

前庭性偏头痛的研究进展

袁 弘, 李海艳(综述), 梁建平(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(袁 弘, 梁建平); 300350 天津, 天津市环湖医院耳鼻咽喉科(李海艳)

作者简介: 袁 弘(1973 -), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 内耳疾病的诊治。E-mail: yuanhong429@126.com

[摘要] 前庭性偏头痛作为一种常见的独立的复发性眩晕疾病, 近年来逐渐成为临床关注的热点。该疾病的主要表现为反复发作的头痛、多样性的前庭症状, 以及恶心呕吐, 可伴随畏光、畏声。对于其发病机制、电生理检查、影像学检查、诊断及治疗的研究也逐渐增多, 存在相同点, 也有较多争议, 目前尚无统一的意见。该文对近年来前庭性偏头痛的研究进展予以综述。

[关键词] 前庭性偏头痛; 发病机制; 眩晕

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2018)05 - 0518 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.05.34

Progress of vestibular migraine YUAN Hong, LI Hai-yan, LIANG Jian-ping. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] As a common independently recurrent disease of dizziness, vestibular migraine (VM) has been becoming one of the hotspots of clinical research. VM is characterized as repeated episodes of recurrent migraine and dizziness usually companied with photophobia and phonophobia, nausea and vomiting. Researches and theories about its pathogenesis, electrophysiology, radiography, and diagnosis and treatment are gradually increased. Some are similar and some are controversial, and there is no a uniform research conclusion for the disease. We review the research progress of VM in this paper.

[Key words] Vestibular migraine (VM); Pathogenesis; Dizziness

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是导致良性复发性阵发性眩晕的常见原因, 近年来逐渐受到关注。偏头痛与眩晕可伴随出现, 也可先后出现, 在偏头痛患者中伴随眩晕者在人群中的发病率为1%~3.2%^[1], 多数为女性。2012年德国柏林巴拉尼协会前庭病分类委员会Lempert等与国际头痛协会的偏头痛分类小组委员会讨论, 共同制定了VM的诊断标准^[2]。2013国际头痛疾病分类(ICHD)第3版^[2]中发表了VM的诊断标准。近期有报道根据VM症状, 可分为有先兆和无先兆两种亚型, 自发性眩晕更容易出现在伴有先兆的头痛者中, 而诱发性眩晕容易出现在无先兆的偏头痛者中^[3]。为进一步认识VM, 本文对VM的研究进展作一综述。

1 VM的定义

VM症状主要表现为反复发作的多样性的前庭症状和偏头痛, 大多数患者表现为自发性或位置性眼震, 发作间期可有微小的眼震和前庭不适, 伴自主

神经功能失调引起恶心呕吐等。多样性的前庭症状可有自发性眩晕, 位置性眩晕, 视觉诱发眩晕, 头部运动诱发的眩晕、头晕以及平衡障碍, 前庭症状的表现缺乏特异性。有研究^[4]表明, 1/3的患者发作时表现为单一症状, 如眩晕或头晕, 无伴头痛或其他偏头痛的症状, 眩晕可出现在偏头痛发作之前、之后。VM以女性发病居多, 症状可随时出现, 高发于青年和60~70岁年龄段人群, 是最常见的自发性发作性眩晕的原因。

2 VM发病机制的相关学说

一些学者在偏头痛的基础上, 联合临床试验、功能性核磁、动物模型、细胞生物学等研究, 提出以下几种假说:

2.1 皮质的扩散性抑制学说 它是解释偏头痛的一种假说, 是指各种因素刺激大脑皮层后出现的从刺激部位向周围组织波浪式扩展的皮质电活动抑制, 其扩散速度缓慢, 到达区域出现局灶性神经症状

与体征。前庭性偏头痛患者大脑皮质受到刺激后,产生电活动抑制,扩散至前庭皮质(顶叶、岛叶),使前庭神经核产生去抑制作用,出现前庭症状。然而此学说不能解释 VM 急性发作期的半规管轻瘫和复杂的位置性眼震^[5]。

2.2 三叉神经递质学说和前庭中枢通路异常学说 这是在实验模型基础上提出的假说,作用于血管的神经肽的作用位点,在三叉神经分支的迷路处血管周围,三叉神经传入纤维参与三叉神经-血管系统,激活三叉神经前庭蜗神经反射引起神经炎症,随后内耳血浆蛋白溢出,释放炎症介质,持续的激活,致敏三叉神经初级传入神经元,引发前庭症状;脑干前庭神经核和调节传入三叉神经痛觉的结构相互作用(延髓腹内侧、中脑导水管周围灰质腹外侧区、蓝斑核和中缝大核)可解释 VM 病理生理。虽然皮质传播机制涉及前庭信息的皮质区域,但脑干中传导来自三叉神经和颈根分布区域有害刺激的感觉神经通路不能被抑制,功能性核磁技术也表明多模式感觉统合异常调节前庭过程和疼痛信息,由此可见前庭-丘脑-皮质功能异常,与 VM 病理机制密切相关。VM 的广泛性表明多种功能的变异,即大脑感觉信息、前庭传入和疼痛以及相关结构兴奋抑制调节机制异常可能会产生遗传敏感性。以上证据表明 VM 的发病机制可能为多个神经网络工作区的相互作用^[6]。

2.3 迷路动脉血管痉挛学说 VM 患者听觉及前庭功能低下发生率较高,可能是由于小脑前下动脉的分支-内听动脉的血管痉挛导致迷路缺血而造成,患者会出现短暂性或持续性的听觉或前庭功能的缺失。比较偏头痛来说,VM 间歇期前庭功能正常^[7],但也有学者发现椎动脉缺血对前庭中枢性疾病影响超过对前庭周围性或者混合性前庭病变,不影响 VM 的发生^[8]。

2.4 遗传因素学说 有研究^[9]发现 VM 和一些家族性偏头痛综合征的眩晕症状重叠(如家族性偏瘫性偏头痛、发作性共济失调 II 型)。家族性偏头痛是一种常染色体显性遗传性疾病,大约 2/3 患者染色体 19P13 缺陷,造成 CACNA1A 基因 10 余种突变,导致离子通道的基因缺陷,累及前庭中枢和外周,可能与偏头痛的先兆相关。Bahmad 等^[10]报道了一个有 VM 家族病史的 4 代 23 例患者,经过基因图谱分析发现在染色体 5q35 上的 rs244895 和 D5S2073 位点之间包含着致病基因,故认为 VM 是一种常染色体显性遗传疾病。

2.5 离子通道异常学说 最近的研究已经证明,电

压依赖性 P/Q 钙通道亚单位 $\alpha 1$ 可以调节硬脑膜、三叉神经节神经元突起及三叉神经脊束核对降钙素基因相关肽的释放。当该离子通道的基因突变时可导致三叉神经和前庭神经、听神经同时受累^[11]。因此钙通道阻滞剂(如氟桂利嗪)可以有效缓解 VM 的眩晕和其他症状,客观的前庭功能检查如冷热试验和前庭肌源性诱发电位(VEMP)也得到改善。

2.6 免疫学说 运动训练通过抑制 cyclooxygenase (cox-2)介导的炎症反应,可使 VM 患者症状缓解。对接受运动治疗的 VM 患者的细胞因子表达进行分析,评估 VM 患者和对照组血浆中可溶性炎症介质的水平,发现促炎性细胞因子和(或)细胞毒性因子显著减少,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素、一氧化氮(NO)、诱导无合成酶和活性氧。相比之下,运动后的抗炎细胞因子水平有所增加,并显示抑制抗氧化酶活性,并且发现接受运动训练的 VM 患者症状明显改善。运动明显抑制 cox-2 活动,导致抑制促炎细胞因子和改变氧化还原状态,这些结果表明,中枢神经系统与免疫系统之间存在着分子联系。此外,对 VM 的神经生物学机制的理解可能会有助于新型治疗干预的发展^[12]。

3 VM 的电生理检查

在过去的几十年里,一些研究已经试图识别可以鉴别 VM 和其他前庭疾病的电生理标志。例如,一项三维视频眼振研究已经表明 70% 的 VM 患者发作时存在病理性眼震,从而揭示 VM 患者有 50% 存在中枢性功能异常,15% 存在外周性功能异常^[5]。近年来随着前庭功能检查技术的发展,能更为精确地显示耳石器和半规管的情况,对 VM 的诊断也提供了较大的帮助,一项耳蜗电图检查表明 VM 患者耳蜗电图异常发生率明显较高^[13],VM 患者对冷热实验更为敏感,尤其是垂直最大慢相速度明显增高^[14]。在固定半径的旋转运动中,类似离心运动,半规管和耳石器对传入信号反应表现为倾斜感觉和眼球运动,检测发现 VM 患者前庭倾斜感觉改变明显减慢,而眼球运动正常,表明 VM 患者的前庭中枢对半规管和耳石器信号的整合发生异常,或者可以理解为耳石动力学反应异常^[15]。主要反应球囊和椭圆囊功能的 VEMP 检查发现约 46.97% 的 VM 患者颈性前庭肌源性诱发电位(cVEMP)(500 Hz 短纯音刺激)的振幅耳间差异异常(超过 35%),但无明显的临床意义,而眼性前庭肌源性诱发电位(oVEMP)无法引出的比率较高,振幅不对称性较高,说明 VM 患者的椭圆囊-眼反射通路存在异常。虽然 VEMP 不能作

为确诊 VM 的依据,但是填补了 VM 检查的空白^[16]。

4 VM 的影像学检查

早在约 20 年前就有 2 项独立的研究已证实前庭受电流刺激时,中央或靠近中央的丘脑核也有反应^[17,18]。而一直无明确的影像学检查证实。近期 2 例 VM 患者氟脱氧葡萄糖-PET 报告,在 VM 发作期间,颞叶-叶脑区和双侧丘脑区的代谢增加,表明前庭-丘脑皮质通路间有联系激活,枕叶皮层的代谢减少则可能表明视觉和前庭系统之间的相互抑制^[19]。随着功能成像技术的发展,其在前庭中枢系统(包括颞岛、顶叶皮质、脑干、小脑和基底神经节)阐明大脑功能网有开创性的作用,Russo 等^[20]设计前庭冷水刺激器,刺激发作间歇期 VM 患者,进行 fMRI 检查,发现 VM 患者的丘脑背内侧区活动明显增强而且这种丘脑活动增强的强度与 VM 患者的发作频率呈正相关性。Teggi 等^[21]通过视觉刺激,发现 VM 患者视觉和前庭的相关合成脑功能区激活(旁中央小叶和双侧顶下小叶的激活增多,左侧颞上回、尾状核头、左侧颞下回、左侧海马和右侧舌回的激活减少)。部分一致性发现多处脑功能区联合激活(BA40, BA31/5),枕叶区激活减少,额颞区激活减少,如支配空间记忆和导航功能的海马旁区。而应用磁共振成像进行基于体素的形态学测量,发现 VM 的上下中部(MT/V5)颞回灰质体积减少,扣带回、背外侧前额、岛叶、顶枕叶皮质减少。经过组间比较发现病程与疼痛和前庭症状相关的灰质体积无关,头痛程度和前额皮质体积无关,从而得出多种感觉前庭调控和中枢神经系统补偿可能表示 VM 前庭和偏头痛系统病理解剖有联系的结论^[22]。

5 VM 的诊断

2013 ICHD 第 3 版^[2]中发表了 VM 的诊断标准为:A 至少 5 次符合标准 C 和 D 的发作。B 现有或既往有无先兆偏头痛或先兆偏头痛病史。C 中重度的前庭症状,持续 5 min ~ 72 h。D 至少 50% 的发作伴随有下列 3 项偏头痛特征中的 1 项:①头痛伴有下列 4 项特征中至少 2 项:偏侧,搏动性,中重度,常规身体活动加重头痛;②畏光和畏声;③视觉先兆。E 没有另一个 ICHD-3 的头痛疾病诊断能更好地解释。前庭症状按照 Barany 协会前庭症状分类所定义,符合 VM 诊断的症状包括:①自发性眩晕,含内在性眩晕(自身运动的错误感觉)和外在性眩晕(视觉旋转或流动的错觉感觉);②位置性眩晕,头位改变后发生;③视觉诱发眩晕,由复杂的或大型的移动视觉刺激所诱发;④头部运动诱发的眩晕,出现在头

部运动时;⑤头部运动诱发的头晕伴恶心(头晕是指以空间定向混乱的感觉,其他形式的头晕不包括在 VM 中)。

6 VM 的治疗

目前对 VM 患者治疗分为避免诱因(压力、饮食、睡眠、激素紊乱等),预防用药以及急性发作期用药。VM 重在预防用药。预防药物主要为治疗偏头痛的药物,如 B 受体阻滞剂(如普萘洛尔、美托洛尔)、抗癫痫药物(如托吡酯用于肥胖,丙戊酸钠和拉莫三嗪)、钙离子通道阻滞剂(如维拉帕米和氟桂利嗪)、抗焦虑药物(如三环类抗焦虑药物阿米替林或文拉法辛和苯二氮卓如氯硝西洋)。乙酰唑胺对少数家族遗传性相关的偏头痛如发作性共济失调有效^[23]。小样本随机对照研究左米曲坦对治疗失败的 VM 患者有效^[24]。有研究发现 VM 患者药物预防后,发作持续时间减少,强度和频率减少,而无预防组仅发作强度减少,药物预防能有效治疗 VM 及其相关症状,患者对治疗有效的反应也能有助于诊断^[25]。但预防性用药缺乏前瞻性的大样本研究。VM 的急性期治疗可以尝试应用曲坦类和前庭抑制剂对症治疗。

7 结语

VM 临床表现多种多样,以往对其认识不够,但近年来随着前庭电生理的发展,表明 VM 存在前庭周围和中枢的异常,也伴随着一些电生理无法解释的疑点,分子水平的研究为临床治疗提供了有力的证据。而特殊的影像学检查、特殊的模块参数研究,证明了 VM 患者电生理检查的结果的同时,也逐渐发现一些新的机制,以及新的疑惑,这需要更大量及更深入的研究来解释,多方向的研究来探索。

参考文献

- 1 Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular vestibular migraine[J]. J Neurol, 2009, 256(3): 333 - 338.
- 2 J Olesen. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition(beta version)[J]. Cephalalgia, 2013, 33: 629 - 808.
- 3 Pereira C, Nader S, Kanashiro A, et al. Vestibular Migraine: Vestibular Symptom May Identify Different Subgroup[J]. Otol Neurotol, 2016, 37(3): 281 - 283.
- 4 Strupp M, Versino M, Brandt T. Vestibular migraine[J]. Handb Clin Neurol, 2010, 97: 755 - 771.
- 5 Von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings[J]. Brain, 2005, 128 (Pt 2): 365 - 374.
- 6 Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. Front Neurol, 2015, 6: 6 - 12.

7

Boldingh MI, Ljostad U, Mygland A. Comparison of interictal vestibular function in vestibular migraine vs migraine without vertigo [J]. Headache, 2013, 53 (7) : 1123 – 1133.

8

Chen JJ, Chang HF, Chen DL. Which Vestibulopathy is Vertebral Artery Hypoplasia Related with in Vestibular Migraine? [J]. Acta Neurol Taiwan, 2015, 24 (1) : 1 – 10.

9

Brevern M, Ta N, Shankar A, et al. Migrainous vertigo: mutation Analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4 [J]. Headache, 2006, 46 (7) : 1136 – 1141.

10

Bahmad F Jr, DePalma SR, Merchant SN, et al. Locus for familial migrainous vertigo disease mapsto chromosome 5q35 [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2009, 118 (9) : 670 – 676.

11

Bonsacquet J, Brugeaud A, Compan V, et al. AMPA type glutamate receptor mediates neurotransmission at turtle vestibular calyx synapse [J]. J Physiol. 2006, 576 (Pt 1) : 63 – 71.

12

Lee YY, Yang YP, Huang PI. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine [J]. Brain Res Bull, 2015, 116 : 98 – 105.

13

Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M. Vestibular Migraine Screening in a Migraine-Diagnosed Patient Population, and Assessment of Vestibulo-cochlear Function [J]. Clin Otolaryngol, 2017, 42 (2) : 225 – 233.

14

杨月嫦, 庄建华, 周丽丽. 前庭性偏头痛和梅尼埃病患者变温试验结果的比较 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30 (1) : 15 – 18.

15

Wang J, Lewis RF. Abnormal Tilt Perception During Centrifugation in Patients with Vestibular Migraine [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2016, 17 (3) : 253 – 258.

16

Zaleski A, Bogle J, Starling A. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with vestibular migraine [J]. Otol Neurotol, 2015, 36 (2) : 295 – 302.

17

Bense S, Stephan T, Yousry TA, et al. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI) [J]. J Neurophysiol, 2001, 85 (2) : 886 – 899.

18

Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, et al. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation [J]. Ann Neurol, 1998, 44 (1) : 120 – 125.

19

Shin JH, Kim YK, Kim HJ. Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings [J]. Cephalalgia, 2014, 34 (1) : 58 – 67.

20

Russo A, Marcelli V, Esposito F. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine [J]. Neurology, 2014, 82 (23) : 2120 – 2126.

21

Teggi R, Colombo B, Rocca MA. A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine [J]. Neurol Sci, 2016, 37 (9) : 1399 – 1402.

22

Obermann M, Wurthmann S, Steinberg BS. Central vestibular system modulation in vestibular migraine [J]. Cephalalgia, 2014, 34 (13) : 1053 – 1061.

23

Bisdorff AR. Management of vestibular migraine [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2011, 4 (3) : 183 – 191.

24

Fotuhi M, Glaun B, Quan SY, et al. Vestibular migraine: a critical review of treatment trials [J]. J Neurol, 2009, 256 (5) : 711 – 716.

25

Baier B, Winkenwerder E, Dieterich M. “ Vestibular migraine ” : effects of prophylactic therapy with various drugs. A retrospective study [J]. J Neurol, 2009, 256 (3) : 436 – 442.

[收稿日期 2018 - 02 - 11] [本文编辑 谭 毅 韦所苏]

关于本刊应用“科技期刊学术不端文献检测系统”的启事

本刊对所有来稿一律采用知网的“科技期刊学术不端文献检测系统”(AMLC)进行自动检测,凡存在有抄袭、复制(>30%)、一稿多投等学术不端论文不予采用。

• 本刊编辑部 •