

特发性快速眼动睡眠行为障碍患者的眼动异常分析

杨 怡^{1,2}, 李 斐³, 潘 瑜², 谢 非^{1,2}, 陈 婕², 孙 毅², 胡兴越^{1,2}, 张力三^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科, 浙江 杭州 310016

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院睡眠中心, 浙江 杭州 310016

3. 海军军医大学附属上海长征医院神经内科, 上海 200003

[摘要] 目的:探讨特发性快速眼动睡眠行为障碍(iRBD)患者的眼动异常特点。方法:纳入2017年1月至2019年5月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院就诊的iRBD患者22例,对照组20例,收集临床资料并完成视频眼震图检查。比较iRBD组和对照组视频眼震图检查结果差异,并采用Logistic回归分析一般情况(包括年龄、性别、病程、体质指数等)及多导睡眠图各睡眠生理参数与视频眼震图异常结果的相关性。结果:iRBD组与对照组自发眼震、方波急跳、不自主眼动、凝视眼震、扫视、视动性眼震试验结果差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在0.4~0.5 Hz及0.6~0.7 Hz频率平稳跟踪时,iRBD组I和II型曲线比例低于对照组,III型和IV型曲线比例高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 分别为5.177和5.301,均 $P<0.05$)。Logistic分析结果提示,平稳跟踪0.4~0.5 Hz曲线分型异常与患者N3期睡眠减少有一定相关性($OR=0.963, P<0.05$)。III~IV型曲线患者N3期睡眠时间明显少于I~II型曲线患者[分别为(52±28)min与(76±23)min, $t=2.197, P<0.05$]。结论:iRBD患者平稳跟踪异常的比例明显升高,提示iRBD的发病机制可能与平稳跟踪通路异常具有一定相关性。



[关键词] REM睡眠行为障碍; 视频眼震图; 眼扫视; 平稳跟踪

[中图分类号] R741.044 **[文献标志码]** A

Abnormal eye movements in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

YANG Yi^{1,2}, LI Fei³, PAN Yu², XIE Fei^{1,2}, CHEN Jie², SUN Yi², HU Xingyue^{1,2}, ZHANG Lisan^{1,2} (1. Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 2. Sleeping Disorder Center, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 3. Department of Neurology, Shanghai Changzheng Hospital, Navy Military

收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-07-21

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2018KY107);国家自然科学基金(81601101)

第一作者:杨 怡(1985—),女,博士,主治医师,主要从事神经内科及睡眠、眩晕疾病的研究;E-mail: yangyi_srrsh@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-0029-9845

通信作者:张力三(1977—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事神经病学和睡眠医学研究;E-mail: zls09@zju.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-3774-9926

Medical University, Shanghai 200003, China)

Corresponding author: ZHANG Lisan, E-mail: zls09@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-3774-9926>

[**Abstract**] **Objective:** To analyze the characteristics of eye movements in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD). **Methods:** Twenty two patients with iRBD and 20 controls were enrolled between January 2017 and May 2019 from Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Clinical data including polysomnogram (PSG) results were collected. Videonystagmography (VNG) including spontaneous nystagmus, gaze, saccade, tracking and optokinetic test were performed. The difference of VNG results between iRBD patients and controls were analyzed. The factors related to the abnormal VNG results were analyzed by using logistic regression analysis. **Results:** No significant differences were found between the iRBD and control groups in the spontaneous nystagmus, gaze nystagmus, square wave jerk, involuntary eye movement, saccade and optokinetic nystagmus (all $P > 0.05$). In smooth pursuit of 0.4–0.5 Hz and 0.6–0.7 Hz, iRBD patients had more type III–IV curve than controls ($\chi^2 = 5.177$ and 5.301 , both $P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that less sleep time of N3 stage was related to the abnormal results in smooth pursuit of 0.4–0.5 Hz ($OR = 0.963$, $P < 0.05$). iRBD patients with III–IV type curve in smooth pursuit of 0.4–0.5 Hz had less N3 sleep time than iRBD patients with I–II type curve (52 ± 28 min vs. 76 ± 23 min, $t = 2.197$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Abnormal smooth pursuit was found in iRBD patients, which might be related to the pathological mechanism of iRBD.

[**Key words**] REM sleep behavior disorder; Videonystagmography; Saccades; Smooth pursuit

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(4):447-454.]

特发性快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠行为障碍(idiopathic REM sleep behavior disorder, iRBD)是一种以REM睡眠期肌肉失张力现象消失并出现与梦境相关的复杂运动为特征的发作性疾病。iRBD与神经退行性疾病密切相关,近50%的患者在起病10年内会转变成 α -突触核蛋白病,尤其是帕金森病^[1-6]。

眼球运动的主要方式包括凝视、扫视、平稳跟踪、视动性眼震、前庭眼动及辐辏眼动,主要由大脑皮层、上丘、基底节区参与眼动的控制,脑干核团参与眼动生成,小脑参与眼动调节。眼球运动障碍在帕金森病早期,甚至REM睡眠行为障碍期已经出现。有研究发现,iRBD患者存在摇头性及位置性眼震^[7],早期帕金森病患者存在平稳跟踪增益降低^[8-9],提示帕金森病和iRBD的发病机制可能与眼动通路异常存在相关

性。目前,国内外对iRBD患者的眼动表现研究较少,iRBD患者扫视、平稳跟踪、视动性眼震等表现尚不明确。本研究对iRBD患者进行了包括自发眼震、凝视眼震、扫视、平稳跟踪、视动性眼震等眼动检查,观察iRBD患者眼动异常的类型及其相关影响因素,为研究iRBD的中枢机制提供更多数据支持。

1 对象与方法

1.1 对象及病史资料采集

收集2017年1月至2019年5月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院就诊的iRBD患者和健康志愿者的一般临床资料,包括病史、内科及神经系统体检、影像学检查结果。iRBD患者的纳入标准:①自愿完善多导睡眠图(polysomnography, PSG)监测;②符合国际睡眠障碍分类第3版

(ICSD-3)关于 iRBD 的诊断标准(所有患者经由专科医师明确诊断)。排除标准:①年龄小于 18 岁或大于 80 岁;②有严重的精神疾病或药物滥用史;③合并其他中枢神经系统疾病,包括脑血管病、脑肿瘤、炎症、遗传代谢病、脑外伤、明确的中枢神经系统退行性疾病(如帕金森病、多系统萎缩、路易体痴呆等)等;④严重视力障碍(允许矫正视力正常);⑤有外周前庭功能障碍;⑥检查前 72 h 服用过中枢镇静药物、抗癫痫药和其他影响前庭功能的药物;⑦头颅 MRI 检查有明显异常病灶(允许仅有不能解释患者临床症状的腔隙性脑梗死)。对照组选择与 iRBD 组患者年龄、性别相匹配的健康志愿者。对照组排除标准:①存在精神疾病或物质滥用史;②存在中枢神经系统疾病;③矫正视力 1.0~1.5;④既往存在眩晕耳鸣耳聋病史;⑤检查前 72 h 服用过中枢镇静药物、抗癫痫药或其他影响前庭功能的药物;⑥头颅 MRI 检查发现明显异常(允许存在与年龄相关的腔隙性脑梗死灶);⑦近 3 个月内有失眠障碍病史。本研究方案经浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理委员会审批(2017005-1),所有研究对象对相关检查均签署知情同意书。

iRBD 组共纳入 22 例,其中男性 20 例,女性 2 例,平均年龄为 (65.4 ± 8.3) 岁(65~83 岁),平均体质量为 (66.0 ± 11.6) kg(47~93 kg),平均体质指数为 23.5 ± 3.2 (19.6~33.0),平均病程为 (3.8 ± 4.1) 年(2 个月~20 年)。对照组共纳入 20 例,其中男性 16 例,女性 4 例,平均年龄为 (60.7 ± 7.2) 岁(50~76 岁)。两组性别构成、年龄差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。21 例 iRBD 患者 REM 期睡眠中视频记录到颜面或肢体活动,肢体导联或下颌导联提示 REM 期骨骼肌失迟缓现象消失,1 例患者有典型临床发作史伴 REM 期骨骼肌失迟缓现象消失。

1.2 视频眼震图检查

使用 Chartr 视频眼震图仪(GN OTOMETRICS A/S,丹麦)对受试者进行检查。受试者坐在距离视靶 1.22 m 处,头戴视频眼罩,尽量保持头位不动,眼睛注视前方视靶上的红色亮点(视标)。

1.2.1 自发及凝视性眼震试验 (1)自发眼震:受试者取直立坐位,注视前方,分别在黑暗环境和给予注视视标的情况下记录眼球运动各 30~60 s,观察是否出现自发眼震、方波急跳或不自主眼动。

其中方波急跳指眼球在暗室情况下出现在水平方向上快速、来回地扫视运动,在眼震曲线上表现为小的矩形波(波幅小于 2° ,间歇 20 ms)。不自主眼动为眼球在自发眼震检查过程中出现的不自主眼球运动(不符合方波急跳诊断)。(2)凝视眼震:让患者分别注视上、下、左、右四个方向的视标,并观察记录凝视眼震。

1.2.2 扫视试验 采用非间隔的随机扫视,让受试者对水平视靶上随机出现的红色视标进行快速扫视,连续记录 40 s。分别记录扫视的准确度、潜伏期及峰速度。准确度标准:正常范围设为 70%~115%,高于 115%为过冲,低于 70%为欠冲,如出现过冲和欠冲,均视为准确度异常。扫视预判为在扫视过程中出现先于靶点运动的眼动曲线,记录出现预判的次数。预判次数一次及以上视为预判阳性。

1.2.3 平稳跟踪试验 让受试者集中精力对移动视靶进行持续追踪,记录 60 s。分别观察视靶在 0.2~0.3、0.4~0.5、0.6~0.7 Hz 频率上移动时水平方向平稳跟踪曲线的形态并记录。平稳跟踪曲线分为 I~IV 型。I 型为平滑正弦的运动曲线,II 型是在此基础上叠加眨眼波,III 型为在正弦曲线基础上叠加扫视波,曲线呈锯齿形,IV 型为非正弦的紊乱波形。其中 I、II 型曲线视为正常,III、IV 型曲线视为异常。比较两组受试者分别在 3 个频率时出现 I~II 型曲线及 III~IV 型曲线的人数及比例。

1.2.4 视动性眼震试验 让受试者注视前方视靶上快速水平移动的视标。视标的移动速度为 $20^\circ/\text{s}$,每侧记录 20 s。记录左向和右向视动性眼震增益值、视动异常人数及双侧的不对称比。其中左向或右向视动性眼震增益值=左向或右向眼动速度/视靶速度。任一侧增益小于 0.75 判为视动反应异常。不对称比(%)= $[(\text{右向眼动速度} - \text{左向眼动速度}) / (\text{右向眼动速度} + \text{左向眼动速度})] \times 100\%$ 。

1.3 PSG 睡眠生理参数

记录的 PSG 睡眠生理参数包括总卧床时间,总睡眠时间,睡眠效率(总睡眠时间/总卧床时间),各睡眠分期(包括 N1、N2、N3、REM 期)的潜伏期、持续时间、次数、比例(各睡眠分期时间/总睡眠时间),觉醒次数,微觉醒次数,睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI),最低血氧,REM 期肢体运动及肌张力等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数和上下四分位数 [$M(Q_1, Q_3)$] 描述, 采用 Mann-Whitney 检验。平稳跟踪曲线分型资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析一般情况 (包括年龄、性别、病程、体质指数等) 及 PSG 各睡眠生理参数与视频眼震图异常结果的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自发及凝视性眼震试验结果

iRBD 组和对照组均未发现自发性眼震及凝视性眼震。iRBD 组在自发眼震记录中出现方波急跳 2 例 (9.1%), 出现不自主眼动 12 例 (54.5%); 对照组未发现方波急跳, 出现不自主眼动 14 例 (70.0%), 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。结果提示, iRBD 患者自发及凝视性眼震检查结果与健康人群无明显异常。

2.2 扫视试验结果

iRBD 组和对照组扫视潜伏期、峰速度及准确度均在正常范围。两组在扫视过程中均发现有预

判现象, 其中 iRBD 组 21 例, 平均预判次数为 (5.2 ± 3.4) 次; 对照组 16 例, 平均预判次数为 (3.4 ± 3.1) 次, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。结果提示, iRBD 患者扫视试验结果与健康人群比较无明显异常。

表 2 iRBD 组与对照组扫视试验结果比较
Table 2 Results of saccade between iRBD group and control group

[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]						
组别	<i>n</i>	潜伏期 (ms)	准确度 (%)	峰速度 异常	预判阳性	预判次数
iRBD 组	22	216 ± 35	85 ± 8	0 (0.0)	21 (95.5)	5.2 ± 3.4
对照组	20	199 ± 27	89 ± 5	0 (0.0)	16 (80.0)	3.4 ± 3.1
t/χ^2 值	—	1.685	-1.529	—	2.386	1.78
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	—	>0.05	>0.05

“—”: 无相关数据. iRBD: 特发性快速眼动睡眠行为障碍。

2.3 平稳跟踪试验结果

iRBD 组和对照组平稳跟踪试验结果见表 3。在 0.4 ~ 0.5 Hz 及 0.6 ~ 0.7 Hz 频率时, iRBD 组 I 和 II 型曲线比例大于对照组, III 型和 IV 型曲线比例小于对照组, 差异均有统计学意义 (χ^2 值分别为 5.177 和 5.301, 均 $P < 0.05$)。在 0.2 ~ 0.3 Hz 频率时, 两组均未发现 IV 型曲线; 两组间 I ~ II 型曲线和 III 型曲线的比例差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结果提示, iRBD 患者在 0.4 ~ 0.5 Hz 及 0.6 ~ 0.7 Hz 平稳跟踪曲线异常的比例增大。

2.4 视动性眼震试验结果

iRBD 组和对照组左向及右向平均增益均在正常范围, 双侧不对称比中位数分别为 8.0% 及 11.5%。iRBD 组存在视动异常 12 例 (54.5%), 对照组存在视动异常 9 例 (45.0%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。结果提示, iRBD 患者视

表 1 iRBD 组与对照组自发及凝视性眼震试验结果比较
Table 1 Results of spontaneous nystagmus and gaze test between iRBD group and control group

[$n(\%)$]					
组别	<i>n</i>	自发眼震	方波急跳	不自主眼动	凝视眼震
iRBD 组	22	0	2 (9.1)	12 (54.5)	0
对照组	20	0	0 (0.0)	14 (70.0)	0
χ^2 值	—	—	1.909	1.061	—
<i>P</i> 值	—	—	>0.05	>0.05	—

“—”: 无相关数据. iRBD: 特发性快速眼动睡眠行为障碍。

表 3 iRBD 组与对照组平稳跟踪试验结果比较
Table 3 Comparison of smooth pursuit between iRBD group and control group

[$n(\%)$]							
组别	<i>n</i>	0.2 ~ 0.3 Hz *		0.4 ~ 0.5 Hz		0.6 ~ 0.7 Hz	
		I ~ II 型	III ~ IV 型	I ~ II 型	III ~ IV 型	I ~ II 型	III ~ IV 型
iRBD 组	22	16 (72.7)	6 (27.3)	13 (59.1)	9 (40.9)	10 (45.5)	12 (54.5)
对照组	20	19 (95.0)	1 (5.0)	18 (90.0)	2 (10.0)	16 (80.0)	4 (20.0)
χ^2 值	—	—		5.177		5.301	
<i>P</i> 值	—	>0.05		<0.05		<0.05	

“—”: 无相关数据. * Fisher 精确检验. iRBD: 特发性快速眼动睡眠行为障碍。

动性眼震试验结果与健康人群比较无明显异常。

2.5 眼动异常的相关因素分析

根据平稳跟踪的眼动跟踪曲线类型,将 iRBD 患者分为 I ~ II 型曲线组和 III ~ IV 型曲线组,采用单因素二分类 Logistic 回归分析受试者眼动异常的相关影响因素。结果显示,iRBD 患者平稳跟踪曲线异常与年龄、性别、病程、体质指数均无明显相关性(均 $P > 0.05$);0.4 ~ 0.5 Hz 下平稳跟踪曲线分型异常与 N3 期睡眠减少有一定相关性

($OR = 0.963, P < 0.05$), III ~ IV 型曲线患者 N3 期睡眠时间少于 I ~ II 型曲线患者[分别为 (52 ± 28) min 与 (76 ± 23) min, $t = 2.197, P < 0.05$];其余睡眠参数包括总睡眠时间、睡眠效率、各睡眠潜伏期、睡眠期时间、睡眠期比例、睡眠期次数、AHI、最低血氧、微觉醒次数与平稳跟踪曲线异常均无明显相关性(均 $P > 0.05$),见表 5、6。结果提示,N3 期睡眠时间减少可能是 iRBD 患者出现平稳跟踪异常的影响因素之一。

表 4 iRBD 组与对照组视动性眼震试验结果比较

Table 4 Comparison of optokinetic nystagmus between iRBD group and control group

[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $n(\%)$]					
组 别	<i>n</i>	左向增益	右向增益	不对称比(%)	视动异常
iRBD 组	22	0.75 ± 0.20	0.81(0.63,0.93)	8.0(2.8,16.5)	12(54.5)
对照组	20	0.86 ± 0.26	0.86(0.63,0.96)	11.5(6.0,19.0)	9(45.0)
$t/\chi^2/U$ 值	—	-1.602	193.5	179.5	0.537
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

“—”:无相关数据. iRBD:特发性快速眼动睡眠行为障碍。

表 5 iRBD 患者在 0.4 ~ 0.5 Hz 频率时平稳跟踪异常的相关因素回归分析结果

Table 5 The related factor analysis of abnormal smooth pursuit (0.4 ~ 0.5Hz) in patients with iRBD

($\bar{x} \pm s$)											
组 别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别 (男/女,例)	病程(年)	体质指数 (kg/m ²)	总睡眠 时间(min)	睡眠效率(%)	AHI	最低血氧 浓度(%)		
I ~ II 型曲线组	13	64 ± 7	12/1	4 ± 2	23 ± 2	405 ± 82	71 ± 9	5.5 ± 5.1	92 ± 3		
Ⅲ ~ IV 型曲线组	9	69 ± 10	8/1	4 ± 6	24 ± 4	382 ± 78	69 ± 13	9.7 ± 6.8	89 ± 4		
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		
<i>OR</i> 值	—	1.092	1.500	1.036	1.027	0.996	0.978	1.173	0.824		
95%CI	—	0.992 ~ 1.201	0.121 ~ 18.540	0.877 ~ 1.225	0.834 ~ 1.265	0.987 ~ 1.006	0.915 ~ 1.046	0.973 ~ 1.414	0.645 ~ 1.052		
组 别	<i>n</i>	微觉醒 次数	睡眠期潜伏期(min)				睡眠期时间(min)				
			N1 期	N2 期	N3 期	REM 期	觉醒期	N1 期	N2 期	N3 期	REM 期
I ~ II 型曲线组	13	67 ± 29	30 ± 25	36 ± 28	79 ± 60	93 ± 44	89 ± 57	41 ± 20	215 ± 73	76 ± 23	73 ± 44
Ⅲ ~ IV 型曲线组	9	115 ± 90	31 ± 32	35 ± 33	139 ± 111	100 ± 75	117 ± 65	51 ± 27	223 ± 68	52 ± 28	56 ± 31
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05
<i>OR</i> 值	—	1.025	1.000	0.999	1.008	1.002	1.008	1.022	1.002	0.963	0.986
95%CI	—	0.997 ~ 1.055	0.975 ~ 1.026	0.975 ~ 1.024	0.999 ~ 1.017	0.990 ~ 1.014	0.995 ~ 1.021	0.985 ~ 1.060	0.991 ~ 1.013	0.930 ~ 0.996	0.966 ~ 1.007
组 别	<i>n</i>	睡眠期比例(%)				睡眠期次数					
		N1 期	N2 期	N3 期	REM 期	觉醒期	N1 期	N2 期	N3 期	REM 期	
I ~ II 型曲线组	13	10 ± 4	53 ± 10	20 ± 8	18 ± 9	4.9 ± 2.6	7.2 ± 2.8	10.2 ± 3.6	3.6 ± 1.5	3.7 ± 1.9	
Ⅲ ~ IV 型曲线组	9	14 ± 8	58 ± 10	14 ± 8	15 ± 7	6.2 ± 3.6	9.1 ± 3.3	11.4 ± 3.0	3.0 ± 1.2	3.2 ± 1.2	
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
<i>OR</i> 值	—	1.120	1.057	0.910	0.950	1.152	1.240	1.141	0.689	0.804	
95%CI	—	0.953 ~ 1.317	0.978 ~ 1.142	0.823 ~ 1.006	0.863 ~ 1.045	0.899 ~ 1.477	0.953 ~ 1.612	0.898 ~ 1.450	0.383 ~ 1.240	0.490 ~ 1.319	

“—”:无相关数据. iRBD:特发性快速眼动睡眠行为障碍;AHI:睡眠呼吸暂停低通气指数. N1 ~ N3 期为非快速眼动分期;REM 期:快速眼动期。

表 6 iRBD 患者在 0.6 ~ 0.7 Hz 频率时平稳跟踪异常的睡眠相关因素回归分析结果

Table 6 The related factor analysis of abnormal smooth pursuit (0.6 – 0.7 Hz) in patients with iRBD

($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别 (男/女,例)	病程(年)	体质指数 (kg/m ²)	总睡眠 时间(min)	睡眠效率(%)	AHI	最低血氧 浓度(%)
I ~ II 型曲线组	12	62 ± 7	11/1	4 ± 2	23 ± 2	407 ± 90	73 ± 9	5.2 ± 5.0	92 ± 3
III ~ IV 型曲线组	10	68 ± 9	9/1	4 ± 5	24 ± 4	386 ± 72	68 ± 118	8.9 ± 6.6	90 ± 4
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>OR</i> 值	—	1.107	0.947	1.027	1.070	0.996	0.963	1.187	0.820
95% <i>CI</i>	—	0.994 ~ 1.234	0.076 ~ 11.870	0.860 ~ 1.226	0.848 ~ 1.351	0.987 ~ 1.006	0.897 ~ 1.033	0.953 ~ 1.478	0.627 ~ 1.072

组 别	<i>n</i>	微觉醒 次数	睡眠期潜伏期(min)				睡眠期时间(min)				
			N1 期	N2 期	N3 期	REM 期	觉醒期	N1 期	N2 期	N3 期	REM 期
I ~ II 型曲线组	12	62 ± 17	33 ± 26	39 ± 29	76 ± 54	95 ± 39	38 ± 12	214 ± 79	77 ± 25	78 ± 43	38 ± 12
III ~ IV 型曲线组	10	106 ± 82	29 ± 30	34 ± 30	126 ± 104	97 ± 71	51 ± 29	222 ± 64	58 ± 27	57 ± 35	51 ± 29
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>OR</i> 值	—	1.031	0.996	0.995	1.008	1.001	1.032	1.002	0.967	0.984	1.032
95% <i>CI</i>	—	0.999 ~ 1.065	0.970 ~ 1.023	0.970 ~ 1.021	0.998 ~ 1.018	0.988 ~ 1.014	0.985 ~ 1.080	0.990 ~ 1.013	0.935 ~ 1.001	0.962 ~ 1.006	0.985 ~ 1.080

组 别	<i>n</i>	睡眠期比例(%)				睡眠期次数				
		N1 期	N2 期	N3 期	REM 期	觉醒期	N1 期	N2 期	N3 期	REM 期
I ~ II 型曲线组	12	10 ± 3	52 ± 10	20 ± 8	18 ± 8	4.9 ± 2.9	7.2 ± 2.8	10.7 ± 3.9	3.7 ± 1.6	4.2 ± 1.8
III ~ IV 型曲线组	10	13 ± 8	57 ± 10	15 ± 8	15 ± 8	5.9 ± 3.2	8.7 ± 3.3	10.7 ± 3.1	3.1 ± 1.2	2.9 ± 1.2
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>OR</i> 值	—	1.146	1.058	0.922	0.939	1.135	1.210	1.030	0.678	0.563
95% <i>CI</i>	—	0.943 ~ 1.392	0.973 ~ 1.015	0.834 ~ 1.020	0.849 ~ 1.038	0.872 ~ 1.477	0.917 ~ 1.596	0.812 ~ 1.305	0.368 ~ 1.251	0.311 ~ 1.019

“—”:无相关数据. iRBD:特发性快速眼动睡眠行为障碍; AHI:睡眠呼吸暂停低通气指数. N1 ~ N3 期为非快速眼动分期; REM 期:快速眼动期.

3 讨 论

本文资料显示, iRBD 患者在 0.4 ~ 0.5 Hz 和 0.6 ~ 0.7 Hz 频率时平稳跟踪异常, 提示平稳跟踪机制可能与 iRBD 的发病机制存在相关性. 平稳跟踪的意义在于维持小的、快速移动的物体在黄斑中央凹的稳定成像, 要求达到眼球与靶点运动速度精确匹配. 该调控过程精细复杂, 涉及皮层、脑干、小脑在内的中枢神经系统参与^[9]. 既往研究发现帕金森病患者平稳跟踪增益下降^[8,10-11], 与疾病严重程度相关^[10], 予多巴胺药物治疗后增益稍增高^[12], 提示这种跟踪异常可能与眼动通路结构上多巴胺的作用减退相关. 目前研究提示 iRBD 的产生与脑干控制 REM 睡眠的相关核团结构病理改变相关, 包括背外侧核下部、蓝斑前复合体及巨细胞网状结构等核团上 α-突触核蛋白的沉积^[6]. 此类核团聚集在脑干区域, 与

视跟踪脑干通路在解剖上毗邻. 本文资料显示, iRBD 患者存在平稳跟踪异常, 提示 iRBD 患者可能存在早期脑干视跟踪相关核团的功能减退.

早期帕金森病患者中存在反射性的扫视欠冲, 扫视速度下降^[10,13-15]. 但在本研究中并未发现 iRBD 组和对照组受试者扫视运动的潜伏期、准确度及峰速度异常, 这点与 Hanuška 等^[16]研究结果一致. iRBD 组受试者与对照组相比, 未发现明显的扫视预判差异, 同时在 iRBD 患者中也未发现明显方波急跳及视动性眼震异常. 常规眼动检查只能反映整个眼动通路的功能, 影响因素较多, 无法精确定位, 对于 iRBD 这类早期神经退行性变疾病患者眼动异常的敏感性相对较低. 可能需要能更精细反映皮层功能的高阶眼动检查, 如反扫视、记忆扫视等指标^[16-18], 进一步为 iRBD 中枢机制的研究提供数据支持, 同时观察能否作为预测 iRBD 转变为帕金森病等其他神经退行性疾

病的早期预测指标。

本文资料显示,平稳跟踪Ⅲ~Ⅳ型曲线患者的N3睡眠时间较Ⅰ~Ⅱ型者减少,提示N3期睡眠时间减少可能是iRBD患者出现平稳跟踪异常的影响因素之一。既往研究在帕金森病患者中发现存在慢波睡眠活动减少,睡眠片段化,在进行性核上性麻痹患者中也存在N3期睡眠时间减少^[19-21]。慢波睡眠异常可能与帕金森病、阿尔茨海默病等多种神经退行性疾病的病理过程密切相关^[19,22-23]。退行性疾病如累及睡眠调控相关脑区可能导致睡眠结构异常^[21,23],反之慢波睡眠异常也可能促进帕金森病的进展^[19,20,22]。相关机制可能与慢波睡眠减少病理性蛋白在脑内沉积作用有关^[24-25]。本研究发现,iRBD患者的平稳跟踪异常与慢波睡眠减少有关,提示平稳跟踪异常与早期神经退行性疾病相关。但可能由于样本量不足,在0.6~0.7 Hz平稳跟踪试验中并未发现这种相关性,其具体机制仍有待进一步研究。

综上所述,iRBD患者存在水平方向0.4~0.5 Hz和0.6~0.7 Hz平稳跟踪曲线异常的比例升高,其中0.4~0.5 Hz的曲线异常可能与N3期睡眠时间减少有关,提示iRBD的发病机制可能与平稳跟踪眼动通路异常存在一定相关性。由于样本量和检查方法的局限性,后续仍需进一步研究来明确其相关机制。

志谢 感谢《浙江大学学报(医学版)》编辑部余方编辑在本文修改过程中给予的倾心指导和帮助

参考文献

- [1] IRANZO A, MOLINUEVO J L, SANTAMARÍA J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study[J]. **Lancet Neurol**, 2006, 5(7): 572-577. DOI:10.1016/S1474-4422(06)70476-8.
- [2] ST LOUIS E K, BOEVE A R, BOEVE B F. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies[J]. **Mov Disord**, 2017, 32(5): 645-658. DOI:10.1002/mds.27018.
- [3] IRANZO A, FERNÁNDEZ-ARCOS A, TOLOSA E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients[J/OL]. **PLoS One**, 2014, 9(2): e89741. DOI: 10.1371/journal.pone.0089741.
- [4] BOEVE B F. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions[J]. **Ann N Y Acad Sci**, 2010, 1184: 15-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.
- [5] 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/nrneurol.2017.157.
- [6] BOEVE B F. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease[J]. **Lancet Neurol**, 2013, 12(5): 469-482. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70054-1.
- [7] KIM Y E, YANG H J, YUN J Y, et al. REM sleep behavior disorder in Parkinson disease: association with abnormal ocular motor findings[J]. **Parkinsonism Relat Disord**, 2014, 20(4): 444-446. DOI:10.1016/j.parkreldis.2013.12.003.
- [8] 陈宪琪,赵桂萍,石 昕.早期帕金森病患者视频眼震电图分析[J]. **中国神经精神疾病杂志**, 2010, 36(11): 667-671. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2010.11.008.
CHEN Xianqi, ZHAO Guiping, SHI Xin. Videonystagmography recording in the early stage Parkinson's disease[J]. **Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases**, 2010, 36(11): 667-671. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2010.11.008. (in Chinese)
- [9] LENCER R, TRILLENBERG P. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans[J]. **Brain Cogn**, 2008, 68(3): 219-228. DOI: 10.1016/j.bandc.2008.08.013.
- [10] WHITE O B, SAINT-CYR J A, TOMLINSON R D, et al. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems[J]. **Brain**, 1983, 106(Pt 3): 571-587. DOI:10.1093/brain/106.3.571.
- [11] 应 黎,耿 翔,陈 旭.帕金森病患者眼球平稳追踪运动的临床研究[J]. **中华老年心脑血管杂志**, 2018, 20(1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.01.012.
YING Li, DI Xiang, CHEN Xu. Clinical significance of smooth pursuit eye movement in PD patient[J]. **Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases**, 2018, 20(1): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.01.012. (in Chinese)
- [12] GIBSON J M, PIMLOTT R, KENNARD C. Ocular motor and manual tracking in Parkinson's disease and the effect of treatment[J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 1987, 50(7): 853-860. DOI: 10.1136/jnnp.50.7.853.
- [13] JUNG I, KIM J S. Abnormal eye movements in Parkinsonism and movement disorders[J]. **J Mov**

- Disord, 2019, 12 (1): 1-13. DOI: 10. 14802/jmd. 18034.
- [14] HOWELL M J, SCHENCK C H. Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease [J]. **JAMA Neurol**, 2015, 72 (6): 707-712. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2014. 4563.
- [15] CHAN F, ARMSTRONG I T, PARI G, et al. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease [J]. **Neuropsychologia**, 2005, 43 (5): 784-796. DOI: 10. 1016/j. neuropsychologia. 2004. 06. 026.
- [16] HANUŠKA J, RUSZ J, BEZDICEK O, et al. Eye movements in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: High antisaccade error rate reflects prefrontal cortex dysfunction [J/OL]. **J Sleep Res**, 2019, 28 (5): e12742. DOI: 10. 1111/jsr. 12742.
- [17] ANDERSON T J, MACASKILL M R. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders [J]. **Nat Rev Neurol**, 2013, 9 (2): 74-85. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2012. 273.
- [18] EWENCZYK C, MESMOUDI S, GALLEA C, et al. Antisaccades in Parkinson disease: A new marker of postural control? [J]. **Neurology**, 2017, 88 (9): 853-861. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000003658.
- [19] SCHREINER S J, IMBACH L L, WERTH E, et al. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease [J]. **Ann Neurol**, 2019, 85 (5): 765-770. DOI: 10. 1002/ana. 25459.
- [20] SOHAIL S, YU L, SCHNEIDER J A, et al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease [J]. **Mov Disord**, 2017, 32 (12): 1729-1737. DOI: 10. 1002/mds. 27200.
- [21] WALSH C M, RUOFF L, WALKER K, et al. Sleepless night and day, the plight of progressive supranuclear palsy [J]. **Sleep**, 2017, 40 (11): zsx154. DOI: 10. 1093/sleep/zsx154.
- [22] DIEDERICH N J, VAILLANT M, MANCUSO G, et al. Progressive sleep 'deconstructing' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients [J]. **Sleep Med**, 2005, 6 (4): 313-318. DOI: 10. 1016/j. sleep. 2005. 03. 011.
- [23] JU Y E, LUCEY B P, HOLTZMAN D M. Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship [J]. **Nat Rev Neurol**, 2014, 10 (2): 115-119. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2013. 269.
- [24] XIE L, KANG H, XU Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. **Science**, 2013, 342 (6156): 373-377. DOI: 10. 1126/science. 1241224.
- [25] BOHNEN N I, HU M. Sleep disturbance as potential risk and progression factor for Parkinson's disease [J]. **J Parkinsons Dis**, 2019, 9 (3): 603-614. DOI: 10. 3233/JPD-191627.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

张岩研究员团队阐明代谢型 γ -氨基丁酸受体 激活机制的结构基础

2020年6月3日,张岩研究员团队在《细胞研究》(*Cell Research*)发表论文“Cryo-EM structures of inactive and active GABA_B receptor”(https://www. nature. com/articles/s41422-020-0350-5),首次报道了不同状态下人源全长异源二聚体 γ -氨基丁酸(GABA_B)受体的精细三维空间结构,阐明了 GABA_B受体的激活机制。

研究人员使用冷冻电镜技术成功解析了 GABA_B受体在非激活状态和激活状态 G 蛋白复合物的高分辨结构,阐明了 GPCR 二聚体激活 G 蛋白的新机制,并进一步发现了变构调节剂(PAM)BHFF 的口袋,打破了对 PAM 结合口袋的盲区;通过对 GABA_B-G_i复合物研究发现了三种 G 蛋白偶联形式,其中两种与 GB2 结合,一种与 GB1 结合,结构分析还发现由于空间位阻的原因,GABA_B受体一次仅能结合一个 G 蛋白;通过对第一个异源二聚体 GPCR 结构的解析,展示出了新颖的 GPCR 激活机制。

毛春友博士、申仓松博士研究生为论文共同第一作者。研究获得国家自然科学基金和国家重点基础研究发展计划(973 计划)等资助。