

2022版《美国睡眠医学会临床实践指南： 快速眼动睡眠行为障碍的管理》解读

魏蔚¹, 邢佳¹, 王一帆², 郭蓉娟^{1*}

(1.北京中医药大学东方医院心身医学科,北京 100078;2.北京中医药大学第二临床医学院,北京 100078)

[摘要] 快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是一种临床较为常见的异态睡眠,好发于中老年人,发作时可能造成自身或他人的暴力损伤,还能作为早期预测指标提示多种重大神经系统变性疾病如帕金森病、路易体痴呆及多系统萎缩的发病及预后。美国睡眠医学会于2022年12月发布了2022版《美国睡眠医学会临床实践指南:快速眼动睡眠行为障碍的管理》,笔者结合国内外新近研究对该指南的要点进行解读,以期对我国成年RBD患者的管理提供参考。

[关键词] 睡眠障碍;异态睡眠;睡眠,快速眼运动;临床实践指南 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2023.09.001

[中图分类号] R277.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2023)09-0993-06

快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是临床常见的快速眼动(rapid eye movement, REM)异态睡眠。美国睡眠医学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)于2010年发布了RBD治疗的最佳实践指南,并在2022年12月对指南进行了更新^[1],现结合近期国内外相关文献就2022年版指南的主要内容进行解读,以供临床参考。

1 背景

RBD是一种较为常见的异态睡眠,由明尼苏达大学 Schenck 教授于1986年首次报道,全球人群患病率为0.29%~1.15%^[2],60岁以上的人群患病率要更高。正常睡眠分为REM期和非快速眼动(non-REM, NREM)期,REM睡眠的特征为肌张力缺失、快速眼动、脑电活动激活及做梦,RBD以REM期的异常行为,尤其是伴随生动或暴力的梦境出现的异常行为(即梦境演绎),以及REM睡眠期间过度的肌张力为主要特征,可表现为说话、大笑、喊叫、挥舞手臂、拳打脚踢等,甚至坐起、从床上跳下、自伤、殴打同床者等,常见的伤害包括淤伤、擦伤、撕裂伤,严重者可能造成硬膜下血肿、骨折等。

2 分类及危险因素

指南将RBD按照病因分为特发性RBD(isolated RBD, iRBD)和继发性RBD(secondary RBD, sRBD)。iRBD的病因不明,sRBD可分为其他疾病引起的RBD及药源性RBD,还有一些文献将其他疾病引起的sRBD分为与神经系统变性疾病相关的RBD和症状性RBD^[3]。就发病年龄而言,iRBD患者往往比药源性RBD和发作性睡病引发的RBD患者发病年龄大,而比神经系统变性疾病引发的RBD患者发病年龄小。

iRBD的主要危险因素是年龄增长和男性,iRBD患者以男性为主,多为50岁以后起病,平均发病年龄为60岁,超过80%的iRBD患者在数年至数十年后发展为帕金森病(Parkinson's disease, PD)、痴呆等神经系统变性疾病^[4],事实上iRBD也被视为目前最强有力的 α -突触核蛋白疾病预测标志物。全基因组关联研究表明,SNCA、GBA、TMEM175、INPP5F和SCARB2五个风险位点与iRBD遗传相关性较大^[5]。此外,吸烟、高脂血症、农药暴露、一氧化碳中毒、家族史等也是RBD的危险因素^[6]。

sRBD可继发于神经系统变性疾病、睡眠障碍和其他神经系统疾病等,其中以PD、路易体痴呆(dementia of Lewy body, DLB)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等神经系统变性疾病最为常见,也常继发于1型发作性睡病患者。我国研究数据显示,22.2%~60.0% PD患者合并RBD,其临床症状较不合并RBD的PD患者相对更

[收稿日期]2023-02-01

[基金项目]国家重点研发计划(2021YFC2501405)

[作者简介]魏蔚(1993-),女,河北衡水人,北京中医药大学东方医院医学博士后,从事中医药防治心身疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:dfguorongjuan@163.com

重^[7]。药源性 RBD 中,文拉法辛、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonergic reuptake inhibitor,SSRI)类抗抑郁药、 β -受体阻滞剂(如比索洛尔、阿普洛尔)、抗胆碱酯酶抑制剂、司来吉兰的使用被认为可能与 RBD 的发病相关,一些酒精戒断的患者也可能出现 RBD 症状。

3 神经病理学

RBD 的病理生理学机制目前尚不清楚,大多数关于 REM 睡眠肌张力调节的生理及病理生理研究结果都来自动物模型,这些结果提示 REM 睡眠的调节涉及多个脑区和多种神经递质,主要包括谷氨酸能的蓝斑下核(subcoeruleus)和下外侧背侧核(sublateral dorsal nucleus,SLD),去甲肾上腺素能的蓝斑(locus coeruleus,LC),胆碱能的脚桥核(pedunculopontine)和后背侧被盖核(laterodorsal tegmental nuclei),以及延髓巨细胞网状结构(medullary magnocellular reticular formation,MCRF),此外还受下丘脑、丘脑、黑质、基底前脑、边缘系统和额叶皮层等部位的额外调节^[8]。

REM 睡眠由相互抑制的 REM-on 和 REM-off 区域触发和抑制,REM-on 主要受 SLD 调节,而 REM-off 主要受导水管周围灰质腹外侧部(ventrolateral part of the periaqueductal grey matter,vIPAG)和外侧脑桥被盖(lateral pontine tegmentum,LPT)调节。在 REM 睡眠期间,兴奋性 SLD 的谷氨酸能神经元能引起脑电去同步化快波,诱发脑桥-膝状体-枕叶波(pontine-geniculate-occipital waves,PGO 波)和快速眼球运动,还能激活腹内侧 MCRF 的甘氨酸能神经元,后者经腹外侧网状脊髓束(ventrolateral reticulospinal tract,VLST)下行抑制脊髓前角运动神经元活动,导致 REM 睡眠肌张力缺失的出现^[9]。因此脑桥背侧损伤引起的下侧背侧核或蓝斑下核损伤可能导致 REM 睡眠无肌张力缺失(REM sleep without atonia,RSWA),并可能导致临床 RBD^[10]。下丘脑外侧的食欲素也发挥了一定的作用,部分 1 型发作性睡病也可能发生 RBD,因为在食欲素缺乏的情况下,向 REM-off 区域的投射减少,导致 REM-on 区域功能激活^[11]。此外,多巴胺能神经在 RBD 病理过程中也发挥一定作用^[12],RBD 患者存在脑干黑质纹状体多巴胺的缺乏和皮肤 α -突触核蛋白聚集播种活性增加^[13],其病理改变具有神经系统变性病的特征,尤其是 α -突触核蛋白病,单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed

tomography,SPECT)提示多巴胺转运蛋白(dopamine transporter,DAT)结合缺陷能预测 iRBD 患者更有可能转化为 α -突触核蛋白相关疾病^[14]。

4 诊断标准

根据 2014 年第 3 版睡眠障碍国际分类(International Classification of Sleep Disorders,ICSD)中关于 RBD 的诊断标准,必须同时符合 A~D 项标准才能诊断为 RBD:A. 反复发作睡眠相关发声和(或)复杂动作;B. 异常行为经多导睡眠图(polysomnography,PSG)证实出现于 REM 睡眠,或者基于梦境演绎病史推测异常行为出现在 REM 睡眠;C. PSG 提示 REM 睡眠存在 RSWA;D. 不能以另一种睡眠疾病、精神疾病、药物和物质应用所解释。

5 评估方法

对 RBD 的评估分为客观测量和主观测量。PSG 是最重要的客观测量手段,其他辅助的客观测量方法包括睡眠脑电图以及 MRI、CT 等头部影像学检查等。PSG 或睡眠脑电图能够辅助鉴别睡眠期间的额叶癫痫发作等,而头部影像学检查有助于明确某些脑器质性疾病的存在。

主观测量包括临床访谈及问卷调查。由专业睡眠医学专业医生进行临床访谈,能够充分评估患者的病史、伤害行为及用药情况,还能与其他异态睡眠及睡眠相关性运动障碍进行鉴别,如睡眠的周期性肢体运动障碍(periodic limb movement disorder,PLMD)、睡眠性肌阵挛等。而在临床研究中,更常用的主观测量为问卷调查。RBD 的常用筛查评估量表包括:梅奥睡眠问卷(Mayo Sleep Questionnaire,MSQ)、RBD 筛查问卷(REM Behavior Disorder Screening Questionnaire,RBDSQ)、RBD 问卷-香港版(REM sleep behavior disorder questionnaire Hong Kong,RBDQ-HK)、RBD 单问卷筛查(RBD single-question screen,RBD1Q)等。

6 管理措施

6.1 预防 RBD 伤害的行为建议 为保持 RBD 患者安全的睡眠环境,预防可能出现的夜间行为伤害,指南专家组发布了以下行为建议:移走床边可能造成伤害或经投掷及挥舞后可能造成伤害的物品,如搬走有锋利边缘的家具,或在其边缘上加缓冲

垫,不要把剪刀、水杯、可移动的灯具等放置于床边;在床下放置柔软的地毯或垫子,以降低坠床或跌倒后受伤的风险;建议伤害行为未得到有效控制的RBD患者与同住者分开睡觉,或者至少在患者和同住者之间放一个枕头,以保证同住者的安全。

6.2 药物及其他治疗 若行为建议不能有效控制伤害行为,则可以考虑使用药物治疗。指南专家组就药物及其他治疗给出以下推荐意见:

6.2.1 成人 iRBD 推荐 1:AASM 建议临床医生使用氯硝西洋来治疗成人 iRBD。

指南专家组评估了多项氯硝西洋对成人 iRBD 患者疗效的观察性研究,确认了氯硝西洋对成人 iRBD 患者的量表行为因子评分有显著临床改善。

氯硝西洋是长效苯二氮草类药物,能通过增加氯离子通道的开放频率来抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元,是 RBD 最常用的药物。氯硝西洋能减少梦境演绎的频率,但对 REM 运动张力的降低作用较弱。

大多数患者最初对睡前服用的低剂量(0.25~1.0 mg)反应良好,对于症状控制欠佳且耐受良好的患者,可以考虑使用更高的剂量。在氯硝西洋的使用和给药中应考虑患者的年龄,因为老年患者可能对氯硝西洋的镇静不良反应更敏感,且老年患者需要更长的时间来代谢和消除苯二氮草类药物。氯硝西洋常见的不良反应包括白天嗜睡、头晕、认知障碍和姿势不稳等。对于患有痴呆、步态障碍或合并阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的患者应谨慎使用氯硝西洋。

推荐 2:AASM 建议临床医生使用速释褪黑素来治疗成人 iRBD。

指南专家组评估了已发表的相关临床研究,速释褪黑素对成人 iRBD 梦境演绎和发声频率有显著临床改善。

褪黑素能够与 MT1 和 MT2 型褪黑素受体结合,抑制 REM 期的运动张力并使 REM 睡眠的其他昼夜节律特征重新正常化。

在 iRBD 中,速释褪黑素通常为睡前服用,起始剂量通常在 3 mg,剂量可以增加至 3~15 mg,以改善梦境演绎为宜。褪黑素在许多国家被归类为一种膳食补充剂,在我国也归保健食品类,受到的监管审查与药品不同,褪黑素的生物利用度和含量在不同品牌及配方中异质性较大,临床使用要注意。在停用褪黑素后,RBD 症状的改善效果还可维持数天,但会在接下来的几周内症状逐渐恢复。速释褪黑素常见的不良事件包括白天嗜睡、头痛、思维障碍和恶

心等。此外,如果对单一疗法的反应不足,使用氯硝西洋和褪黑素的联合疗法在临床实践中也很常见,不过目前尚缺乏联合疗法的证据。

推荐 3:AASM 建议临床医生使用普拉克索来治疗成人 iRBD。

指南专家组评估了已发表的评估普拉克索对成人 iRBD 患者疗效的观察性研究,证明普拉克索对 RBD 发作频率、简单运动及复杂运动的发作频率有临床显著改善。

普拉克索是一种多巴胺受体激动剂,通常用于治疗 PD、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)和 PLMD 的运动症状。临床上对普拉克索治疗有效的 RBD 患者,通常在 PSG 上表现为周期性肢体运动增加,提示普拉克索可能有助于辅助减少 RBD 运动行为发作。

普拉克索剂量通常从睡前口服 0.125 mg 开始,缓慢增加至每晚 2.0 mg。在伴有 RLS 的患者中,普拉克索可能会导致症状随着时间的推移而加重,临床医生在使用时应注意监测。常见的不良事件包括次日宿醉反应、胃肠道症状和冲动行为等。

推荐 4:AASM 建议临床医生使用利斯的明透皮贴剂来治疗伴有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的成人 iRBD。

指南专家组确定了 1 项评估利斯的明透皮贴剂对伴有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的 iRBD 患者疗效的随机对照试验,结果提示利斯的明透皮贴剂对 RBD 发作频率有显著临床改善。

利斯的明(rivastigmine, 也称卡巴拉汀)是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,可通过阻断乙酰胆碱的酶促降解来增强胆碱能作用。它已被证明可以降低伴有 MCI 的 RBD 和难治性 RBD 的梦境演绎发作频率。

利斯的明通常通过透皮贴剂给药,剂量通常从每天 4.6 mg 开始,可以增加至每天 13.3 mg。尽管利斯的明可以减轻与 MCI 相关的 RBD 症状,但其在无 MCI 的 iRBD 中的疗效仍不清楚。利斯的明透皮贴剂的不良反应包括皮肤刺激、恶心、呕吐、头痛和心动过缓等。

6.2.2 成人因其他疾病引起的 sRBD 推荐 5:AASM 建议临床医生使用氯硝西洋来治疗成人因其他疾病引起的 sRBD。

多项试验研究评估氯硝西洋对因其他疾病(最常见的为 PD 和 DLB)导致的 sRBD 患者的疗效,证明了氯硝西洋能改善 sRBD 的临床症状。

在伴有 DLB、PD 或其他神经退行性疾病的

sRBD患者中,氯硝西洋通常以低剂量使用,起始剂量为0.25 mg。与iRBD中的使用注意相同,临床应用氯硝西洋时应考虑患者身体状况、年龄以及药物引起的镇静和跌倒风险。随着潜在的进行性认知能力减退和与年龄相关的药物代谢能力减弱,患者可能会逐渐出现药物不耐受。氯硝西洋的不良反应包括加重睡眠呼吸障碍、晨起镇静、步态不稳、跌倒、抑郁和认知障碍,尤其应注意谵妄风险和睡眠呼吸障碍。

推荐6:AASM建议临床医生使用速释褪黑素来治疗成人因其他疾病而导致的sRBD。

指南专家组评估了关于速释褪黑素治疗成人因其他疾病(PD最常见)引起的sRBD的多项研究,结果表明速释褪黑素对RBD的梦境演绎和发声频率有显著临床改善。

褪黑素的镇静作用偏弱,可以考虑应用于部分老年患者和患有神经退行性疾病的患者。sRBD中速释褪黑素的用量与iRBD相似,从每晚3 mg开始,按照每次增加3 mg的幅度,可逐渐加至每晚15 mg,以改善sRBD中的梦境演绎。

推荐7:AASM建议临床医生使用利斯的明透皮贴剂来治疗成人因PD导致的sRBD。

指南专家组纳入了1项对利斯的明透皮贴剂干预PD继发性RBD的疗效观察随机对照试验,证明利斯的明透皮贴剂能显著改善RBD发作频率。

利斯的明通常用于治疗DLB和PD的认知症状和总体功能,因此对于继发于PD的RBD患者,或合并认知障碍且对其他治疗方式不耐受的RBD患者是较为合适的选择。

推荐8:AASM建议临床医生不要使用深部脑刺激(deep brain stimulation,DBS)来治疗成人因其他疾病而导致的sRBD。

该建议仅基于深部脑刺激(deep brain stimulation,DBS)对sRBD的影响,不适用于使用DBS治疗PD的运动症状的情况。项目专家组评估了4项关于DBS治疗成人因其他疾病导致的sRBD的观察性研究,结果表明RBD症状非但没有得到显著改善,还增加了多种不良事件风险,因此专家组不推荐使用DBS治疗成人因其他疾病而导致的sRBD。

丘脑底区(subthalamic,STN)和苍白球内部(globus pallidus interna,GPi)核的DBS通常用于改善PD患者的运动症状,但以这些脑区为目标的DBS并未能改善患有RBD的PD患者的梦境演绎。

推荐9:AASM建议对药物引起的sRBD应

停药。

在停药之前,应充分考虑该药物相关的原发疾病的严重程度,以及停药后的可能后果。

指南专家组评估了5项关于药物诱导的RBD患者停药的观察性研究,这些研究表明停药后RBD症状有显著改善,并且没有在停药后原发疾病恶化的报道,但总体证据水平偏低。药源性RBD是50岁以下RBD最常见的类型。在药物诱发或加重的RBD中,最常见的是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)能抗抑郁药诱发的RBD,也被称为5-HT相关性RBD,如SSRI类抗抑郁药等。减少或停用SSRI可能会改善患者的梦境演绎,但完全消除症状则可能需要几个月的时间。对于仍需抗抑郁治疗的5-HT相关性RBD患者,可以考虑使用血清素能较低的药物,如安非他酮。临床上停药的风险受药物类型、相关原发疾病以及患者具体情况的影响较大,尤其是某些抗抑郁药,因此在停药前应进行充分的风险和获益评估。如果在停止使用诱发剂后梦境演绎仍然存在,则建议将患者诊断为iRBD或继发于明确疾病的sRBD,并进行相应治疗。对于药源性RBD,目前尚无足够的证据来推荐使用氯硝西洋。

7 管理目标

保障睡眠安全是RBD患者最重要的管理目标。建议尽可能采取多种措施以确保卧室环境安全,降低患者或同床者受伤的风险,例如降低床垫高度、防护家具角、锁死窗户、在床上保持患者和同床者之间的屏障、或让患者单独睡在一张床上等。当采取了这些保护措施后仍然存在梦境演绎相关的危险行为时,可以考虑药物治疗。

在RBD患者中,即使是正在接受治疗的患者,仍有可能存在一定程度的梦境演绎和发声,但只要梦境演绎是无害的,就无需升级药物治疗,因为更积极的药物治疗会显著增加夜间跌倒和白天嗜睡的风险。因此,治疗期间的持续监测对于评估RBD的治疗效果至关重要。

8 讨论

由于iRBD的自然病程通常持续终生,因此iRBD患者预计需要治疗数年至数十年。指南推荐使用四种药物治疗成人iRBD:氯硝西洋、速释褪黑素、普拉克索和利斯的明透皮贴剂,临床医生应根据患者的年龄、病情、合并疾病、合并用药等具体情况,综合制定治疗方案。sRBD存在明确的致RBD原

发疾病,最为常见的是 DLB、PD 等 α -突触核蛋白疾病和 1 型发作性睡病。指南专家组建议在治疗中使用三种药物治疗 sRBD:氯硝西泮、速释褪黑素和利斯的明。在选择药物时,临床医生应充分考虑患者的基础疾病和伴随症状,如神经退行性疾病患者经常会出现运动功能障碍、认知减退、自主神经症状(例如体位性低血压)、睡眠障碍(失眠、睡眠维持困难)、意识模糊、幻觉发作,或白天的警觉性下降等。

此外,由于佐匹克隆、硫必利和尼洛坦色林(nelotanserin)在美国未获得 FDA 批准使用,因此未对这些干预措施提出建议。虽然一些针对 sRBD 原发疾病的治疗手段目前尚无充分循证依据证明其能改善 RBD 症状,但在临床中仍是值得考虑的方法,如用于发作性睡病(儿童和成年人)的羟丁酸钠和用于自身免疫性脑病的静脉注射人免疫球蛋白等,可以在适当的临床情景下使用。

RBD 的异常行为表现在不同患者之间、同一患者的不同睡眠时间之间有很大差异。RBD 的异常行为大多数是散见且较为温和的,因此具有较强的隐蔽性,可能在数月至数年内都很难引起注意,这些动作主要为四肢骨骼肌的短暂或轻微抽搐,每隔几秒到几分钟发生一次,可能与特定的梦境内容无关。然而,复杂且与梦境相关的危险行为可能发生在任何时间,这可能会造成患者难以被他人理解的躯体痛苦和精神痛苦,甚至怀疑自己是否有精神问题。因此,患者教育是 RBD 管理的重要环节,临床医师要帮助患者了解 REM 睡眠的性质,解释可能存在的梦境演绎,充分的自知力能够帮助患者缓解从梦境演绎中醒来时的痛苦,此外,还应向患者家庭成员解释病情的性质,强调即使危险梦境演绎是偶发的,也应保持长期治疗,并坚持长期的神经系统疾病监测。

随着年龄相关的药物代谢变化和潜在神经系统疾病的进展,患者的用药所需剂量将随着时间的推移而减少。例如,1 例在 55 岁时口服 1.0 mg 氯硝西泮的患者在 70 岁时可能会出现更明显的镇静作用,因此需要减量使用氯硝西泮。重要的是,由于 iRBD 患者发生神经退行性疾病(最常见的是 DLB 或 PD)的风险很高,因此需要规律监测认知、运动和自主神经缺陷。在预计将长期治疗的情况下,药物成本通常也是值得考虑的问题,速释褪黑素和氯硝西泮通常相对便宜,而普拉克索和利斯的明的经济成本则相对较高。

由于 iRBD 与神经系统变性疾病存在密切联系,临床医生应注意在 RBD 管理过程中的风险评

估。RBD 与神经退行性疾病的相关性可能会让患者和家人感到痛苦,临床医生应该与患者有技巧地讨论这种相关性,并为患者提供风险评估。充分询问与 α -突触核蛋白疾病相关的其他症状,有助于对患者进行风险分层,如是否有嗅觉减退、肠蠕动减慢和体位性失调等表现,若这些慢性症状与 RBD 共存时,则是未来 5 年内转化为 α -突触核蛋白疾病的有力预测因子。若 5-HT 相关性 RBD 患者不存在上述慢性症状,则与未来 5 年内神经退行性疾病的风险降低有关。

披露 iRBD 的神经系统变性疾病等预后风险可能会带来一些伦理问题。一方面,充分披露风险有助于患者及亲属对未来的规划,积极对疾病表型转化进行监测,且便于参与科学研究。然而目前尚缺乏减缓或阻止疾病进展的神经保护治疗,这可能会导致患者及亲属的焦虑、抑郁,甚至出现自伤及自杀行为。另一方面,不充分披露风险可能会损害医患关系,因为患者可能会通过其他方式发现疾病间的联系,造成对医生的不信任。临床医生在实践中需要平衡自主(患者知情或不知情的权利)、善行(以患者的最大利益行事)和非恶意(信息提供者有责任不造成伤害)的伦理原则。

指南专家组提出以下 2 种通用方法供临床参考使用,即以患者为中心的风险披露和观察等待。以患者为中心的风险披露,即临床医师在作出 iRBD 诊断后,充分了解患者对疾病的认识程度,询问患者是否希望了解其与其他疾病的关系。根据患者想知道的程度,临床医生可以与患者讨论神经系统变性疾病风险、病程和治疗、风险分层、生活规划,并制定后续计划以监测表型转化。这种方法能让患者有时间规划人生,安排就医、照护和退休计划等,许多 RBD 患者还有可能有机会参与相关临床研究,为 RBD 及相关神经系统变性疾病的科学研究作出贡献。观察等待,即在某些情况下临床医师需要选择暂时延迟披露 RBD 的预后风险,例如患者患有严重的活动性精神疾病等情况。此时应以患者为中心,根据具体情况在后续诊疗过程中逐渐完成风险披露。当前,对前驱神经退行性疾病患者的诊断和护理确实面临很多伦理问题^[15],可以选择参考美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)2021 年发布的《关于痴呆症的诊断和护理的伦理考虑》。

临床医生应帮助患者建立一种谨慎、有效和乐观的态度来看待他们的疾病,经过一段时间的适应

(下转第 1042 页)

预后及疗效评估的意义[J].安徽医学,2016,37(4):414—416.

[13] Sidorkiewicz I, Piskór B, Dabrowska E, et al. Plasma levels and tissue expression of selected cytokines, metalloproteinases and tissue inhibitors in patients with cervical cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11): 6403—6412.

[14] 尹凤雷,许卫星,李淑晨,等.骨髓增殖性肿瘤患者 NGAL, VEGF,PC 及 PS 表达水平及意义研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(2):167—171.

[15] 杜学谦,孙青凤,田龙江.LncRNA HOTAIR,VEGF 在肾上腺恶性肿瘤组织中的表达及其预后相关性[J].临床肾脏病杂志,2021,21(2):130—135.

[16] 王璐,赵琳,张丽芬,等.VEGF 通过激活 ERK/MAPK 通路促进三阴性乳腺癌肿瘤干细胞的形成[J].南方医科大学学报,

2021,41(10):1484—1491.

[17] 苏文芳.GOLPH3 和 VEGF 在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J].蚌埠医学院学报,2021,46(2):169—172.

[18] 朱悦,任玲,郝丽惠.VEGF, Rsf-1 在宫颈癌组织中的表达及其临床价值[J].中国妇幼保健,2020,35(6):1138—1141.

[19] 刘亚红,刘艳庆,邱育红.血管内皮生长因子,糖类抗原 125,糖类抗原 19-9 在宫颈癌中的表达及临床价值[J].癌症进展,2022,20(7):712—715.

[20] 林元,苏红娥,符春丽,等.血清 SCC-Ag, CYFRA21-1 及 VEGF 水平与宫颈癌临床病理特征及预后的关系[J].现代肿瘤医学,2019,27(8):1395—1399.

[21] 高俊,李艳琴,刘兮,等.IL-23A 和 IL-17A 在 CIN 及子宫颈癌中的表达及意义[J].实用肿瘤杂志,2016,31(2):157—162.

(本文编辑:杜媛鲲)

(上接第 997 页)

调整后,绝大多数 RBD 患者都能很好地应对预后。许多患者因此找到了追求健康生活方式改变的动力,特别是有氧运动,初步研究表明这项运动可能具有神经保护作用^[16]。由于存在较高的神经系统退行性疾病转化率,iRBD 患者也是较为理想的神经系统保护试验的研究人群,这也为人类对抗 PD、DLB、MSA 等疾病,预防或延缓相关运动及认知衰退,进行神经保护性治疗等领域提供了一定的研究机遇。

[参考文献]

[1] Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(4): 759—768.

[2] Cicero CE, Giuliano L, Luna J, et al. Prevalence of idiopathic REM behavior disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep*, 2021, 44(6): zsa294.

[3] Matar E, McCarter SJ, St Louis EK, et al. Current concepts and controversies in the management of REM sleep behavior disorder[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 107—123.

[4] Postuma RB. Neuroprotective trials in REM sleep behavior disorder: the way forward becomes clearer[J]. *Neurology*, 2022, 99(7 Suppl 1): 19—25.

[5] Krohn L, Heilbron K, Blauwendraat C, et al. Genome-wide association study of REM sleep behavior disorder identifies polygenic risk and brain expression effects[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7496.

[6] Zhang H, Gu Z, Yao C, et al. Risk factors for possible REM sleep behavior disorders: A community-based study in Beijing[J]. *Neurology*, 2020, 95(16): e2214—e2224.

[7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医

师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病睡眠障碍管理专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5): 441—451.

[8] Figorilli M, Lanza G, Congiu P, et al. Neurophysiological Aspects of REM Sleep Behavior Disorder (RBD): A Narrative Review[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(12): 1588.

[9] Antelmi E, Lippolis M, Biscarini F, et al. REM sleep behavior disorder: mimics and variants[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 60: 101515.

[10] Adams JW, Alosco ML, Mez J, et al. Association of probable REM sleep behavior disorder with pathology and years of contact sports play in chronic traumatic encephalopathy[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(6): 851—862.

[11] Wang YQ, Liu WY, Li L, et al. Neural circuitry underlying REM sleep: A review of the literature and current concepts[J]. *Progress in Neurobiol*, 2021, 204: 102106.

[12] Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, et al. Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J]. *Science*, 2022, 375(6584): 994—1000.

[13] Stefani A, Iranzo A, Holzknicht E, et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behaviour disorder[J]. *Brain*, 2021, 144(4): 1118—1126.

[14] Chahine LM, Brumm MC, Caspell-Garcia C, et al. Dopamine transporter imaging predicts clinically-defined α -synucleinopathy in REM sleep behavior disorder[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(1): 201—212.

[15] Dommershuijsen LJ, Darweesh SKL, Luik AI, et al. Ethical considerations in screening for rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(11): 1939—1944.

[16] Summers RLS, Rafferty MR, Howell MJ, et al. Motor dysfunction in REM sleep behavior disorder: a rehabilitation framework for prodromal synucleinopathy[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(7): 611—621.

(本文编辑:杜媛鲲)