

# 帕金森病与多系统萎缩-帕金森症型快速眼球运动睡眠行为障碍的比较研究

李淑华, 苏 闻, 金 莹, 陈海波

**摘 要:** **目的** 比较快速眼球运动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)在帕金森病(Parkinson's disease, PD)与多系统萎缩帕金森症型(multiple system atrophy parkinsonism type, MSA-P)前驱期及临床期发生率的不同,并探讨快速眼球运动睡眠行为障碍筛查问卷(Rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire, RBDSQ)评分的相关性因素。**方法** 连续纳入发病 5 y 之内,无认知功能障碍的 PD 患者 34 例,MSA-P 患者 30 例,详细收集其基线资料,对两组患者进行 UPDRS III 评分、H-Y 分期评分及 RBDSQ 评分,比较两组间 RBD 的发生率的差异,以及 RBDSQ 得分的相关性因素。**结果** RBD 在 MSA-P 前驱期的发生率(40.0%)显著高于其在 PD 前驱期的发生率(2.9%,  $\chi^2 = 11.330, P = 0.001$ ),RBD 在 MSA-P 临床期的发生率(63.3%)显著高于其中 PD 临床期的发生率(29.4%,  $\chi^2 = 7.401, P = 0.007$ ),MSA-P 患者 RBDSQ 评分显著高于 PD 患者 RBDSQ 评分( $6.6 \pm 3.9$  vs.  $4.7 \pm 3.4, Z = -2.084, P = 0.037$ )。PD 及 MSA-P RBDSQ 得分与病程、UPDRS III 评分、MMSE 评分及疾病进展率等均无明确相关性。**结论** 与 PD 组相比,MSA-P 组前驱期及临床期 RBD 发生率均显著增高。认知功能正常的 PD 及 MSA-P 患者, RBDSQ 评分与运动评分及认知功能评分无明确相关性。

**关键词:** 帕金森病; 多系统萎缩帕金森症型; 快速眼动睡眠行为障碍

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

**A comparative study of rapid eye movement sleep behavior disorders on Parkinson's disease and multiple system atrophy Parkinsonism type** LI Shuhua, SU Wen, JIN Ying, et al. (Department of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the differences in incidence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) on Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy parkinsonism type (MSA-P), and to investigate the correlation factors of the RBD screening questionnaire (RBDSQ) scores. **Methods** Thirty-four PD patients and 30 MSA-P patients without dementia within 5 years of onset were included. Baseline data were collected in detail, and UPDRS III score, H-Y staging score and RBDSQ score were performed between the two groups to compare the difference in the incidence of RBD between the two groups, as well as the correlation factors of RBDSQ score. **Results** The incidence of RBD in prodrome MSA (40.0%) was significantly higher than that in prodrome PD (2.9%,  $\chi^2 = 11.330, P = 0.001$ ). The incidence of RBD in the clinical stage of MSA-P (63.3%) was significantly higher than that in the clinical stage of PD (29.4%,  $\chi^2 = 7.401, P = 0.007$ ). The RBDSQ score of MSA-P patients was significantly higher than that of PD patients ( $6.6 \pm 3.9$  vs.  $4.7 \pm 3.4, Z = -2.084, P = 0.037$ ). There was no clear correlation between RBDSQ scores in PD group or MSA-P group and disease course, UPDRS III score, MMSE score and disease progression rate. **Conclusion** Compared with PD group, the incidence of RBD in prodrome and clinical MSA-P group was significantly higher than that in PD group. In MSA-P patients and PD patients with normal cognitive function, there was no clear correlation between RBDSQ score and UPDRS III score and MMSE score.

**Key words:** Parkinson's disease; Multiple system atrophy parkinsonism type; Rapid eye movement sleep behavior disorder

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统变性病,其临床表现包括静止性震颤、动作减少及肌张力增高等运动症状以及嗅觉减退、便秘、快速眼球运动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)等非运动症状<sup>[1]</sup>。帕金森病的诊断主要依赖于临床症状<sup>[2]</sup>。多系统萎缩-帕金森症型(multiple system atrophy-parkinsonism type, MSA-P)与帕金森病在运动症状及非运动症状方面存在较多相似之处,这导致临床诊断,尤其是早期鉴别诊断的困难<sup>[3]</sup>。

RBD 是快速眼球运动(rapid eye movement,

REM)睡眠期肌肉弛缓消失,导致反复发生的在生动梦境的同时出现简单或复杂运动的睡眠行为障碍<sup>[4]</sup>。RBD 与 PD 及 MSA 等突触核蛋白病相关,是其常见的前驱期症状和非运动症状<sup>[5]</sup>。目前而言,

收稿日期:2021-08-10;修订日期:2021-09-06

基金项目:重大疾病新药临床评价技术平台建设(No. 2017ZX09304026)

作者单位:(北京医院神经内科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

通讯作者:陈海波, E-mail:chenhbneuro@263.net

RBD 在 PD 与 MSA-P 前驱期以及临床期的发生率是否不同国内尚缺乏研究。本研究拟采用 RBD 问卷对 PD 及 MSA-P 患者进行调查,了解两组之间 RBD 发生率的差异,以及 RBD 问卷得分的相关性因素,以期能够有助于疾病的早期鉴别诊断。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 入选 2018-2019 年北京医院神经内科住院或门诊 PD 患者 34 例,男性 24 例,女性 10 例,平均年龄( $60.1 \pm 11.9$ )岁(45~76 岁)。MSA-P 患者 30 例,男性 16 例,女性 14 例。平均年龄( $66.5 \pm 7.6$ )岁(54~82)。

### 1.2 入组标准

1.2.1 PD 患者入组标准 ①年龄大于或等于 30 岁。②临床诊断符合 2015 年国际运动障碍协会诊断标准的临床可能、很可能、确诊的原发性帕金森病患者<sup>[2]</sup>。③发病 5 y 以内。④无明确认知功能障碍,简易精神状态检查量表(Mini Mental State Examination, MMSE)评分:文盲  $\geq 17$  分,受教育年限 1~6 y  $\geq 19$  分,受教育年限 7 y 以上  $\geq 24$  分。⑤未行抗抑郁治疗。⑥同意参加本调查研究。

1.2.2 MSA-P 患者入组标准 ①年龄大于或等于 30 岁。②符合 2008 年 Gilman 多系统萎缩诊断标准中“临床可能或临床很可能”多系统萎缩诊断标准的 MSA 患者<sup>[6]</sup>,且以帕金森症为主要表现。③发病 5 y 以内。④无药物(如灭吐灵,氟桂嗪等)、代谢性疾病(如 Wilson 病)、脑炎等病史。⑤ MMSE:文盲组  $\geq 17$  分,受教育年限 1~6 y  $\geq 19$  分,受教育年限 7 y 以上  $\geq 24$  分。⑥未行抗抑郁治疗。⑦同意参加本调查研究。

1.3 排除标准 ①符合阿尔茨海默病、血管性痴呆、额颞叶痴呆等其他类型痴呆的诊断标准。②语言障碍、构音障碍和聋哑等不能配合完成检查。③伴有严重心肺疾病、肿瘤、肝肾疾病等慢性消耗性疾病。④伴严重抑郁、焦虑及精神障碍。⑤有头部外伤、癫痫病史,或过去 6 m 内确定为酒精或药物依赖者。

### 1.4 研究方法

1.4.1 一般资料采集 收集病史信息,记录每 1 例被试的性别、年龄、既往病史、病程、治疗等信息。神经心理学评估由经培训的人员独立进行,对每一位受试者均采用 MMSE 评估总体认知功能,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评估是否存在焦虑抑郁。

由 2 名专业神经内科医师对患者进行运动功能评估,Hoehn and Yahr 分期(H-Y 分期)评估患者病情严重程度,UPDRS 第三部分评估患者的运动功能,UPDRS III 评分/病程定义为运动症状进展率。

1.4.2 RBD 评估 使用快速眼球运动睡眠行

为障碍筛查问卷(Rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire, RBDSQ)评估患者是否存在 RBD, RBDSQ 是信效度较好的十三项的 RBD 筛查问卷,  $\geq 5$  分提示为临床可能 RBD。对 RBDSQ  $\geq 5$  分患者,询问其 RBD 出现时间,若 RBD 出现于运动症状之前,则认定 RBD 为前驱期症状。

1.5 统计分析 采用 SPSS 25 软件进行统计分析。计数资料采用皮尔逊卡方检验,计量资料利用 Kolmogorov-Smirnov 判断数据是否正态分布,  $P > 0.05$ , 该组数据呈正态分布,  $P < 0.05$ , 该组数据呈非正态分布。若结果呈正态分布,采用  $t$  检验,若结果为非正态分布,则采用非参数检验,相关性分析采用皮尔逊相关性检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究人群的基本情况 PD 组与 MSA-P 组在年龄、性别比例、病程、MMSE 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、UPDRS III 得分、运动症状进展率差异无统计学显著性意义,MSA-P 组 H-Y 分期得分高于 PD 组,差异有统计学显著性意义(见表 1)。

2.2 PD 组及 MSA-P 组在前驱期出现 RBD 的比例 34 例 PD 患者中,2.9% (1 例)前驱期出现 RBD,30 例 MSA-P 患者中,40.0% (12 例)前驱期出现 RBD。皮尔逊卡方检验  $\chi^2 = 11.330$ ,  $P = 0.001$ , PD 组与 MSA-P 组相比,MSA-P 组前驱期出现 RBD 例显著高于 PD 组(见表 2)。

2.3 PD 组与 MSA-P 组 RBDSQ 结果比较 PD 组与 MSA-P 组比较,MSA-P 组 RBDSQ 评分( $z = 2.084$ ,  $P = 0.037$ )高于 PD 组,差异有统计学显著性意义。PD 组临床期 RBDSQ 评分异常比例为 29.4% (10/34),MSA-P 组临床期 RBDSQ 评分异常比例为 63.3% (19/30),MSA-P 组 RBD 评分异常率高于 PD 组,差异有统计学显著性意义( $\chi^2 = 7.401$ ,  $P = 0.007$ )(见表 2)。

2.4 MSA-P 组及 PD 组前驱期 RBD 出现率与临床期 RBD 出现率的比较 临床期 PD RBD 出现率显著高于前驱期 PD,差异有统计学显著性意义( $\chi^2 = 8.785$ ,  $P = 0.003$ )。临床期 MSA-P RBD 出现率高于前驱期 MSA-P,差异无统计学显著性意义( $\chi^2 = 3.270$ ,  $P = 0.071$ )。

2.5 MSA-P 组及 PD 组 RBDSQ 得分的相关性分析 MSA-P 组 RBDSQ 评分与年龄、病程、MMSE 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、UPDRS III 评分、运动症状进展率及 H-Y 分期得分无明确相关性。PD 组 RBDSQ 评分与年龄、病程、MMSE 评分、HAMD 评分、UPDRS III 评分、运动症状进展率及 H-Y 分期得分无明确相关性,与 HAMA 评分呈正相关(见表 3)。

表1 PD、MSA-P 一般情况比较

	PD (n=34)	MSA-P (n=30)	检验值	P
年龄	60.1 ± 11.9	66.5 ± 7.6	-1.314	0.189
男/女	24/10	16/14	2.025	0.155
病程	3.8 ± 2.5	2.5 ± 1.6	-2.247	0.025
HAMA	10.4 ± 6.7	12.9 ± 8.6	-1.156	0.248
HAMD	9.7 ± 8.1	10.9 ± 9.0	-0.562	0.574
MMSE	26.1 ± 4.9	26.0 ± 3.3	-0.034	0.973
UPDRS III	36.3 ± 25.1	33.2 ± 13.4	-0.251	0.801
运动症状进展率	19.7 ± 15.9	17.4 ± 18.2	-1.119	0.263
H-Y 分期	3.1 ± 0.8	2.4 ± 0.8	2.629	0.012

注:“男/女”为卡方检验,其余项目为非参数-检验

表2 PD、MSA-P 组 RBDSQ 检查结果

	PD (n=34)	MSA-P (n=30)	检验值	P
前驱期出现 RBD 比例	1/34	12/30	11.33	0.001
RBDSQ	4.7 ± 3.4	6.6 ± 3.9	-2.084	0.037
RBD 异常率	10/34	19/30	7.401	0.007

表3 MSA-P 组及 PD 组 RBD 评分相关性检验

	MSA-P		PD	
	R	P	R	P
年龄	0.325	0.113	0.010	0.955
病程	0.378	0.062	0.368	0.058
MMSE	0.037	0.868	-0.030	0.873
HAMA	0.324	0.132	0.467	0.008
HAMD	0.326	0.129	0.314	0.086
UPDRS III	0.128	0.592	-0.700	0.740
运动症状进展率	-0.279	0.234	0.029	0.891
H-Y	0.295	0.182	0.076	0.680

### 3 讨论

PD 以黑质多巴胺能神经元变性坏死为突出病理改变,同时伴有多系统损害。Braak 研究发现,PD 的病理改变始于嗅球、舌咽、迷走神经运动背核,向上发展,逐渐累及中缝核、蓝斑、巨细胞网状核,继之累及中脑,特别是黑质,之后累及基底前脑、颞叶内侧,逐渐发展到新皮质。PD 运动障碍出现于中脑黑质受累及的 Braak 分期 3~4 期<sup>[7]</sup>。只有在该期之后才能临床诊断 PD,但在临床症状出现数年至数十年前即已开始漫长的神经变性过程。这可能是神经保护/疾病修饰治疗效果不良的一个重要原因。结合病理学发现,目前将帕金森病分为临床前期(此期已开始神经变性过程,但尚无任何临床症状出现)、前驱期(有轻微临床症状,如抑郁、快动延期睡眠行为障碍、震颤等,但不能做出帕金森病的诊断)、和临床期(出现典型临床症状体征,可根据现行诊断标准做出 PD 的临床诊断)<sup>[8]</sup>。与此相似,

MSA 也存在前驱症状期(如快速眼球运动睡眠行为障碍)、不典型症状期-单系统萎缩期(如孤立自主神经衰竭期、孤立帕金森综合征或小脑共济失调期)及全面临床症状期<sup>[9]</sup>。在 PD 早期往往与 MSA-P 鉴别诊断困难。

PD 和 MSA-P 均可出现 RBD。RBD 是发生在 REM 睡眠期的行为障碍。REM 睡眠由脑干内一些关键结构的神经活动精确整合产生,这些核团包括脑桥背外侧被盖核、脚桥被盖部、脑桥被盖下核、脑桥网状结构等。REM 期骨骼肌迟缓现象产生的关键结构是脑桥抑制区、蓝斑下核、蓝斑旁核、脑桥网状核、脑桥被盖下核、巨细胞网状核、延髓腹中央核等。这些结构是 REM 睡眠保持正常的神经解剖基础。这些部位的损害,导致多条神经通路至脊髓前角运动神经元异化作用强于抑制作用,导致 RBD 的产生<sup>[5]</sup>。

RBD 与 PD 和 MSA 等突触核蛋白病密切相关,可见于 PD 及 MSA 的前驱期。在 Braak PD 病理分期的 II 期,蓝斑、巨细胞网状核就会出现路易小体或路易神经突等病理损害,这一损害是 PD 前驱期出现 RBD 的病理基础。而 Fujishiro 等对无神经系统疾病的 125 例患者尸检发现 1 例患者脑桥基底部分存在胶质细胞内胞质包涵体 (glial cytoplasmic inclusions, GCIs), GCIs 是 MSA 病理诊断特异性的胞浆包涵体,考虑该患者病理诊断为前驱期 MSA<sup>[9]</sup>。同样,1 例伴喘鸣和自主神经功能障碍的 RBD 患者,尸检证实脑内有 MSA 特异性的 GCIs<sup>[10]</sup>。以上研究提示 MSA 运动症状出现之前脑桥就存在 GCIs 沉积,该部位的病理损害,导致 RBD 的出现, RBD 是 MSA 的前驱期症状。

有研究对 89 例特发性 RBD (idiopathic RBD, iRBD) 进行队列研究并随访 10 y,发现 41 例 iRBD 患者进展为神经变性病,其中帕金森综合征 20 例 (17 例 PD, 3 例 MSA),轻度认知障碍 21 例<sup>[11]</sup>。一项国际多中心队列研究,纳入 1280 例 iRBD 患者,随访 1~19 y,结果提示 iRBD 转化为神经变性综合征 (帕金森综合征和痴呆) 的年转化率为 6.3%, 12 y 随访的转化率为 73.5%。提示 iRBD 是帕金森病、多系统萎缩、路易体痴呆等突出核蛋白病强有力的预测因子<sup>[12]</sup>。同样, Nihei 等对 469 例 PD 患者进行回顾性研究,发现 53 例 RBD 出现在运动症状之前, RBD 在前驱期出现的比例约为 11.3%<sup>[13]</sup>。16%~52% 的 MSA 患者前驱期症状表现为 iRBD, iRBD 可见于运动症状及自主神经症状出现前 2~3 y,最长时间间隔为 15 y<sup>[14]</sup>。与既往研究相似,本研究发现, RBD 可出现在 PD 及 MSA-P 前驱期, MSA-P 前驱期出现 RBD 的比例显著高于 PD 组,这可能与 MSA-P 患者脑桥病理损害较 PD 更加严重有关。

除见于前驱期外,RBD也是PD和MSA患者常见的非运动症状。成人RBD的发生率约为1%<sup>[15]</sup>,而20%至50%的PD患者会出现RBD<sup>[16,17]</sup>,49.7%~88%的MSA患者存在RBD,MSA患者RBD的发生率高于PD患者<sup>[18,19]</sup>。与既往研究相似,本研究发现MSA患者RBD的发生率(63.3%)显著高于PD患者(33.3%)。PD组临床期RBD的出现率显著高于前驱期,出现该现象的原因可能与疾病病理改变进展有关,病理研究发现,在PD前驱期,蓝斑、蓝斑下复合体等脑桥结构病理损害相对较轻,随疾病进展至临床期,该部位病理改变明显加重<sup>[7]</sup>,而蓝斑及蓝斑下复合体的损害可能与RBD产生具有密切关系<sup>[5]</sup>,故随疾病进展,RBD的发生率逐渐增高。本研究也发现MSA-P患者临床期RBD发生率高于前驱期,但差异无统计学显著性意义。其原因可能与病理改变的严重程度有关,在前驱期MSA-P患者RBD出现率就已达40%,提示尽管此时无运动症状或植物神经系统症状,但患者脑桥病理损害已经相对较为严重,尤其是与REM产生及维持相关的神经结构损伤比较严重,随疾病进展,RBD出现率也逐渐增高,但其前驱期基线损害较重,故其发生率的增加未达统计学显著性意义。

相关性分析未发现MSA患者及PD患者RBD评分与年龄、运动功能评分、认知功能、运动症状进展率有明确相关性,而既往研究提示存在RBD的PD患者认知功能损害更加严重<sup>[20]</sup>。本研究未发现PD患者RBD评分与认知功能相关,可能与以下几个因素有关:(1)伴RBD的PD患者可能存在更弥漫的神经变性,故更易出现认知功能障碍,但本研究纳入患者为发病5y内的早期患者,其病理改变相对较轻,纳入患者群体的不同,可能导致相关性分析未发现RBDSQ与认知功能相关。(2)本研究部分内容为回顾性调查,为保障回顾性调查结果的可靠性,对纳入患者的认知功能进行限定,未纳入存在认知障碍的患者,对认知功能的限制,可能导致本研究未发现RBDSQ评分与认知功能评分存在相关性。

PD及MSA-P在早期鉴别诊断较为困难,探讨其临床表现的不同可能有助于发现支持证据,有助于早期鉴别诊断。本研究对PD患者及MSA-P患者前驱期及临床期RBD的发生率进行研究,发现RBD可见于PD及MSA-P的前驱期,MSA-P前驱期及临床期RBD的发生率均高于PD患者,提示对前驱期出现RBD或RBD较重的患者,需警惕MSA-P的可能性。本研究存在样本量偏小,RBD评估手段限于量表形式等不足,在以后的研究工作中需进一步完善。

#### [参考文献]

[1] Binde CD, Tvete IF, Gåsemeyer J, et al. A multiple treatment compari-

- son meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9):1917-1927.
- [2] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1591-1601.
- [3] Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism-new advances[J]. *Cur Opin Neurol*, 2016, 29(4):480-485.
- [4] Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy-a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(8):795-806.
- [5] Barone DA, Henscheliff C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(8):1551-1564.
- [6] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2008, 71(9):670-676.
- [7] Braak H, Tredici KD, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2):197-211.
- [8] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1600-1611.
- [9] Fujishiro H, Ahn TB, Frigerio R, et al. Glial cytoplasmic inclusions in neurologically normal elderly: prodromal multiple system atrophy[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(3):269-275.
- [10] Gaig C, Iranzo A, Vilaseca I, et al. Pathological description of a non-motor variant of multiple system atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(12):1399-1400.
- [11] Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder preparing for neuroprotective trials[J]. *Neurology*, 2015, 84(11):1104-1113.
- [12] Postuma RB, Iranzo A, Michele H, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behavior disorder: a multicentre study[J]. *Brain*, 2019, 142(3):744-759.
- [13] Nehei Y, Takahashi K, Koto A, et al. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire[J]. *J Neurol*, 2012, 259(8):1606-1612.
- [14] Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, et al. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4):361-368.
- [15] Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, et al. Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study[J]. *Sleep Med*, 2018, 41(1):45-50.
- [16] Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):19.
- [17] Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration-an update[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(1):40-55.
- [18] Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, 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.
- [19] Lin JY, Zhang LY, Cao B, et al. Sleep-related symptoms in multiple system atrophy: determinants and impact on disease severity[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(6):690-698.
- [20] Xie D, Shen QY, Zhou JY, et al. Non-motor symptoms are associated with REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuro Sci*, 2021, 42(1):47-60.