

家族聚集性良性阵发性位置性眩晕特征分析*

王倩¹ 袁宝明² 金鹏¹ 毛婷婷¹ 庞月¹ 于红¹

[摘要] 目的:探讨 BPPV 疾病的家族遗传性,以期未来能够指导临床,起到及早预防以及缩短病程的目的。**方法:**对家族性 BPPV 详细询问并登记病史特征,包括每个家族中发病患者的性别、初次发病年龄、职业、有无诱发因素、症状、诊断、睡眠状况、临床表现等。对临床相关资料进行分析。**结果:**9 例来源于 4 个家系的原发性 BPPV 患者,全部无明确致病因素;其中男 3 例,女 6 例;初次发病年龄 31~66 岁;病程 2 d~8 年。眼震持续时间为数秒至 1 min;临床症状主要表现为与体位变换有关的头晕、视物旋转。家系 1、3、4 中发病患者多有发病前疲劳史,家系 2 中 2 例患者有因为腰部不适强迫侧卧位的前驱因素。所有患者的眼震持续时间均小于 1 min,均为单管受累,管石型耳石症。同一个家族中的不同患者发病位置可不一致。**结论:**家族性 BPPV 患者迫切需要引起临床医生以及公众的重视。对可疑家族性 BPPV 患者提前进行临床筛查可以起到及早预防以及缩短病程的目的,进而提高患者的生活质量。

[关键词] 良性阵发性位置性眩晕;家系;临床特点

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.022

[中图分类号] R764.3 **[文献标志码]** A

Analysis the features of familial benign paroxysmal positional vertigo

WANG Qian¹ YUAN Baoming² JIN Peng¹ MAO Tingting¹ PANG Yue¹ YU Hong¹

(¹Department of Otolaryngology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, 130000, China; ²Department of Otolaryngology, the Second Hospital of Jilin University)

Corresponding author: YU Hong, E-mail: wangqian2011@126.com

Abstract Objective: The family heredity of BPPV disease was preliminarily discussed in order to guide the clinical practice, prevent early and shorten the course of BPPV disease in the future. **Method:** Familial BPPV patients were enquired and registered in detail, including gender, age at first onset, occupation, inducing factors, symptoms, diagnosis, sleep status and clinical manifestations. Analysis of the clinical data. **Result:** Nine patients with idiopathic BPPV from four families had no definite pathogenic factors, accounting for 0.4% of the patients with idiopathic BPPV, including 3 males and 6 females; the age of first onset ranged from 31 to 66 years old, the course of disease ranged from 2 days to 8 years; the duration of nystagmus ranged from seconds to 1 minute. The main clinical symptoms were dizziness and visual rotation related to position transformation. Family 1, 3 and 4 patients had a history of fatigue. Family 2 patients had a predisposing factor of forced lateral decubitus due to lumbar discomfort. All patients had nystagmus lasting less than 1 minute and were single-tube involvement, all patients were canalithiasis. Different patients in the same family have different pathogenic locations. **Conclusion:** Familial BPPV is urgent to attract the attention of clinicians and the public. Early clinical test for suspected familial BPPV can play a role in early prevention and shorten the process of disease, so as to improve the life quality of patients.

Key words benign paroxysmal positional vertigo; family; clinical features

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)是由头位变动所诱发的反复发作性的且伴有特征性眼震的短暂性眩晕,是最常见的外周前庭终末器官疾病^[1], 占有眩晕疾病的 20%~30%, 1 年患病率约为 1.6%, 终生患病率约为 2.4%^[2-3], 使 BPPV 成为眩晕最多发的病因之一。根据发病机制的不同分为嵴顶结石症和管石症。根据其发病部位不同分为前半规管 BPPV(AC-BPPV)、水平半规管 BPPV(HC-BPPV)和后半规管 BPPV(PC-BPPV)。根据病因将 BPPV

分为特发性和继发性。特发性 BPPV 的病因不明确, 其是否具有家族遗传性、发病诱因以及基因易感性等笔者见国内较少报道。本研究通过收集 4 个家族性特发性 BPPV 患者, 分析其发病特点及临床特性, 对 BPPV 疾病的家族遗传性进行初步探讨, 以期未来能够指导临床, 起到及早预防以及缩短病程的目的。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集吉林大学第一医院自 2012-04—2019-03 经门诊检查确诊为 BPPV 的患者共计 2 321 例, 统计其临床资料。总结其中的家族性 BPPV, 确诊 BPPV 患者共计 9 例, 来源于 4 个家系。所有确诊患者及疾病分类均符合 BPPV 诊断和治疗指南(2017)^[2]。

*基金项目:吉林省科技发展计划项目(No:20190304123YY)

¹吉林大学第一医院耳鼻咽喉科(长春, 130000)

²吉林大学第二医院

通信作者:于红, E-mail: wangqian2011@126.com

1.2 研究方法

详细询问并登记病史特征,包括每个家族中发病患者的性别、初次发病年龄、职业、有无诱发因素、症状、诊断、睡眠状况、临床表现等资料;耳科常规检查;耳石检查;行 Dix-Hallpike 检查和 Roll-test 试验。所有患者在确诊后根据诊断的管型进行相应的复位治疗,前半规管 BPPV 及后半规管 BPPV 采用 Epley 手法复位,水平半规管 BPPV 采用 Barbecue 手法复位。当天手法复位后嘱患者避免头部过度运动 48 h,1 周内若再次出现变动头位眩晕发作可复诊再次进行手法复位治疗。3 个月内密切随访。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件包分析处理数据。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

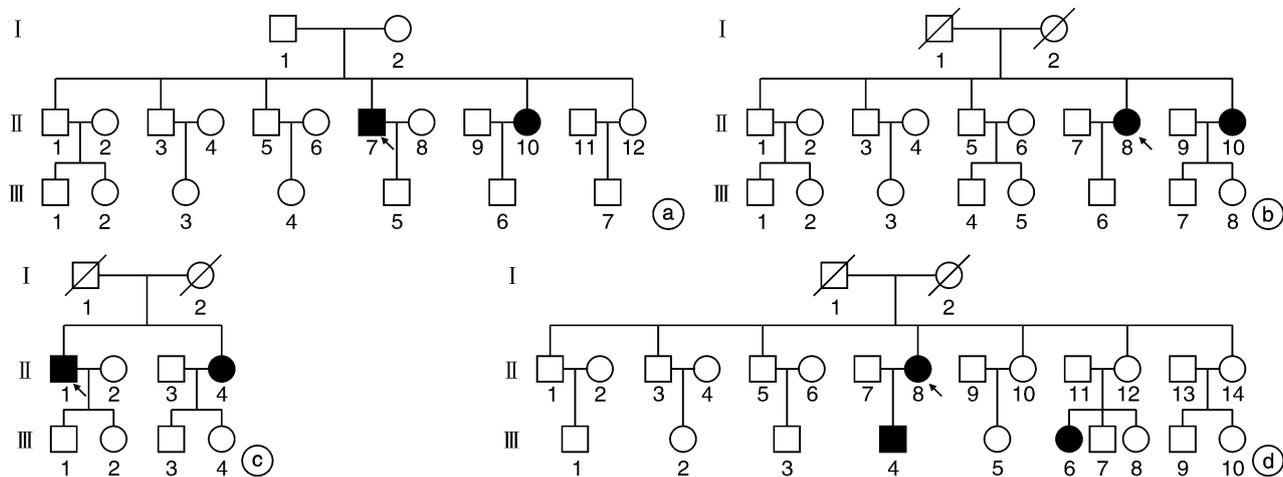
2 结果

2.1 一般情况

2 321 例确诊 BPPV 患者中,男 708 例,女 1 613 例,男:女=1:2.28,年龄 9~79 岁。其中特发性 BPPV 2 240 例,占全部患者的 97%。继发于外伤、手术等明确致病因素的 BPPV 共 81 例,占全部患者的 3%。

2.2 家族性 BPPV 患者资料及特点

9 例来源于 4 个家系的特发性 BPPV 患者(图 1),其中男 3 例,女 6 例,男:女=1:2;初次发病年龄 31~66 岁;病程 2 d~8 年。上述患者均无明确致病因素,占本研究中所有特发性 BPPV 患者的 0.4%;眼震持续时间为数秒至 1 min;临床症状主要表现为与体位变换有关的头晕、视物旋转,见表 1。



a: 家系 1 先证者家系图; b: 家系 2 先证者家系图; c: 家系 3 先证者家系图; d: 家系 4 先证者家系图。

图 1 家系图

家系 1、3、4 中发病患者多有发病前疲劳史,家系 2 中 2 例患者有因为腰部不适强迫侧卧位的前驱因素。所有患者的眼震持续时间均 < 1 min,诊断为管石型 BPPV。所有患者都有视物旋转及头晕的临床症状,伴或不伴恶心呕吐。所有患者均为单管受累,管石型耳石症。同一个家族中的不同患者发病位置可不一致。

3 讨论

BPPV 的发病特点是突发的,短暂的旋转性的感觉,并伴有特征性的眼震。头位的快速变换可以诱发出眩晕症状^[4],患者可出现恶心或呕吐,并且严重地影响了日常生活。患者通常会会出现自发性的缓解以及复发。

BPPV 根据病因可分为 2 类:特发性和继发性,大多数 BPPV 都是特发性,没有明确的诱发因素。而继发性 BPPV 可继发于头外伤、突发性聋、梅尼埃病、偏头痛、内耳手术、口腔颌面手术、病毒

性迷路炎等病因^[5]。而本研究中的家族性 BPPV 各个成员由于没有明确的致病因素,均属特发性 BPPV,因此不会受梅尼埃病、偏头痛的家族聚集性的干扰。

流行病学调查显示,特发性 BPPV 多发于妇女和老年人,高发年龄段为 50~60 岁,并且女:男在 2:1~3:1^[6-7]。

目前一些学者研究认为耳石脱落可能与骨质疏松有关,或与糖尿病、高血压病、高脂血症、脑血管病、维生素 D 缺乏症等相关,还有可能与 BPPV 的发病相关,上述研究尚待进一步论证^[8-9]。另有研究显示,患有焦虑障碍的人群罹患 BPPV 的风险是对照组的 2.17 倍^[10]。本研究的家系中发病成员并未被明确诊断为骨质疏松及其他共患病,但均有睡眠欠佳的情况,长期如此,可导致机体内分泌失调,严重的可以出现机体功能障碍,导致 BPPV 发生率上升。

表 1 各家系中患病成员眩晕发作情况

患者	性别	初次发病年龄/岁	病程	职业	诱因	发作持续时间/s	症状	睡眠状况	诊断	复位方法(手法复位)	随访情况
家系 1											
II 7	男	45	2 d	工人	夜间侧卧取物	10	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	1 个月后再次复发,复位后再无发作
II 10	女	46	1 个月	海关	体位改变	10	视物旋转,眩晕	欠佳	L-HCBPPV	Barbeque	复位后略有头晕,3 d 后再次复位后无复发
家系 2											
II 8	女	46	10 d	医生	腰痛,强迫左侧卧位 1 个月	8	视物旋转,眩晕	欠佳	L-PC-BPPV	Epley	无复发,但劳累后易头晕,无视物旋转
II 10	女	51	3 d	农民	腰痛,强迫右侧卧位 3 个月	10	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	无复发
家系 3											
II 1	男	56	8 年	教师	体位改变	—	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	无复发
II 4	女	66	5 年	会计	体位改变	—	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	无复发
家系 4											
II 8	女	39	10 d	退休工人	体位改变	—	视物旋转,眩晕	欠佳	L-PC-BPPV	Epley	复位后仍头晕,但无视物旋转,3 d 后再次复位后无复发
III 4	男	31	2 d	企业职工	体位改变,疲劳	—	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	第 2 天仍头晕,再次复位后无复发
III 6	女	41	15 d	退休工人	体位改变	—	视物旋转,眩晕	欠佳	R-PC-BPPV	Epley	无复发

在 Gizzi 等^[11]的文献中我们首次得知 BPPV 的家族聚集现象——BPPV 组的亲属患病率较非 BPPV 患者高 5 倍。紧接着 Gizzi 等^[12]对一个 3 代家系中的家族成员进行了全基因组测序、基因连锁分析并将其致病基因定位于第 15 号染色体,认为其致病基因可能位于 GA-TA151F03N 与 GA-TA85D02 之间,但明确的致病基因尚未确定。在美国,一项大型的流行病学调查也证实了 BPPV 确实存在着家族聚集性^[13]。且现有报道 2 个与良性阵发性位置性眩晕相关的基因位点,良性复发性眩晕 1(benign recurrent vertigo 1, BRV1)和 BRV2, BRV1 定位在 6p, BRV2 定位在 22q12^[14-15]。国内现有报道 3 个家族性发病的 BPPV^[16-18],分别为 7 例、5 例和 11 例,均为具有相似症状并经临床确诊的 BPPV 患者。所以,遗传因素以及基因方面的表达有可能在 BPPV 患者家族中发挥着至关重要的作用。

本研究 9 个临床病例也表现出明显的家族聚集现象,在家系 1、2、3 中同一个家系中亲姐妹或亲姐弟共患病,表现为同代患病;而家系 IV 中为母子以及表亲共患病,表现为传代患病。

此外,同一个家系中发病患者首次发病年龄相近,年龄间隔 < 10 岁,分别为 45 岁和 46 岁,46 岁

和 51 岁,53 岁和 60 岁,31、39 和 41 岁。本研究发现同一个家族内不同患者在相近的年龄段内可首次发病,考虑是否有相同的致病因素促使 BPPV 的发作。家系 4 为两代发病,首次发病年龄相近,且与其他 3 个家系比较患者初次发病年龄偏小。考虑多代发病的家族是否因带有相同的遗传致病基因促使耳石的脱落,诱发 BPPV 的发作,这有待相关的临床研究,也需要长时间及大样本的收集。

4 个家系中 9 例患者的病程从 2 d~8 年,但同一个家系中非首发的疑有 BPPV 表现的患者皆因有亲属曾被确诊为 BPPV 而及时就医,大大提高了诊疗效率,并有效地减少了漏诊或误诊,从而间接地提高了患者的生活质量。

同一个家系中的患者 BPPV 的发病位置可不同,但仍然以右侧后半规管 BPPV 发病最多,与文献相符^[19-20]。家系 1、4 均是因为体位变化而诱发相关症状,家系 2 中姐妹亦有相同的促发因素,均有发病前强迫侧卧位 1~3 个月病史,随后出现与侧卧位同侧的 BPPV 发作。所以,我们认为虽然同一家族发病患者耳石脱落的位置不同,但相同的诱发因素可以促发 BPPV 的发作。

4 个家族中所有确诊患者均为单侧管石型 BPPV。检查过程中,眼震持续时间大多为 10 s 以内,

只有家系Ⅳ中Ⅲ3眼震持续时间长,接近1 min,且此患者为此家系中首次发病年龄最小者,是否有遗传因素作用于其中尚需进一步研究。

家系1、2中发病患者都是首次发病即来门诊行相关检查之后确诊。随访过程,家系1中Ⅱ7在首次发病之后1个月后复发1次,再次复位后,随访过程中无再复发。家系3中Ⅱ1和Ⅱ4分别有8年和5年的疾病史,但经系统的耳石复位后随访中亦无复发。提示积极的耳石复位治疗对家族性BPPV是行之有效的,对于病程长的患者亦不影响其复位治疗的效果。

对于确诊为BPPV的患者尤其是复发性BPPV患者,临床均会详细询问病史以及家族史等相关情况。经询问家族史,如家族成员中其他成员有类似症状,虽未经确诊,仍应视为高危家族。应详细询问整个家族的头晕、眩晕病史,进行详细的筛查,以确保能够及时发现家族BPPV的发生,对家族中高危人员进行相关教育,以期起到及早预防的目的。

本文研究例数较少,尚需要大样本多个发病家族全方面的基因检测以及对于家族发病方面更长时间的随访观察。总之,家族性BPPV患者虽然其致病因素或遗传机制尚不明确,但迫切需要引起临床医生以及公众的重视。一方面对可疑家族性BPPV提前进行临床筛查可以提高诊疗效率,有效减少BPPV的漏诊或误诊,起到及早预防以及缩短病程的目的,进而提高患者的生活质量;另一方面,深入对家族性BPPV进行研究对BPPV的遗传咨询、病因学及遗传学等都具有十分重要的意义。

参考文献

[1] KIM J S, ZEE D S. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1138-1147.

[2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(3): 173-177.

[3] VON BREVERN M, RADTKE A, LEZIUS F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 710-715.

[4] PARNES L S, AGRAWAL S K, ATLAS J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo(BPPV)[J]. *CMAJ*, 2003, 169: 681-693.

[5] 郑涛, 田广永, 曹庆硕, 等. 阵发性位置性眩晕发病因素分析[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2011, 18(3): 129-131.

[6] VON BREVERN M, RADTKE A, LEZIUS F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study[J]. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry, 2007, 78: 710-715.

[7] BHATTACHARYYA N, BAUGH R F, ORVIDAS L, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139: S47-81.

[8] KOZEL P J, FRIEDMAN R A, ERWAY L C, et al. Balance and hearing deficits in mice with a null mutation in the gene encoding plasma membrane Ca²⁺-ATPase isoform 2[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 18693-18696.

[9] EVERETT L A, BELYANTSEVA I A, NOBEN-TRAUTH K, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 153-161.

[10] CHEN Z J, CHANG C H, HU L Y, et al. Increased risk of benign paroxysmal positional vertigo in patients with anxiety disorders: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16: 238-239.

[11] GIZZI M, AYYAGARI S, KHATTAR V. The familial incidence of benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Acta Otolaryngol*, 1998, 118: 774-777.

[12] GIZZI M S, PEDDAREDDYGARI L R, GREWAL R P. A familial form of benign paroxysmal positional vertigo maps to chromosome 15 [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125: 593-596.

[13] OGUN O A, JANKY K L, COHN E S, et al. Gender-based comorbidity in benign paroxysmal positional vertigo[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e105546.

[14] BALOH R W, JAEOBSON K, FIFE T. Familial vestibulopathy: a new dominantly inherited syndrome [J]. *Neurology*, 1994, 44: 20-25.

[15] LEE H, JEN J C, WANG H, et al. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 251-258.

[16] 翁汉育, 余丽华, 徐严明. 良性阵发性位置性眩晕一家系5例[J]. *中华医学遗传杂志*, 2013, 30(4): 503-503.

[17] 李艳, 伏霞, 徐严明. 良性阵发性位置性眩晕一家系11例[J]. *中华医学遗传杂志*, 2013, 30(6): 763-764.

[18] 刘青, 熊李, 丁卫江, 等. 中国家族性良性阵发性位置性眩晕临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(7): 633-636.

[19] BHATTACHARYYA N, BAUGH R F, ORVIDAS L, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139: S47-81.

[20] PARRIES L S, AGRAWAL SK, ATLAS J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo(BPPV)[J]. *CMAJ*, 2003, 169: 681-693.

(收稿日期: 2019-04-18)