

· 综述 ·

前庭性偏头痛的诊治进展

潘宋斌¹, 孙永海^{2*}, 姜树军², 单希征³, 李敏¹

(¹ 武汉市第一医院神经内科, 武汉 430022; ² 中国人民解放军总医院第二医学中心门诊综合治疗科, 北京 100853; ³ 北京电力医院眩晕科学研究所, 北京 100073)

【摘要】 前庭性偏头痛(VM)是一种以前庭症状反复发作常伴有偏头痛特征的致残性疾病。VM发病机制目前尚未完全清楚,多数研究认为与离子通道缺陷、皮层扩布性抑制、炎症及遗传易感性有关。头颅磁共振、听力学及前庭功能检查等临床检查对VM的诊断尚无特异性,但有助于排除其他诊断。VM根据发作情况,可分为急性期治疗和预防性治疗,临床上应根据患者实际情况进行个体化治疗。本文对VM的发病机制、临床特点、辅助检查、诊断及治疗进行综述,旨在帮助临床医师进一步认识VM。

【关键词】 前庭性偏头痛;前庭疾病;诊治进展

【中图分类号】 R255.3 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.034

Progress in diagnosis and treatment of vestibular migraine

PAN Song-Bin¹, SUN Yong-Hai², JIANG Shu-Jun², SHAN Xi-Zheng³, Li Min¹

(¹Department of Neurology, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China; ²Department of Comprehensive Treatment, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Institute of Vertigo Science, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Vestibular migraine (VM) is a disabling disease characterized by recurrent vestibular symptoms and often accompanied by migraine. The pathogenesis of VM is not completely clear. Most studies believe that it is related to ion channel defects, cortical spreading depression, inflammation and genetic susceptibility. Clinical examinations such as cranial magnetic resonance, audiology and vestibular function examination have no specificity for the diagnosis of VM, but they are helpful to exclude other diagnoses. According to type of its attack, VM is commonly given acute treatment and preventive treatment. Clinically, individualized treatment should be carried out based on patient's actual condition. This paper reviews the pathogenesis, clinical characteristics, auxiliary examination, diagnosis and treatment of VM in order to help clinicians further understand VM.

【Key words】 vestibular migraine; vestibular disease; progress, diagnosis and treatment

Corresponding author: SUN Yong-Hai, E-mail: sunyonghai68@aliyun.com

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是指反复发生的前庭症状伴偏头痛性头痛或存在偏头痛其他症状的疾病^[1]。2012年国际头痛协会和巴拉尼协会发布了共识性VM诊断标准^[2],并在2018年出版的正式国际头痛疾病分类第三版(international classification of headache diseases 3rd edition, ICHD-III)中继续保留^[3]。VM在人群中的总患病率为1%~3%,在偏头痛患者中的患病率为10.3%~21.0%^[4,5],是眩晕门诊最常见的眩晕疾病之一^[1]。但由于临床医师对VM的认识不足,导致本病诊断正确率不高,有资料显示,首诊时仅有约2%的患者被疑诊本病,最终也仅有约20%的患者被确诊^[6]。

1 VM的发病机制

VM的病理生理学机制尚不完全清楚,目前多认

为与离子通道缺陷、皮层扩布性抑制、炎症及遗传易感性有关^[7,8]。VM患者脑内离子通道功能缺陷可能是发作性的,在触发因素刺激下发生异常,使细胞外钾升高。环绕软脑膜动脉的三叉神经末梢因钾离子浓度升高发生去极化,导致神经递质如P物质和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)释放,从而使脑血管扩张、通透性增加,局部出现炎症反应,进一步刺激三叉神经血管系统的痛觉感受器^[9,10]。此外,三叉神经纤维随小脑前下动脉分支到达内耳,在化学因素和电刺激下兴奋,使内耳血流量及血管通透性发生改变,血浆蛋白渗出到内耳^[11],引起眩晕。VM与遗传密切相关,目前已发现40个与偏头痛显著相关的基因^[12]。近期有学者发现,VM的发病与5-羟色胺6受体(5-hydroxytryptamine 6 receptor, 5-HT6R)基因有关。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,

5-HT)可与CGRP等神经递质的受体结合,影响神经递质的释放,引起脑血管的收缩和舒张,从而发挥不同的痛觉调制作用。5-HT_{6R}基因位于染色体1p36-p35上,其突变可影响前庭和疼痛的传导途径,诱导炎症反应,导致VM的发生^[10]。

2 VM 的临床表现

2.1 VM 的流行病学

VM发病男女比例为1:1.5~1:5,平均发病年龄女性为37.7岁,男性为42.4岁^[13]。VM可由婴幼儿或儿童期相关综合征发展而来,如良性阵发性眩晕、良性阵发性斜颈、周期性呕吐及阵发性腹痛等,大多会发展为典型的偏头痛^[14]。

2.2 VM 发作期前庭症状的多样性

VM发作期前庭症状多种多样,包括自发性眩晕、头动诱发的头晕/眩晕、姿势不稳、视振荡、视觉诱发的头晕/眩晕等。VM发作期患者的描述多为地面打滑感(40.6%)、行走摇摆感(27.7%)、坐船感(26.7%)和踏入空隙感(24.8%),少数有漂浮感、翻滚感、上下摆动感、滑动感和多方向运动感^[15,16]。绝大多数患者在VM发作时同时存在≥2个前庭症状。前庭症状的持续时间很少超过72h^[2],绝大多数持续在数分钟到数小时^[1]。

2.3 VM 发作时伴随偏头痛性头痛发作或偏头痛特征

VM发作时,45%的患者持续出现偏头痛,48%的患者有时出现偏头痛,6%的患者从未出现过偏头痛^[17]。相对于典型的偏头痛相关性头痛,VM发作间期的头痛通常较轻,一些患者仅感受到头压迫感或胀满感,困扰患者更多的反而是眩晕^[18]。患者的偏头痛症状可先于前庭症状发作8~14年^[1,18],绝经后女性往往典型偏头痛发作被前庭症状发作所取代^[19]。由于偏头痛症状与前庭症状出现间隔时间较长,甚至部分患者头痛消失后,前庭症状仍未发生,因而出现数年的无症状缓解期^[18]。

2.4 VM 发作时的其他伴随症状

未在VM诊断标准中列出的偏头痛相关症状包括畏嗅、神经心理症状、自主神经症状、非特异感觉改变、视觉症状和视物变形^[20]。偏头痛出现耳蜗症状的比例亦很高,Beh等^[14]对131例VM患者进行研究,发现VM患者中60.3%有听觉症状,最常见的为耳鸣(24.4%),其次为耳胀满感(21.4%)和听力障碍(9.2%),这些耳蜗症状绝大多数是双侧受累。

3 辅助检查

3.1 头颅磁共振成像检查

69.7%的VM患者颅脑磁共振成像上可见脑白

质病变,最常见于额叶,其次是顶枕叶及基底节区,颞叶和幕下区少见,且深部脑白质病变较脑室旁病变更常见^[21]。对VM患者给予前庭刺激(冷热试验)后行全脑血氧饱和度依赖的功能核磁共振成像,可见丘脑背外侧区异常激活信号,其激活程度与VM发作频率呈正相关^[22]。

3.2 听力及前庭功能检查

Xue等^[23]对18例VM患者发作间歇期的听力情况进行研究,发现与健康对照组相比,VM组患者听力低频轻度下降,但未超出正常范围。对VM患者前庭功能结果进行分析,有助于与其他眩晕疾病的鉴别,但不存在临床特异性^[20]。前庭功能的检查包括温度试验、视频头脉冲试验(video head impulse test, vHIT)、前庭诱发肌源性电位(vestibular evoked myogenic potentials, VEMP)及静态平衡台。相比对冷热刺激反应正常者,VM患者在进行温度试验时更易引起呕吐^[24]。一半的VM患者在行vHIT检查时可见眼球的扫视运动。有研究认为,VEMP检查可以用于区分梅尼埃病(Meniere's disease, MD)和VM,VM患者VEMP两侧反应均对称下降^[5]。静态平衡台测试中VM患者表现为身体平衡受损,在保持安静站立姿势时视觉依赖性较高,姿势控制系统稳定性较低^[25]。

4 VM 的诊断标准

目前VM确定的诊断标准依据ICHD-III^[3]中VM的诊断标准。(1)无先兆偏头痛或有先兆偏头痛的现病史或既往史(依据ICHD诊断标准)。(2)前庭症状中度或重度,持续5min至72h。(3)至少50%的发作与以下3项中的至少1项相关:头痛伴随至少符合以下4项中的2项(单侧、搏动性、中或重度头痛及日常体力活动加重头痛);畏声和畏光;视觉先兆。(4)不能用ICHD-III的其他诊断或其他前庭障碍更好地解释。(5)至少5次发作满足标准(2)和(3)。

可能的VM诊断标准依据2012年巴拉尼协会发布的可能性偏头痛的诊断标准^[5]:(1)至少5次中度或重度前庭症状发作,持续5min至72h;(2)只满足VM诊断标准中(1)和(3)其中一项(偏头痛病史或发作时的偏头痛样症状);(3)不能用ICHD的其他诊断或其他前庭障碍更好地解释。

根据巴拉尼协会前庭症状分类的定义,前庭症状包括了自发性眩晕、位置性眩晕、视觉诱发的眩晕、头部运动引发的眩晕、头部运动引起的头晕和恶心。其中,头晕必须以空间定向障碍感觉为特征^[3]。前庭症状不包括先兆症状、精神症状、人格解体及全身乏力或疲倦。中度前庭症状是指干扰

但不能阻止日常活动的症状,而重度前庭症状是使日常活动中止的症状。尽管前庭症状时间规定必须是持续 5 min 至 72 h,但如果短时间内反复发作,如几秒钟的前庭症状多次出现,复发的总时间达到 5 min,也符合 VM 的诊断^[3]。

5 VM 的鉴别诊断

5.1 MD

临床上最易与 VM 混淆诊断的疾病是 MD,尤其是在 MD 病程早期患者听力下降还未被查出时。MD 眩晕发作持续 20min~12 h,但是时间<20 min 的短暂眩晕在临床中亦常见^[26]。在 MD 的早期,听力下降、耳鸣和耳胀满感通常是短暂的,到了晚期才永久存在。VM 也可出现听力下降、耳鸣和耳胀满感,但通常症状较轻且为双侧性,而 MD 双侧听力同时受累极为罕见^[27]。造成 VM 和 MD 鉴别困难的另一原因是 MD 患者中偏头痛发病率高(约占 1/3),部分患者甚至可同时出现 MD 和 VM。最基本的鉴别方法是,若患者有发作性眩晕伴轻度、对称性双耳听力丧失,则极可能为 VM,仅有单侧低频感音性听力丧失,则为 MD^[20]。

5.2 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)发病特征为发作性位置性眩晕/头晕。位置性眩晕/头晕也是 VM 的表现之一,有研究发现,VM 发作间期 BPPV 的发病率为 13%^[14]。二者鉴别方法如下:(1)VM 相关位置性眩晕/头晕的显著特征为伴随偏头痛特征。(2)BPPV 眼震与受累半规管有关,符合半规管坐标系眼震特点,眼震持续时间多<60s,有疲劳性;而 VM 眼震通常是中枢性位置性眼震,与半规管无关,无潜伏期,无疲劳性,只要头位处在触发眼震的位置,眼震就一直存在。(3)BPPV 发作间歇期位置性眼震会消失,而 VM 发作间歇期位置性眼震仍有可能存在。(4)经复位治疗 BPPV 眼震消失,而 VM 位置性眼震经耳石复位治疗不消失^[28]。

5.3 后循环短暂性脑缺血发作

后循环短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)通常伴随枕部疼痛,易与 VM 相混淆。后循环 TIA 的特征为:患者年龄>60 岁;有血管危险因素;反复发作,病史短暂,症状突然出现;椎-基底动脉供血区域有病变证据^[28]。

6 VM 的治疗

目前 VM 治疗尚无高质量的随机对照试验。治疗方法主要借鉴偏头痛。VM 治疗的第一步是向患者进行健康宣教,使其正确认识疾病并避免接触相

关发病诱因,从而缓解焦虑和担忧情绪。若疾病发作不频繁或患者可忍受,则不需要药物治疗^[29]。

6.1 急性期治疗

VM 抢救性治疗,多推荐曲普坦类药物。当 VM 发作持续时间过长时,可给予静脉甲基强的松龙注射^[20]。急性发作时可使用止吐剂,如苯海拉明、美其敏和甲氧氯胺等^[29]。但异丙嗪和丙氯拉嗪效果可能更好,因其抗多巴胺作用也能调节三叉神经颈复合体放电,从而减轻偏头痛的活动^[20]。最近一项单中心研究显示,经皮电刺激三叉神经能改善 VM 发作期的眩晕严重程度^[30]。

6.2 预防治疗

所有患者均应改变生活方式,避免触发因素,充足睡眠,规律进食。规律锻炼身体,学习放松技巧,进行应激管理和前庭康复亦十分重要^[29]。对于反复发作,严重影响日常生活的 VM 患者,可以进行预防用药。有研究指出,美托洛尔、阿米替林、托吡酯、丙戊酸或氟桂利嗪等^[29]药物的预防治疗对 77% 的 VM 患者有效^[31]。最近的一项系统回顾和荟萃分析研究发现,上述预防药物在减轻前庭症状、头痛及发病次数等方面均有显著效果,但由于显著的异质性和缺乏标准化的结果,尚不能确定首选的药物治疗方式,不同的药理作用及合并症也会影响预防药物的选择^[32]。

在国外,近期单克隆抗 CGRP 抗体已被批准应用于临床上预防偏头痛。理论上认为,CGRP 可以在人的耳蜗和前庭终末器官中检测到。且依据 CGRP 在离子通道缺陷机制中的作用,认为抗 CGRP 抗体可以在前庭生理和晕动病中发挥作用^[33,34],但其有效性还需更多的临床数据支持。对于存在偏头痛的患者,尤其是先兆性偏头痛,若发现卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO),且长期药物治疗效果不理想,可行 PFO 封堵术预防偏头痛发作,部分患者能明显获益^[35]。

7 小结

VM 发病率高,但由于其临床症状具有多变性,使疾病的诊断率较低。提高临床医师对 VM 的认识水平,对疾病的诊断、鉴别及治疗有重要意义。在治疗方面,目前大多预防性治疗还处于临床验证阶段,最佳疗程也无相关推荐。进一步探索 VM 的发病机制不仅是临床更深入理解该病的关键,也是开发更佳诊疗方法的必经之路。未来需从临床和基础两个方面更深入认识 VM 的病理生理学,积极开展多中心随机对照试验,探索 VM 患者的更佳治疗方案。

【参考文献】

- [1] Baloh RW. Vestibular migraine I: mechanisms, diagnosis, and clinical features[J]. Semin Neurol, 2020, 40(1): 76-82. DOI:

- 10.1055/s-0039-3402735.
- [2] Lempert T, Olesen J, Furman J, *et al.* Vestibular migraine: diagnostic criteria[J]. J Vestib Res, 2012, 22(4): 167–172. DOI: 10.3233/VES-2012-0453.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). International Classification of Headache Disorders (3rd Ed) [J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- [4] Cho SJ, Kim BK, Kim BS, *et al.* Vestibular migraine in multi-center neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders[J]. Cephalalgia, 2016, 36(5): 454–462. DOI: 10.1177/0333102415597890.
- [5] Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, *et al.* Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function[J]. Clin Otolaryngol, 2017, 42(2): 225–233. DOI: 10.1111/coa.12699.
- [6] Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center[J]. Front Neurol, 2012, 3: 169. DOI: 10.3389/fneur.2012.00169.
- [7] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 706–715. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70107-8.
- [8] Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. Front Neurol, 2015, 6: 12. DOI: 10.3389/fneur.2015.00012.
- [9] Kreczmański P, Wolak T, Lewandowska M, *et al.* Altered functional brain imaging in migraine patients: BOLD preliminary study in migraine with and without aura[J]. Neurol Neurochir Pol, 2019, 53(4): 304–310. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0035.
- [10] Wu X, Qiu F, Wang Z, *et al.* Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 4(2): e23042. DOI: 10.1002/jcla.23042.
- [11] Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. Front Neurol, 2015, 6: 12. DOI: 10.3389/fneur.2015.00012.
- [12] Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, *et al.* Molecular factors in migraine[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50708–50718. DOI: 10.18632/oncotarget.9367.
- [13] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍学组, 中国医药教育协会眩晕专业委员会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会, 等. 前庭性偏头痛诊治专家共识(2018)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(7): 481–488. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.07.001.
Pain and Sensory Disorders Group of Neurologists Branch of Chinese Medical Association, Vertigo Professional Committee of China Medical Education Association, Headache and Sensory Disorders Committee of China Research Hospital Society, *et al.* Expert consensus on diagnosis and treatment of vestibular migraine (2018)[J]. Chin J Pain Med, 2018, 24(7): 481–488. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.07.001.
- [14] 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. DOI: 10.1111/head.13484.
- [15] Vurali D, Yildirim F, Akcali DT, *et al.* Visual and postural motion-evoked dizziness symptoms are predominant in vestibular migraine patients[J]. Pain Med, 2018, 19(1): 178–183. DOI: 10.1093/pm/pnx182.
- [16] Teggi R, Colombo B, Albera R, *et al.* Clinical features of headache in patients with diagnosis of definite vestibular migraine: the VM-phenotypes projects[J]. Front Neurol, 2018, 9: 395. DOI: 10.3389/fneur.2018.00395.
- [17] Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, *et al.* The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo[J]. Neurology, 2001, 56(4): 436–441. DOI: 10.1212/wnl.56.4.436.
- [18] Colombo B, Teggi R, NIVE Project. Vestibular migraine: who is the patient? [J]. Neurol Sci, 2017, 38(Suppl 1): 107–110. DOI: 10.1007/s10072-017-2882-0.
- [19] Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine[J]. J Neurol, 2009, 256(3): 333–338. DOI: 10.1007/s00415-009-0149-2.
- [20] Beh SC. Vestibular migraine: how to sort it out and what to do about it[J]. J Neuroophthalmol, 2019, 39(2): 208–219. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000791.
- [21] 黄嘉暉, 何晓军, 夏磊, 等. 前庭性偏头痛患者脑白质病变的影像学表现和相关因素分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(24): 1761–1763. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.24.004.
Huang JW, He XJ, Xia L, *et al.* An analysis of imaging characteristics of white matter lesion and related factors in patients with vestibular migraine[J]. Jiangsu Med J, 2017, 43(24): 1761–1763. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.24.004.
- [22] Russo A, Marcelli V, Esposito F, *et al.* Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. Neurology, 2014, 82(23): 2120–2126. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000496.
- [23] Xue JF, Ma X, Lin YJ, *et al.* Audiological findings in patients with vestibular migraine and migraine: history of migraine may be a cause of low-tone sudden sensorineural hearing loss[J]. Audiol Neurotol, 2020, 25(4): 209–214. DOI: 10.1159/000506147.
- [24] Vitkovic J, Paine M, Rance G. Neuro-otological findings in patients with migraine and nonmigraine-related dizziness[J]. Audiol Neurotol, 2008, 13(2): 113–122. DOI: 10.1159/000111783.
- [25] Gorski LP, Silva AM, Cusin FS, *et al.* Body balance at static posturography in vestibular migraine[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, 85(2): 183–192. DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.12.001.
- [26] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, *et al.* Diagnostic criteria for Menière's disease[J]. J Vestib Res, 2015, 25(1): 1–7. DOI: 10.3233/VES-150549.
- [27] Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(6): 644–651. DOI: 10.3109/00016480903382808.
- [28] Lempert T, von Brevern M. Vestibular migraine[J]. Neurol Clin, 2019, 37(4): 695–706. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.06.003.
- [29] von Brevern M, Lempert T. Vestibular migraine: treatment and prognosis[J]. Semin Neurol, 2020, 40(1): 83–86. DOI: 10.1055/s-0039-3402067.
- [30] Beh SC. External trigeminal nerve stimulation: potential rescue treatment for acute vestibular migraine[J]. J Neurol Sci, 2020, 408: 116550. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116550.
- [31] Zhang Y, Kong Q, Chen J, *et al.* International classification of headache disorders 3rd edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis status[J]. Cephalalgia, 2016, 36(3): 240–248. DOI: 10.1177/0333102415587704.
- [32] Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA, *et al.* Treatment of vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2021, 131(1): 186–194. DOI: 10.1002/lary.28546.
- [33] Kong WJ, Scholtz AW, Kammen-Jolly K, *et al.* Ultrastructural evaluation of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the human cochlea and vestibular endorgans[J]. Eur J Neurosci, 2002, 15(3): 487–497. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01880.x.
- [34] Wang XC, Shi ZH, Xue JH, *et al.* Expression of calcitonin gene-related peptide in efferent vestibular system and vestibular nucleus in rats with motion sickness[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47308. DOI: 10.1371/journal.pone.0047308.
- [35] Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS, *et al.* Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine[J]. Acta Cardiol, 2019, 74(2): 124–129. DOI: 10.1080/00015385.2018.1475027.