

前庭性偏头痛和持续性姿势-感知性头晕的共病机制*

马艳敏¹ 张道培² 王伟涛¹ 张振强¹ 张怀亮²

[关键词] 前庭性偏头痛;持续性姿势-感知性头晕;共病机制

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.04.018

[中图分类号] R764 [文献标志码] A

The comorbid mechanism of vestibular migraine and persistent postural-perceptual dizziness

Summary Vestibular migraine and persistent postural-perceptual dizziness both involve the vestibular system and are similar in clinical manifestations. After acute attack of vestibular migraine, it can gradually evolve into persistent posture-perceptual dizziness; persistent posture-perceptual dizziness caused by various factors can be combined with symptoms similar to vestibular migraine. Studies have shown that abnormal multi-sensory signal integration, abnormal neurotransmitters and genetic factors may be the co-disease mechanism of the two.

Key words vestibular migraine; persistent postural-perceptual dizziness; comorbid mechanism

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是以反复发作的眩晕或头晕等前庭症状为主,可伴有头痛、恶心、呕吐等症状的疾病^[1]。持续性姿势-感知性头晕(persistent postural-perceptual dizziness, PPPD)是综合了恐惧性姿势头晕、空间运动不适、视觉性头晕和慢性主观性头晕的一类慢性功能性前庭疾病,以头晕、不稳、非旋转性眩晕为核心症状^[2]。二者在临床表现及发病机制上有重叠性,在 VM 发作后可以出现 PPPD 的症状,PPPD 疾病过程中也会出现 VM 样的症状,因此深入探究其共病机制,有助于提高临床疗效。

1 VM 和 PPPD 相似的临床特征

1.1 流行病学

在流行病学上,VM 患者中女性平均年龄为 37.7 岁,男性为 42.4 岁,男女比例为 1:1.5~5.0^[3]。PPPD 多见于 40~60 岁的患者,女性多于男性。PPPD 的触发事件中,VM 占 15%~20%^[4],而 VM 患者女性多于男性,间接导致 PPPD 患者中女性较多,这可能是二者流行病学特征相似的原因。

1.2 临床表现

VM 的临床表现复杂,前庭症状及偏头痛症状是其诊断要点。前庭症状主要表现为中重度的自发性眩晕或头部运动、位置诱发的头晕伴恶心,大多持续 5 min~72 h。50%以上的前庭症状发作时伴有偏头痛症状表现,当前或既往有偏头痛病

史^[1]。PPPD 的诊断要点为:头晕、不稳、非旋转性眩晕的一个或多个症状,且持续 3 个月以上;直立姿势、主动或被动运动、移动性视觉刺激或复杂视觉环境可能导致症状加重;可以被前庭综合征或其他疾病所触发^[2]。VM 的前庭症状形式多样,患者常常描述为视物旋转,也有部分患者描述为摇摆、倾斜、漂浮不稳的自身运动错觉。PPPD 的核心症状为头晕、不稳及非旋转性眩晕,与 VM 的一些前庭症状类似。

1.3 诱发因素

一项 PPPD 临床特征统计分析,其头晕的主要诱因是视觉刺激(74%)、身体运动(52%)、睡眠不足(38%)和压力(25%)等,焦虑情绪也是重要的诱因^[5]。视觉刺激包括移动的车流、人流及静止的复杂图案,或者处于空旷场地、近距离查看电子屏幕信息等均容易导致头晕发作。站立或行走,任何方向位置的运动亦可使 PPPD 症状加重^[2]。视觉刺激及头部过度运动同样是 VM 的诱发因素^[1]。另有调查研究发现,VM 的诱因还有睡眠障碍、压力过大、密闭空间不耐受、焦虑/恐惧心理、缺乏运动及饮食偏好等^[6]。VM 和 PPPD 均有精神症状,如焦虑、抑郁、恐惧障碍等,焦虑最为常见。一项临床回顾性研究中,131 例 VM 患者,92 例伴有焦虑,占比高达 70.2%^[7]。可能是 VM 患者的前庭症状导致其对平衡丧失信心,对自身运动更加敏感,甚至日常活动受到限制,这些表现会引起焦虑^[8]。而对触发事件的高度焦虑和警觉是 PPPD 的初始病理反应,因此焦虑会增加 VM 演变为 PPPD 的风险^[2]。VM 和 PPPD 共病是一个动态过程,焦虑可能起到中间桥梁作用。可见,视觉刺激、运动、睡眠、压力、焦虑是相重叠的诱发因素,这些因素为 VM 和 PPPD 共病的病理机制埋下伏笔。

*基金项目: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(No:2018JDZX012);吴阶平医学基金会(No:320.6750.18326)

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

通信作者:张怀亮,E-mail:zhhl121@126.com

2 VM 和 PPPD 的共病机制

2.1 多感觉信号整合异常

VM 和 PPPD 均有头晕、平衡失调的表现,对视觉刺激十分敏感,可能是视觉、前庭觉及躯体感觉多种信号的整合失常所导致。影像学研究发现,VM 和 PPPD 参与多感觉信号整合的相关脑部区域存在异常,相重叠区域可能是二者共病的神经解剖基础和病理基础。

2.1.1 结构影像学的异常 VM 患者的前庭区域和多感觉处理区域的皮层结构异常主要表现在皮层厚度减少及灰质体积的变化,涉及部位有颞叶、额叶、扣带回、岛叶、顶叶、枕叶、缘上回等^[9]。对于 PPPD 患者基于体素的形态学测量发现颞叶、额叶、扣带回、中央前回、海马、尾状核、小脑灰质体积减小;基于表面的形态学测量显示后岛叶、边缘叶上部、颞上回等区域皮质异常折叠^[10-11]。对比发现出现异常的区域均有颞叶、额叶、扣带回、岛叶,此四个区域与前庭皮层联系密切。传统认为岛叶是前庭皮层系统的中心结构,经研究发现,前庭皮层不止一个区域,而是结合了颞叶、顶叶、额叶、扣带回等区域共同处理输入的信息。这些区域出现病变会导致视觉、躯体感觉与前庭信息整合异常,使患者出现头晕、平衡不稳的症状^[12-13]。因此以上结构的异常可能是 VM 和 PPPD 共病的解剖基础。

2.1.2 功能影像学的异常 静息态的功能磁共振检查发现 VM 患者视觉和前庭觉整合相关的脑区(中央旁小叶、顶下小叶、额上回、颞上回、海马旁回等)激活^[14],PPPD 患者的前庭皮质、枕叶、海马、额下回、岛叶皮质和小脑的连接减弱,以上部位涉及前庭觉、视觉及空间信息的处理^[15]。因此,VM 和 PPPD 均存在多感觉信息整合的异常。

任务态功能磁共振是在检查的同时完成一定任务来激活相关脑区活动,一般有前庭刺激和视觉刺激。前庭冷刺激可以引起 VM 患者双侧大脑多处皮层区域信号增强,如颞叶、岛叶、扣带回、丘脑、楔前叶等,而负责视觉处理的枕颞叶内侧区负激活,印证了前庭系统和视觉系统之间是相互抑制的^[16]。慢性主观性头晕(chronic subjective dizziness, CSD)是 PPPD 的前身之一,对 CSD 患者使用声音诱发的前庭刺激,发现患者前岛与颞上回、前岛与枕中回、海马与颞上回、前扣带回与颞上回之间的功能连接性改变^[17]。使用前庭刺激的任务态功能磁共振检查发现 VM 和 PPPD 均有颞叶、岛叶、扣带回、枕叶的功能活动变化,说明二者对前庭信息的处理异常且存在共同的脑区活动改变。通过对 PPPD 患者加以虚拟现实视觉运动刺激,进行功能磁共振检查发现枕叶、扣带状视觉区域、海马、海马旁皮层、运动前皮层及小脑被激活。并且发现神经质人格可能会调节前额-视觉网络中的活动性

和连接性,增加人们对视觉刺激的注意力^[18]。对 VM 进行视觉刺激的任务态功能磁共振研究较少,但对于 VM 患者,视觉刺激可能是通过与前庭系统相互抑制作用引起头晕症状。具有神经质人格的 VM 患者由于头晕症状出现焦虑情绪,对视觉刺激更加敏感,并且影响大脑对前庭和视觉信息的整合^[19],VM 发作后可以渐渐出现 PPPD 的表现。

从影像学中可以看到 VM 和 PPPD 均在颞叶、额叶、扣带回、岛叶及枕叶存在结构上或功能活动的改变,都与前庭、视觉和本体觉多种信息整合有关。既往临床调查统计显示,30%左右的 VM 患者合并 PPPD^[7,20],二者影像学上相似的比例有待进一步研究,提示可以对 VM 和 PPPD 的头颅影像特征进行大样本比较,从影像解剖层面进一步深入研究 VM 和 PPPD 的共病机制,提供更加直观有力的证据。

2.2 神经递质异常

2.2.1 神经递质异常是 VM 发病机制假说之一

VM 和偏头痛密切相关,参与偏头痛发病的神经递质如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、降钙素基因相关肽和多巴胺(dopamine, DA)可以调节中枢和外周神经元的活动,可能涉及 VM 的发病^[21]。例如 5-HT 参与外周和中央前庭通路的调节,5-HT 合成减少会导致头痛、畏光、恶心、平衡失调的症状,而 5-HT 再摄取抑制剂可以减轻 VM 的严重程度,推测 5-HT 减少可能导致 VM 的发作^[22-23]。以上说明神经递质的含量异常在 VM 的发生发展中起重要作用。

2.2.2 神经递质异常与 PPPD 的关系 前庭下核是脑中维持姿势和平衡的重要运动中枢,NE 通过调节前庭下核神经元活动,积极参与前庭反射和前庭相关疾病的调节^[24]。一项运用重复冲击波诱导大鼠脑损伤的实验中,大鼠在转杆上的平衡/运动能力显著下降,检测发现蓝斑内 NE 显著增加,而前庭核内的 NE 和 DA 明显减少,运动皮质和髓中的 5-HT 增加。据此推测,这些运动系统相关脑区的 NE、5-HT 及 DA 水平的失调与平衡障碍有关^[25],平衡障碍是 PPPD 的典型表现。进一步探究 PPPD 的病理生理机制,检测 CSD (PPPD 的前身)患者血清样本,发现血清中肾上腺素和 5-HT 水平出现异常,可能与 CSD 的发病有关^[26]。因此,神经递质的异常可能导致 PPPD 患者头晕、不稳等症状。

2.2.3 VM 和 PPPD 在神经递质异常上的联系

5-HT 等神经递质不仅影响大脑皮层的运动感知和威胁识别,而且可以调节外周前庭系统的平衡控制、重力惯性感觉和眼动控制等活动,是中枢系统和外周前庭系统功能活动相联系的中介^[27]。5-

HT、NE 和 DA 可以影响前庭功能从而参与 VM 和 PPPD 的发病,且 VM 和 PPPD 均有较高概率合并焦虑等精神障碍,焦虑的病理生理过程中神经递质亦发挥重要作用^[28]。急性或间歇性前庭损伤导致前庭内侧核、蓝斑及中缝背核中的 5-HT 和 NE 浓度增加,可能导致焦虑水平升高^[29]。因此在治疗上当 VM 和 PPPD 合并精神障碍时,5-HT 和 NE 再摄取抑制剂常常作为首选,并可取得一定的疗效^[30-31]。然而 VM 发作间歇期,若患者出现头晕不稳等不适表现,应当根据指南明确区分是单纯合并精神障碍,还是同时合并 PPPD 伴有精神障碍,给予患者精准的治疗。VM-精神障碍-PPPD 可能是一个动态过程,总体而言,神经递质异常可能是 VM 和 PPPD 共病的直接或间接物质基础。

2.3 遗传因素

VM 有明显的家族聚集性,遗传因素可能在 VM 的发病过程中起到重要作用。VM 是多基因遗传疾病,目前发现有 CACNA1A、ATPIA2 等离子通道相关基因、PGR 等受体相关基因以及染色体 5q35、16q12 和 11q 相关区域和位点与 VM 发病有关^[32]。5-HT 在 VM 发病中起重要作用,临床研究发现 5-HTR6 基因突变可导致前庭和痛觉传导通路的异常整合,从而刺激炎症反应,诱发 VM^[33]。PPPD 的遗传学研究较少,神经质人格是 PPPD 发病的主要危险因素之一,而多巴胺受体 DRD2TaqIA 基因多态性与神经质人格相关。临床研究发现 PPPD 患者 DRD2TaqIA 携带 A1 等位基因明显高于对照组,可能导致 PPPD 患者相应脑区尤其是纹状体内的 DRD2 数量减少,在发生急性前庭周围性眩晕或其他环境刺激条件下较对照组更容易产生神经质表现,因此 DRD2TaqIA 的 A1 等位基因可能是 PPPD 的易感基因^[34]。神经质人格与焦虑情绪显著相关^[35],焦虑是 VM 和 PPPD 共病的危险因素,体内 5-HT 和 DA 水平失调参与焦虑的病理生理过程,推测 5-HTR6 基因、DRD2TaqIA 的 A1 等位基因为 VM 和 PPPD 的共同易感基因,但需临床进一步研究证实。

3 总结

综上所述,VM 和 PPPD 在临床特征上有相似和重叠的部分,提示二者具有潜在的共病机制。相关脑部区域的结构和功能异常可能是二者共病的病理解剖基础,多感觉信号整合异常,产生平衡障碍,引起 VM 与 PPPD 共病的前庭症状。同时存在中枢和外周的神经递质异常可能是二者共病的生物化学物质基础,5-HT 和 NE 尤为重要。与神经质人格相关的遗传异常提示基因病变可能为产生共病的根源。人体是一个有机整体,VM 与 PPPD 共病是多因素互相影响产生的。基因异常可能导致解剖结构及生物化学功能发生变化,生化异常亦

可能影响脑区结构,从而出现临床症状。目前需进一步探讨 VM 与 PPPD 发病机制中“基因-解剖结构-生物化学-临床表现”的作用通路,将对 VM 和 PPPD 共病的诊断与防治有重大意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李康之,刘博,Jeffrey P,等.持续性姿势-感知性头晕(PPPD)诊断标准:Barány学会前庭疾病分类委员会共识[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):63-72.
- [3] Sohn JH. Recent advances in the understanding of vestibular migraine [J]. Behav Neurol, 2016, 2016: 1801845.
- [4] Staab JP. Persistent postural-perceptual dizziness[J]. Semin Neurol, 2020, 40(1):130-137.
- [5] Bittar RS, Lins EM. Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2015, 81(3):276-282.
- [6] 肖本杰,毕涌,郑天衡,等.前庭性偏头痛诱发因素调查及健康教育对复发影响的研究[J].临床耳鼻喉头颈外科杂志,2019,33(7):577-580,585.
- [7] 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.
- [8] Balcı B, Akdal G. Imbalance, motion sensitivity, anxiety and handicap in vestibular migraine and migraine only patients [J]. Auris Nasus Larynx, 2020, 47(5):747-751.
- [9] 江雪梅,于秋宏,潘永惠.前庭性偏头痛磁共振成像研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2019,19(11):1026-1031.
- [10] Wurthmann S, Naegel S, Schulte Steinberg B, et al. Cerebral gray matter changes in persistent postural perceptual dizziness [J]. J Psychosom Res, 2017, 103:95-101.
- [11] Nigro S, Indovina I, Riccelli R, et al. Reduced cortical folding in multi-modal vestibular regions in persistent postural perceptual dizziness [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3):798-809.
- [12] Frank SM, Greenlee MW. The parieto-insular vestibular cortex in humans: more than a single area? [J]. J Neurophysiol, 2018, 120(3):1438-1450.
- [13] 刘晓亭,朱幼玲,席春华等.岛叶功能的研究进展[J].中华神经科杂志,2017,50(2):157-160.
- [14] Teggi R, Colombo B, Rocca MA, et al. A review of re-

- cent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine[J]. *Neurol Sci*,2016,37(9):1399-1402.
- [15] Lee JO, Lee ES, Kim JS, et al. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: a study on resting state functional connectivity[J]. *Hum Brain Mapp*,2018,39(8):3340-3353.
- [16] 于焕新,李海艳,印志娴,等. 前庭性偏头痛神经通路的功能性核磁研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2017,31(12):906-909.
- [17] Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, et al. Role of the insula and vestibular system in patients with chronic subjective dizziness: an fMRI study using sound-evoked vestibular stimulation[J]. *Front Behav Neurosci*,2015,9:334.
- [18] Passamonti L, Riccelli R, Lacquaniti F, et al. Brain responses to virtual reality visual motion stimulation are affected by neurotic personality traits in patients with persistent postural-perceptual dizziness [J]. *J Vestib Res*,2018,28(5/6):369-378.
- [19] Riccelli R, Indovina I, Staab JP, et al. Neuroticism modulates brain visuo-vestibular and anxiety systems during a virtual rollercoaster task [J]. *Hum Brain Mapp*,2017,38(2):715-726.
- [20] Eggers SD, Neff BA, Shepard NT, et al. Comorbidities in vestibular migraine[J]. *J Vestib Res*,2014,24(5/6):387-395.
- [21] Lempert T, Von Brevern M. Vestibular migraine[J]. *Neurol Clin*,2019,37(4):695-706.
- [22] Drummond PD. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers [J]. *Cephalalgia*,2006,26(10):1225-1233.
- [23] Wang F, Wang J, Cao Y, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reg Anesth Pain Med*,2020,45(5):323-330.
- [24] Peng SY, Zhuang QX, Zhang YX, et al. Excitatory effect of norepinephrine on neurons in the inferior vestibular nucleus and the underlying receptor mechanism[J]. *J Neurosci Res*,2016,94(8):736-748.
- [25] Tsuda S, Golam M, Hou J, et al. Altered monoaminergic levels, spasticity, and balance disability following repetitive blast-induced traumatic brain injury in rats [J]. *Brain Res*,2020,1747:147060.
- [26] Fang Z, Huang K, Gil CH, et al. Biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants for patients with chronic subjective dizziness[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):1478.
- [27] Balaban CD. Neurotransmitters in the vestibular system[J]. *Handb Clin Neurol*,2016,137:41-55.
- [28] Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition[J]. *World J Biol Psychiatry*,2017,18(3):162-214.
- [29] Zhai F, Shi F, Wang J, et al. Preliminary study on the mechanism underlying the interaction of balance dysfunction and anxiety disorder[J]. *Neuroreport*,2019,30(2):53-59.
- [30] Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, et al. Treatment of vestibular migraine: asystematic review and meta-analysis[J]. *Laryngoscope*,2021,131(1):186-194.
- [31] Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) and related disorders[J]. *Curr Treat Options Neurol*,2018,20(12):50.
- [32] 冯慧敏,金占国,刘红巾. 前庭性偏头痛相关基因的研究进展[J]. *空军医学杂志*,2020,36(2):176-179.
- [33] Wu X, Qiu F, Wang Z, et al. Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine [J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(2):e23042.
- [34] Cui L, Yan Z, Gong L, et al. Association between dopamine receptor D2 Taq IA gene polymorphism and persistent postural-perceptual dizziness [J]. *J Vestib Res*,2019,29(2/3):131-136.
- [35] 张静,常逢锦,黄丹媚,等. 神经质人格与青少年问题性移动社交网络使用的关系:焦虑情绪与积极自我呈现的链式中介作用[J]. *中国临床心理学杂志*,2021,29(3):598-602.

(收稿日期:2021-07-25)