

## 前庭性偏头痛的研究现状

周丽丽<sup>1</sup> 王文昭<sup>1</sup> 杨月嫦<sup>1</sup> 庄建华<sup>1</sup>

[关键词] 偏头痛;眩晕;药物治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.24.024

[中图分类号] R747.2 [文献标志码] A

### Research status of vestibular migraine

**Summary** Pathogenesis, clinical characteristics and treatments of vestibular migraine (VM) in recent years were retrospectively analyzed. The results showed that VM had diversified vestibular symptoms. VM may show a mild central and peripheral vestibular dysfunction during ictal and interictal period. Although no specificity, it could provide important references to identify VM. The pathogenesis of VM, which depended upon the clues of migraine, had been supposed to be probably related to genetic susceptibility, neurotransmitter changes induced by trigeminal nerve, and abnormal integration of central signal, and further exploration of functional abnormalities in brain-related areas showed by functional imaging technology may shed light on the pathogenesis of VM. Until now, the pharmacotherapies of VM have been still based on the treatment of migraine and the efficacy remains to be clarified.

**Key words** migraine disorders; vertigo; drug therapy

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)为眩晕和偏头痛共存的良性复发性眩晕,其反复发作严重影响患者的生活质量,近年来受到学者们的极大关注。眩晕和偏头痛均是神经内科的常见症状,在排除了年龄和性别混杂因素后,偏头痛患者容易出现眩晕发作,眩晕患者也容易并发偏头痛。有研究报告51.7%的偏头痛患者有眩晕发作史,且发作时多数伴有畏光、畏声、视觉先兆<sup>[1]</sup>。2013年国际头痛疾病分类第3版的附录中刊出的VM的诊断标准<sup>[2]</sup>,无疑为临床诊断VM提供了重要依据。但是,由于VM患者前庭症状的多样性,易与偏头痛发作并发其他前庭疾病相混淆;且偏头痛和眩晕不同时程孤立性出现,缺乏辅助检查的有力支持,给VM的临床确诊带来了困惑。为进一步较为全面地认识VM,现将其临床研究现状综述如下。

#### 1 流行病学

VM是复发性眩晕中最常见的类型,由于认知不足,其患病率往往被低估,实际上其患病率远高于较为熟知的梅尼埃病。调查研究发现<sup>[3]</sup>偏头痛的终生患病率为16%,眩晕的终生患病率为7.8%,两者的共病率为3.2%,远高于预估的1%的偶然共病率。VM可发生于任何年龄,中年为发病高峰,60岁以上发病者较少见,女性患病率为男性的1.5~4.5倍<sup>[3]</sup>。Hsu等<sup>[4]</sup>调查发现台湾某社区1436例中年妇女中偏头痛患者占30%,其中约1/6为VM。瑞士眩晕研究中心研究发现年轻患者中约20.2%为VM,而其初诊出率只有

1.8%<sup>[5]</sup>。研究认为以头晕或眩晕为主诉就诊的约30%的VM患者中,其相关偏头痛或先兆症状间隔长时程发作,常常被就诊时更为关注的孤立性头晕或眩晕所掩盖,尤其是绝经期的患者<sup>[6]</sup>。

#### 2 发病机制

目前VM的发病机制尚不清楚,多数学者认为VM以中枢性前庭病变为主,偏头痛可能为其始动因素。以偏头痛为线索,VM的发病机制可能涉及以下几个方面。

##### 2.1 遗传因素

目前VM的相关致病基因不明,研究报道不尽一致。Bahmad等<sup>[7]</sup>观察了有VM家族病史的4代23例患者,发现染色体5q35包含着致病基因,认为VM是一种常染色体显性遗传性疾病。此外,研究报告与良性复发性眩晕有关的22q12可能与VM存在一定相关性。鉴于电压门控型钙离子通道基因存在着遗传缺陷的家族性偏瘫性偏头痛(FHM)和发作性共济失调2型(EA-2)的患者均出现典型的眩晕和偏头痛症状,有学者推测VM可能涉及钙离子通道基因的缺陷。但是,von Brevern等<sup>[8]</sup>发现FHM和EA-2的相关离子通道基因与VM的遗传易感性并无明显相关。近年来又有研究报告KCNB2、CACNB2、ATP1A2可能与偏头痛患者的前庭耳蜗症状相关。推测VM更可能是涉及多种离子通道基因缺陷的多基因异质性疾病。

##### 2.2 皮层扩散性抑制学说

皮层扩散性抑制(CSD)学说被认为是偏头痛发病的始动机制。CSD能够到达前庭相关皮层区域,甚至脑干前庭神经核引起前庭症状。CSD能

<sup>1</sup>第二军医大学附属长征医院神经内科(上海,200003)  
通信作者:庄建华,E-mail:jianhuazh11@126.com

够通过一定机制激活三叉神经血管反射,导致头痛发作,偏头痛先兆和头痛之间的潜伏期可能反映了CSD枕叶皮层扩散到疼痛触发脑区的时间;Ferrari等<sup>[9]</sup>研究提出偏头痛发作时某皮层区短时程的去极化扩散到相邻脑区的同时能够继发性地引起其他区域神经活动较长时程的降低,然而由于CSD总的持续时间较短,其更多的是与偏头痛先兆的发生相关,并不能用来解释VM发作的长时程性及可能出现的半规管轻瘫和复杂的位置性眼震。

### 2.3 三叉神经血管学说

三叉神经血管学说将神经、血管、神经递质相结合被认为能够解释VM的发生和发展。研究发现三叉神经受到物理或化学刺激时,激活肥大细胞导致释放血管活性、促炎症反应、神经致敏化递质,进而硬膜血管扩张、血浆蛋白渗出,出现偏头痛发作,硬膜血管周围的三叉神经轴索同时受到刺激,其传出神经末梢会释放大量的血管活性肽,如CGRP和P物质等神经肽,致使内耳血流量增加,血管通透性改变,引起内耳功能障碍,诱发VM的发生与发展<sup>[10]</sup>。另外,头痛单侧发作时可能引起这些递质的单侧释放,导致单侧的前庭功能失衡,出现旋转性头晕;双侧递质释放引起两侧前庭交替性的兴奋而导致位置性眩晕和步态失调<sup>[6]</sup>。然而,由于多种神经递质间的相互作用,三叉神经受刺激后相关递质改变是否引起VM的发生尚待进一步的实验论证。

### 2.4 中枢信号整合异常

前庭信号通路和疼痛信号、视觉、本体觉等信号通路整合时出现异常可能促发VM的形成。大脑皮层区能够对多种感觉信号分别进行整合调制,其中先兆性或无先兆性偏头痛的信号在到达皮层时能够被皮层感觉区整合而产生前庭症状。Russo等<sup>[11]</sup>对VM患者进行血氧水平依赖性功能MRI(BOLD-fMRI)检查发现,冷热灌注时VM患者的丘脑活性较对照组明显升高,而丘脑是最为重要的感觉整合中枢,提示多种模式参与整合及处理前庭和疼痛反射的信号异常,推测可能存在前庭-丘脑-皮层通路功能的异常。Shin等<sup>[12]</sup>利用18-氟脱氧葡萄糖-PET检查发现VM患者在发作时颞叶-顶叶-岛叶区域和双侧丘脑的代谢活性增加,而枕叶皮质的代谢活性降低,推测VM在发作时前庭-丘脑-皮层通路激活,视觉和前庭系统之间可能相互抑制。King等<sup>[13]</sup>对VM患者进行滚转倾斜试验发现,VM患者的运动感知阈值较低,眼动反应明显不同于对照组,推测VM患者多伴有半规管和耳石信号的异常整合。

综上,由于偏头痛的发病机制目前尚未明确,而前者如何促发或影响VM,是否还有其他机制参

与,这些问题亟需更深入的探索。

## 3 临床特征

### 3.1 症状

VM患者的临床症状主要表现为偏头痛和多样性的前庭症状,其中偏头痛可表现为单侧搏动性的头痛,伴畏光、畏声、视觉先兆等;研究认为有先兆性偏头痛患者比无先兆性者更易并发前庭症状<sup>[1]</sup>。VM的前庭症状可表现为自发性眩晕、位置性眩晕、头部运动相关性眩晕、视觉引发的眩晕以及平衡障碍。多数伴有自主神经功能失调的表现如恶心、呕吐等,部分患者可伴随耳蜗症状如耳聋、耳鸣、耳部胀满感,且VM多为低频轻度听力损害,一般不会进行性加重。除此之外,VM的临床症状具有较多不确定性<sup>[6]</sup>:①眩晕和偏头痛的关系不固定:眩晕可发生在偏头痛之前,类似于先兆,或者发生在头痛发作时或发作后,约30%的患者眩晕发作与头痛或先兆表现不同时出现。通常情况下,典型偏头痛出现数年后VM开始出现,部分患者在头痛停止发作几年后可首发VM。②发作持续时间不定:多集中在5 min~72 h,其中30%持续几分钟,30%发作几小时,30%则可持续性发作数天,10%仅持续几秒。③发作频率不定:可几天、几个月或几年发作1次,发作多大于5次。④诱发因素不定:某些诱发偏头痛发作的因素可能诱发VM发作,如月经、睡眠不规律、季节变换、压力改变、特殊的食物(如红酒或谷氨酸盐、奶酪等),以及感觉的刺激,如强光、难闻的气味或噪声等。另外,VM反复发作还可能使患者出现睡眠障碍及焦虑、抑郁等精神障碍。

### 3.2 体征或检查结果

**3.2.1 急性发作期** VM患者在急性发作时多伴有病理性眼震,且多数为中枢性。研究发现65.6%的VM患者可出现眼动体征<sup>[14]</sup>。部分VM患者可出现自发性眼震,摇头试验、凝视试验、位置试验等亦可诱发出多种形式的眼震,其中以下跳性眼震较常见。研究报道VM患者急性发作期均可出现位置性眼震,若出现向地性或离地性水平眼震,其眼震强度较小,变化幅度小,一般不像耳石那样出现渐强渐弱型改变,眼震持续时间较长,多数超过40 s<sup>[15-16]</sup>。急性发作时VM患者可伴有姿势平衡障碍,表现为步态不稳,易倾倒。姿势描记图可能对检测VM患者有帮助,但由于视觉信息的干扰及老年患者本身可能存在的本体感觉功能低下,其结果尚待商榷。目前冷热试验在临床最常用,研究报道VM患者急性期的冷热试验基本正常。

**3.2.2 间歇期** VM的扫视追踪结果报道差异性较大,多数研究显示10%~20%的VM患者于发作间歇期可出现扫视追踪异常。自发性眼震较少见,多数低于10%。小于5%的VM患者检查时可

见凝视眼震。15%~50%的 VM 患者摇头后可诱发出水平性或下跳性眼震<sup>[17]</sup>。Shin 等<sup>[18]</sup> 观察研究发现 32%的 VM 患者振动诱发出眼震,提示间歇期不少 VM 患者可表现周围性前庭功能低下。VM 患者的冷热试验报道不尽一致,大部分 VM 患者的冷热试验正常,10%~20%的 VM 患者可有半规管轻瘫,冷热试验诱发的眼震具有不对称性,10%的 VM 患者出现孤立性的优势偏向,且研究认为 VM 患者较偏头痛患者更易诱发出呕吐反应<sup>[17,19]</sup>。有研究报道冷热试验时 VM 患者的前庭反应更敏感,易诱发出垂直眼震成分<sup>[20]</sup>。个别研究报道 VM 患者的双侧冷热反应低下。另外,VM 患者的甩头试验敏感性较冷热试验低,其检查结果多正常。除少数具有位置性眼震的 VM 患者外,旋转椅试验较少用于检测 VM 患者,主要用于排除性诊断。大量研究探索 VM 患者的前庭诱发肌源性电位(VEMP)表现,实际上 VEMP 对鉴别 VM 的特异性较小,VM 患者的 VEMP 潜伏期很少延长,振幅单侧或双侧降低或正常,其波形缺失率较高。Bremova 等<sup>[21]</sup> 研究发现 VM 患者的线性运动感知阈值较梅尼埃病患者及健康对照者明显降低,提示 VM 患者的前庭敏感性较高。研究发现 VM 患者的上述临床检查结果并非固定存在,随访发现 VM 患者的眼动异常多变,有些再次检查时可完全恢复到正常<sup>[22]</sup>。综上,VM 发作期及间歇期均可表现出轻微的中枢性和周围性前庭功能异常,缺乏特异性。

#### 4 治疗

由于 VM 诊断的难以明确性,目前的治疗多数为病例报道及观察性研究,尚缺乏多中心的大规模随机、双盲及安慰剂对照研究。VM 的治疗可以分为急性发作期治疗,预防性药物治疗和非药物治疗。

急性发作期治疗:①可选用治疗急性偏头痛发作的药物如 5-HT 受体激动剂曲坦类,Furman 等<sup>[23]</sup> 研究认为曲坦类可能通过影响前庭投射系统的 5-HT 而改善偏头痛患者的晕动病;然而曲坦类是否确实能够缓解 VM 发作,尚未得到一致性认可。②前庭抑制剂如异丙嗪、茶苯海明、地西泮等能一定程度上改善急性期患者的眩晕、呕吐症状。③有病例报道静脉应用甲泼尼龙可能通过提高中枢性前庭代偿,而有效地控制急性期重度的持续性眩晕发作<sup>[24]</sup>。

预防性药物治疗:目前临床上应用的多数是预防偏头痛发作的药物。开始时给予小剂量,逐渐缓慢加量,每隔 3 个月评估治疗效果,症状发生率降到 50%以下视为有效,治疗过程中需注意防治不良反应。主要包括以下几种:①钙离子通道阻滞剂,如氟桂利嗪是临床治疗偏头痛的常用药物,可

抑制钙离子进入血管平滑肌,有效缓解血管痉挛,通过调节耳蜗内血流量,改善前庭器官微循环,减少眩晕发作<sup>[25]</sup>,长期服用需注意防治锥体外系综合征;②碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺,一项回顾性队列研究发现乙酰唑胺能够显著降低眩晕和偏头痛发作,且对预防眩晕发作更有效,其作用机制可能与神经细胞的离子通道相关<sup>[26]</sup>;③抗癫痫药如托吡酯、拉莫三嗪可能通过稳定过度兴奋的皮层及神经元而发挥改善眩晕和偏头痛的作用;④三环类抗抑郁药如阿米替林可用于伴发抑郁症和焦虑症的 VM 患者。

非药物治疗:改善生活方式,适当锻炼,放松心情,良好的睡眠习惯,避免劳累及接触红酒、谷氨酸钠、巧克力、奶酪等食物可有效预防 VM 的复发;研究发现系统的前庭康复训练可能有助于改善合并焦虑、抑郁的 VM 患者的自我感知能力和客观平衡功能<sup>[27]</sup>。

#### 5 总结与展望

VM 的实际患病率较高,好发于中年女性,其反复发作严重影响患者的生活质量。VM 患者的前庭症状呈现多样性,此外,眩晕与偏头痛的关系具有诸多不确定性。VM 发作期及间歇期均可表现出轻微的中枢性和周围性前庭功能异常,虽无明显特异性,但却为确诊 VM 提供了重要参考依据。目前,VM 的发病机制尚不明确,偏头痛可能为其始动因素,其发病可能具有基因易感性,三叉神经受刺激后相关递质改变及中枢信号的异常整合可能参与了 VM 的形成,以功能影像学显示脑相关区域的异常改变为线索进一步探究有望揭示 VM 的病理机制。非药物治疗如改善生活方式及前庭康复训练可能对预防 VM 发作有效。VM 的药物治疗目前多基于偏头痛治疗的基础上,其疗效尚待进一步明确,尚需多中心的大规模研究以制定最佳治疗方案。

#### 参考文献

- [1] VUKOVIC V, PLAVEC D, GALINOVIC I, et al. Prevalence of vertigo, dizziness and migrainous vertigo in patients with migraine[J]. Headache, 2007, 47:1427-1435.
- [2] HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. Cephalalgia, 2013, 33:629-808.
- [3] LEMPET T, NEUHAUSER H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine[J]. Neurology, 2009, 256:333-338.
- [4] HSU L C, WANG S J, FUH J L. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study[J]. Cephalalgia, 2011, 31:

- 77—83.
- [5] GESER R, STRAUMANN D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center[J]. *Front Neurol*, 2012, 3:169—169.
- [6] STOLTE B, HOLLE D, NAEGEL S, et al. Vestibular migraine[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35:262—270.
- [7] BAHMAD F Jr, DEPALMA S R, MERCHANT S N, et al. Locus for familial migrainous vertigo disease maps to chromosome 5q35[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118:670—676.
- [8] VON BREVERN M, TA N, SHANKAR A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4[J]. *Headache*, 2006, 46:1136—1141.
- [9] FERRARI M D, KLEVER R R, TERWINDT G M, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:65—80.
- [10] VASS Z, STEYGER P S, HORDICHOK A J, et al. Capsaicin stimulation of the cochlea and electric stimulation of the trigeminal ganglion mediate vascular permeability in cochlear and vertebro-basilar arteries: a potential cause of inner ear dysfunction in headache [J]. *Neuroscience*, 2001, 103:189—201.
- [11] RUSSO A, MARCELLI V, ESPOSITO F, et al. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. *Neurology*, 2014, 82:2120—2126.
- [12] SHIN J H, KIM Y K, KIM H J, et al. Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 58—67.
- [13] KING S, WANG J, PRIESOL A J, et al. Central integration of canal and otolith signals is abnormal in vestibular migraine [J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 233—237.
- [14] DIETERICH M, BRANDT T. Episodic vertigo related to migraine(90cases): vestibular migraine[J]? *Neurology*, 1999, 246:883—892.
- [15] POLENSEK S H, TUSA R J. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis[J]. *Audiol Neurotol*, 2010, 15:241—246.
- [16] LECHNER C, TAYLOR R L, TODD C. Causes and characteristics of horizontal positional nystagmus[J]. *J Neurol*, 2014, 261:1009—1017.
- [17] VON BREVERN M, LEMPERT T. Vestibular Migraine[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 137: 301—316.
- [18] SHIN J E, KIM C H, PARK H J. Vestibular abnormality in patients with Meniere's disease and migrainous vertigo[J]. *Acta Otolaryngol*, 2013, 133:154—158.
- [19] VITKOVIC J, PAINE M, RANCE G. Neuro-otological findings in patients with migraine-and nonmigraine-related dizziness[J]. *Audiol Neurotol*, 2008, 13:113—122.
- [20] 杨月嫦, 庄建华, 周丽丽, 等. 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.
- [21] BREMOVA T, CAUSHAJ A, ERTL M, et al. Comparison of linear motion perception thresholds in vestibular migraine and Menière's disease[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273:2931—2939.
- [22] RADTKE A, VON BREVERN M, NEUHAUSER H, et al. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings[J]. *Neurology*, 2012, 79:1607—1614.
- [23] FURMAN J M, MARCUS D A, BALABAN C D. Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs[J]. *J Headache Pain*, 2011, 12: 81—88.
- [24] PRAKASH S, SHAH N D. Migrainous vertigo responsive to intravenous methylprednisolone: case reports[J]. *Headache*, 2009, 49:1235—1239.
- [25] LEPCHA A, AMALANATHAN S, AUGUSTINE A M, et al. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271:2931—2936.
- [26] ÇELEBISOY N, GÖKÇAY F, KARAHAN C, et al. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273:2947—2951.
- [27] WHITNEY S L, ALGHWIRI A, ALGHADIR A. Physical therapy for persons with vestibular disorders [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28:61—68.

(收稿日期:2016-10-03)