

## 特发性快速眼动期睡眠行为障碍与多系统萎缩的相关性研究进展

王 钰 白丽鹏 刘 崑 朱晓冬

天津医科大学总医院,天津 300052

通信作者:朱晓冬

**【摘要】** 特发性快速眼动期睡眠行为障碍(iRBD)是潜在的 $\alpha$ -突触核蛋白病的最有力的标志物之一。大量文献记录了多系统萎缩(MSA)中iRBD的高发生率,iRBD作为MSA前驱期的特征性改变,其在MSA进展中的作用也引起研究者的关注。目前,还没有正式的前驱期MSA的诊断标准,iRBD为识别潜在的前驱期MSA患者提供了手段。认知能力通常保持相对完整,色觉异常较少,保留嗅觉会出现较严重的泌尿系统症状,这些临床特征可以帮助判定iRBD患者向MSA的转化。本文就iRBD的流行病学特点、在MSA中临床特征、与MSA进展、预后和转化的关系等进行综述,以期进一步了解iRBD与MSA的关系,为MSA前驱期的预防、诊断和治疗提供帮助。

**【关键词】**  $\alpha$ -突触核蛋白病;多系统萎缩;前驱期;特发性快速眼动期睡眠行为障碍;表型转化

**【中图分类号】** R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)07-0886-05

**基金项目:** 天津市自然科学基金(编号:17JCYBJC28100);天津市自然科学基金(编号:19JCYBJC26100)

### Research of correlation between idiopathic rapid eye movement phase sleep behavior disorder and multiple system atrophy

WANG Yu, BAI Lipeng, LIU Wei, ZHU Xiaodong

Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: ZHU Xiaodong

**【Abstract】** Idiopathic rapid eye movement phase sleep behavior disorder (iRBD) is one of the most potent markers of underlying  $\alpha$ -synucleinopathy. The high prevalence of iRBD in MSA is well documented, and the role of iRBD in MSA progression as a characteristic change in the prodromal phase of MSA has attracted the attention of researchers. Currently, we do not have formal diagnostic criteria for prodromal MSA. iRBD provides a means to identify potential prodromal MSA patients. Cognitive abilities usually remain relatively intact, color vision abnormalities are less frequent, olfaction is preserved, and more severe urinary symptoms can occur, these clinical features can help determine the transition to MSA in patients with iRBD. In this paper, we review the epidemiological characteristics of iRBD, its clinical features in MSA, and its relationship with MSA progression, prognosis, and transformation, with the aim of further understanding the relationship between iRBD and MSA and providing assistance in the prevention, diagnosis, and treatment of the prodromal phase of MSA.

**【Key words】**  $\alpha$ -synucleinopathies; Multiple system atrophy; Prodromic phase; Idiopathic REM sleep behavior disorder; Phenoconversion

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种进行性神经退行性疾病,作为 $\alpha$ -突触核蛋白病之

DOI:10.12083/SYSJ.220245

本文引用信息:王钰,白丽鹏,刘崑,朱晓冬.特发性快速眼动期睡眠行为障碍与多系统萎缩的相关性研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(7):886-890. DOI:10.12083/SYSJ.220245

**Reference information:** WANG Yu, BAI Lipeng, LIU Wei, ZHU Xiaodong. Research of correlation between idiopathic rapid eye movement phase sleep behavior disorder and multiple system atrophy[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 886-890. DOI: 10.12083/SYSJ.220245

一,其临床特征是自主神经功能障碍、小脑综合征、对左旋多巴反应差的帕金森综合症和锥体束征的特异性组合<sup>[1]</sup>,包括两种表型:帕金森综合征型(MSA-P)和小脑型(MSA-C)。MSA患者睡眠障碍发生频率较高且表现形式多样,包括快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)、不宁腿综合征、周期性肢体运动、日间过度嗜睡或睡眠相关呼吸障碍<sup>[2]</sup>,其中MSA患者最为常见的睡眠障碍是RBD<sup>[3]</sup>。RBD的特点是在REM期患者出现躯体肌张力失迟缓现象,并出现与梦境相关的暴力或攻击行为,可导致伤人或自伤行为。多导睡眠监测(polysomnography, PSG)发现患者在REM睡眠期出现下颌肌强直形式肌电活动和(或)频繁的相位形式肌电活动显著增加,即快速眼动睡眠期肌张力失弛缓(REM sleep without atonia, RSWA)。RBD可分为特发性RBD(idiopathic RBD, iRBD)和继发性RBD(secondary RBD, sRBD)。目前研究显示,iRBD与 $\alpha$ -突触核蛋白病关系密切,是潜在的 $\alpha$ -突触核蛋白病有力的标志物之一,被认为是 $\alpha$ -突触核蛋白病的预警征<sup>[4]</sup>。尽管大量文献记录了iRBD在MSA中的高发率,但很少有研究系统地调查以iRBD作为MSA前驱期症状的患病率及其在疾病进展中的作用。随着研究者们越来越关注早期干预MSA的疗法,检测MSA患者前驱阶段的iRBD的特点变得至关重要。迄今为止,在iRBD患者群中识别预测哪些患者将来会转化为MSA特定亚型仍然是一个挑战。

本综述重点归纳、总结近年来国内外的研究文献,从以下方面进行分析:(1)MSA发生发展过程中iRBD的流行病学特点;(2)以iRBD为初始表现的MSA患者的进展和预后;(3)MSA伴iRBD患者的临床特征;(4)在iRBD患者中转化为MSA的转换率及其标志性作用,旨在为今后MSA的早期诊断和治疗提供指导意义。

## 1 MSA患者中iRBD的流行病学表现

### 1.1 MSA患者中iRBD的患病率

由于诊断方法的不同,iRBD在人群中的患病率差异较大。很少有研究使用PSG调查人口队列中iRBD的患病率。以下的研究应用PSG对人口队列中iRBD的患病率进行调查,发现结果有很大的差异。韩国的一项研究表明,iRBD患病率约为1.15%<sup>[5]</sup>。另一项针对西班牙社区539名60岁以上人群的研究估计iRBD的患病率为0.74%<sup>[6]</sup>。HABA-RUBIO在瑞士的HypnoLaus研究入组3 043名受试者,估计iRBD的患病率为1.06%<sup>[7]</sup>。

MSA患者中iRBD具有很高的患病率,18项前瞻性和回顾性研究调查了MSA在疾病过程中临床诊断iRBD的患病率为25%~100%,其中经PSG证实的iRBD患病率为68.8%~100%,在汇总的样本中iRBD患病率为88%<sup>[8-10]</sup>。

值得注意的是,一些研究发现,一些MSA患者未出现iRBD的临床症状,但在v-PSG中却发现患者存在iRBD的典型特征,这些结果提示仅通过iRBD的临床表现诊断iRBD会出现漏诊的情况<sup>[11]</sup>。

### 1.2 iRBD作为MSA的前驱表现的发生率

在 $\alpha$ -突触核蛋白病中,iRBD经常在运动症状和认知障碍之前出现<sup>[12]</sup>。尽管iRBD在MSA中的发生率较高,但以iRBD作为MSA前驱表现的发生率的研究却很少。迄今共有12项研究报告了iRBD在MSA出现临床症状前的发病情况,在所有MSA患者中,iRBD作为前驱症状的发生率10%~60.0%<sup>[8,11,13]</sup>。这种结果的差异性可能是由于研究设计、样本量、研究方法、人口特征、随访时间和iRBD的诊断标准不同造成的。

MCKAY等<sup>[13]</sup>的研究认为,iRBD是MSA第三大最常见的初始症状,仅次于男性性功能障碍和体位性低血压。最近的一项针对158名MSA患者的大型单中心研究发现,iRBD是MSA最常见的初始症状。在这个大型队列中,临床上疑似iRBD的患者通过PSG来确诊<sup>[26]</sup>。

## 2 以iRBD为初始表现的MSA患者的疾病进展和预后

GIANNINI等<sup>[9]</sup>的研究调查了以iRBD为初始表现的MSA患者的疾病进展和预后,参加研究的患者是经PSG证实的iRBD患者,研究显示,以iRBD为前驱表现的MSA患者亚组显示疾病进展更快。比较MSA发病前出现iRBD亚组和MSA发病后出现iRBD亚组,前者在发病初始和病程中都表现出更多的自主神经功能障碍,而帕金森综合征则较少。此外,以iRBD为主要症状的患者显示出较早出现疼痛、锥体束征、头晕、直立性低血压和泌尿系统症状,并加速出现疾病进展的几个特征性表现:尿潴留、严重吞咽困难和行动困难需要依赖轮椅。通过Kaplan-Meier分析估计,MSA发病前出现iRBD亚组的死亡风险较高<sup>[9]</sup>。

## 3 MSA伴iRBD患者的临床特征

关于伴iRBD的MSA患者的临床特征,MSA-C和MSA-P亚组之间未发现差异<sup>[14]</sup>。由于帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者在RBD发作期间帕金

森症的表现消失<sup>[15]</sup>,同一研究小组调查了MSA患者的小脑症状和帕金森症在RBD发作时的特点。研究者入组49例MSA患者和49例PD患者,比较了RBD发作期和清醒时患者的动作、语言和面部表情。在49例MSA患者中观察到临床RBD发作43例,其中81%的MSA患者在RBD发作期间与清醒时相比有某种形式的改善。73%的MSA患者运动得到改善,包括速度(67%)、力量(52%)或平稳性(26%)的提高。59%的病人语言得到改善,更易懂(17%),发音更好(36%)或音量更大(55%)。50%的患者在RBD发作期间面部表情正常(微笑、皱眉或恐惧的表情消失)。PD组的改善率高于MSA组,但在MSA-P和MSA-C之间或在病程<5 a与≥5 a的MSA患者中未观察到进一步的差异。此外,通过PSG对49名MSA患者的运动进行监测发现,与清醒时的面部表情和运动相比,MSA患者的面部表情和运动更有表现力,而且更充分。动作仍然有些生硬,但缺乏明显的帕金森症,而小脑的症状则无法评估。这些发现表明,MSA患者仍存在某些功能通路支配语言和运动功能<sup>[16]</sup>。

#### 4 iRBD患者向MSA的转化

1996年, SCHENCK等<sup>[17-18]</sup>首次报告了29名50岁以上男性由iRBD转化为某种神经退行性疾病的病例,之后研究团队对这些研究对象进行16 a的随访发现,iRBD患者中80.8%的患者最终发展为帕金森综合征或痴呆,转化MSA的比率9.5%。另外两个重要研究小组对iRBD队列人群的整个病程也进行了密切跟踪,一个是POSTUMA等<sup>[19-23]</sup>研究者入组154名iRBD患者,随后发表了关于该队列纵向发展的文章,在其研究中33.3%的iRBD患者最终发展为神经变性疾病,这种风险随时间升高,随访2 a发展为神经变性疾病的风险是15%,3 a后是25%,4 a后是36%,5 a后是41%,转化为MSA的比率为7.5%<sup>[24]</sup>。另外一个研究团队来自西班牙的IRANZO等<sup>[25-26]</sup>对203名iRBD患者进行平均5 a的追踪随访,其中34%的患者发展为神经变性疾病,MSA的转化率为2.9%。此外,其他国际研究团队也在密切关注这个课题。

虽然几乎所有最终被诊断为MSA的患者在疾病发展的某个阶段都出现iRBD症状,但在对iRBD患者中转换为突触核蛋白病的表型转化率的研究表明,那些转化为α-突触核蛋白病的患者中发展为MSA的比例很低。iRBD和MSA之间的这种密切联系在疾病的早期阶段非常有意义,因iRBD往往比其

他明显的表现早几十年。在过去几年中,一些国际研究小组对iRBD队列进行了随访研究,重点关注iRBD转化为明确的神经退行性疾病的比率以及表型转化的临床特点和标志物的预测作用。

最近的一项研究中,国际RBD研究小组进行了迄今最大型的iRBD队列的研究,为来自24个中心的1280名iRBD患者的前瞻性随访数据,显示其中352名(28%)转换为明显的神经退行性病变,表型转换的中位时间为8 a,其中16名患者(4.5%)转化为MSA<sup>[27]</sup>。在这项研究中研究者还详细调查了iRBD患者表型转化的预测因素,这在以往的研究中很少涉及。研究认为细微的运动症状、客观运动检查、嗅觉障碍、轻度认知功能障碍、勃起功能障碍、DAT扫描异常、色觉异常、便秘、RSWA和年龄为标志物<sup>[27]</sup>。然而,这项研究考虑了从iRBD到神经退行性疾病的转化率的预测因素,但未考虑转化为MSA的特定预测因素。FERESHTEHNEJAD等<sup>[23]</sup>的研究分析了154名PSG证实的iRBD患者,55例转化为神经变性疾病,其中25例转化为PD,4例转化为MSA,26例转化为路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)。与其他突触核蛋白病(DLB/PD)相比,最终发展为MSA的4名患者明显年轻( $54.2 \pm 7.8$  vs  $70.4 \pm 7.5$ ,  $P=0.001$ );认知功能保留( $M_{oCA}: 26.8 \pm 2.5$  vs  $21.3 \pm 5.5$ ,  $P=0.044$ ),与其他突触核蛋白病相比,MSA的认知能力通常保持相对完整,特别是在疾病的早期阶段,痴呆通常只在MSA的晚期阶段出现<sup>[28-29]</sup>;色觉异常较少( $FM100: 87.0 \pm 60.1$  vs  $227.0 \pm 122.9$ ,  $P=0.005$ ),同时也较少出现嗅觉障碍,相对保留的嗅觉可作为一个诊断标志,有利于MSA与其他突触核蛋白病的鉴别。最近一项前瞻性研究也证实了这一点,与那些发展为PD和DLB的患者相比,所有转化为MSA的患者在宾夕法尼亚大学的嗅觉识别测试中都保留了嗅觉功能<sup>[30]</sup>,说明嗅觉测试的鉴别价值。转化为MSA的患者还会出现较严重的泌尿系统症状<sup>[23]</sup>。

综合来看,这些观察性研究表明,最终发展为明确的神经退行性疾病的iRBD病人,几乎都被诊断为α-突触核蛋白病<sup>[31-32]</sup>。这些研究的表型转换率从12.5%到80.8%不等。这种结果的变化可能与研究方法和随访时间的异质性有关<sup>[33-36]</sup>。

#### 5 结论

iRBD是MSA的一个主要特征,在疾病的前驱期、进展和预后中起重要作用。几乎所有的MSA患者在病程的某个阶段都经历过iRBD<sup>[37]</sup>。MSA-C组

和 MSA-P 组之间的 iRBD 患病率无明显差异。尽管大多数 MSA 患者经常出现疑似 iRBD 的临床症状,但目前的结果表明,需要进行 V-PSG 检查确诊 iRBD,尤其是未明确的 iRBD 症状或失眠患者<sup>[38]</sup>。尽管 iRBD 在 MSA 病程中的发病率很高,但 iRBD 作为 MSA 前驱期表现的发生率和转化为 MSA 的预测因素却未得到很好的研究,目前只有少数研究关注这方面的问题<sup>[39]</sup>。在 MSA 中,iRBD 作为发病初始症状的发生率从 10% 到 60% 不等。最近的一项研究,根据目前的诊断标准和 iRBD 的发病情况,认为 iRBD 是 MSA 最常见的初始症状,患病率为 27%<sup>[26]</sup>。总体来说,iRBD 在 MSA 中的发生率和 iRBD 作为疾病的初始症状的研究表明,iRBD 可以被列为 MSA 诊断的支持特征。

2008 年最新版本的 MSA 诊断标准增加了支持/不支持的额外特征,允许在较早阶段对尚未满足“可能的 MSA”要求的病人进行早期诊断<sup>[1]</sup>。尽管支持/不支持额外特征的引入提高了疾病早期的诊断准确性,首次就诊的阳性预测值高达 89%<sup>[1]</sup>,但由于 MSA 和其他的突触核蛋白病很难鉴别,特别是在早期阶段,所以这些指标总体敏感性仍不理想<sup>[40-42]</sup>。正如最近一项针对 203 例 MSA 患者的研究显示,其中 160 例 (78.8%) 患者临床诊断 MSA,得到病理证实,而其余 43 例 (21.2%) 患者临床诊断 MSA,但病理诊断并不支持<sup>[43]</sup>。因此,在疾病早期引入 iRBD 作为 MSA 的支持特征可以提高诊断的准确性。

此外,研究表明,iRBD 可作为 MSA 特征性前驱表现写入即将出台的共识中,以评估疾病的发病和持续时间,也可作为 MSA 运动症状和自主神经功能紊乱前的临床特征<sup>[44-45]</sup>。MSA 的前驱期诊断标准是早期诊断所必需的。前驱期 MSA 的诊断标准应更具敏感性,以捕捉到在“可能的 MSA”诊断之前的阶段出现的潜在特征性指标,同时,也应具有足够的特异性区别于 PD 和 DLB<sup>[46-47]</sup>。MSA 的前驱诊断标准可以保证在临床研究中选择同质化的病人,同时采用能够延缓或预防神经退行性变的疗法。然而,尽管 iRBD 是潜在的  $\alpha$ -突触核蛋白病的有力标志物之一,但 iRBD 并不能对这些不同的神经退行性疾病进行分层,除 iRBD 外的其他临床和(或)影像学特征也应该得到进一步的验证,以提高诊断的准确性。

## 6 参考文献

[1] GILMAN S, WENNING G K, LOW P A, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2008, 71 (9): 670-676. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.

[2] CORTELLI P, CALANDRA-BUONAURO G, BENARROCH E E, et al. Stridor in multiple system atrophy: consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Neurology*, 2019, 93 (14): 630-639. DOI: 10.1212/NL.00000000000008208.

[3] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3) [S]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

[4] 姜立刚, 张贺. 帕金森病非运动症状研究现状 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (1): 72-76. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.05.015.

[5] KANG S H, YOON I Y, LEE S D, et al. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics [J]. *Sleep*, 2013, 36 (8): 1147-1152. DOI: 10.5665/sleep.2874.

[6] PUJOL M, PUJOL J, ALONSO T, et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two stage design using video-polysomnography [J]. *Sleep Med*, 2017, 40: 116-121. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.07.021.

[7] HABA-RUBIO J, FRAUSCHER B, MARQUES-VIDAL P, et al. Prevalence and determinants of REM sleep behavior disorder in the general population [J]. *Sleep*, 2018, 41 (2): zsx197. DOI: 10.1093/sleep/zsx197.

[8] COON E A, SLETTEN D M, SUAREZ M D, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiplesystem atrophy [J]. *Brain*, 2015, 138 (Pt12): 3623-3631. DOI: 10.1093/brain/awv274.

[9] GIANNINI G, MASTRANGELO V, PROVINI F, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy presenting with REM behavior disorder [J]. *Neurology*, 2020, 94 (17): e1828-e1834. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009372.

[10] WANG H, AN R, CHEN Y, et al. Clinical features of multiple system atrophy with or without rapid eye movement behavior disorder: a cross-sectional study in southwest China [J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30 (3): 239-245. DOI: 10.1007/s10286-019-00651-7.

[11] PALMA J A, FERNANDEZ-CORDON C, COON E A, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25 (1): 69-75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9.

[12] HÖGL B, STEFANI A, VIDENOVIC A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration-an update [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 (1): 40-55. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.157.

[13] MCKAY J H, CHESHIRE W P. First symptoms in multiple system atrophy [J]. *Clin Auton Res*, 2018, 28 (2): 215-221. DOI: 10.1007/s10286-017-0500-0.

[14] PALMA J A, FERNANDEZ-CORDON C, COON E A, et al. Prevalence of REM Sleep Behavior Disorder in Multiple System Atrophy: A Multicenter Study and Meta-Analysis [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25 (1): 69-75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9.

[15] DE COCK V C, VIDAILHET M, LEU S, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep [J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt2): 450-456. DOI: 10.1093/brain/awl363.

[16] DE COCK V C, DEBS R, OUDIETTE D, et al. The improvement of movement and speech during rapid eye movement sleep behaviour disorder in multiple system atrophy [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt3): 856-862. DOI: 10.1093/brain/awq379.

[17] SCHENCK C H, BUNDLIE S R, MAHOWALD M W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder [J]. *Neurology*, 1996, 46 (2): 388-393. DOI: 10.1212/WNL.46.2.388.

[18] SCHENCK C H, BOEVE B F, MAHOWALD M W. Delayed emer-

- gence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(8): 744–748. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.
- [19] POSTUMA R B, GAGNON J F, VENDETTE M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. *Neurology*, 2009, 72(15): 1296–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e.
- [20] POSTUMA R B, GAGNON J F, VENDETTE M, et al. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 811–818. DOI: 10.1002/ana.22282.
- [21] POSTUMA R B, LANG A E, GAGNON J F, et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt6): 1860–1870. DOI: 10.1093/brain/awz093.
- [22] POSTUMA R B, GAGNON J F, BERTRAND J A, et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials [J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1104–1113. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001364.
- [23] FERESHTEHNEJAD S M, YAO C, PELLETIER A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study [J]. *Brain*, 2019, 142(7): 2051–2067. DOI: 10.1093/brain/awz111.
- [24] POSTUMA R B, IRANZO A, HOGL B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 830–839. DOI: 10.1002/ana.24385.
- [25] IRANZO A, FERNANDEZ-ARCOS A, TOLOSA E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89741. DOI: 10.1371/journal.pone.0089741.
- [26] FERNANDEZ-ARCOS A, IRANZO A, SERRADELL M, et al. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients [J]. *Sleep*, 2016, 39(1): 121–132. DOI: 10.5665/sleep.5332.
- [27] POSTUMA R B, IRANZO A, HU M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behavior disorder: a multicenter study [J]. *Brain*, 2019, 142(3): 744–759. DOI: 10.1093/brain/awz030.
- [28] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson Disease-Associated Cognitive Impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3.
- [29] MAO J, HUANG X, YU J, et al. Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 577–874. DOI: 10.3389/fneur.2020.577874.
- [30] KAUFMANN H, NORCLIFFE-KAUFMANN L, PALMA J et al. Natural history of pure autonomic failure: a United States Prospective Cohort [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 287–297. DOI: 10.1002/ana.24877.
- [31] ZHANG F, NIU L, LIU X, et al. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Diseases: An Update [J]. *Aging Dis*, 2020, 11: 315–326. DOI: 10.14336/AD.2019.0324.
- [32] YE G, LI Y, ZHOU L, et al. Predictors of Conversion to  $\alpha$ -Synucleinopathy Diseases in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder [J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(4): 1443–1455. DOI: 10.3233/JPD-202243.
- [33] MAHLKNECHT P, IRANZO A, HOGL B, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD [J]. *Neurology*, 2015, 84(7): 654–658. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001265.
- [34] YOUN S, KIM T, YOON I Y, et al. Progression of cognitive impairments in idiopathic REM sleep behaviour disorder [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(8): 890–896. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311437.
- [35] LI Y, KANG W K, YANG Q, et al. Predictive markers for early conversion of IRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases [J]. *Neurology*, 2017, 88(16): 1493–1500. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003838.
- [36] ZHOU J, ZHANG J, LAM S P, et al. Overver daytime sleepiness predicts neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. *Sleep*, 2017, 40(5): zsx041. DOI: 10.1093/sleep/zsx041.
- [37] IRANZO A, RAMOS L A, NOVO S. The Isolated Form of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: The Upcoming Challenges [J]. *Sleep Med Clin*, 2021, 16(2): 335–348. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.03.002.
- [38] PILOTTO A, ROMAGNOLO A, TUAZON J A, et al. Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in  $\alpha$ -synucleinopathies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(11): 1257–1263. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320846.
- [39] HU M T. REM sleep behavior disorder (RBD) [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 143: 104996. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104996.
- [40] 吴昊, 纪勇. 快速眼球运动睡眠期行为障碍与 $\alpha$ -突触核蛋白病的关系研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(24): 2203–2208. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.012.
- [41] MOSCOVICH M, HEINZEL S, POSTUMA R B, et al. How specific are non-motor symptoms in the prodrome of Parkinson's disease compared to other movement disorders? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 12(81): 213–218. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2020.10.003.
- [42] KOGA S, CHESHIRE W P, TIPTON P W, et al. Clinical features of autopsy-confirmed multiple system atrophy in the Mayo Clinic Florida brain bank [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 89: 155–161. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2021.07.007.
- [43] MIKI Y, FOTI S C, ASI Y T, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinicalopathological study [J]. *Brain*, 2019, 142(9): 2813–2827. DOI: 10.1093/brain/awz189.
- [44] BENARROCH E E. Brainstem integration of arousal, sleep, cardiovascular, and respiratory control [J]. *Neurology*, 2018, 91(21): 958–966. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006537.
- [45] BENARROCH E E. Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep [J]. *Auton Neurosci*, 2019, 218: 54–63. DOI: 10.1016/j.autneu.2019.01.007.
- [46] XIA C, POSTUMA R B. Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage [J]. *Clin Auton Res*, 2020, 30(3): 197–205. DOI: 10.1007/s10286-020-00682-5.
- [47] STANKOVIC I, QUINN N, VIGNATELLI L, et al. Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(7): 975–984. DOI: 10.1002/mds.27701.