

前庭性偏头痛与睡眠障碍共病机制的研究进展*

王理想¹ 张道培² 宋艳坤¹ 张怀亮²

[关键词] 前庭性偏头痛;睡眠障碍;机制;眩晕

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.02.016

[中图分类号] R747.2 [文献标志码] A

Research progress on the mechanism of comorbidities of vestibular migraine and sleep disorders

Summary Vestibular migraine (VM) is one of the common vestibular diseases characterized by recurrent vertigo and migraine. Studies have shown that the sleep structure of VM patients is similar to that of migraine patients, and they have a common pathophysiological pathogenesis. There is a strong correlation between VM and the clinical symptoms of sleep disorders. Sleep disorders can trigger VM. On the contrary, VM can affect sleep regulatory centers and lead to structural sleep disorders. In addition, there is a common relationship between VM and sleep disorders in neuroanatomy, neurotransmitters and neural pathways. A correct understanding of the relationship between vestibular migraine and sleep disorders can provide some help for clinical diagnosis and treatment. This article reviews the relationship between vestibular migraine and the pathogenesis of sleep disorders.

Key words vestibular migraine; sleep disorders; mechanism; vertigo

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是以反复发作性眩晕和偏头痛为特征的常见复发性眩晕类疾病^[1]。睡眠障碍包括睡眠数量、睡眠质量、睡眠时间与睡眠节律的紊乱。其主要分为失眠障碍、睡眠相关呼吸障碍、中枢睡眠过度障碍、睡眠相关运动障碍、睡眠-觉醒昼夜节律障碍、异态睡眠和其他睡眠障碍^[2]。随着 VM 患病时间的延长,患者常伴有睡眠障碍的相关症状^[3],导致其生活质量普遍较低^[4]。研究表明,VM 患者与偏头痛患者的睡眠结构相似^[5],但其睡眠障碍的特点有所不同,同时它们有重叠的病理生理学发病机制^[6],其中涉及多个与睡眠相关的神经核团,如中缝核、蓝斑和臂旁核,这些神经核与 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素、多巴胺以及 γ -氨基丁酸等多种神经递质相关^[6-8]。此外,下丘脑在 VM 和睡眠控制中起着重要的调节作用^[9-10]。近年来,VM 患者睡眠质量的特点日益受到关注,本文就 VM 与睡眠障碍的特点和共病机制展开综述。

1 VM 与睡眠障碍临床症状的相关性

基于人群的研究表明,VM 的终生患病率约为 1%^[4],年患病率为 2.7%^[11]。与其他前庭疾病的症状典型性不同,临床异质性是 VM 的一个特点^[12],而且,VM 患者就诊时常合并睡眠障

碍^[5,13-14]。Wu 等^[5]采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)问卷和多导睡眠图(PSG)对 49 例 VM 患者、52 例偏头痛患者和 54 例对照者睡眠障碍的临床特征进行研究,发现 VM 患者的总体睡眠质量较差,这表明 VM 患者更容易出现睡眠问题。VM 发作或发作间期伴有前庭症状^[15],一项横断面研究显示,30%的前庭眩晕患者睡眠时间异常,与没有前庭症状的人相比,有前庭症状的人更有可能出现失眠或嗜睡^[16]。Kim 等^[14]将 237 例头晕患者分为 VM 组、良性阵发性位置性眩晕组、前庭神经炎组、梅尼埃病组和精神性头晕组,并对所有受试者进行了头晕和睡眠障碍相关检查,同时使用 PSQI 问卷、头晕残障量表(dizziness handicap inventory,DHI)和失眠严重程度指数(ISI)进行评估,结果显示 VM 组的 DHI 与睡眠障碍相关性最高,这同样表明 VM 与睡眠障碍之间的关联性比较大。综上所述,VM 患者长期受到偏头痛与眩晕症状的困扰,合并睡眠障碍的概率明显增高,同时也提示 VM 与睡眠障碍具有明确的临床相关性。

2 VM 患者睡眠障碍的特点

关于 VM 和睡眠相关性的研究比较少。目前,VM 患者合并睡眠障碍最常见的类型是失眠、睡眠呼吸暂停和睡眠-觉醒障碍等,主要表现为睡眠质量差,与健康人相比,总睡眠时间较短,而且在睡眠期间会出现头痛或眩晕发作,并且有一定的觉醒障碍。Wu 等^[5]对 VM 组、偏头痛组以及健康对照组进行了整夜的 PSG 监测,发现 VM 组的总睡眠时间减少,整体睡眠效率降低,入睡后觉醒次数、微觉

*基金项目:吴阶平医学基金会(No:320.6750.18326);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No:国中医药人教函[2018]134号);河南省中医药科学研究专项课题(No:2018JDZX012)

¹河南中医药大学(郑州,450000)

²河南中医药大学第一附属医院脑病科 河南省眩晕病诊疗中心 河南中医药大学眩晕病研究所

通信作者:张怀亮,E-mail:zhhl21@126.com

醒指数增加,REM 潜伏期和睡眠潜伏期延长,非REM 睡眠 N1、N2 期比例均增加,而 N3 期和 REM 期比例降低,周期性腿部运动指数增高,且 VM 与偏头痛患者睡眠结构相似,但在睡眠时间、睡眠效率、睡眠质量、睡眠障碍、日间功能障碍和 PSQI 总分方面有显著性差异。这表明 VM 患者睡眠潜伏期延长,睡眠深度不足,睡眠效率较低,表现出睡眠碎片化和浅睡眠的现象。另外 Foster 等^[17]的研究表明,睡眠呼吸暂停与头晕有关,其中就包括 VM。与其他类型的头晕相比,VM 组的睡眠障碍程度与 DHI 相关性最高^[14]。此外,VM 与睡眠障碍的关系可能是双向的,VM 发作的严重程度和病程与睡眠障碍有关^[13],较差睡眠质量可能作为诱因加重 VM 的发作,而 VM 可能通过影响睡眠调节中心而引起结构性睡眠障碍^[5]。

3 VM 与睡眠障碍的共病机制

关于 VM 与偏头痛的病理生理学机制,多项研究^[6,8,18]表明偏头痛回路与前庭相关通路广泛重叠,VM 与偏头痛的病理生理学有很大的相似之处,这与 VM 具有前庭表现的偏头痛变异型的观点相一致。两者可能有共同的中枢相关的发病机制,且与下丘脑联系紧密并与多个与睡眠有关的神经核相关联,如中缝核、蓝斑核及臂旁核,且影响多种神经递质分泌,如降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺、组胺和 γ -氨基丁酸等^[6-8],这种相互作用的网状联系影响了睡眠的周期性和节律,并通过神经网络结构诱发前庭症状和偏头痛的产生。Wu 等^[5]采用 PSG 监测 VM 患者与偏头痛患者的睡眠结构,结果显示 VM 组的睡眠结构变化与偏头痛组相似。因此,在这一框架下,我们可以部分利用偏头痛与睡眠障碍的相关机制来探讨 VM 与睡眠障碍之间的关联性。

3.1 前庭系统与昼夜节律的关系

前庭系统与昼夜调节之间有其特定的联系。VM 发作的严重程度受早期昼夜发作开始和睡眠质量诱导的影响,提示 VM 患者在视交叉上核可能存在不同的内源性起搏设定^[13]。视交叉上核是位于下丘脑的昼夜节律控制中心,直接和间接接受视网膜投射,调节生物钟进入明暗周期。而前庭神经输入可以直接影响视交叉上核^[19]。Martin 等^[20]通过动物实验将大鼠双侧前庭破坏,已经证实了前庭系统可通过与视觉和体感神经通路的连接在调节昼夜节律方面发挥作用。此外,这在患有双侧前庭丧失的患者身上同样得到了证实^[21]。因此,前庭系统和昼夜节律之间通过神经解剖通路确实存在一些功能联系。VM 是以前庭症状为临床特征的偏头痛亚型^[22],VM 患者的功能成像研究显示在发作间期,枕叶皮质代谢下降归因于上述视觉系

统和前庭系统之间的相互抑制^[23]。这可能与 VM 合并睡眠障碍的共病机制有很大的关联。

3.2 神经解剖方面的相关性

关于 VM 的发病机制仍需进一步研究,神经解剖学研究揭示了三叉神经节细胞和前庭神经节细胞具有相同的神经化学性质,且两者表达 5-HT、辣椒素和嘌呤能受体。一些具有神经化学相似性的伤害性传入和前庭传入汇聚在脑干结构中,如臂旁核、中缝核和蓝斑。所有的这些结构在调节痛觉通路的敏感性方面都起着重要的作用,并且能够促进觉醒并调节睡眠-觉醒转换^[19]。一方面,蓝斑和中缝背核被认为是前庭感觉运动和偏头痛中枢回路以及内感回路的调节器;另一方面,它们通过产生去甲肾上腺素和多巴胺来维持大脑的清醒状态,兴奋或抑制 REM 神经调节通路,调节原有的睡眠节律^[5]。

VM 患者的功能磁共振检查显示^[22],与无先兆偏头痛患者和健康对照组相比,VM 患者的丘脑激活显著增加,且丘脑激活程度与偏头痛发作频率呈正相关;丘脑处理并传输来自三叉神经颈复合体(trigemino-cervical complex, TCC)的伤害性信息;另一方面丘脑又能促进觉醒、整合皮质下睡眠-觉醒的输入。此外,VM 与睡眠障碍可能共同的解剖结构还包括皮质、下丘脑等区域^[24]。皮质能够处理疼痛,并通过皮层向 TCC 的下行直接和间接投射调节痛觉;皮质也能够通过单胺能神经元、下丘脑和基底前脑的上行输入促进觉醒。下丘脑可处理、传递和调节来自脑干核团和 TCC 上行通路的疼痛信息,并可以调节昼夜节律,控制睡眠-觉醒转换。这些在 Tiseo 等^[24]的研究中均有提到。

既往解剖学研究表明^[25],前庭核复合体与下丘脑外侧区有相互联系。功能影像学研究显示^[26],在偏头痛前驱期和发作早期都显示出下丘脑区域的激活。食欲素在下丘脑外侧合成,能够调节疼痛和促进觉醒。其中食欲素-A 可激活食欲素抑制神经源性硬脑膜血管扩张受体类型 1,来抑制三叉神经节前释放 CGRP。而食欲素-B 增加了对硬脑膜电刺激和自发活动的 A 纤维和 C 纤维反应^[24]。Pan 等^[25]通过动物实验观察下丘脑的食欲素系统在前庭功能障碍大鼠中的变化,结果显示,当大鼠前庭功能障碍综合征和运动性多动症状完全产生时,对氨基苯磺酸钠组的大鼠下丘脑中食欲素-A 的表达增加,这表明前庭紊乱引起的动态平衡紊乱可能与食欲素活性的改变有关。然而,前庭系统是否可以调节食欲素系统的活动尚未阐明,还需进一步的研究。因此,食欲素系统可以同时调节前庭系统和偏头痛产生影响,所以推测 VM 与睡眠障碍通过下丘脑的食欲素系统确实存在共病联系,但目前尚缺乏对其相关性进一步研究的

有力证据。

3.3 神经递质方面的联系

5-HT在VM和睡眠障碍发病中起着重要作用。5-HT_{1F}受体和CGRP共同存在于前庭外侧核、前庭上核、前庭内侧核和脊髓前庭核四个主要的前庭核,当5-HT_{1F}受体信号通路调节CGRP的释放时,可导致VM的发作^[27]。此外,血清学指标研究显示,当VM发作时,5-HT水平降低^[28]。而且,5-HT调节睡眠-觉醒的作用已被广泛探索。Iwasaki等^[29]将大鼠的中枢5-HT神经元消融后,其总REM时间缩短、觉醒能力降低。偏头痛患者在REM时的低觉醒能力和非REM时循环交替模式的减少可能是由于位于下丘脑、脑干和基底前脑的连接皮质下觉醒系统的5-HT能神经通路发生故障^[30]。这些皮质下觉醒系统中神经元破坏的程度可能决定了VM患者表现出的睡眠障碍的类型和程度。最新的临床假说认为^[31],在偏头痛中,中缝核团上的食欲素能投射功能障碍,干扰了5-HT能调节,改变了伤害性感觉和睡眠调节系统,可能导致NREM睡眠障碍,如梦游症。因此5-HT可导致VM以及睡眠障碍的发生,它或许是VM与睡眠障碍共病机制中不可缺少的一部分。

多巴胺也可能与VM和睡眠障碍共病机制相关。以往的研究表明^[32],前庭缺陷动物的运动性多动症状和前庭缺陷综合征可能是由于前庭-基底节连接的多巴胺能活动改变所致。Stiles等^[33]在麻醉状态下电刺激大鼠的外周前庭系统以诱发前庭眼球震颤后,对纹状体内的单胺类物质水平和氨基酸进行了分析,其中就包括多巴胺。结果显示,电刺激同侧时,多巴胺的释放量有显著的下降,并且纹状体的神经化学物质在前庭刺激引起前庭眼球震颤时发生了一定的变化,这些结果表明多巴胺对前庭系统有一定的影响。多巴胺能神经元位于中脑导水管周围灰质中,而多巴胺能系统调节睡眠-觉醒通路主要是通过它在下丘脑的输入来发挥作用的^[34]。这可能反映出,有前庭症状的VM患者前庭功能发生变化时,会影响多巴胺的释放,从而影响到睡眠觉醒通路。但仍需进一步研究多巴胺代谢与神经元活动之间的关系,才能有助于深入了解前庭刺激对多巴胺系统的影响。由此可以推测,多巴胺在VM与睡眠障碍共病机制中也发挥一定的作用。

4 VM与睡眠障碍的治疗与预后

一些药物和治疗方法可能同时对VM与睡眠障碍发挥作用,包括褪黑素、认知行为疗法、三环类抗抑郁药和运动锻炼等。褪黑素通过下丘脑的光刺激在人类的内源性昼夜节律中起关键作用,它可以促进睡眠,用于治疗睡眠障碍^[35]。研究表明,褪黑素在前庭通路中发挥着广泛的作用,并能调节其

功能^[36],它能潜在治疗眩晕急性期。并通过MT₂受体发挥抗伤害作用,而外源性褪黑素可有效缓解和治疗偏头痛^[37]。因此,在一定程度上褪黑素同样有可能用来治疗VM。此外,认知行为疗法可以有效缓解偏头痛患者合并失眠的症状^[38],而VM作为偏头痛的亚型,也可以尝试认知行为疗法对疾病的帮助。除此之外,一些三环类抗抑郁药和血清素、去甲肾上腺素再摄取抑制剂同样可有效治疗睡眠障碍和偏头痛^[35]。Lee等^[39]发现规律的运动锻炼似乎可以降低VM发作的强度和频率,这同样可减轻睡眠障碍的症状。另外前庭康复同样也可以改善VM。因此,当VM合并睡眠障碍时,可以优先考虑使用对两者均有效的治疗方法。这对于VM合并睡眠障碍患者的预后和康复具有很大的帮助。

5 小结

综上所述,VM以失眠、睡眠呼吸暂停和睡眠-觉醒障碍等睡眠障碍类型为主,通过共同神经通路、神经递质以及神经解剖部位和治疗等方面产生一定的关联。而越来越多的证据表明,睡眠障碍可触发或加重VM,相反,VM也能够合并或导致睡眠障碍,两者的关系可能是双向的。但目前VM与睡眠障碍的研究相对较少,未来仍需进一步探讨两者之间的关系。而且良好的睡眠质量对VM患者的反复发作及治疗至关重要,因此临床上应注意VM患者的睡眠质量,并进行随访观察。未来两者之间共病的病理生理学机制和治疗也需进一步探讨和达成共识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications[J]. Chest, 2014, 146(5): 1387-1394.
- [3] Beh SC, Masrour S, Smith SV, et al. The spectrum of vestibular migraine: clinical features, triggers, and examination findings[J]. Headache, 2019, 59(5): 727-740.
- [4] Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life[J]. Neurology, 2006, 67(6): 1028-1033.
- [5] Wu J, Liu C, Yu H, et al. Clinical characteristics of sleep disorders in patients with vestibular migraine[J]. Sleep Breath, 2020, 24(4): 1383-1388.
- [6] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD, et al. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 706-715.
- [7] Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, et al. Clinical, ana-

- tomical, and physiologic relationship between sleep and headache[J]. *Headache*, 2003, 43(3):282-292.
- [8] Arima Y, Yokota S, Fujitani M, et al. Lateral parabrachial neurons innervate orexin neurons projecting to brainstem arousal areas in the rat[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2830.
- [9] Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):86.
- [10] Schulte LH, Allers A, May A, et al. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine evidence from high-resolution fMRI[J]. *Neurology*, 2017, 88(21):2011-2016.
- [11] Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The epidemiology of vestibular migraine: A Population-based survey study[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8):1037-1044.
- [12] Ori M, Arra G, Caricato M, et al. Age-related features in vestibular migraine onset: A multiparametric analysis[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(14):1605-1613.
- [13] Liu W, Dong H, Yang L, et al. Severity and its contributing factors in patients with vestibular migraine: a cohort study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:595328.
- [14] Kim SK, Kim JH, Jeon SS, et al. Relationship between sleep quality and dizziness[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0192705.
- [15] 中国卒中学会卒中与眩晕分会, 中国医师协会神经内科医师分会眩晕专业委员会. 前庭性偏头痛诊疗多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2):102-107.
- [16] Albathi M, Agrawal Y. Vestibular vertigo is associated with abnormal sleep duration[J]. *J Vestib Res*, 2017, 27(2/3):127-135.
- [17] Foster CA, Machala M. The Clinical Spectrum of Dizziness in Sleep Apnea[J]. *Otol Neurotol*, 2020, 41(10):1419-1422.
- [18] Balaban CD. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms[J]. *J Vestib Res*, 2011, 21(6):315-321.
- [19] Holland PR. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(10):725-744.
- [20] Martin T, Mauvieux B, Bulla J, et al. Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(3):310-318.
- [21] Martin T, Moussay S, Bulla I, et al. Exploration of circadian rhythms in patients with bilateral vestibular loss[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0155067.
- [22] Russo A, Marcelli V, Esposito F, et al. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. *Neurology*, 2014, 82(23):2120-2126.
- [23] Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo[J]. *J Neurol*, 2016, 263 Suppl 1:S82-89.
- [24] Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):126.
- [25] Pan L, Qi R, Wang J, et al. Evidence for a role of orexin/hypocretin system in vestibular lesion-induced locomotor abnormalities in rats[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:355.
- [26] 段强, 陈春富. 下丘脑在偏头痛发病中的作用: 功能影像研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11):974-976.
- [27] Ahn SK, Khalmuratova R, Jeon SY, et al. Colocalization of 5-HT1F receptor and calcitonin gene-related peptide in rat vestibular nuclei[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 465(2):151-156.
- [28] 刘馨怡, 张军莉, 潘永惠. 前庭性偏头痛的临床表现和认知功能改变与血清学指标的变化[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(6):705-709.
- [29] Iwasaki K, Komiya H, Kakizaki M, et al. Ablation of central serotonergic neurons decreased REM sleep and attenuated arousal response[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:535.
- [30] Nayak C, Sinha S, Nagappa M, et al. Study of sleep microstructure in patients of migraine without aura[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1):263-269.
- [31] Messina A, Bitetti I, Precenzano F, et al. Non-rapid eye movement sleep parasomnias and migraine: a role of orexinergic projections[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:95.
- [32] Stiles L, Smith PF. The vestibular-basal ganglia connection: balancing motor control[J]. *Brain Res*, 2015, 1597:180-188.
- [33] Stiles L, Zheng Y, Smith PF. The effects of electrical stimulation of the peripheral vestibular system on neurochemical release in the rat striatum[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205869.
- [34] Rains JC. Sleep and migraine: Assessment and treatment of comorbid sleep disorders[J]. *Headache*, 2018, 58(7):1074-1091.
- [35] Song TJ, Kim BS, Chu MK. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: is there a link between sleep and migraine? [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255:343-369.
- [36] Guerra J, Devesa J. Melatonin Exerts Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Neuromodulatory Effects That Could Potentially Be Useful in the Treatment of Vertigo[J]. *Int J Otolaryngol*, 2021, 2021:6641055.
- [37] Kaur T, Shyu BC. Melatonin: a new-generation therapy for reducing chronic pain and improving sleep disorder-related pain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1099:229-251.
- [38] Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia to reduce chronic migraine: a sequential bayesian analysis[J]. *Headache*, 2018, 58(7):1052-1059.
- [39] Lee YY, Yang YP, Huang PI, et al. Exercise suppresses COX-2 pro-inflammatory pathway in vestibular migraine[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 116:98-105.