

• 综述 •

垂直眼震产生机制及病变定位研究进展*

陈钢钢¹ 张春明¹ 高伟¹ 樊辉如¹ 皇甫辉¹ 樊海霞² 王斌全¹

[关键词] 垂直眼震;上跳性眼震;下跳性眼震;前庭眼动反射

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.022

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

Research advances on mechanism and lesion location of vertical nystagmus

Summary Vertical nystagmus is a vertical nystagmus caused by structural abnormalities and/or dysfunction of the central vestibular system and observed in situ in the center of the eyeball. There are two kinds of nystagmus (UBN) and downbeat nystagmus (DBN) according to the direction of nystagmus. The diagnosis of UBN is mainly made by naked eye or electronystagmography/viewer. It is a common neuro-ophthalmologic sign in the field of vestibular medicine. In this paper, the mechanism of vertical nystagmus formation and the location of lesions were briefly introduced, in order to provide help for the diagnosis and treatment of Vertigo.

Key words vertical nystagmus; upbeat nystagmus; downbeat nystagmus; vestibule ocular reflex

垂直眼震(vertical nystagmus)是由中枢前庭系统结构异常和(或)功能障碍引起,并在眼球正中原位观察到的快相呈垂直向的眼震。根据眼震快相跳动的方向不同分为上跳性眼震(upbeat nystagmus, UBN)和下跳性眼震(downbeat nystagmus, DBN)两类,临床主要通过肉眼或眼震电图/视图仪进行诊断^[1],是前庭医学领域较为常见的神经眼科体征。本文对垂直眼震的形成机制及病变定位进行简介,以期对眩晕诊疗医师临床定位诊治提供帮助。

1 垂直向的前庭眼动反射直接通路

垂直向的前庭眼动反射(vestibulo-ocular reflex, VOR)直接通路主要分为兴奋性和抑制性两类,其中涉及到的中枢解剖结构包括前庭神经核群、眼动神经核群、内侧纵束、腹侧被盖束等。

该直接通路主要包括以下几条传导束^[2-5]:①兴奋性的上向和下向的前庭眼动传导束:起自前庭神经内侧核(media vestibular nucleus, MVN),进入对侧内侧纵束(medial longitudinal fasciculus, MLF)向上传导,至眼动神经核团,即兴奋性 MVN-MLF 通路。②抑制性的上向和下向的前庭眼动传导束:起自前庭神经上核(superior vestibular nucleus, SVN),经同侧 MLF 向上传导,至眼动神经核团,即抑制性 SVN-MLF 通路,抑制性通路

属于辅助通路。③另外一条兴奋性的上向前庭眼动传导束:腹侧被盖束(the ventral tegmental tract, VTT)起自 SVN,接受上半规管兴奋性传入,产生向上的眼球慢速运动。VTT 自 SVN 发出后,在脑干下段走形于小脑上脚的腹外侧,在脑桥中段弓形向内走形并进入脑桥腹侧被盖,紧贴脑桥被盖网状核的上极,在此水平交叉(该交叉在人类可能位于脑桥后基底部),之后在对侧脑桥上段的腹侧被盖内向喙侧走形,与内侧丘系相邻,止于动眼神核的上直肌和下斜肌运动神经元,即兴奋性上向 SVN-VTT 通路。可见兴奋性的上向前庭眼动信号经两条通路传导:兴奋性 MVN-MLF 通路和 SVN-VTT 通路。

VOR 的兴奋性通路和抑制性通路同时作用,兴奋性通路兴奋使相应的上提或下提的眼外肌收缩,而抑制性通路又抑制对应的眼外拮抗肌松弛,“一紧一松”协同合作,共同完成垂直向前庭眼动反射眼球慢速运动。

2 上跳性眼震

脑血管病、颅内炎症性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、小脑疾病、中毒性疾病等中枢性疾病以及部分外周性前庭疾病可引发上跳性眼震。UBN 比 DBN 相对少见。文献报道^[2] UBN 最常见的损伤定位在脑桥和延髓。

2.1 脑桥的损伤

脑桥病变在脑桥腹侧被盖(ventral tegmentum)和(或)脑桥后基底部(the posterior basis pontis)。通常病变范围较大,且双侧受累。该区域的损伤恰好伤及兴奋性的上向 SVN-VTT 前庭眼动传导束^[4-6]。该传导束损伤后,传导至眼动核团

*基金项目:山西省重点研发计划(国际科技合作方面)(No:201803D421071)

¹山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈肿瘤山西省重点实验室 山西医科大学耳鼻咽喉研究所

²山西医科大学第一医院老年病科

通信作者:王斌全, E-mail:wbq_xy@126.com

内上提相关眼肌的神经冲动减弱,导致上向和下向的兴奋性前庭眼动张力不平衡,引起眼球缓慢向下偏移,从而引发向上的纠正性垂直扫视,即上跳性眼震。UBN一般振幅较大($10\sim 15^\circ$),由于中枢前庭自适应机制的作用,UBN在2~3个月后可自行消失^[5]。

2.2 延髓尾侧的损伤

延髓尾侧(caudal medullary)的损伤也可引起UBN^[1]。其病理生理学机制尚不明了。目前学界推测主要的责任损伤位置可能位于舌下神经前置核(nucleus prepositus hypoglossi)的下方,闰核(nucleus intercalatus, NI)和Roller核水平。而Roller核目前认为可能与上向前庭眼动通路相关。该核团位于NI上段的前内侧。

Roller核的损伤引起UBN的机制推测^[1,6]:该核团主要存在于高级灵长类动物(如黑猩猩和人类),接受来自SVN的丰富纤维传入,并与VTT关系密切。有丰富的传出纤维投射到小脑绒球(flocculus),对绒球起抑制作用。当该核本身或周围区域损伤后,其投射至绒球的抑制性传导束被阻断,对绒球(内有抑制性绒球-前庭神经元)的抑制减弱或丧失,导致小脑绒球内对外周起抑制调控的绒球-前庭神经元过度兴奋,引起整个下游通路的过度抑制,使上向的SVN-VTT通路兴奋性降低,眼球缓慢向下偏移,出现上跳性眼震。亦有研究者认为闰核也经上述机制参与上跳性眼震的形成^[7]。

2.3 小脑上脚的损伤

有文献报道^[8]单侧小脑上脚(brachium conjunctivum, BC)的损伤也可能出现UBN。但该理论受到质疑。小脑上脚在脑干下段紧邻VTT,可能也参与传导一小部分垂直向慢速眼动信号,理论上其损伤也可出现UBN。但大部分研究者^[1,4-5]认为,上向前庭眼动信号主要还是经SVN-VTT通路传导而非BC。BC主要介导垂直平滑跟踪信号(包括上向和下向平滑跟踪,上向信号占主导)。这些信号起自小脑齿状核和Y细胞群(位于SVN附近)。因此小脑上脚损伤后影响更多的是垂直平滑跟踪,而不是垂直VOR。

2.4 外周前庭系统损伤

外周前庭系统损伤引起纯UBN临床极为罕见,多为病例个案报道。Sharon等^[9]报道2例双侧上半规管裂修补术后诱发纯UBN的患者,这2位患者均为双侧上半规管裂,行双侧上半规管裂修补术后在原位凝视时出现纯UBN。考虑患者行手术治疗后双侧上半规管堵塞,功能减退,导致偶联的后半规管功能失去起“推拉作用(push-pull)”的上半规管拮抗效应,引起双侧后半规管和水平半规管对称性兴奋,导致双侧眼震的水平和扭转成分抵消,残留纯UBN^[2,10]。Beyea等^[11]报道1例双侧

后半规管BPPV的患者,在垂直头悬位时出现位置性纯UBN(具有1~5s潜伏期,持续时间 <30 s),CT和MRI检查未发现阳性表现。先行右侧手法复位治疗有效,6周后左侧也自愈。作者认为患者可能为双侧后半规管管结石症,在垂直头悬位检查时,双侧后半规管内耳石向非壶腹端流动,引起双侧后半规管兴奋,扭转成分抵消,上跳成分叠加,表现为纯UBN。但本文作者认为该病例分析亦有不妥之处:(1)如果是双侧后半规管BPPV诱发纯UBN,患者需具备以下几个条件:①按照Ewald定律,双侧半规管内耳石量相同,变位试验时流速相同,对双侧半规管内淋巴液的拉力相同,对壶腹嵴的刺激相同,才可使双侧眼震的扭转成分完全抵消;②双侧后半规管管结石症的复位效果较好,有效率可达95%以上,如果考虑双侧后半规管管结石症,患者应在第一时间行双侧手法复位并且有效,但该患者并没有在第一时间行双侧复位。(2)并非所有中枢性眩晕疾病都可以用CT和MRI等影像学检查发现,如前庭性偏头痛,目前已经发现,前庭性偏头痛患者可出现位置性眼震,虽然上跳性眼震少见,但并不能完全排除。需结合患者病史,并继续随访观察后续发病情况,才能做出准确诊断。

3 下跳性眼震

可造成下跳性眼震的疾病谱较广,主要为中枢神经系统疾病,如小脑共济失调疾病、颅颈交界处疾病、脑血管病、肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病、中毒性疾病等。除此之外,前半规管BPPV、前庭神经炎、梅尼埃病^[1,12]等外周前庭系统疾病也可诱发下跳性眼震,但一般伴有扭转成分,不会出现纯下跳性眼震。目前的实验和临床研究^[11,13]均显示:下跳性眼震多发生于小脑绒球/旁绒球(paraflocculus)损伤后。偶尔可见脑干损伤,但极为罕见。

3.1 小脑绒球/旁绒球的损伤^[13-15]

DBN的病变部位主要在小脑绒球/旁绒球,绒球/旁绒球主要与VOR慢速眼球运动有关。在垂直平面,主要控制下向的慢速眼球运动(占绒球内约90%的浦肯野细胞)。其发出抑制性的绒球-前庭传导束投射到SVN,对SVN进行持续性张力抑制。

绒球/旁绒球的损伤可以引起SVN失抑制,使兴奋性上向SVN-VTT通路过度兴奋,传导至上提眼肌运动神经元的神经冲动过强,导致上向和下向的兴奋性眼动张力不平衡,引起眼球缓慢向上偏移,从而引发向下的纠正性垂直扫视,即下跳性眼震。DBN的眼震振幅较大($10\sim 15^\circ$),向侧方凝视和(或)眼球辐辏运动时振幅增加。

另外,在小脑相关研究^[15]中并未发现投射到MVN的绒球-前庭传导束,从而不会抑制起自MVN的兴奋性上向/下向MVN-MLF通路。因此,单纯的绒球损伤不会出现UBN。

3.2 旁中央束细胞群的损伤

旁中央束(paramedian tract, PMT)细胞群是位于脑桥和延髓中线处, MLF 附近的一组散在分布的神经元, 分为 6 组, 接受来自几乎所有投射到眼动运动神经元结构的投射纤维, 并发出纤维至绒球、旁绒球和小脑蚓部。主要功能是为小脑提供全套眼球运动指令的信号副本, 便于小脑对其精细调节。动物实验^[16]表明: PMT 神经元通过前庭二级神经元接受来自对侧前半规管丰富的纤维传入。实验性蝇蕈醇破坏 PMT 神经元后出现下跳眼震, 慢相呈指数式改变, 说明 PMT 参与前庭平衡控制。有研究认为 PMT 细胞群包含与上向眼球运动开启相关的神经元, 而无下向眼动开启神经元。这一点与其他眼动控制中枢不同, 如 Cajal 间质核, 前庭神经核, 舌下神经前置核等, 这些区域的神经元均包括双向眼动相关神经元(即上向和下向, 左向和右向等)。因此位于脑干内 MLF 之间 PMT 细胞亚群损伤也可引起 DBN。在人体中也有类似报道。但这种单纯伤及 PMT 而不累及 MLF 的病变极为罕见。

PMT 细胞亚群损伤引起 DBN 的机制推测^[13]: PMT 细胞亚群接受来自 SVN 的信号, 其轴突主要投射至绒球, 属兴奋性神经元。损伤可使神经元活性降低, 对绒球的兴奋作用减弱, 导致绒球对 SVN 的抑制作用减弱, 从而引起兴奋性上向 SVN-VTT 前庭眼动通路失抑制, 引起眼球缓慢向上偏移, 从而引发向下的纠正性垂直扫视, 即下跳性眼震。

4 重力因素对垂直眼震和 VOR 的影响

目前认为重力因素在垂直前庭眼动生理中具有重要影响(通过耳石器作用)^[1]。主要研究证据^[17-19]: ①当 DBN 患者头部倒立时, DBN(慢相向上)也经常增强。因为头部倒立时由于重力影响, 原先向上的眼震慢相增强, 导致纠正性扫视的眼震快相也随之增强。②正常人在倒立时也可出现 DBN。③当 UBN 患者(慢相向下)倒立时 UBN 眼震会减弱, 考虑是由于重力的影响抵消了部分 UBN 眼震慢相。④处在一个人工高重力环境中, 正常人也会出现 UBN, 考虑是由于重力影响使下向的眼动张力增强, 出现眼球向下偏移, 导致 UBN。⑤在微重力环境中, 垂直 VOR 明显减弱。

重力本身兴奋下向前庭系统(the downward vestibular system, DVS), 抑制上向前庭系统(the upward vestibular system, UVS)。因此 UVS 中除了与 DVS 对应的 MVN-MLF 通路外, 还有一条额外的兴奋性上向 SVN-VTT 通路, 可以补偿这种重力抑制作用。

在正常人, 上向的 VOR、视动眼震、平滑跟踪增益都是强于下向的^[1, 18]。这种上向的速度偏倚

(upward velocity bias)说明 UVS 不仅在解剖上更为发达, 而且在生理学功能上也强于 DVS。因此, 在这种 UVS 占优的情况下, 需要一个持续存在的抑制系统对其拮抗。这个拮抗功能由小脑绒球来实现(即绒球-SVN 抑制性传出通路), 以确保不同头位时眼球的垂直固视稳定。

因此额外的兴奋性上向 SVN-VTT 通路和其特异性的绒球-SVN 抑制通路协调作用, 维持稳定垂直眼位。其兴奋通路(SVN-VTT 通路)的损伤(VTT 或者延髓尾侧损伤)或抑制通路(主要是小脑绒球)的损伤, 可引起 UBN 或 DBN。

5 小结

人体中枢前庭系统解剖复杂, 各种通路、环路、侧支较多, 虽然近百年的研究已带给我们对前庭系统前所未有的认识, 但这种认识程度仍远远不足以解释所有的临床疾病状态^[15]。本文仅对目前动物实验及人体疾病报道中明确的垂直眼震机制进行阐述, 以期可为前庭医学临床诊疗医师提供帮助。

参考文献

- [1] Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses[J]. *Brain*, 2005, 128 (Pt 6): 1237-1246.
- [2] Adamec I, Gabeli C T, Krbot M, et al. Primary position upbeat nystagmus[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19: 161-162.
- [3] Schniepp R, Wuehr M, Huth S, et al. The gait disorder in downbeat nystagmus syndrome [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105463.
- [4] Shaikh AG, Ghasia FF, Rasouli G, et al. Acute onset of upbeat nystagmus, exotropia, and internuclear ophthalmoplegia—a tell-tale of ponto-mesencephalic infarct[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332(1/2): 56-58.
- [5] Choi JH, Jung NY, Kim MJ, et al. Pure upbeat nystagmus in association with bilateral internuclear ophthalmoplegia[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 317(1/2): 148-150.
- [6] Kim JA, Jeong IH, Lim YM, et al. Primary Position Upbeat Nystagmus during an Acute Attack of Multiple Sclerosis[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(1): 37-41.
- [7] Saito T, Aizawa H, Sawada J, et al. Lesion of the nucleus intercalatus in primary position upbeat nystagmus[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(11): 1403-1404.
- [8] Kattah JC, Dagli TF. Compensatory head tilt in upbeating nystagmus[J]. *J Clin Neuroophthalmol*, 1990, 10: 27-31.
- [9] Sharon JD, Carey JP, Schubert MC. Upbeat nystagmus after bilateral superior canal plugging: A peripheral cause of vertical nystagmus[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(7): 1698-1700.
- [10] 熊彬彬, 林春梅, 林焯丰, 等. 单侧后半规管 BPPV 患者 Dix-Hallpike 试验健侧诱发眼震阳性的临床特征[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(19): 1451-1454.

顺铂耳毒性与自噬关系的研究进展

梁峥嵘¹ 程贵¹ 张涛² 贾海英^{2△}

[关键词] 顺铂;耳毒性;自噬

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.023

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

Research progress on the relationship between cisplatin ototoxicity and autophagy

Summary Cisplatin is an anti-tumor drug which is widely used for the treatment of various solid tumors. Unfortunately, serious side-effects have affected patients, such as hearing loss. Up to now, there is no clear and effective measure to protect the cisplatin-induced ototoxicity in the clinical use of cisplatin studies indicated that autophagy may be involved in the whole process of cisplatin-induced hearing loss. In this review, the relationship between cisplatin ototoxicity and autophagy was reviewed. It is hoped that this study can provide reference for further study of cisplatin ototoxicity and intervention of autophagy with autophagy activator or inhibitor.

Key words cisplatin; ototoxicity; autophagy

顺铂是当前临床联合化疗中普遍应用的抗肿瘤药物,但该药具有严重的耳不良反应,可造成听力损失。目前,临床上还没有研制出针对顺铂耳毒性的药物。有研究表明自噬可能参与了顺铂耳毒性的全过程。本文就顺铂耳毒性与自噬关系的研究进展予以综述,希望能够为顺铂耳毒性的进一步研究及使用自噬激活剂或抑制剂干预自噬提供参考。

1 顺铂及其用途

顺铂(顺式-二氯二氨合铂, cisplatin)是铂的金属络合物,为非周期性细胞毒化疗药物,类似于双

功能烷化剂^[1]。顺铂的抗癌性是由美国生理学家 Rosenberg 首次发现的,1978 年在美国临床上使用。研究显示,顺铂对生殖道肿瘤、鼻咽癌、食管癌、恶性淋巴瘤等均有较好的治疗效果^[2]。顺铂被广泛应用于抗癌及其高效的抗癌性的主要原因是其可抑制癌细胞 DNA 的复制过程。顺铂先经过跨膜运转进入细胞,然后在形成核苷酸链内交联及链间交联之前与嘌呤碱基以共价键的方式在 N7 位置结合,靶细胞在共价结合物作用下迁移并被攻击^[3]。而自由基的产生及氧化应激能调节顺铂对癌细胞周期的调控并诱导凋亡^[4-5]。

2 顺铂耳毒性的作用机制

2.1 顺铂耳毒性的发生

耳毒性通常是指化学药物治疗过程中引起的内耳组织功能损害和细胞变性,可出现耳聋、耳鸣、

¹暨南大学第一临床医学院(广州,510000)

²暨南大学附属第一医院耳鼻咽喉科

△ 审校者

通信作者:贾海英, E-mail:1399728486@qq.com

[11] Beyea JA, Parnes LS. Purely vertical upbeat nystagmus in bilateral posterior canal benign paroxysmal positional vertigo: a case report [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120:208-209.
[12] 吕恬,王会,姚青秀,等. 伴下跳性眼震的单侧梅尼埃病 2 例 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(22):1751-1753.
[13] Nakamagoe K, Shimizu K, Koganezawa T, et al. Downbeat nystagmus due to a paramedian medullary lesion [J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(11):1597-1599.
[14] Butragueño Laiseca L, Toledo Del Castillo B, Rodríguez Jimenez C, et al. Downbeat nystagmus due to ranitidine in a pediatric patient [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(4):682-684.
[15] Sato Y, Kawasaki T. Identification of the Purkinje cell/climbing fiber zone and its target neurons responsible for eye-movement control by the cerebellar flocculus

[J]. *Brain Res Rev*, 1991, 16:39-64.
[16] Nakamagoe K, Iwamoto Y, Yoshida K. Evidence for brainstem structures participating in oculomotor integration [J]. *Science*, 2000, 288:857-859.
[17] Halmagyi GH, Leigh RJ. Upbeat about downbeat nystagmus [J]. *Neurology*, 2004, 63:606-607.
[18] Helmchen C, Kirchhoff JB, Göttlich M, et al. Postural Ataxia in Cerebellar Downbeat Nystagmus: Its Relation to Visual, Proprioceptive and Vestibular Signals and Cerebellar Atrophy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168808.
[19] Bremova T, Glasauer S, Strupp M. Downbeat nystagmus: evidence for enhancement of utriculo-ocular pathways by ocular vestibular evoked myogenic potentials? [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(11):3575-3583.