

快眼动睡眠期行为障碍相关影像学研究进展

杨燕楠¹, 宋天彬²综述, 詹淑琴¹审校

摘要: 快眼动睡眠期行为障碍(RBD)作为一种具有独特临床表现的睡眠障碍疾病,目前被广泛认为是 α -突触核蛋白病[帕金森病(PD)、路易体痴呆(DLB)、多系统萎缩(MSA)]的前驱标志物。针对孤立性的RBD及各类 α -突触核蛋白病伴发的RBD,近年来相关影像学研究取得了诸多进展。本综述旨在系统阐述RBD在磁共振成像和核素显像等方面的研究成果,探讨影像学特征对RBD诊断、转归的重要意义,为后续相关研究及临床实践提供参考依据。

关键词: 快眼动睡眠期行为障碍; 磁共振成像; α -突触核蛋白病; 核素显像

中图分类号: R338.63

文献标识码: A

Research advances in radiology of rapid eye movement sleep behavior disorder YANG Yannan, SONG Tianbin, ZHAN Shuqin. (Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 230012, China)

Abstract: Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), as a sleep disorder with unique clinical manifestations, is currently widely regarded as a precursor marker for α -synucleinopathies (Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy). In recent years, great achievements have been made in radiological studies on isolated RBD and RBD comorbid with various α -synucleinopathies. This article reviews the research findings in RBD in terms of magnetic resonance imaging and radionuclide imaging and discusses the significance of radiological features in the diagnosis and prognosis of RBD, so as to provide a reference for subsequent research and clinical practice.

Key words: Rapid eye movement sleep behavior disorder; Magnetic resonance imaging; α -synucleinopathies; Radionuclide imaging

快眼动睡眠期行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是指在快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)出现肌肉弛缓现象消失,并伴有与梦境内容相关的复杂运动行为,可导致患者本人及同睡者受伤,严重影响睡眠质量及生活。RBD是典型的REM睡眠期谱系疾病,有研究证实其病理机制与背外侧下核(sublaterodorsal nucleus, SLD)及与之联络的相关核团受损有关。SLD神经元通过激活延髓腹侧(ventral medulla, vM)的甘氨酸能/ γ -氨基丁酸能(γ -aminobutyric acid, GABA)神经元抑制脊髓前角运动神经元,导致REM睡眠期的骨骼肌张力消失;当SLD受损不能激活位于vM的甘氨酸能/GABA能神经元,导致骨骼肌张力失弛缓,引发RBD^[1]。目前众多纵向研究报道,临床确诊的孤立性快眼动睡眠期行为障碍(idiopathic RBD, iRBD)的患者经过10年的随访,80%可发展为神经系统变性疾病,尤其是 α -突触核蛋白病,如帕金森病(Parkinson disease, PD)、路易体痴呆(dementia with lewy bodies, DLB)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)^[2]。随着神经影像学技术的飞速发展,对RBD的影像学研究逐渐深入,从大脑结构到功能连接等多层面探究其潜在的神经病理基础,这些潜在联系能够指导该领域的未来研究,并进一步提升该疾病的临床管理能力。本综述使用了几种搜索策略,其

中都有主题词(MeSH)和文本词汇,包括:“REM睡眠期行为障碍”“孤立性RBD”“帕金森病”“神经影像学”“PET”“SPECT”和“MRI”。追加文献来源于所选文献的被引文献。

1 RBD磁共振成像研究进展

尽管目前对磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的研究较少,但迄今为止,已经证明了在iRBD患者中检测到与早期神经系统变性过程相关的局部脑异常的能力,因此有人提出用MRI来评估共核蛋白病的前驱期脑变化。随着科技不断进展,新的MRI技术可以帮助监测这些患者的疾病进展和确定随后的表型转换风险,从而使其能够纳入具有神经保护潜力的药物的临床试验。不同的MRI技术已被用于评估iRBD患者的灰质(gray matter, GM)异常,如基于体素的形态测量法(voxel-based morphometry, VBM)、基于顶点的形状分析、皮质厚度和深部GM体积测量^[3]。

1.1 基于GM体积测量法和基于体素的形态测量法 多项基于MRI的研究发现,RBD患者在脑

收稿日期:2024-12-27;修订日期:2025-02-19

作者单位:(1. 首都医科大学宣武医院神经内科,北京 230012;2. 首都医科大学宣武医院放射科,北京 230012)

通信作者:詹淑琴, E-mail:shqzhan@hotmail.com

内多个区域存在灰质体积异常。在过去的十几年中,基于GM体积测量法和VBM一致地发现了iRBD人群相对于健康对照组(healthy control, HC)的壳核和尾状核的体积减少^[4]。此外,分别通过形状分析和VBM研究发现,iRBD患者在左侧苍白球外部和内部^[5]以及小脑^[6]均出现体积缩小。丘脑作为一个设计睡眠觉醒周期的结构,其灰质体积改变的结果仍存在争议,应用VBM、基于形状分析和体积测量技术,有研究显示丘脑灰质体积减少^[7],也有研究证实丘脑灰质体积增大^[8]。海马体积及海马旁回体积的增加和减少也存在争议^[6,9,10]。但最新研究表明,通过基于形态的研究,对海马进行亚区分割,iRBD组在右侧CA₁和CA₄亚区、分子层和齿状回颗粒细胞层有更大的萎缩^[10]。但此研究结果仍需增大样本量进一步证实。Woo等^[11]通过体素分析(VBM)发现,胆碱能基底前脑(cholinergic basal forebrain, CBF)萎缩与边缘系统(如海马、杏仁核、嗅皮质)的灰质体积减少相关,而CBF萎缩与注意力、执行功能和记忆缺陷相关,其中iRBD阶段以执行功能,(如连线测试-B)受损为主,而DLB阶段以记忆缺陷(如单词列表即时回忆)更显著。在脑干,尤其是脑桥被盖部,该区域与REM睡眠的调节密切相关,RBD患者此处灰质体积减少^[6]。有学者采用基于张量的形态测量学方法发现,与PD患者相比,iRBD患者双侧丘脑体积减少,而脑干和小脑体积增大^[12]。而也有研究使用来自帕金森进展标志物数据库的结构MRI发现,新发PD患者和iRBD患者的皮质下测量没有差异^[13]。另外,除了灰质体积变化,也有研究通过观察皮质灰质厚度来对比iRBD患者与健康患者的差异。与HC相比,iRBD患者在舌回、梭状回、外侧枕叶皮质,皮质扣带回,背外侧额叶皮质存在皮质变薄^[14]。考虑到以往研究的结果,在缺乏基于其他结构途径的纵向研究的情况下,皮质厚度及体积可以被认为是iRBD及其进展的MRI变化的一个敏感指标。未来使用这种方法的前瞻性研究将有助于确定患者最终是否会转化为PD、DLB或MSA。

1.2 扩散张量成像 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种基于水分子扩散限制来研究活体脑组织微观结构完整性的方法。大多数DTI研究通常使用各向异性分数(fractional anisotropy, FA)或径向(radial direction, RD)、平均(mean diffusion coefficient, MD)或轴向(axial direction, AD)扩散系数,以提供对病理生理机制的见解^[4]。FA值的降低和MD值的增加被认为是大脑微观结构完整性的改变。DTI技术用于评估白质纤维束的完整性。在放射冠中AD减少,在穹窿和右视束中FA减少和RD增加,在网状结构中MD增加^[15]。RBD患者

存在白质微结构损伤,这种白质损伤破坏了神经信号的有效传导,影响大脑不同区域间在睡眠周期中的协同作用,进而引发REM睡眠期的异常肌肉活动调控失常。结构连接是指不同脑区之间存在的连接,通常来源于扩散加权成像通过纤维束示踪成像。遗憾的是,尽管已经有一些关于前驱期PD结构连接的研究,但仅有一项前期工作在一个专门的iRBD患者样本中使用了这种方法^[16]。鉴于有证据表明,DTI方法可以显示白质(white matter, WM)的变化,并且通过扩散MRI纤维束成像可以进行结构连接研究,这是一个有前途的领域,需要在更大的iRBD队列中进一步研究。

1.3 静息态功能 MRI 静息态功能MRI(resting-state functional magnetic resonance imaging, fMRI)连接方法是基于不同脑区之间自发血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号波动的时间相关性。由于这允许在不受特定认知任务约束的情况下研究脑区之间的相互作用,这使得它特别适用于研究衰老和神经系统变性疾病中的功能连接。与HC相比,iRBD患者左侧黑质与左侧壳核之间的连通性降低,但与PD患者相比,iRBD患者左侧黑质与左侧壳核之间的连通性增加。iRBD组右侧黑质与楔叶/楔前叶之间的连通性高于HC组和PD组,在右侧黑质和上枕叶灰质之间,他们也比HC组有更高的连通性,但低于PD组。作者推测黑质-纹状体和黑质-皮质连接的改变是运动障碍前iRBD的特征^[17]。低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)与局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)变化是2种用于研究更多局部自发神经元活动的fMRI方法。迄今为止,仅有2项研究在iRBD队列中应用了这些方法。其中之一发现右侧海马旁回ALFF值增加^[8]。另一项研究聚焦于纹状体,发现iRBD患者双侧壳核局部一致性(ReHo)显著降低^[18]。

1.4 定量磁敏感(铁代谢相关MRI) 有些研究通过应用(quantitative susceptibility mapping, QSM)测定脑内铁含量,评估脑内结构改变。QSM对黑质纹状体多巴胺能通路中与PD相关的组织变化显示出更高的敏感性^[19],但这仍有待证明。

2 核素显像研究

2.1 多巴胺能成像 [¹²³I]FP-CIT SPECT常用 [¹²³I]FP-CIT或 [¹²³I]IPT放射性配体进行单光子发射计算机断层扫描显像,测量多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)活性。DAT负责将突触间隙中的多巴胺重新摄取回细胞质中。纹状体膜DAT的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)/单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)成像显示,约

50%的特发性/孤立性RBD(iRBD)患者存在多巴胺能缺陷^[27]。伴睡眠障碍(日间过度嗜睡和可能性RBD)的PD患者纹状体DAT特异性结合率显著低于不伴睡眠障碍(日间过度嗜睡和可能性RBD)的PD患者^[20]。有研究发现,与健康对照相比,iRBD患者纹状体DAT活性降低,但高于无RBD的PD患者,相对于不伴RBD的PD患者,伴RBD的PD患者尾状核内DAT结合减少^[3]。

2.2 脑葡萄糖代谢¹⁸F-FDG PET ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射断层扫描(PET)是一种以脑中葡萄糖代谢可视化为目标的分析技术,具有较高的代谢率,呈现高信号变化,反映了脑中神经元的代谢活动。另有研究报道,63.6%的枕叶皮质糖代谢减低者在平均3年后(19例)转化为iRBD,提示枕叶皮质糖代谢减低是iRBD的早期脑内改变^[21]。使用¹⁸F-FDG-PET确定iRBD代谢模式(RBD相关模式,RBD RP),其特征是脑桥、小脑、丘脑、海马、内侧额区、边缘上回和颞下回的代谢活动增强,而枕叶和颞上回的代谢活动减弱。这种模式在PD的早期阶段显著表达,并与PD的严重程度相关^[22]。因此,它可以预测iRBD患者的未来转归,具有临床应用价值。

2.3 小胶质细胞成像¹¹C-PK11195 PET 小胶质细胞是中枢神经系统中广泛分布的免疫细胞,与神经元炎症反应密切相关,小胶质细胞的长期激活可能参与神经系统变性疾病的发生发展^[23]。多项研究显示 α -突触核蛋白病患者存在小胶质细胞活化,提示神经炎症可能是 α -突触核蛋白病的致病机制^[24]。示踪剂为¹¹C-PK11195,作为转运蛋白(transporter protein, TSPO)18kDa配体,反应颅内TSPO水平。TSPO表达具有特异性,可反映颅内炎症情况。以¹¹C-PK11195为示踪剂,对20例iRBD患者的在体研究发现,与正常对照53例相比,iRBD患者黑质纹状体区小胶质细胞活化水平升高,且高于纹状体区^[25]。由于缺乏相关研究,iRBD中小胶质细胞活化水平是否可以作为向 α -突触核蛋白病转化的生物标志物有待进一步研究和论证。

2.4 [¹²³I]碘苯甲基胍心脏显像 [¹²³I]碘苯甲基胍(¹²³I-MIBG)心脏显像是诊断心脏交感神经功能的常用影像学技术^[26]。在便秘/iRBD/体位性低血压中至少有2种症状的患者中,碘苯甲基胍(MIBG)心肌核素显像显示94%的病例结果异常^[27]。发现¹²³I-MIBG摄取水平在PD患者心脏中降低,且在PD伴RBD患者中更显著^[28]。尽管PD早期自主神经损害对心脏交感神经显像具有较高的敏感性和特异性,但¹²³I-MIBG是否可以作为预测iRBD患者疾病进展的神经生物学标志物尚需进一步验证^[29]。

2.5 ¹⁸F-florzolotau PET 研究发现,18.2%的进行性核上性眼肌麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)患者存在自我报道RBD,其中PSP-Richardson综合征和PSP-帕金森综合征亚型的RBD发生率最高(分别为21.7%和18.5%)。RBD患者表现出更严重的运动和非运动症状(如PSPrs评分更高),且其蓝斑核(locus coeruleus, LC)区域的tau蛋白沉积(通过¹⁸F-florzolotau PET成像检测)显著增加。数据分析表明,RBD部分介导了LC区域tau病理与PSP严重程度之间的关系。然而,该研究存在局限性:依赖自我报告而非多导睡眠图(polysomnogram, PSG)确诊RBD,样本量较小(尤其是亚组分析),且缺乏神经病理学验证。未来需通过纵向研究结合PSG验证RBD诊断,探索Tau病理在睡眠调节环路中的作用机制,并评估靶向干预RBD对PSP病程的影响^[30]。

这些技术都非常特异地作用于神经系统通路,不能同时评估不同的参数(在本例中,它是黑质纹状体功能障碍或心脏交感神经系统)。此外,对于一般人群来说,它们的可用性有时仍然是困难的。

3 总结与展望

本综述揭示了丰富的多模态神经影像学证据,表明iRBD患者和健康人群及神经系统变性疾病之间面临多巴胺能系统、胆碱能系统、血流灌注和葡萄糖代谢的改变。当前RBD影像学研究仍存在一定局限。一方面,样本量普遍偏少,不同研究间结果存在一定差异,缺乏大样本、多中心的统一标准研究,导致部分影像学发现的可靠性待验证;另一方面,多数为横断面研究,难以明确影像学改变与疾病因果关系及演变轨迹。未来需开展大规模前瞻性队列研究,联合多种先进影像学技术,从分子影像学层面进一步深入探究神经递质受体、转运体及炎症、免疫相关分子在脑内变化的影像学特征,全方位揭示RBD的发病机制,为精准诊断与靶向治疗开辟新路径。快眼动睡眠期行为障碍影像学研究已初步勾勒出其在脑结构与功能层面的异常蓝图,为深入理解疾病本质、辅助临床实践提供了关键证据。尽管面临挑战,但持续的技术创新与深入研究必将推动该领域迈向新高度,助力攻克RBD及其相关神经系统变性疾病的难题。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 杨燕楠负责文献收集、撰写论文;宋天彬负责指导写作思路、论文修改;詹淑琴负责指导论文选题、写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Rodriguez CL, Jaimchariyatam N, Budur K. Rapid eye movement sleep behavior disorder: a review of the literature and update on current concepts[J]. *Chest*, 2017, 152(3): 650-662.
- [2] Postuma RB, 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.
- [3] Arnaldi D, De Carli F, Picco A, et al. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(12): 3300-3305.
- [4] Campabadal A, Segura B, Junque C, et al. Structural and functional magnetic resonance imaging in isolated REM sleep behavior disorder: a systematic review of studies using neuroimaging software[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 59: 101495.
- [5] Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Abnormal gray matter shape, thickness, and volume in the motor cortico-subcortical loop in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: association with clinical and motor features[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(2): 658-671.
- [6] Hanyu H, Inoue Y, Sakurai H, et al. Voxel-based magnetic resonance imaging study of structural brain changes in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Park Relat Disord*, 2012, 18:136-139.
- [7] Rahayel S, Postuma RB, Montplaisir J, et al. Cortical and subcortical gray matter bases of cognitive deficits in REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2018, 90(20): e1759-e1770.
- [8] Chen M, Li Y, Chen J, et al. Structural and functional brain alterations in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *J Neuroradiol*, 2022, 49(1): 66-72.
- [9] Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 400-407.
- [10] Campabadal A, Segura B, Junque C, et al. Cortical gray matter and hippocampal atrophy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 312.
- [11] Woo KA, Kim H, Kim R, et al. Cholinergic degeneration and early cognitive signs in prodromal Lewy body dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14584.
- [12] Holtbernd F, on behalf of the German RBD Study Group, Romanzetti S, et al. Convergent patterns of structural brain changes in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease on behalf of the German rapid eye movement sleep behavior disorder study group[J]. *Sleep*, 2021, 44(3): zsa199.
- [13] Pereira JB, Weintraub D, Chahine L, et al. Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2019, 5: 7.
- [14] Rahayel S, Montplaisir J, Monchi O, et al. Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(5): 680-687.
- [15] Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions[J]. *Sleep*, 2010, 33(6): 767-773.
- [16] Park KM, Lee HJ, Lee BI, et al. Alterations of the brain network in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: structural connectivity analysis [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23 (2) : 587-593.
- [17] Ellmore TM, Castriotta RJ, Hendley KL, et al. Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *Sleep*, 2013, 36(12): 1885-1892.
- [18] Li G, Chen Z, Zhou L, et al. Abnormal intrinsic brain activity of the putamen is correlated with dopamine deficiency in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 73-80.
- [19] Sanjari Moghaddam H, Dolatshahi M, Salardini E, et al. Association of olfaction dysfunction with brain microstructure in prodromal Parkinson disease[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(2): 283-291.
- [20] Ren J, Xie H, Weng Y, et al. Longitudinal decline in DAT binding in Parkinson's disease: connections with sleep disturbances [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 550.
- [21] Eskildsen SF, Coupé P, García-Lorenzo D, et al. Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning [J]. *NeuroImage*, 2013, 65: 511-521.
- [22] Wu P, Yu H, Peng S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. *Brain*, 2014, 137(12): 3122-3128.
- [23] Smith JA, Das A, Ray SK, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1): 10-20.
- [24] Iannaccone S, Cerami C, Alessio M, et al. In vivo microglia activation in very early dementia with Lewy bodies, comparison with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(1): 47-52.
- [25] Stokholm MG, Iranzo A, Østergaard K, et al. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10): 789-796.
- [26] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative Parkinsonism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5): 494-500.
- [27] Sakakibara R, Tateno F, Aiba Y, et al. MIBG myocardial scintigraphy identifies premotor PD/DLB during a negative DAT scan period: second report [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6 (1) : 46-50.
- [28] Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. Follow-up study of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(10): 1275-1278.
- [29] Iranzo A, Fernández-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.
- [30] Li XY, Tang G, Lu J, et al. Self-reported REM sleep behavior disorder in patients with progressive supranuclear palsy: clinical and ¹⁸F-florolotau PET imaging findings [J]. *Neurology*, 2025, 104(5) : e213376.

引证本文: 杨燕楠, 宋天彬, 詹淑琴. 快眼动睡眠期行为障碍相关影像学研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(3): 209-212.