

• 综述 •

睡眠障碍与前庭性眩晕的关联性研究*

田华静¹ 吴诗欣² 曾祥丽¹

[摘要] 睡眠障碍与前庭疾病有着较高的共患率。部分小样本的临床研究的结果证实了睡眠剥夺对前庭功能的影响。然而,睡眠障碍对前庭系统的影响机制尚不清楚,本文从神经解剖及神经递质方面分析睡眠障碍对前庭功能影响的可能机制,并对睡眠障碍与良性阵发性位置性眩晕、梅尼埃病、前庭性偏头痛等疾病的关系进行综述。

[关键词] 睡眠障碍;前庭功能;良性阵发性位置性眩晕;梅尼埃病;前庭性偏头痛

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.09.018

[中图分类号] R852.3 [文献标志码] A

Association between sleep disorders and vestibular vertigo

TIAN Huajing¹ WU Shixin² ZENG Xiangli¹

(¹Department of Head and Neck Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510630, China; ²Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

Corresponding author: ZENG Xiangli, E-mail: zxiangli@mail.sysu.edu.cn

Abstract Sleep disorders have a high comorbidity rate with vestibular diseases. The results of some small sample clinical studies have confirmed the effect of sleep deprivation on vestibular function. However, the mechanism of the effect of sleep disorder on vestibular system is still unclear. This article analyzes the possible mechanism of the effect of sleep disorders on vestibular function from the aspects of neuroanatomy and neurotransmitters, and summarizes the relationship between sleep disorder and benign paroxysmal positional vertigo, Meniere's disease, vestibular migraine and other diseases.

Key words sleep disorder; vestibular function; benign paroxysmal positional vertigo; Meniere's disease; vestibular migraine

睡眠是生物的普遍功能,占人类生命的 1/3。血压、心率、激素分泌和免疫防御功能的调节、细胞修复、温度控制、记忆能力的恢复和认知,都发生在睡眠中。睡眠不足或睡眠质量差会对心血管、神经、内分泌和免疫等系统造成不利影响^[1]。大量的临床资料显示,眩晕患者常常伴随睡眠障碍。睡眠障碍可能继发于眩晕,或者患者原本睡眠质量不佳,并因此引起眩晕头晕等不适,亦或者二者并存于某些疾病状态之中。良性阵发性位置性眩晕、梅尼埃病、前庭性偏头痛是耳鼻喉科常见的眩晕病,认识以上疾病与睡眠障碍之间的关系,将有助于对上述疾病的精准诊疗。本文从神经解剖及神经递质方面分析睡眠障碍对前庭功能影响的可能机制,并对睡眠障碍与良性阵发性位置性眩晕、梅尼埃

病、前庭性偏头痛等疾病的关系进行综述。

1 睡眠中枢与前庭系统相关解剖结构

睡眠由大脑中特定的区域控制。在微观解剖学上,产生在睡眠机制中起作用的神经递质的神经元细胞体通常位于一个区域,而神经元轴突的末端投射到其他脑区^[1],包括前庭中枢。睡眠需要大脑皮层、丘脑和皮质下区域(如脑干)之间的相互作用,借助神经递质的相互影响使大脑在严格的调控下实现睡眠和清醒之间切换^[2]。同时前庭系统的正常运转也与以上部位密不可分。

1.1 下丘脑

下丘脑位于大脑深处,靠近脑下垂体腺。它包含数千个被称为视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)的神经细胞体,它们接收有关光暴露的信息,以控制睡眠和觉醒周期^[3]。前庭神经的输入可以直接影响视交叉上核,Horowitz 等^[4]使用跨突触病毒示踪剂,发现一些前庭神经元可通过多突触通路到达 SCN,进而参与昼夜节律调节。

*基金项目:国家自然科学基金(No:82171151)

¹中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科(广州,510630)

²中山大学附属第三医院放射科

通信作者:曾祥丽, E-mail: zxiangli@mail.sysu.edu.cn

1.2 丘脑

丘脑充当从主要感觉器官,如耳蜗、前庭器官等到大脑皮层的信息传递中心。它在快速眼动睡眠时非常活跃,因为网状结构上行激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)在多个中介部位(包括丘脑)中转,在清醒和快速眼动睡眠时激活前脑^[5],丘脑的损伤可能会影响人类在清醒和睡眠时的正常大脑功能^[6]。在前庭系统中,当头部朝向环境中的特定方向时,一些接收前庭信息的丘脑神经元会选择性地放电^[7]。前庭丘脑投射分布于皮质下^[8]、小脑^[9]和皮质^[10],这些区域已被证明参与前庭系统活动的处理。

1.3 脑干

脑干通过与下丘脑的联系,控制觉醒和睡眠周期。位于脑干水平的前庭神经核是前庭系统的第一级控制中心。它接受来自外周前庭的信息输入,整合后将纤维投射到对侧前庭核、脊髓、大脑高级中枢,维持姿势稳定,产生空间定位信息。前庭信息还通过内侧纵束传递到动眼神经核和中脑整合中心,实现头眼协调运动。

2 睡眠与前庭系统相关的神经递质

神经递质的相互作用使我们的大脑在严格的调控下实现睡眠和清醒之间切换。其中食欲素、组胺等神经递质与中枢前庭系统密切联系,食欲素参与中枢运动控制,组胺类似物倍他司汀在临床上已广泛应用于眩晕的治疗。

2.1 食欲素

食欲素(Orexin)起源于下丘脑外侧/穹窿周围区域,投射到几乎整个大脑^[11]。在调节觉醒、进食、伤害感受、能量稳态、神经内分泌和心血管功能发挥作用。

中枢前庭系统在肌肉张力和姿势控制中起着关键作用^[12]。前庭核复合体中的前庭外侧核(lateral vestibular nucleus, LVN),它直接参与调节肌肉张力,以维持姿势和调节运动过程中从伸肌到屈肌交替变化^[13]。Zhang等^[14]展示了食欲素A通过食欲素1受体(OX1)和食欲素2受体(OX2)直接去极化大鼠皮质下运动中枢前庭外侧核(LVN)的神经元,增强其敏感性,提示食欲素和中枢食欲素能系统参与躯体运动行为的直接控制。同时大量的神经解剖学和免疫组化研究表明,基本的皮层下运动结构,如基底神经节、小脑和前庭神经核,直接接受下丘脑食欲素能神经元的神经支配^[15]。

临床研究通过观察16例男性在24h睡眠剥夺前后静态姿势图的变化,发现24h睡眠剥夺后人体的控制平衡能力减弱^[16]。另外有研究者通过对健康成年人进行连续5晚部分睡眠剥夺,监测到脑脊液中的食欲素水平增加^[17]。对于以上现象分析有2种可能:睡眠剥夺引起食欲素水平的升高,

可能是睡眠剥夺后人体平衡能力减弱的原因;也可能是代偿性减弱睡眠剥夺对人体平衡能力的损伤。研究发现,3,3-亚氨基二丙腈(3,3-iminodipropionitrile, IDPN)诱导双侧前庭损伤的小鼠表现出运动障碍,并且它们下丘脑中OXA标记神经元的数量显著增加^[18]。食欲素受体1型拮抗剂SB334867在损伤后72h显著减轻了小鼠的运动缺陷。这提示食欲素参与平衡能力的调节。另外,有研究者分析睡眠不足会加剧肌肉紧张^[19],进一步推测食欲素作用于前庭神经元进而改变肌肉张力,同时研究者在大鼠中证实食欲素神经元的放电与肌肉活动呈正相关^[20]。所以,可以推测:在睡眠剥夺后食欲素神经元放电率增加,引起食欲素水平增高,进一步作用于前庭神经核,引起其兴奋性增强,增强肌肉张力,导致了人体平衡能力的减弱。

2.2 组胺

组胺能受体广泛分布于哺乳动物的中枢神经系统,组胺通常被认为是中枢神经系统神经元活性的神经调节剂。组胺能神经元胞体定位于下丘脑后区的结节乳头状核(tuberomammillary nucleus, TMN),其纤维几乎分布于大脑的所有区域。

2.2.1 组胺促觉醒 由于第一代抗组胺药物(H1受体拮抗剂)的镇静不良作用,组胺神经元首次与促进觉醒联系起来^[21]。解剖上组胺能神经元接受来自大量神经元的传入投射,如来自含有食欲素的外侧下丘脑,以及来自含有 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)或乙酰胆碱的基底前脑^[22]。此外,脑干中的其他单胺能核如raphe背核和蓝斑核支配结节乳头核^[23]。功能上,研究发现食欲素^[24]、前列腺素E₂^[25]通过激活TMN组胺神经元进而促进觉醒。此外近期的研究观察到微量注射谷氨酸至TMN时,增加了组胺神经元的放电速率,大鼠呈现出剂量依赖性的清醒^[26]。综上所述,组胺在睡眠控制中起着中心作用,促进觉醒。另一方面,一些研究者描述了当动物和人类的下丘脑后部或下丘脑前部特定脑区损伤后,他们会表现出过度睡眠或失眠^[27],这一现象也反向说明了上述观点。

2.2.2 中枢组胺系统与前庭系统 组胺参与前庭神经元活性的调节已广泛报道。组胺通过兴奋H1和H2受体介导大鼠前庭上、下神经元去极化^[28],并且通过抑制H3受体促进自身的合成与释放^[29],参与前庭代偿的过程^[30]。

临床上眩晕相关治疗用药,离不开组胺的作用。一方面,可以运用H1受体拮抗剂,苯海拉明,减少组胺的释放实现对眩晕症状的控制;另一方面,也可以使用倍他司汀,一种H1受体弱激动剂及H3受体拮抗剂,促进组胺释放来改善患者眩晕的症状。那这一矛盾的背后应该如何解释呢?苯

海拉明主要通过减少组胺释放,抑制前庭神经核的放电,使得两侧前庭神经核失衡的程度减少,而倍他司汀是通过促进患侧前庭神经核放电,抑制健侧过度兴奋,逐步达到两侧平衡。因此,倍他司汀的作用机制更加符合机体代偿的过程,建议眩晕患者尽量避免使用前庭抑制剂。

3 睡眠剥夺与前庭功能

睡眠不足是许多重大健康问题的原因,也是多种健康问题的结果,是这个时代的一个重大公共健康问题。当代社会,快节奏的生活方式、巨大的生活压力以及各种轮班制度使得睡眠障碍在发生率日渐升高。近年来的研究深入分析了睡眠剥夺与心血管、呼吸系统等之间的关系,聚焦于睡眠剥夺与前庭系统的研究却相对少见。我们将详细分析睡眠剥夺后前庭系统发生了怎样的变化。

首先,睡眠剥夺会影响前庭系统。前庭系统及其与中枢联系过程中任何部位受到生理性刺激或者病理性因素的影响,都可能使这种信息发送的两侧对称性或均衡性遭到破坏,其结果在客观上表现为平衡障碍,主观感觉则为眩晕。研究者们运用不同的方法评估睡眠剥夺后正常人的前庭功能。16例男性进行24h睡眠剥夺后,静态姿势图的表现说明了他们的平衡控制能力减弱^[16];本课题组对38例护士值夜后进行前庭肌源诱发电位(vestibular evoked myogenic potential, VEMP)的评估,发现两耳间不对称率较正常睡眠时升高^[31]。以上结果证明睡眠剥夺后前庭系统发生了变化。

其次,前庭系统和睡眠中枢在结构上相互联系,为睡眠剥夺影响前庭系统提供了可能。在结构上脑干、小脑、下丘脑、丘脑等中枢结构既参与睡眠与觉醒周期,也在前庭功能的调节中发挥作用。同时二者之间存在广泛的神经联系,如中枢组胺系统发出神经支配前庭神经核,食欲素A神经元向大鼠的内侧和外侧前庭神经元投射等。

缘于倍他司汀在临床上治疗前庭性眩晕的广泛运用,本研究聚焦于中枢组胺系统,探究其在睡眠剥夺影响前庭系统中的作用机制。研究发现从小鼠的脑脊液、猫的下丘脑视前部区域的微透析样本^[32]到人的血清^[33],睡眠剥夺后均可检测到增高的组胺浓度,其中在睡眠剥夺的小鼠体内不仅检测到脑脊液中组胺浓度持续性增加,而且发现前庭系统的组胺脱氢酶高表达^[33],这一现象为组胺作为中间环节参与睡眠剥夺对前庭系统的影响提供支持。睡眠剥夺后组胺释放增加,类似于倍他司汀作用机制,即引起前庭神经核周围组胺含量不对称增加,组胺作用于H1受体,使两侧前庭神经核放电失去对称性,进而出现潜在的前庭障碍。为什么认为睡眠剥夺后组胺含量的增加为不对称性的?原因有以下几点:首先正常人睡眠剥夺后自觉头晕程

度增加;其次睡眠剥夺后 VEMP 提示耳间不对称率增加;此外前庭神经核失衡后,激活了前庭-下丘脑-前庭环路^[34],刺激 TMN 内组胺合成的关键酶 HDC mRNA 表达的增加以患侧更为显著;可以推测,睡眠剥夺破坏了正常的生物节律,引起在维持觉醒起重要作用的下丘脑结节乳头状核周控制组胺合成的限速酶组胺脱氢酶表达上调,组胺合成增加,增加组胺突触活性,激活位于前庭核的突触后 H1 受体,改变前庭神经核的兴奋性,进而引起不对称的下行调控,表现出相关前庭检查的异常。

4 睡眠障碍与良性阵发性位置性眩晕

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV),俗称“耳石症”,是一种相对于重力方向的头位变化所诱发的、以反复发作的短暂性眩晕和特征性眼震为临床特征的最常见的外周性前庭疾病^[35]。

4.1 BPPV 患者伴有不同程度的睡眠障碍

临床上经常使用匹兹堡睡眠质量指数量表及多导睡眠图(polysomnography, PSG)来评估患者的睡眠情况。王玥等^[36]发现 BPPV 患者睡眠质量下降,睡眠结构改变。同时发现经过治疗后患者睡眠情况较前有提升;在台湾的一项人群队列研究中发现^[37]复发 BPPV 患者的睡眠质量远差于无复发的,背后的原因可以用几个方面来解释。首先,由于眩晕发作的不可预测性, BPPV 患者常常担心再次发作,这种压力的存在会导致难以入睡。复发 BPPV 的患者通常会经历焦虑,对这种情绪变化敏感的人最终可能会导致睡眠障碍^[38]。其次, BPPV 与体位变化相关。因为担心睡眠时的姿势变化会导致头晕,部分患者为了避免诱发体位而不敢随意翻身或采取强迫体位睡眠,严重影响睡眠过程和质量。

4.2 睡眠障碍是 BPPV 发作的危险因素

Bashir 等^[39]对 69 例医护进行 7 年的随访发现:夜班增加了医护人员患 BPPV 的风险。轮班制度扰乱了正常的生物节律,可能导致睡眠质量变差,前庭功能紊乱,继而引起 BPPV 的发作。Shih 等^[40]进行了一个全国性的、基于人群的队列研究来观察 BPPV 的发生,表明非呼吸暂停性睡眠障碍(non-apnea sleep disorders, NSD)的患者发生 BPPV 的风险较高。在不同类型的 NSD 中,慢性失眠的 BPPV 风险最高,其次是器质性睡眠障碍、急性失眠。推测可能的机制是:正常人睡眠剥夺前后前庭-眼反射的不对称率会增加^[31],推测 NSD 可能会引起前庭功能障碍;睡眠障碍期间下丘脑-垂体-肾上腺轴异常激活,大脑中去甲肾上腺素和肾上腺储存的肾上腺素刺激白细胞肾上腺素能受体(如 ADRB2)并激活核因子(NF)- κ B 介导的炎症程序、抑制 IRF 介导的抗病毒 IFN 反应基因(IRG)程

序^[41],引起炎症相关疾病,抑制免疫反应,使得病毒易感性增加。前庭功能障碍、神经炎症、神经内分泌功能紊乱被认为是 BPPV 的可能发病因素^[42]。

5 睡眠障碍与梅尼埃病

梅尼埃病是一种原因不明的、以膜迷路积水为主要病理特征的内耳病,临床表现为发作性眩晕、波动性听力下降、耳鸣和(或)耳闷胀感^[43]。

王密等^[44]通过匹兹堡睡眠质量指数量表评估梅尼埃Ⅲ~Ⅳ期患者的睡眠质量,结果提示梅尼埃病患者存在中度失眠,而且眩晕发作次数越多,睡眠障碍发生率越高。Nakayama 等^[45]使用多导睡眠图分析梅尼埃病患者的睡眠情况,发现梅尼埃病患者的总睡眠时间变长,缺乏深度睡眠阶段,觉醒增加,偶尔也有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)。因此,对于梅尼埃病的患者应同时关注他的睡眠问题。最近一项研究发现:梅尼埃病患者外周血白细胞中的与睡眠密切相关的生物中基因 PER1 低表达, CLOCK 高表达^[46],这些基因的改变可能是潜在的机制。

OSAHS 是一种在中年人中非常常见的睡眠障碍疾病,其特点是睡眠中反复发作的呼吸暂停或低通气以及由上呼吸道塌陷引起的不同程度的缺氧。Kim 等^[47]对 OSAHS 患者进行 9 年随访,得到 OSAHS 组梅尼埃病的发病率较对照组增加,其中女性或者中年(45~64 岁)的 OSAHS 患者表现出更高的发病率。这可能是由于 OSAHS 增加了氧化应激,而氧化应激破坏了血迷路屏障的稳态进而引起梅尼埃病的发生^[48]。进而对伴有 OSAHS 的梅尼埃病患者仅使用 CPAP 治疗,发现听力和主观眩晕可有明显改善^[49]。这个结果为梅尼埃病的治疗提供了新思路。

6 睡眠障碍与前庭性偏头痛

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)亦为临床常见的眩晕症。研究发现睡眠障碍会引起 VM 的发作。Tungvachirakul 等^[50]通过对 167 位患者研究发现 VM 与睡眠不足、失眠症之间存在联系。24% VM 患者遭遇睡眠障碍。Beh 等^[51]回顾性分析了 131 例诊断为 VM 的患者,发现睡眠剥夺是一种诱发因素,同时一部分患者共患失眠症等疾病。Liu 等^[52]报道睡眠质量欠佳的 VM 患者会遭遇更为严重的 VM 发作。除此之外,VM 的患者也有睡眠障碍,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^[53],表现为夜间睡眠质量差,入睡困难、易觉醒^[54]。睡眠障碍诱发 VM,VM 患者存在睡眠障碍,二者形成恶性循环,因此对 VM 患者除了进行常规诊疗外,睡眠的管理也愈发重要。改善睡眠状况,切断恶性循环。Roberts

等^[55]报告了睡眠状况改善的 VM 患者受到眩晕、头痛等症状的影响变小,说明了睡眠管理对于前庭性偏头痛患者的重要性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases-a review[J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 192-204.
- [2] Peplow M. Structure: the anatomy of sleep[J]. *Nature*, 2013, 497(7450): S2-S3.
- [3] Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(8): 453-469.
- [4] Horowitz SS, Blanchard JH, Morin LP. Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: an anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system [J]. *J Comp Neurol*, 2004, 474(2): 227-245.
- [5] Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1087-1187.
- [6] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.
- [7] Wiener SI. Head direction cells and neural bases of spatial orientation: synthesis and future perspectives [M]//Head Direction Cells and the Neural Mechanisms of Spatial Orientation. The MIT Press, 2005: 459-470.
- [8] Lai H, Tsumori T, Shiroyama T, et al. Morphological evidence for a vestibulo-thalamo-striatal pathway via the parafascicular nucleus in the rat[J]. *Brain Res*, 2000, 872(1-2): 208-214.
- [9] Kotchabhakdi N, Walberg F. Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase [J]. *Exp Brain Res*, 1978, 31(4): 591-604.
- [10] Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, et al. Saccular projections in the human cerebral cortex[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1039: 124-131.
- [11] Cutler DJ, Morris R, Sheridhar V, et al. Differential distribution of orexin-A and orexin-B immunoreactivity in the rat brain and spinal cord[J]. *Peptides*, 1999, 20(12): 1455-1470.
- [12] Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 125-150.
- [13] Molina-Negro P, Bertrand RA, Martin E, et al. The role of the vestibular system in relation to muscle tone and postural reflexes in man[J]. *Acta Otolaryngol*, 1980, 89(5-6): 524-533.
- [14] Zhang J, Li B, Yu L, et al. A role for orexin in central

- vestibular motor control[J]. *Neuron*, 2011, 69(4): 793-804.
- [15] Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin(orexin) project to multiple neuronal systems[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(23): 9996-10015.
- [16] 李津强, 胡文东. 24 h 睡眠剥夺对人体平衡能力的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2008, 17(5): 447-448.
- [17] Olsson M, Ärlig J, Hedner J, et al. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Sleep*, 2018, 41(5): doi: 10.1093/sleep/zsy025.
- [18] Pan LL, Qi RR, Wang JQ, et al. Evidence for a role of orexin/hypocretin system in vestibular lesion-induced locomotor abnormalities in rats[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 355.
- [19] Orzeł-Gryglewska J. Consequences of sleep deprivation[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2010, 23(1): 95-114.
- [20] Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, et al. State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking[J]. *Neuroscience*, 2003, 119(4): 1209-1219.
- [21] Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63(6): 637-672.
- [22] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms[J]. *Nature*, 2005, 437: 1257-1263.
- [23] Ericson H, Blomqvist A, Köhler C. Brainstem afferents to the tuberomammillary nucleus in the rat brain with special reference to monoaminergic innervation[J]. *J Comp Neurol*, 1989, 281(2): 169-192.
- [24] Huang ZL, Qu WM, Li WD, et al. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(17): 9965-9970.
- [25] Huang ZL, Sato Y, Mochizuki T, et al. Prostaglandin E2 activates the histaminergic system via the EP4 receptor to induce wakefulness in rats[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(14): 5975-5983.
- [26] Yin D, Dong H, Wang TX, et al. Glutamate activates the histaminergic tuberomammillary nucleus and increases wakefulness in rats[J]. *Neuroscience*, 2019, 413: 86-98.
- [27] Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(Suppl): 1071-1075.
- [28] Zhuang QX, Wu YH, Wu GY, et al. Histamine excites rat superior vestibular nuclear neurons via postsynaptic H1 and H2 receptors *in vitro* [J]. *Neurosignals*, 2013, 21(3-4): 174-183.
- [29] Torrent A, Moreno-Delgado D, Gómez-Ramírez J, et al. H3 autoreceptors modulate histamine synthesis through calcium/calmodulin-and cAMP-dependent protein kinase pathways[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(1): 195-203.
- [30] Fukuda J, Matsuda K, Sato G, et al. Effects of betahistine on the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in rats[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(3): 360.
- [31] 吴诗欣, 黎志成, 张姝琪, 等. 睡眠剥夺对正常成年人前庭功能影响的初步研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(5): 807-817.
- [32] Strecker RE, Nalwalk J, Dauphin LJ, et al. Extracellular histamine levels in the feline preoptic/anterior hypothalamic area during natural sleep-wakefulness and prolonged wakefulness: an *in vivo* microdialysis study[J]. *Neuroscience*, 2002, 113(3): 663-670.
- [33] Qian SX, Wang YP, Zhang XL. Inhibiting histamine signaling ameliorates *Vertigo* induced by sleep deprivation[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(3): 411-417.
- [34] 庄建华. 中枢组胺受体及倍他司汀的临床研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(3): 287-300.
- [35] 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.
- [36] 王玥, 张东东, 雷敏, 等. 良性阵发性位置性眩晕与睡眠障碍关系的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(1): 62-65.
- [37] Wang Y, Xia F, Wang W, et al. Assessment of sleep quality in benign paroxysmal positional vertigo recurrence[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(12): 1143-1149.
- [38] Picciotti PM, Lucidi D, De Corso E, et al. Comorbidities and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo: personal experience[J]. *Int J Audiol*, 2016, 55(5): 279-284.
- [39] Bashir K, Elsohty HH, Elmoheen A. Do night shifts increase the risk of benign paroxysmal positional *Vertigo* among doctors and nurses? [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2020, 13: 963-966.
- [40] Shih CP, Wang CH, Chung CH, et al. Increased risk of benign paroxysmal positional *Vertigo* in patients with non-apnea sleep disorders: a nationwide, population-based cohort study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(12): 2021-2029.
- [41] Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective[J]. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66: 143-172.
- [42] Yetiser S. Review of the pathology underlying benign paroxysmal positional vertigo [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060519892370.
- [43] 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. 梅尼埃病诊断和治疗指南(2017)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(3): 167-172.

- [44] 王密,柴亮,肖念慈,等. 梅尼埃Ⅲ-Ⅳ期患者的睡眠障碍和认知功能障碍的临床分析[C]//2020年浙江省医学会耳鼻咽喉头颈外科学学术大会论文汇编. 杭州,2020:70-71.
- [45] Nakayama M, Suzuki M, Inagaki A, et al. Impaired quality of sleep in Ménière's disease patients[J]. *J Clin Sleep Med*,2010,6(5):445-449.
- [46] Yang CH, Hwang CF, Tsai NW, et al. Expression of circadian clock genes in leukocytes of patients with Meniere's disease[J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*,2022,7(2):584-591.
- [47] Kim JY, Ko I, Cho BJ, et al. Association of obstructive sleep apnea with the risk of ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss: a study using data from the Korean national health insurance service[J]. *J Clin Sleep Med*,2019,15(9):1293-1301.
- [48] Ishiyama G, Wester J, Lopez IA, et al. Oxidative stress in the blood labyrinthine barrier in the macula utricule of Meniere's disease patients[J]. *Front Physiol*,2018,9:1068.
- [49] Nakayama M, Masuda A, Ando KB, et al. A pilot study on the efficacy of continuous positive airway pressure on the manifestations of ménière's disease in patients with concomitant obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Clin Sleep Med*,2015,11(10):1101-1107.
- [50] Tungvachirakul V, Lisnichuk H, O'Leary SJ. Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand[J]. *J Laryngol Otol*,2014,128(Suppl 2):S31-S38.
- [51] 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.
- [52] Liu W, Dong HL, Yang L, et al. Severity and its contributing factors in patients with vestibular migraine: a cohort study[J]. *Front Neurol*,2020,11:595328.
- [53] 王理想,张道培,宋艳坤,等. 前庭性偏头痛与睡眠障碍共病机制的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2022,36(2):149-152.
- [54] Wu J, Liu CL, Yu HT, et al. Clinical characteristics of sleep disorders in patients with vestibular migraine[J]. *Sleep Breath*,2020,24(4):1383-1388.
- [55] Roberts RA, Watford KE, Picou EM, et al. Effects of lifestyle modification on vestibular migraine[J]. *Otol Neurotol*,2021,42(10):e1537-e1543.

(收稿日期:2023-05-11)

(上接第865页)

- [15] Meningaud JP, Pitak-Arnop P, Bertrand JC. Endoscope-assisted submandibular sialoadenectomy: a pilot study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*,2006,64(9):1366-1370.
- [16] Kim JP, Park JJ, Woo SH. Endoscope-assisted hairline approach for resecting maxillofacial masses[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*,2020,49(3):310-316.
- [17] Kathar MA, Jain P, Manikantan K, et al. Feasibility, Safety, Nodal yields and Learning curves in Retroauricular Robot/Endoscope Assisted Neck Dissection in the Management of Head and Neck Cancer[J]. *Indian J Surg Oncol*,2021,12(4):808-815.
- [18] Chen S, Alkebsi K, Xuan M, et al. Single incision-plus approach for gasless endoscopic parotidectomy: a seven-step procedure[J]. *Transl Cancer Res*,2022,11(7):2462-2472.

(收稿日期:2023-12-11)