

## 前庭代偿与治疗机制研究进展\*

李洁<sup>1</sup> 时海波<sup>1</sup>

**[摘要]** 与其他感觉系统不同,前庭系统通过“推-拉”的模式维持整个系统的张力平衡,局部功能异常增强或减弱都将导致整个系统的功能障碍。单侧外周前庭受损将引起显著的前庭症状,但其可在数日至数周内逐步自行缓解,该现象被称为“前庭代偿”。由于多数情况下的前庭外周损伤为不可逆性,因此广泛认为中枢机制是前庭代偿的主因。其中,静态症状在数周内消失,代偿较为完全,推测是前庭核团放电再平衡的结果;动态症状的代偿需要更长时间,通过感觉替代、行为替代等方式实现,且代偿不完全。本文简要综述了前庭代偿及治疗机制的研究进展以期为未来的研究工作和临床治疗策略提供参考。

**[关键词]** 前庭功能障碍;前庭代偿;神经生物学;中枢可塑性

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2024.03.015

**[中图分类号]** R441.2 **[文献标志码]** A

## Research advances in the mechanism of vestibular compensation and treatment

LI Jie SHI Haibo

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: SHI Haibo, E-mail: hbsi@sjtu.edu.cn

**Abstract** Unlike other sensory systems, since the vestibular system maintains the tension balance of the entire system in a "push-pull" mode, local dysfunction in the system will cause the balance of the entire system to collapse. Unilateral peripheral vestibular dysfunction will cause severe vestibular symptoms, but it can recover spontaneously within a few days to several weeks. This phenomenon is called "vestibular compensation" (VC). Since the peripheral vestibular impact in most cases is irreversible, it is widely believed that the central mechanism plays a key role in the vestibular compensation process. Static symptom is fully compensated within a few weeks, which is in parallel with the restored balance in the resting discharge of the vestibular nucleus on both sides; the incomplete compensation of dynamic deficits takes longer and is achieved mainly through the mechanism of sensory substitution and behavioral substitution. Here we briefly reviewed the mechanism of vestibular compensation and treatment in order to provide an insight into further study and clinical treatment strategies.

**Key words** vestibular dysfunction; vestibular compensation; neurobiology; central plasticity

不同原因导致的单侧外周前庭损伤可引起相应的前庭症状,这些症状在数日至数周内消失的现象被称为“前庭代偿”。前庭代偿的概念从提出至今已有 100 多年的历史,近年来,有关前庭代偿机制的基础研究主要集中在前庭核团,并讨论了不同药物对前庭代偿的影响及可能的作用机制,但相关药物研究大多停留在动物实验层面。临床上,前庭康复治疗经过多年实践检验被证明是安全且有效的,成为多种前庭疾病的重要治疗方法。前庭康复的机制研究是一个由临床到基础的过程,其具体机制和神经回路尚不清楚,目前仍有许多问题悬而未

决。本文回顾总结了近年来前庭代偿及治疗机制的研究成果,以期为未来的研究工作提供参考。

## 1 前庭症状的代偿过程

单侧外周前庭损伤会引发两类症状:无头动刺激下出现的静态症状(static syndrome)及头动诱发的动态症状(dynamic syndrome)。静态症状主要表现为慢相向损伤侧的自发性眼震、头部及躯干向受损侧侧弯及头部倾斜;动态症状则表现为前庭-眼动反射(vestibular ocular reflexes, VOR)和前庭-脊髓反射(vestibular spinal reflexes, VSR)的功能异常。静态症状在单侧外周前庭损伤后即刻出现,其消退时间因种属而异,受损动物通常在 2 周内达到完全代偿,患者需要更长时间。动态症状虽然也可逐步缓解,但通常数周至数月后仍不能完全消失<sup>[1]</sup>。受损侧前庭核团失去前庭信号的兴奋性传入,大量神经元“沉默”造成双侧前庭核神经

\*基金项目:国家自然科学基金委重点国际合作项目(No: 82020108008)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200233)

通信作者:时海波, E-mail: hbsi@sjtu.edu.cn

元放电不平衡,系静态症状产生的主要原因。静态症状的代偿依赖于双侧前庭核神经元恢复放电平衡。动态症状的代偿则不同,研究表明,动态代偿主要依靠替代、适应和习服实现。

## 2 前庭代偿的分子机制与药物作用

外周前庭损伤后,前庭核团及相关脑区发生了一系列可塑性变化,包括神经元内在特性改变、神经递质释放和受体含量变化、应激激素水平改变、细胞新生等。近年来,随着研究深入,本领域的学者开始尝试解决诸如“神经元兴奋性改变的具体机制”、“新生神经元的来源”、“新生细胞的作用”等问题,尽管这些研究尚未取得令人振奋的结果,但其阶段性进展对未来的探索方向仍具有提示意义。

### 2.1 前庭代偿的机制

前庭代偿期间,前庭核神经元的兴奋性和放电特性发生改变已为人们熟知,但其对输入刺激的响应特点变化及离子基础仍不甚清楚。最近,有报道了离子激活钾通道在前庭代偿中的作用。单侧迷路切除(unilateral labyrinthectomy, UL)后,术后6 h健侧前庭内侧核(medial vestibular nucleus, MVN)小电导钙激活钾通道(SK channel)表达量下调,B型神经元对斜坡和阶跃电流刺激的敏感性增加<sup>[2]</sup>,这种对于信息输入的过度敏感可能是急性期前庭症状发生的原因之一。术后24 h术侧MVN神经元大电导钙激活钾通道(BK channel)电流减少,神经元在去极化信号的刺激下兴奋性反应升高,与视动反射的代偿有关<sup>[3]</sup>。

外周前庭损伤后,神经递质及其受体的代偿性变化影响神经环路的功能。由于前庭核团受到小脑及连合抑制系统(commisural inhibition system)的调控,人们推测 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)在调控前庭核神经元兴奋性的过程中起到重要作用。研究表明,UL术后MVN神经元GABA受体亚基的表达量没有明显不对称性<sup>[4]</sup>,但术侧GABA受体功能下降<sup>[5]</sup>,使神经元受到的抑制作用减小。GABA的释放受到组胺及甘氨酸调节。UL术后急性期,术侧MVN神经元甘氨酸受体和组胺H1、H2和H3受体的表达量增加<sup>[6-7]</sup>,组胺可以激活突触前H3受体直接抑制GABA释放,也可以激活甘氨酸能神经元突触后H1/H2受体增加甘氨酸的释放,间接抑制GABA能神经元。有研究进一步定位H1受体在前庭核中的分布发现,术侧MVN的GABA能神经元H1受体表达量明显增高,这意味着H1受体激活时,术侧GABA能神经元兴奋性增高,加强对对侧神经元的抑制作用,进而促进双侧前庭核神经元放电再平衡<sup>[8]</sup>。

Tighilet等<sup>[9]</sup>发现,单侧前庭神经切断(unilateral vestibular neurectomy, UVN)术后,术侧前庭核出现BrdU<sup>+</sup>的新生细胞,这些细胞最终分化为

神经胶质细胞和GABA能神经元。有趣的是,前庭核团并非公认的具备神经元再生功能的脑区,因此新生细胞从何而来又如何分化成为一个待解决的重要问题。针对这一问题有3种假说:①新生的神经元通过血液或侧脑室由神经元生发脑区迁移而来;②胶质细胞-神经元重编程;③前庭核静止的神经干细胞被激活。2021年发表的一篇文章指出,UVN后3 d,前庭核SOX2和GFAP共表达的新生细胞群显著增加,支持了MVN区域存在神经干细胞的假设<sup>[10]</sup>。但这种新生细胞的类型在不同动物模型中存在差异,目前仅在单侧前庭神经切断的大鼠<sup>[11]</sup>和猫<sup>[9]</sup>中观察到神经元新生,这可能与不同造模方式引起的炎症反应差异有关,诱发神经元新生的因素还有待进一步探索。

前庭代偿还受到前庭传出系统及健侧外周前庭功能的影响。UL术后,健侧不规则放电的前庭传入神经及前庭核神经元比例增加,提高了对头动的动态响应范围。前庭传出系统对传入神经的调谐作用可能是引起传入神经特性改变的原因之一,烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 9$ 亚基( $\alpha 9$ -nAChRs)的功能丧失会抑制这种效应,导致VOR功能难以代偿<sup>[12]</sup>。然而,另一项研究表明, $\alpha 9$ -nAChRs功能丧失主要影响小鼠的姿势稳定性,尤其是头部在平动和转动中活动异常<sup>[13]</sup>。

### 2.2 药物调控前庭代偿

临床上,外周前庭疾病在急性期可短暂应用苯二氮卓类、抗胆碱能和抗组胺药减轻症状,由于这些药物阻碍自然的代偿进程,故而不推荐长期使用。倍他司汀和银杏叶提取物被认为能够促进前庭代偿,但其应用还存在争议。近年来,不少学者通过动物模型来探索药物调控前庭代偿的效果和作用靶点。在UVN早期,作用于SK通道的拮抗剂蜂毒明肽(Apamin)、AG525E1、NS8593能够减轻前庭症状,加速前庭代偿的进程。其中,与SK2亚基亲和性更高的Apamin作用效果更明显<sup>[14]</sup>。在UL大鼠中,口服钾离子通道阻滞剂4-氨基吡啶(4-AP)能够在术后1~3 d改善姿势不平衡的症状,但延缓了整个代偿的进程<sup>[15]</sup>。这些结果表明缓解症状的药物应在需要时给予,并尽可能减少用药时间以避免抑制前庭代偿。

组胺相关代表药物倍他司汀,已经广泛应用于前庭疾病的治疗。既往研究认为倍他司汀通过拮抗突触前H3受体调节组胺和GABA的释放来促进中枢前庭代偿,将其分类为组胺受体拮抗剂。然而,倍他司汀还是H1受体激动剂。H1受体激活后,通过与之相连的钠钾交换体和钾漏通道提高前庭核神经元兴奋性<sup>[16]</sup>。在UL术后,倍他司汀可能通过激动术侧MVN中GABA能神经元上的H1受体,抑制过度兴奋的对侧神经元,恢复二者放

电平衡从而促进症状恢复<sup>[8]</sup>。最近,新型 H4 受体拮抗剂 SENS-III 被证明能够缓解自发性眼震<sup>[17]</sup>,有望为眩晕治疗提供新的选择。

前庭核团与下丘脑-垂体-肾上腺轴及下丘脑-垂体-甲状腺轴相互联系,外周前庭疾病急性期可致相关激素水平发生变化,然而,这些激素对前庭代偿的作用少有报道。UVN 术后,下丘脑室旁核分泌血管升压素(AVP)和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的细胞明显增多<sup>[18]</sup>,而 CRF 能激活 CRF1 型和 2 型受体使前庭核神经元去极化<sup>[19]</sup>,CRF 是否参与前庭代偿调控还有待进一步研究。前庭核神经元还表达甲状腺激素受体,腹腔注射 L-甲状腺素(L-T4)能够减少前庭核中的小胶质细胞和少突胶质细胞并促进症状恢复<sup>[20]</sup>。但在鼓室注射红藻氨酸(TTK)的大鼠中,L-T4 未表现出明显的抗眩晕作用<sup>[21]</sup>。这说明,至少对于由外周兴奋性毒性所引起的前庭疾病,L-T4 可能无法很好地发挥治疗作用,同时也提示不同的疾病模型所涉及的代偿机制并不完全相同,这可能是众多动物实验难以实现临床转化的原因之一。

### 3 多感觉整合与前庭康复

前庭核团通过 VOR 和 VSR 通路与视觉、本体感觉系统形成投射联系,整合不同的感觉信息并参与凝视和姿势稳定,这一过程受到小脑及高级中枢的调控。前庭康复机制包括感觉替代、行为替代、前庭适应和前庭习服等。基于中枢系统的可塑性,前庭康复训练能够纠正自发形成的代偿策略,进一步提高患者运动中视物能力、减轻眩晕症状、增强平衡功能、减少跌倒风险。目前的前庭康复方案主要由 4 部分组成:①凝视稳定性训练(GSE),包括适应训练和替代训练;②习服训练;③平衡和步态训练;④耐力训练<sup>[22]</sup>。

前庭适应是一种重要的损伤后恢复机制。一方面,小脑是参与调控 VOR 和 VSR 通路功能的重要脑区,基于浦肯野细胞长时程抑制的运动学习机制,通过校准内部模型对感觉运动的预测和实际感觉运动反馈间的误差,在前庭适应中发挥重要作用;另一方面,脑干的可塑性同样重要,前庭觉损伤后,前庭核神经元的兴奋性、膜特性改变,使其对头部运动的反应模式发生了长久的改变<sup>[23-24]</sup>。此外,最近研究表明长期跑步训练能够促进外侧前庭神经核与脊髓运动神经元之间形成更多的兴奋性突触连接<sup>[25]</sup>,提示康复训练对促进 VSR 通路可塑性改变的积极作用。

感觉替代和行为替代是前庭康复的另一重要依据。在可预测的头部运动中,患者通过隐性扫视补偿 VOR 慢相成分,这是一种行为替代策略,其形成机制可能与高级中枢的预编程有关<sup>[26]</sup>。感觉替代是机体通过对前庭觉、视觉、本体感觉进行重

加权以维持平衡的策略。既往研究表明,损伤初期,前庭核中 PVP 神经元和 VO 神经元对颈部本体感觉刺激的反应强烈,在接下来的几周中,二者对主动和被动的头动反应增强,初步揭示了感觉替代在前庭核水平的神经机制<sup>[23]</sup>。外周前庭损伤后,前庭传入信号的剧烈变化及频繁的足底刺激能够改变初级躯体感觉皮层神经元的感受野和空间分辨率,大鼠通过重心偏移增加足底感觉反馈,从而改善姿势控制<sup>[27]</sup>。这些研究结果表明皮层水平同样发生了功能重组,且刺激相应的感受器能够增强这一过程。

前庭习服通过使患者反复暴露在诱发症状的场景中,逐渐降低其反应程度。习服的产生可能与突触传递效率的改变有关,但过程中涉及的具体神经环路和发生机制目前仍不清楚。在外周前庭疾病中,习服训练通常应用于复位效果不佳、拒绝复位或有残余症状的 BPPV 患者<sup>[28]</sup>。

GSE 替代训练的部分包括扫视和平滑追踪,但美国最新的前庭康复指南明确指出,不应单独进行扫视和平滑追踪训练。GSE 适应训练的部分包括 VORx1 和 VORx2 两种方式,但均未对频率、速度等参数做出明确要求。最近研究表明,VOR 的适应性改变可能是频率依赖性的,训练频率与测试频率愈接近,VOR 增益的提升愈明显。低频(0.5 Hz)的头动训练无法提升高频头动下的 VOR 增益,而中等频率(1.3 Hz)以及频率递增(0.5~2.0 Hz)的头动训练均可显著改善 VOR 增益,即根据康复和生活需求,患者应选择高频的头动训练以期改善相应频率范围内的反射功能<sup>[29]</sup>。头部运动中,由于眼动速度与头动速度不同所产生的视网膜滑动是增强 VOR 适应性改变的主要驱动信号,在训练中为患者提供速度合适的驱动信号是取得良好训练效果的关键。Todd 等<sup>[30]</sup>发现,每次训练时,根据患者的实际 VOR 增益水平和头动峰速,渐进式提高视标移动速度可以更好地改善患者的功能,这种方法也被称为 IVA 方法。2021 年发表的 2 篇随机对照试验结果表明,接受 IVA 方法与接受 VORx1 方法训练的患者比较,前者的 VOR 增益及主观眩晕症状改善更为明显<sup>[31-32]</sup>。VOR 增益的提升效果还受到视标与环境对比度的影响,只有对比度高于一定阈值时才能获得有效的 VOR 增益改善<sup>[33]</sup>。

平衡和步态训练方法多样。在改变视觉环境(如闭眼)、前庭觉(转动头部)或干扰本体感觉(如站立在泡沫平面、移动平面上)的条件下进行站立或行走,在具有挑战性的感觉环境中进行训练能够提高躯体综合利用多种感觉信息的能力,改善肌肉收缩策略。步态训练还包括在行走时转头、执行双重任务(如边行走边倒数)等<sup>[34]</sup>。平衡功能的降低



会使患者由“自动”平衡控制转向依赖意识参与的平衡控制模式。因此,执行双重任务时,由于注意力资源竞争,平衡功能更差的老年人表现往往不如年轻人<sup>[35]</sup>。近年来,得益于可穿戴技术的飞速发展,感觉增强成为康复技术的发展方向之一。大量研究表明,设备反馈的听觉、触觉、视觉、振动觉等额外的感官线索能够辅助患者判断空间位置,减少姿势摆动,改善患者平衡功能。其具体机制尚不明确,可能与中枢认知和感觉重加权有关<sup>[36]</sup>。

#### 4 总结

前庭功能障碍是临床常见疾病,严重危害民众健康。前庭代偿是一个多脑区参与的神经重塑过程,为前庭功能恢复提供了解剖生理基础。现有研究部分揭示了前庭代偿各阶段的神经生物学及功能改变,展现了前庭神经系统强大的可塑性,为前庭疾病的治疗提供了一定的理论基础。然而,单一的动物模型和复杂的代偿机制也使得本领域的研究工作十分具有挑战性。不同脑区可塑性事件的时序特征以及VOR和VSR通路适应性改变的神经环路机制还有待进一步阐明。由于疾病异质性以及动物模型预测效能不高,不少药物治疗效果存疑,难以完成临床转化。前庭康复的治疗参数繁多,这需要开展更加细致的临床研究进行探索和优化。同时,为了减少监督指导的人力和交通成本,提高患者依从性,开发线上平台,研制便携监控设备或将成为未来趋势。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend[J]. *J Neurol*, 2016, 263 Suppl 1: S54-64.
- [2] 薛伟轩,李潜啸,张洋浔,等.前庭代偿中双侧前庭内侧核对输入刺激响应的敏感性变化及其离子机制[J]. *生理学报*, 2022, 74(2): 135-144.
- [3] Nelson AB, Faulstich M, Moghadam S, et al. BK Channels Are Required for Multisensory Plasticity in the Oculomotor System[J]. *Neuron*, 2017, 93(1): 211-220.
- [4] Eleore L, Vassias I, Bernat I, et al. An in situ hybridization and immunofluorescence study of GABA(A) and GABA(B) receptors in the vestibular nuclei of the intact and unilaterally labyrinthectomized rat[J]. *Exp Brain Res*, 2005, 160(2): 166-179.
- [5] Yamanaka T, Him A, Cameron SA, et al. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurones after unilateral labyrinthectomy[J]. *J Physiol*, 2000, 523 Pt 2(Pt 2): 413-424.
- [6] Zhou W, Zhou LQ, Shi H, et al. Expression of glycine receptors and gephyrin in rat medial vestibular nuclei and flocculi following unilateral labyrinthectomy[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5): 1481-1489.
- [7] Zhou L, Zhou W, Zhang S, et al. Changes in Histamine Receptors(H1, H2, and H3) Expression in Rat Medial Vestibular Nucleus and Flocculus after Unilateral Labyrinthectomy: Histamine Receptors in Vestibular Compensation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66684.
- [8] Chen ZP, Zhang XY, Peng SY, et al. Histamine H1 Receptor Contributes to Vestibular Compensation[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(3): 420-433.
- [9] Tighilet B, Brezun JM, Sylvie GD, et al. New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(1): 47-58.
- [10] Tighilet B, Chabbert C. Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss[J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 174: 28-35.
- [11] Rastoldo G, El Mahmoudi N, Marouane E, et al. Adult and endemic neurogenesis in the vestibular nuclei after unilateral vestibular neurectomy[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101899.
- [12] Hübner PP, Khan SI, Migliaccio AA. The mammalian efferent vestibular system plays a crucial role in vestibulo-ocular reflex compensation after unilateral labyrinthectomy[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(4): 1553-1568.
- [13] Chang H, Morley BJ, Cullen KE. Loss of  $\alpha$ -9 Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Predominantly Results in Impaired Postural Stability Rather Than Gaze Stability[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 799752.
- [14] Tighilet B, Bourdet A, Péricat D, et al. SK Channels Modulation Accelerates Equilibrium Recovery in Unilateral Vestibular Neurectomized Rats[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2021, 14(12): 1226.
- [15] Beck R, Günther L, Xiong G, et al. The mixed blessing of treating symptoms in acute vestibular failure—evidence from a 4-aminopyridine experiment[J]. *Exp Neurol*, 2014, 261: 638-645.
- [16] Yu L, Zhang XY, Cao SL, et al. Na(+)-Ca(2+) Exchanger, Leak K(+) Channel and Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Mediate the Histamine-Induced Excitation on Rat Inferior Vestibular Nucleus Neurons[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3): 184-193.
- [17] Petremann M, Gueguen C, Delgado Betancourt V, et al. Effect of the novel histamine H(4) receptor antagonist SENS-111 on spontaneous nystagmus in a rat model of acute unilateral vestibular loss[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(3): 623-633.
- [18] Tighilet B, Manrique C, Lacour M. Stress axis plasticity during vestibular compensation in the adult cat[J]. *Neuroscience*, 2009, 160(4): 716-730.
- [19] Wang Y, Chen ZP, Yang ZQ, et al. Corticotropin-releasing factor depolarizes rat lateral vestibular nuclear neurons through activation of CRF receptors 1 and 2[J]. *Neuropeptides*, 2019, 76: 101934.

- [20] Rastoldo G, Marouane E, El-Mahmoudi N, et al. L-Thyroxine Improves Vestibular Compensation in a Rat Model of Acute Peripheral Vestibulopathy: Cellular and Behavioral Aspects[J]. *Cells*, 2022, 11(4): 684.
- [21] Bringuier CM, Hatat B, Boularand R, et al. Characterization of Thyroid Hormones Antivertigo Effects in a Rat Model of Excitotoxically-Induced Vestibulopathy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 877319.
- [22] Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction: An Updated Clinical Practice Guideline From the Academy of Neurologic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2022, 46(2): 118-177.
- [23] Cullen KE. Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(6): 346-363.
- [24] Carcaud J, Franca de Barros F, Idoux E, et al. Long-Lasting Visuo-Vestibular Mismatch in Freely-Behaving Mice Reduces the Vestibulo-Ocular Reflex and Leads to Neural Changes in the Direct Vestibular Pathway[J]. *eNeuro*, 2017, 4(1): e0290-16
- [25] Battilana F, Steurer S, Rizzi G, et al. Exercise-linked improvement in age-associated loss of balance is associated with increased vestibular input to motor neurons[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(12): e13274.
- [26] Sjögren J, Karlberg M, Hickson C, et al. Short-Latency Covert Saccades-The Explanation for Good Dynamic Visual Performance After Unilateral Vestibular Loss? [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 695064.
- [27] Facchini J, Rastoldo G, Xerri C, et al. Unilateral vestibular neurectomy induces a remodeling of somatosensory cortical maps[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 205: 102119.
- [28] Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo(Update)[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(3\_suppl): S1-S47.
- [29] Rinaudo CN, Schubert MC, Figtree WVC, et al. Human vestibulo-ocular reflex adaptation is frequency selective[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(3): 984-993.
- [30] Todd CJ, Schubert MC, Figtree WVC, et al. Incremental Vestibulo-ocular Reflex Adaptation Training Dynamically Tailored for Each Individual[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2019, 43: S2-S7.
- [31] Rinaudo CN, Schubert MC, Cremer PD, et al. Comparison of Incremental Vestibulo-ocular Reflex Adaptation Training Versus x1 Training in Patients With Chronic Peripheral Vestibular Hypofunction: A Two-Year Randomized Controlled Trial[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2021, 45(4): 246-258.
- [32] Ervin AM, Schubert MC, Migliaccio AA, et al. Incremental Velocity Error as a New Treatment in Vestibular Rehabilitation (INVENT VPT) Trial: study protocol for a randomized controlled crossover trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 908.
- [33] Muntaseer Mahfuz M, Schubert MC, Todd CJ, et al. The Effect of Visual Contrast on Human Vestibulo-Ocular Reflex Adaptation[J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2018, 19(1): 113-122.
- [34] Klatt BN, Carender WJ, Lin CC, et al. A Conceptual Framework for the Progression of Balance Exercises in Persons with Balance and Vestibular Disorders[J]. *Phys Med Rehabil Int*, 2015, 2(4): 1044.
- [35] Kal EC, Young WR, Ellmers TJ, et al. Balance capacity influences the effects of conscious movement processing on postural control in older adults[J]. *Hum Mov Sci*, 2022, 82: 102933.
- [36] Sienko KH, Seidler RD, Carender WJ, et al. Potential Mechanisms of Sensory Augmentation Systems on Human Balance Control[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 944.

(收稿日期:2022-12-03 修回日期:2023-01-02)

(上接第 255 页)

- [38] Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1865-1877.
- [39] Meng C, Gu L, Li Y, et al. Ten-eleven translocation 2 modulates allergic inflammation by 5-hydroxymethylcytosine remodeling of immunologic pathways [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(21): 1985-1995.

(收稿日期:2022-11-17)