要依赖相对应的量表。王文婷等^[3]研究表明,患者运动症状以及认知功能、情绪、睡眠、自主神经功能等非运动症状均较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者更明显。黄小冬^[4]研究发现,RBD 更多见于在发病年龄大于 50 岁的 PD 患者,且多在 PD 早期出现 RBD,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者出现胃肠道消化系统功能障碍、自主神经症状、神经精神相关症状、睡眠障碍、体重改变及复视的比

例明显高于不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者。Pagano G 等^[5]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者运动进展、认知衰退较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病更快。上述结果提示,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病可能是 PD 的一种较为严重的疾病表型,预后可能更差。

2 伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的病理改变

由于临床尚无法检测活体大脑内 α -突触蛋白病理,因此进行病理研究较为困难。近年来仅少数对尸检大脑病理及活体肠道病理进行了相关研究。Leclair-Visonneau L 等^[6]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者肠道内磷酸化 α -突触核蛋白较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者更常见,提示 RBD 与广泛存在的 α -突触核蛋白神经病理学有关。Shprecher DR 等^[7]研究发现,无论是 PD、阿尔茨海默病(AD),还是路易体痴呆,伴 RBD 症状的患者脑内 α -突触核蛋白较不伴 RBD 症状的患者更常见。总之,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病可能是 PD 的一种特别的表型,RBD 症状的出现可能与 α -突触核蛋白病理改变有关。

3 伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的影像改变

传统影像学检查无法及时发现伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病较为特异的影像改变,但是随着影像学的发展,磁共振成像扫描仪(MRI)、正电子发射计算机断层扫描仪(PET)、单光子发射型计算机断层扫描仪(SPECT)以及经颅超声(TCS)等影像学检查可以检测出伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的变化,为明确伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的机制提供影像依据。

3.1 PET 及 SPECT PET 及 SPECT 是可在活体上显

作者简介:李娇(1995.1-),女,湖南邵阳人,硕士研究生,主要从事帕金森病结构与功能影像改变研究

通讯作者:成官迅(1966.2-),男,湖北天门人,博士,主任医师,教授,主要从事脑功能成像研究

示生物分子代谢、受体及神经介质活动的新型影像技术。在疾病早期,病变区尚未出现肉眼可见的异常时,机体可能已经发生了分子水平的改变,PET 及 SPECT 检查即可发现这种改变,并进行定量分析。Valli M 等^[8]研究发现,PD 患者海马钩回、颞叶外侧皮质内的 D₂ 受体水平较正常对照组低,而随着病情严重程度的增加,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者左侧海马钩回 D₂ 受体急剧下降,但不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者未见此现象。Sommerauer M 等^[9]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者蓝斑区神经黑色素信号减低,11C-MeNER 结合广泛减少。Wilson H 等^[10]研究表明,PD 患者睡眠障碍与中脑中缝、基底节区和下丘脑 5-羟色胺功能降低有关。Xu Q 等^[11]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者纹状体多巴胺功能障碍较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病更严重。而 Valli M 等^[8]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病与不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者纹状体多巴胺去神经支配方面无差异。总之,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病可能与大脑更广泛的神经元丢失有关。

3.2 TCS 苗蕾等^[12]研究发现,PD 患者黑质强回声面积较正常对照组高,病程 ≥ 5 年的 PD 患者黑质强回声面积较病程 < 5 年的患者高。Zhou HY 等^[13]研究发现,中年起病的中国男性非震颤亚型 PD 患者,其黑质回声强度与病程之间存在相关性。Maskova J 等^[14]研究发现,特发性 RBD 患者的黑质高回声区高于正常对照组,黑质高回声与 DAT-SPECT 结合指数无明显相关性,且黑质高回声在伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病组与不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病组之间无差异。而 Zhang S 等^[15]研究发现,在 PD 动物模型中黑质高回声的大小与多巴胺能神经元的死亡程度呈正相关。上述研究表明 TCS 用于 PD 及 PD 亚型诊断的可行性,但伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病相关的研究并不多,未来需要更多此类的研究探索 TCS 与其他检查方法之间的相关性。

3.3 MRI MRI 由于其非侵入性、软组织分辨率高、成像参数与序列多、图像信息丰富等特点,已广泛运用于神经退行性疾病的研究中。MRI 图像除了可用于直接观察组织形态学特征改变以外,还可用于挖掘脑灰质体积、皮层厚度、白质纤维连接和血流动力学改变等参数化的信息。同时,其也可以结合其他成像、生化技术分析神经精神疾病相关的神经环路基础,寻找潜在的精准治疗靶点,并可利用这些信息进行疾病相关影像表征的提取,结合机器学习辅助临床诊断。目前,已有较多研究利用高场、超高场 MRI 对 AD、PD 等神经退行性疾病进行高精度脑解剖结构成

像、扩散张量成像、磁敏感成像、功能磁共振成像等获取亚区解剖信息以及功能连接信息等的研究,以期能更好地诊断该类疾病,进而指导临床治疗。

Rahayel S 等^[16]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者右侧外侧裂周围和颞下回皮质较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病变薄,壳核形状较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病收缩。Lim JS 等^[17]等研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者左后扣带、海马灰质体积较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病减少,而两者白质变化无显著性差异。Boucetta S 等^[18]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者脑桥中脑被盖、延髓网状结构、下丘脑、丘脑、壳核、杏仁核、前扣带皮层体积较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病减小。Kamps S 等^[19]也研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者右壳核体积较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者小,且 RBD 症状严重程度与右壳核、左海马、左丘脑体积呈负相关。以上研究可能因样本量有限以及分析方法不同,因此基于结构 MRI 的研究结果不甚相同,但丘脑等脑区出现的频率较高,这为伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的治疗提供了可能的靶点。

脑内铁沉积可产生自由基,引起氧化损伤,导致神经元变性、丢失。Hu Y 等^[20]研究发现,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者脑脊液铁、转铁蛋白、NO、IL-1 β 水平较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病显著升高,血清转铁蛋白水平较不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病明显降低。而张佳^[21]发现伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者血清转铁蛋白、 α -Synuclein 寡聚体水平明显高于不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者,但两者血清铁及铁蛋白水平无显著差异。扈杨等^[22]发现伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者脑脊液铁、转铁蛋白、NO 及 IL-1 β 水平明显升高,血清转铁蛋白水平明显降低。Guan X 等^[23]研究发现,早期 PD 只有黑质致密部受铁沉积影响,而晚期 PD 的黑质网状部、红核、苍白球等均受影响。Chen Q 等^[24]研究则发现,晚期 PD 患者黑质致密部、黑质网状部、红核等磁化率值高于早期 PD 患者。而 Pyatigorskaya N 等^[25]对特发性 RBD 黑质损害影像标记物进行研究,结果未发现特发性 RBD 患者与正常对照之间铁含量的差异。近年来研究倾向于认为 PD 变性过程是基于网络的神经变性,而不是基于某个单独的脑区^[26,27]。总之,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病与不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者脑区之间的信息交流是有差异的,伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病涉及更多脑区的功能改变。

4 总结

伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者相较于不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者而言,认知、运动等临床症状更严重,脑区 α -突触核蛋白病理累及更广泛,脑区结构与功能改变更显著,但研究结果尚缺乏一致性,且缺乏将伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的影像、病理、生化、临床表现相结合的研究。未来的研究可扩大样本量进行多中心、多学科合作,深入研究伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病的发病机制。

参考文献:

- [1]St Louis EK,Boeve AR,Boeve BF.REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies [J].Mov Disord,2017,32(5):645-658.
- [2]刘军.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- [3]王文婷,陈鸿旭,李娅,等.伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者临床特点及自主神经功能障碍变化[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26(3):153-157.
- [4]黄小冬.帕金森病伴快速眼动睡眠行为障碍的临床特征研究[D].昆明:昆明医科大学,2019.
- [5]Pagano G,De Micco R,Yousaf T,et al.REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease[J].Neurology,2018,91(10):e894-e905.
- [6]Leclair -Visonneau L,Clairembault T,Coron E,et al.REM sleep behavior disorder is related to enteric neuropathology in Parkinson disease[J].Neurology,2017,89(15):1612-1618.
- [7]Shprecher DR,Adler CH,Zhang N,et al.Predicting alpha -synuclein pathology by REM sleep behavior disorder diagnosis [J].Parkinsonism Relat Disord,2018(55):92-96.
- [8]Valli M,Cho SS,Urbe C,et al.VMAT2 availability in Parkinson's disease with probable REM sleep behaviour disorder [J].Mol Brain,2021,14(1):165.
- [9]Sommerauer M,Fedorova TD,Hansen AK,et al.Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study [J].Brain,2018,141(2):496-504.
- [10]Wilson H,Giordano B,Turkheimer FE,et al.Serotonergic dysregulation is linked to sleep problems in Parkinson's disease [J].Neuroimage Clin,2018(18):630-637.
- [11]Xu Q,Jiang C,Ge J,et al.The impact of probable rapid eye movement sleep behavior disorder on Parkinson's disease: A dual-tracer PET imaging study [J].Parkinsonism Relat Disord,2021(95):47-53.
- [12]苗蕾,徐瑛,王建民,等.经颅彩色超声参数在帕金森病诊断中应用价值[J].临床军医杂志,2021,49(1):50-51,54.
- [13]Zhou HY,Huang P,Sun Q,et al.Substantia Nigra Echogenicity Associated with Clinical Subtypes of Parkinson's Disease[J].J Parkinsons Dis,2018,8(2):333-340.
- [14]Maskova J,Skoloudik D,Stofaniková P,et al.Comparative study of the substantia nigra echogenicity and 123I-Ioflupane SPECT in patients with synucleinopathies with and without REM sleep behavior disorder[J].Sleep Med,2020(70):116-123.
- [15]Zhang S,Tao K,Wang J,et al.Substantia Nigra Hyperechogenicity Reflects the Progression of Dopaminergic Neurodegeneration in 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease [J].Front Cell Neurosci,2020(14):216.
- [16]Rahayel S,Gaubert M,Postuma RB,et al.Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography -confirmed REM sleep behavior disorder[J].Sleep,2019,42(6):zsz062.
- [17]Lim JS,Shin SA,Lee JY,et al.Neural substrates of rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease [J].Parkinsonism Relat Disord,2016(23):31-36.
- [18]Boucetta S,Salimi A,Dadar M,et al.Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease[J].Sci Rep,2016(6):26782.
- [19]Kamps S,van den Heuvel OA,van der Werf YD,et al.Smaller subcortical volume in Parkinson patients with rapid eye movement sleep behavior disorder [J].Brain Imaging Behav,2019,13(5):1352-1360.
- [20]Hu Y,Yu SY,Zuo LJ,et al.Investigation on Abnormal Iron Metabolism and Related Inflammation in Parkinson Disease Patients with Probable RBD[J].PLoS One,2015,10(10):e0138997.
- [21]张佳.帕金森病快动眼睡眠行为障碍的临床特征及其与血清铁代谢相关蛋白的关系[D].大连:大连医科大学,2019.
- [22]扈杨,余舒杨,左丽君,等.帕金森病患者伴发很可能的快速眼动睡眠行为障碍的铁代谢异常及神经免疫炎症机制的研究[C].//中国微循环学会神经变性病专业委员会第五届学术年会暨第二届北京国际神经变性病学术大会、北京神经变性病学会第一届学术会议论文集.2017:1-2.
- [23]Guan X,Xuan M,Gu Q,et al.Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping [J].NMR Biomed,2017,30(4):10.1002/nbm.3489.
- [24]Chen Q,Chen Y,Zhang Y,et al.Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping [J].BMC Neurosci,2019,20(1):23.
- [25]Pyatigorskaya N,Gaurav R,Arnaldi D,et al.Magnetic Resonance Imaging Biomarkers to Assess Substantia Nigra Damage in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder [J].Sleep,2017,40(11):28958075.
- [26]Schindlbeck KA,Eidelberg D.Network imaging biomarkers: insights and clinical applications in Parkinson's disease [J].Lancet Neurol,2018,17(7):629-640.
- [27]Li D,Huang P,Zang Y,et al.Abnormal baseline brain activity in Parkinson's disease with and without REM sleep behavior disorder: A resting-state functional MRI study [J].J Magn Reson Imaging,2017,46(3):697-703.

收稿日期:2021-04-17;修回日期:2021-05-07

编辑/杜帆