

伴与不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者临床差异的 meta 分析

黄小冬, 王芳, 李柯麓, 吴崇民, 保健见, 刘彬, 徐忠, 杨兴隆, 任惠

昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 云南省昆明市 650032

摘要:目的 系统评价伴与不伴快速眼动睡眠行为障碍(RBD)帕金森病(PD)患者之间临床特征的差异。方法 检索 PubMed、EMbase 等外文数据库及中国生物医学数据库(CMB)、中国知识基础设施工程(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等中文数据库关于 PD 与 RBD 相关性分析的病例对照研究,检索时限从建库至 2018 年 09 月 01 日。对入选文献进行质量评价,并用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入了 17 项符合标准的病例对照研究,共计 PD 患者 3006 例,Meta 分析结果显示:与不伴 RBD 的 PD 患者相比,伴 RBD 的 PD 患者年龄更大($SMD = 0.26$; 95% CI 0.19 ~ 0.34; $P < 0.00001$)、病程更长($SMD = 0.29$; 95% CI 0.21 ~ 0.37; $P < 0.00001$)、Hoehn-Yahr 分级更高($SMD = 0.22$; 95% CI 0.11 ~ 0.33; $P < 0.00001$)、UPDRS-III 评分更高($SMD = 0.25$; 95% CI 0.15 ~ 0.36; $P < 0.00001$)、左旋多巴剂量更大($SMD = 0.17$; 95% CI 0.08 ~ 0.26; $P < 0.00001$)、更易出现症状波动($OR = 1.65$; 95% CI 1.34 ~ 2.03; $P < 0.00001$)、异动症($OR = 2.24$; 95% CI 1.74 ~ 2.88; $P < 0.00001$)、MMSE 评分更低($SMD = -0.23$; 95% CI -0.40 ~ -0.06; $P = 0.008$)、幻觉($OR = 3.15$; 95% CI 2.06 ~ 4.80; $P < 0.00001$)更多见,而性别($OR = 1.15$; 95% CI 0.99 ~ 1.35; $P = 0.07$)、发病年龄($SMD = 0.09$; 95% CI -0.01 ~ 0.19; $P = 0.08$)组间差异不明显。结论 PD 患者中 RBD 的发生与患者年龄、病程有关,且伴 RBD 的 PD 患者需要更高的左旋多巴剂量、更易出现运动并发症,非运动症状更明显,提示伴 RBD 的 PD 患者中枢神经系统变性程度更严重、损害范围更广泛。

关键词: 帕金森病; 快速眼动睡眠行为障碍; Meta 分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.004

Differences in clinical features between Parkinson's disease patients with and without rapid eye movement sleep behavior disorder: A meta-analysis

HUANG Xiao-Dong, WANG Fang, LI Ke-Lu, WU Chong-Ming, BAO Jian-Jian, LIU Bin, XU Zhong, YANG Xing-Long, REN Hui.

Department of Geriatric Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Ren Hui, E-mail: rh-3338@163.com; Yang Xing-Long, E-mail: yxxldoc11@163.com

Abstract: Objective To systematically evaluate the differences in clinical features between Parkinson's disease (PD) patients with and without rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD). **Methods** Foreign databases including PubMed and EMbase and Chinese databases including CMB, CNKI, VIP, and Wanfang Data were searched for case-control studies on the association between PD and RBD published up to September 1, 2018. Quality assessment was performed for the articles included in the study, and Stata 12.0 was used to perform a meta-analysis. **Results** A total of 17 case-control studies which met the inclusion criteria were included, with 3006 PD patients in total. The meta-analysis showed that compared with those without RBD, the PD patients with RBD had a significantly older age (standardized mean difference [SMD] = 0.26, 95% confidence interval [CI]: 0.19 - 0.34; $P < 0.00001$), a significantly longer course of the disease ($SMD = 0.29$, 95% CI : 0.21 - 0.37; $P < 0.00001$), a significantly higher Hoehn-Yahr stage ($SMD = 0.22$, 95% CI : 0.11 - 0.33, $P < 0.00001$), a significantly higher UPDRS-III score ($SMD = 0.25$, 95% CI : 0.15 - 0.36, $P < 0.00001$), a significantly higher dose of levodopa ($SMD = 0.17$, 95% CI : 0.08 - 0.26, $P < 0.00001$), a significantly lower Mini-Mental State Examination score ($SMD = -0.23$, 95% CI : -0.40 to -0.06, $P = 0.008$), and a significantly higher proportion of pa-

基金项目: 云南省卫生单位内设研究机构科研项目(2018NS0102); 昆明医科大学第一附属医院博士基金(2017BS005); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项面上项目(201801CH00572)

收稿日期: 2018-12-25; **修回日期:** 2019-05-06

作者简介: 黄小冬(1992-), 女, 神经病学专业型硕士研究生, 研究方向: 神经变性疾病。

通信作者: 任惠(1964-), 女, 主任医师、教授, 硕士, 博士研究生导师, 主要从事癫痫、神经变性疾病的研究。E-mail: rh-3338@163.com。杨兴隆(1982-), 男, 主治医师, 博士, 主要从事帕金森病发病机制的研究。E-mail: yxxldoc11@163.com。

tients with symptom fluctuations ($OR = 1.65$, 95% CI : 1.34 – 2.03, $P < 0.00001$), dyskinesia ($OR = 2.24$, 95% CI : 1.74 – 2.88, $P < 0.00001$), or hallucination ($OR = 3.15$, 95% CI : 2.06 – 4.80, $P < 0.00001$). There were no significant differences between the two groups in sex ($OR = 1.15$, 95% CI : 0.99 – 1.35, $P = 0.07$) and age of onset ($SMD = 0.09$, 95% CI : -0.01 to 0.19, $P = 0.08$). **Conclusions** In PD patients, the development of RBD is associated with patient's age and course of disease, and the PD patients with RBD need a higher dose of levodopa, are more prone to motor complications, and have more marked non-motor symptoms, suggesting that such patients have more severe and extensive central nervous system degeneration.

Key words: Parkinson's disease; rapid eye movement sleep behavior disorder; meta-analysis

PD 是一种中老年人常见的神经系统变性疾病,主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状^[1],此外还可伴有大量非运动症状,例如嗅觉减退、便秘、抑郁、睡眠障碍、认知功能障碍等^[2]。Schenk 等^[3]在 1986 年首次提出快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD),其表现为在快速眼动睡眠期(rapid eye movement sleep, REM)正常的肌肉弛缓现象消失,并出现与梦境内容相关的暴力行为^[4]。RBD 发病机制尚不明确,Iranzo 等^[5]研究认为,RBD 是由调节快速眼动期睡眠的脑干相关核团(蓝斑下核、脑桥被盖外侧部、背外侧核下部等)及其投射通路受损引起的。根据“Braak 假说”^[6],RBD 可能是 PD 的前驱症状,PD 患者伴发 RBD 与许多因素有关。目前有多项研究通过比较 PD 患者中伴与不伴 RBD 患者临床特征,然而各研究结果并不一致,分析原因可能是因为单个研究的样本量小及研究因素不同。本文通过 meta 分析对相关研究进行整合,通过扩大样本量,分析合并 RBD 对 PD 患者临床表现的影响。

1 研究资料和方法

1.1 文献纳入及排除标准

纳入标准:①原始数据是公开发表的;②根据英国帕金森病协会脑库标准或其他标准确诊 PD;③RBD 诊断符合 ICSD、ICSD-R 或 ICSD-2 诊断标准;④关于 PD 患者中 RBD 发生的相关因素的病例对照研究;⑤原始数据提供各因素分析的病例组及对照组的人数、均数及标准差。

排除标准:①非病例对照研究;②重复报道;③资料不完整或无法取得补充数据的文献。

1.2 文献检索策略

以“Parkinson's disease”、“Parkinsons disease”、“Parkinson disease”、“PD”、“rapid eye movement”、“rem sleep behavior disorder”、“rapid eye movement sleep behavior disorder”、“RBD”为英文关键词检索 PubMed、EMbase 等外文数据库,以“帕金森病”、“快速眼动睡眠行为障碍”为关键词检索中国生物医学

数据库(CMB)、中国知识基础设施工程(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等中文数据库,并追踪检索相关文献的参考文献。

1.3 资料提取

由 2 名研究者独立进行文献检索,根据纳入、排除标准筛选文献,对结果进行交叉核对,如遇分歧,则咨询第 3 位研究者协助判断。

1.4 文献质量评价

2 名研究者独立采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对所纳入的研究进行质量评价,采用了星级系统的半量化原则,评价后星数越多质量越好,最高分为 10 颗星,其中 ≥ 5 颗星视为高质量研究,可被纳入荟萃分析。如有分歧,则参考第 3 名研究者意见并协商解决。

1.5 统计学分析

用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。计数资料采用优势比(OR)作为效应量,计量资料以标准均数差(SMD)作为效应量,并计算 95% 置信区间(95% CI)。对同一相关因素,用 Cochran's Q 检验及 I^2 为指标评价各项纳入研究间的异质性, $I^2 < 25\%$ 提示无异质性, $25\% \leq I^2 < 50\%$ 为轻度异质性, $50\% \leq I^2 < 75\%$ 为中度异质性, $I^2 \geq 75\%$ 为高度的异质性,当结果为无异质性或者轻度异质性采用固定效应模式进行 meta 分析,当结果为中度-高度异质性则使用随机效应模式进行 meta 分析,并进行亚组分析。漏斗图对称、Begg's 和 Egger's 检验 $P > 0.05$ 均提示无明显的发表偏移。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献 1274 篇,排除重复研究 202 篇,排除非病例对照及内容无关的研究文献 958 篇,研究对象不符合纳入标准、资料不完整文献 97 篇,最终纳入文献 17 篇(文献筛选流程详见图 1)。纳入的 17 项研究 NOS 评分最高为 9 分、最低为 7 分,说明纳入文献质量较好。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 17 项病例对照研究^[7-23],共有 PD 患

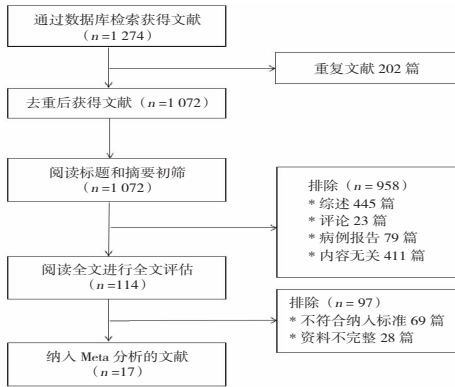


图1 文献筛选流程图

者 3006 例,其中伴 RBD 的 PD 患者(PD-RBD 组) 1474 例,不伴 RBD 的 PD 患者(PD-NRBD 组) 1532 例。通过对各研究涉及的相关因素进行整理,筛选

出 PD 患者性别、年龄、发病年龄、PD 病程、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分、左旋多巴剂量、症状波动、异动症、MMSE 评分、幻觉等 11 个相关因素进行分析。见表 1。

2.3 PD 患者中 RBD 相关各因素 meta 结果

2.3.1 MMSE 评分分析 共纳入 10 项研究,异质性检验显示各独立研究之间存在异质性 ($P = 0.007$, $I^2 = 60.2\%$),采用随机效应模型进行合并,结果表明组间差异有统计学意义 ($SMD = -0.23$; $95\% CI -0.40 \sim -0.06$; $P = 0.008$),根据是否使用 PSG 进行亚组分析,使用 PSG 监测组 (PSG + 组) ($SMD = -0.35$; $95\% CI -0.70 \sim -0.00$; $P = 0.05$) 与未使用 PSG 监测组 (PSG - 组) ($SMD = -0.13$; $95\% CI -0.23 \sim -0.03$; $P = 0.01$) 中 RBD 组与 NRBD 组之间的差异均具有统计学意义。见图 2。

表1 所纳入的 17 项病例对照研究的基本特征

作者	年份	国家	RBD 的诊断工具	例数(n)	PD + RBD 组例数及男女比例 n(M/F)	NOS 评分(分)
Vendette ^[7]	2007	加拿大	ICSD-2	34	18(NR)	7
Gjerstad ^[8]	2008	挪威	ICSD	231	34(25/9)	7
Yoritaka ^[9]	2009	日本	ICSD-R	150	81(70/11)	7
Lee ^[10]	2010	韩国	ICSD-R	447	164(79/85)	7
Sixel-Doring ^[11]	2011	德国	ICSD-2	457	210(130/80)	9
Vibha ^[12]	2011	印度	ICSD-R	134	26(19/7)	7
Postuma ^[12]	2012	加拿大	ICSD-2	42	27(23/4)	8
Nomura ^[14]	2013	日本	ICSD-2	59	27(14/13)	8
Fabio ^[15]	2013	瑞士	ICSD-2	20	10(8/2)	8
Sorensen ^[16]	2013	丹麦	ICSD-2	23	10(7/3)	7
Gong ^[17]	2014	中国	ICSD-2	112	63(40/23)	8
Neikrug ^[17]	2014	美国	ICSD-2	62	36(25/11)	7
Kim ^[19]	2014	韩国	ICSD-R	944	578(266/312)	7
Arnulf ^[20]	2015	法国	ICSD-2	114	78(56/22)	7
Zhang ^[21]	2016	中国	ICSD-2	46	35(30/5)	7
Lim ^[22]	2016	韩国	ICSD-2	38	24(12/12)	9
Jozwiak ^[23]	2017	加拿大	ICSD-2	93	53(40/13)	8

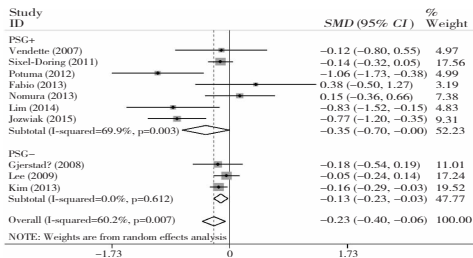


图2 RBD 组与非 RBD 组 MMSE 评分对比

2.3.2 其他相关因素的分析 PD 患者性别、年龄、发病年龄、PD 病程、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分、左旋多巴剂量、症状波动、异动症、幻觉的分析显示:RBD 组与 NRBD 组患者之间在年龄、发

病年龄、PD 病程、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分、左旋多巴剂量、症状波动、异动症、幻觉相比较,差异均具有统计学意义;两组间在性别对比上差异无统计学意义。见表 2。

2.4 发表偏倚分析

2.4.1 MMSE 评分分析 PD 患者 MMSE 评分发表偏倚分析显示:漏斗图(略)对称、Begg's 检验 ($P = 0.721$) 和 Egger's 检验 ($P = 0.316$) 均提示不存在发表偏移。见图 3。

2.4.2 其他相关因素分析

PD 患者其他相关因素的发表偏倚分析显示:UPDRS-III 评分存在发表偏倚,性别、年龄、发病年

龄、病程、Hoehn-Yahr 分期、左旋多巴剂量、症状波动、异动症、幻觉的发表偏倚分析显示均不存在发表偏倚。见表 2。

表 2 其它相关因素的分析

相关因素	效应量	95% CI	P	Begg's 检验	Egger's 检验
性别	1.15	[0.99,1.35]	0.07	0.192	0.004
年龄	0.26	[0.19,0.34]	<0.00 001	0.387	0.79
发病年龄	0.09	[-0.01,0.19]	0.08	0.734	0.884
PD 病程	0.29	[0.21,0.37]	<0.00 001	0.092	0.073
Hoehn-Yahr 分级	0.22	[0.11,0.33]	<0.00 001	0.592	0.137
UPDRS-III 评分	0.25	[0.15,0.36]	<0.00 001	0.043	0.004
左旋多巴剂量	0.17	[0.08,0.26]	<0.00 001	1.000	0.452
症状波动	1.65	[1.34,2.03]	<0.00 001	0.296	0.245
异动症	2.24	[1.74,2.88]	<0.00 001	0.734	0.588
幻觉	3.15	[2.06,4.80]	<0.00 001	0.06	0.041

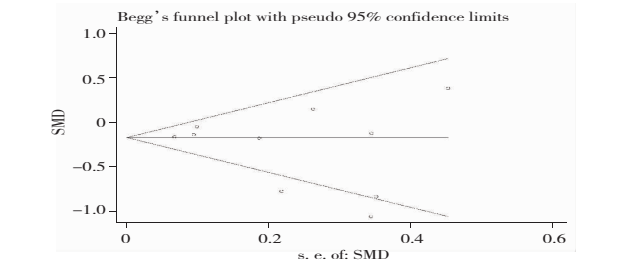


图 3 RBD 组与非 RBD 组 MMSE 评分对比漏斗图

2.5 敏感性分析

敏感性分析显示,各项研究间稳定性好,Meta 分析结果可靠。见图 4。

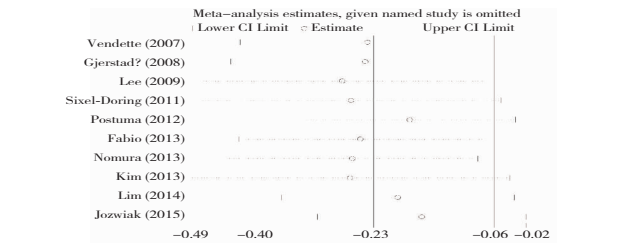


图 4 RBD 组与非 RBD 组 MMSE 评分对比敏感性分析

3 讨论

本研究结果显示,与不伴 RBD 患者相比,伴 RBD 的 PD 患者具有以下特点:患者年龄更大、病程更长、Hoehn-Yahr 分期更高、UPDRS-III 评分更高,需要更大的左旋多巴剂量、更易出现运动并发症,伴有更多的非运动症状,如认知功能损害、幻觉等,而两组患者性别及 PD 发病年龄无差异。

RBD 在 PD 中的患病率为 30% ~ 41%,其中 65% ~ 75% 伴 RBD 的 PD 患者为男性^[24]。本研究显示 RBD 在 PD 患者中无明显性别差异,与 Anne 等^[25]研究结论一致,但 Anne 等^[25]发现在临床表现

上有明显的性别差异:女性 PD 患者在梦中的打斗和攻击性行为明显减少,但睡眠障碍较多,而造成这种差异的机制尚不明确。本研究显示,RBD 的发生与 PD 患者年龄、病程有关,与起病年龄无关。虽然两组患者 Hoehn-Yahr 分级及 UPDRS-III 评分存在差异,但这种差异不能排外病程的影响,故 RBD 对 PD 患者病情严重程度的影响尚不能定论。本研究还显示,伴 RBD 的 PD 患者需要的左旋多巴剂量更大,可能与先前报道的伴 RBD 的 PD 患者左旋多巴敏感性较低有关^[26]。本研究同时也发现,伴 RBD 的 PD 患者更易出现症状波动、异动症等运动并发症,这可能与这些患者接受较大剂量左旋多巴治疗有关。

认知障碍是 PD 常见的非运动症状之一,包括帕金森病轻度认知损害 (PD with mild cognitive impairment, PD-MCI) 和帕金森病痴呆 (PD with dementia, PDD)^[27],PD 患者发生认知障碍的几率在 24% ~ 60% 之间^[28]。PD 早期即可出现认知功能受损,多数 PD 患者晚期会进展为痴呆^[29]。目前有研究^[30]表明,RBD 是 PD 患者发生认知损害的独立危险因素,本次研究亦显示伴 RBD 的 PD 患者 MMSE 评分更低,并且这种结果在 PSG 诊断组和非 PSG 诊断组中都是一致的。研究发现 PD 患者认知损害主要表现在执行功能、视空间、注意力、记忆和语言功能等领域^[31],而 PD 合并 RBD 的患者则在执行功能、情景语言记忆、视觉空间能力和注意力方面下降^[13,21,23]。

有研究发现,RBD 与 PD 认知损害可能存在相同的病理损害基础,如 Kotagal 等^[32]研究发现,伴 RBD 的 PD 患者新皮质、边缘皮质和丘脑胆碱能神经支配减少;Meyer 等^[33]研究发现,丘脑、中脑、脑桥、颞叶皮质、额顶叶皮质、海马和小脑等部位的乙酰胆碱受体的减少与 PD 患者认知损害严重程度相关。Rodrigues 等^[34]对原发性 RBD 患者研究显示,与认知功能正常患者相比,合并轻度认知障碍的患者在清醒和快速眼动睡眠期间,其中央和后部皮质区域的脑电图活动减慢。而 Latreille 等^[35]的研究发现 PDD 的最佳预测因子是 REM 期间后部区域脑电图活动减慢、清醒时颞区脑电图活动减慢、枕部主导节律较低,这提示 RBD 患者与 PD 认知损害患者存在的共同电生理改变。此外,随着基因检测技术的发展,越来越多都表明葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GBA) 基因突变与 RBD 发生及 PD 患者认知损害有关。Gan-Or 等^[36]对 265 例原

发性 RBD 患者和 120 例 PD 患者进行 GBA 基因检测发现,原发性 RBD 患者与 PD 患者均可携带 GBA 基因突变,PD 患者中携带 GBA 基因突变者更有可能的伴发 RBD。Thaler 等^[37]对 1050 例 PD 患者进行筛查,发现 GBA 纯合子或复合杂合子患者的 RBD 患病率高于 GBA 杂合子的患者。由此可见,GBA 基因突变与 RBD 的发生密切相关。此外,Cilia 等^[38]研究发现,携带 GBA 基因突变 PD 患者较未携带 GBA 基因突变的 PD 患者更容易出现认知损害,且 GBA 基因突变程度越严重其痴呆的发生风险越高。上述研究表明 GBA 基因突变可能是 PD 认知损害与 RBD 的发生存在共同的遗传学机制。Huertas 等^[39]研究认为 GBA 基因突变可能是通过干扰额叶皮质纹状体区功能及其他非多巴胺能过程,从而影响认知功能。然而目前这方面的研究较少,仍需更多大样本研究证实。

Gibson 等^[40]研究发现 PD 患者中有 30% ~ 60% 出现视幻觉。虽然 PD 患者出现幻觉的发病机制尚不明确,但 Lenka 等^[41]指出多种因素,如年龄较大、PD 的高分级阶段和症状严重程度、某些药物(如多巴胺受体激动剂和抗胆碱能药物)、视觉障碍、睡眠障碍、RBD 和认知障碍被认为是 PD 患者出现视幻觉的危险因素,此外,海马及海马旁结构萎缩可能是 RBD 与视幻觉发生的共同结构基础,且伴 RBD 的 PD 患者与伴视幻觉的 PD 患者均存在胆碱能功能障碍。本次研究结果显示伴 RBD 的 PD 患者较不伴 RBD 的 PD 患者更易出现幻觉,但二者之间的确切关系仍需更多基础及临床研究来明确。

此外,本研究仍存在一些不足:首先,由于此类研究较少且研究因素不同,部分相关因素的研究存在发表偏倚,而且很多研究的样本量太小,直接影响到分析的准确性;其次,缺乏精神症状(焦虑、抑郁、淡漠等)、睡眠障碍、直立性低血压、便秘、嗅觉障碍等因素的研究数据。因此,在今后的研究设计中,通过不断增加有关研究,扩大样本量,使用统一的诊断标准以减少异质性、提高分析的准确度。

综上所述,伴与不伴 RBD 的 PD 患者之间存在临床差异,伴 RBD 的 PD 患者年龄更大、PD 病程长、病情更严重,而需要更高的左旋多巴剂量,更易出现运动并发症及非运动症状,因此,临床上应重视伴发 RBD 的 PD 患者,及早识别并尽早对其影响因素进行干预,以延缓疾病进展、改善患者的生活质量、减轻家庭及社会的负担。

参 考 文 献

- [1] Queally JM, Abdulkarim A, Mulhall KJ. Total hip replacement in patients with neurological conditions [J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(10): 1267-1273.
- [2] Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(5): 454-462.
- [3] Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia [J]. Sleep, 1986, 9: 293-308.
- [4] Bassetti C, Bargiotas P. REM Sleep Behavior Disorder [J]. Front Neurol Neurosci, 2018, 41: 104-116.
- [5] Iranzo A. The REM sleep circuit and how its impairment leads to REM sleep behavior disorder [J]. Cell Tissue Res, 2018, 373(1): 245-266.
- [6] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211.
- [7] Vendette M, Gagnon JF, Decary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in parkinson disease without dementia [J]. Neurology, 2007, 69(19): 1843-1849.
- [8] Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, et al. Occurrence and clinical correlates of rem sleep behaviour disorder in patients with parkinson's disease over time [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(4): 387-391.
- [9] Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, et al. Parkinson's disease with and without rem sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? [J]. Eur Neurol, 2009, 61(3): 164-170.
- [10] Lee JE, Kim KS, Shin HW, et al. Factors related to clinically probable rem sleep behavior disorder in Parkinson disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(2): 105-108.
- [11] Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, et al. Associated factors for rem sleep behavior disorder in Parkinson disease [J]. Neurology, 2011, 77(11): 1048-1054.
- [12] Vibha D, Shukla G, Goyal V, et al. RBD in Parkinson's disease: a clinical case control study from north india [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113(6): 472-476.
- [13] Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study [J]. Mov Disord, 2012, 27(6): 720-726.
- [14] Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, et al. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease [J]. Sleep Med, 2013, 14(2): 131-135.
- [15] Sorensen GL, Mehlsen J, Jennum P. Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder.

- der and Parkinson's disease [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 179(1-2): 138-141.
- [16] Di Fabio N, Poryazova R, Oberholzer M, et al. Sleepwalking, REM sleep behaviour disorder and overlap parasomnia in patients with Parkinson's disease [J]. *Eur Neurol*, 2013, 70(5-6): 297-303.
- [17] Gong Y, Xiong KP, Mao CJ, et al. Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(6): 647-653.
- [18] Neikrug AB, Avanzino JA, Liu L, et al. Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(8): 959-966.
- [19] Kim YE, Jeon BS, Yang HJ, et al. REM sleep behavior disorder: association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(10): 1081-1084.
- [20] Arnulf I, Neutel D, Herlin B, et al. Sleepiness in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease [J]. *Sleep*, 2015, 38(10): 1529-1535.
- [21] Zhang LY, Liu WY, Kang WY, et al. Association of rapid eye movement sleep behavior disorder with sleep-disordered breathing in Parkinson's disease [J]. *Sleep Med*, 2016, 20: 110-115.
- [22] 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.
- [23] Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, et al. REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease [J]. *Sleep*, 2017, 40(8). doi: 10.1093/sleep/zsx101.
- [24] Sixel-Doring F, Zimmermann J, Wegener A, et al. The Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Early Parkinson Disease [J]. *Sleep*, 2016, 39(9): 1737.
- [25] Bjørnar KA, Dietrichs E, Toft M. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease-is there a gender difference? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(1): 120-122.
- [26] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(10): 1117-1121.
- [27] Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 349-356.
- [28] Wu Q, Chen L, Zheng Y, et al. Cognitive impairment is common in parkinson's disease without dementia in the early and middle stages in a han chinese cohort [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(2): 161-165.
- [29] Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: the norwegian parkwest study [J]. *Neurology*, 2009, 72(13): 1121-1126.
- [30] Kim Y, Kim YE, Park EO, et al. REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47: 6-13.
- [31] Lin YQ, Chen SD. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease? [J]. *Sleep Med*, 2018, 44: 38-44.
- [32] Kotagal V, Muller ML, Kaufer DI, et al. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 514(2): 169-172.
- [33] Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, et al. Reduced alpha 4 beta2 * -nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(8): 866-877.
- [34] Rodrigues Brazete J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(11): 1059-1063.
- [35] Latreille V, Carrier J, Gaudet-Fex B, et al. Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1189-1199.
- [36] Gan-Or Z, Mirelman A, Postuma RB, et al. GBA mutations are associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(9): 941-945.
- [37] Thaler A, Gurevich T, Bar Shira A, et al. A "dose" effect of mutations in the GBA gene on Parkinson's disease phenotype [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 36: 47-51.
- [38] Cilia R, Tunesi S, Marotta G, et al. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(5): 662-673.
- [39] Huertas I, Jesus S, Garcia-Gomez FJ, et al. Genetic factors influencing frontostriatal dysfunction and the development of dementia in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175560.
- [40] Gibson G, Mottram PG, Burn DJ, et al. Frequency, prevalence, incidence and risk factors associated with visual hallucinations in a sample of patients with Parkinson's disease: a longitudinal 4-year study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(6): 626-631.
- [41] Lenka A, Hegde S, Jhunjhunwala KR, et al. Interactions of visual hallucinations, rapid eye movement sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease: A review [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(12): 1-8.