

· 综述 ·

慢性病对老年人前庭功能影响及其机制的研究进展

张瑞华¹, 刘博^{2,3*}, 秦明照¹

(首都医科大学附属北京同仁医院:¹老年科,²耳鼻咽喉头颈外科,³耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室,北京 100730)

【摘要】 跌倒老年人群中较为常见,往往会导致多种严重后果。前庭功能障碍是导致跌倒的主要原因之一。多种慢性病对前庭功能造成影响,而老年人又是慢性病的高发人群。现就慢性病对前庭功能的影响及机制研究进展进行综述,为跌倒风险评估和预防增加新视角。

【关键词】 老年人;慢性病;前庭;平衡功能;内耳

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.10.166

Research progress in influence of chronic diseases on vestibular function in the elderly and its mechanisms

ZHANG Rui-Hua¹, LIU Bo^{2,3*}, QIN Ming-Zhao¹

(¹ Department of Geriatrics, ² Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, ³ Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Falls are common among the elderly, often leading to severe outcomes. Vestibular dysfunction is one of the main causes of the falls. A variety of chronic diseases affect vestibular function, and the elderly are at high risk of chronic diseases. This paper reviews the effects of some common chronic diseases on vestibular functions in the elderly and the mechanisms with a view to adding a possible new perspective to the assessment and prevention of fall risks.

【Key words】 aged; chronic disease; vestibule; balance function; inner ear

This work was supported by National Key Research and Development Program of China (2018YFC2002104).

Corresponding author: LIU Bo, E-mail: trliubo@139.com

慢性病是指至少持续1年以上的疾病或医学情况,需要持续治疗和(或)影响日常生活能力^[1]。老年人是慢性病的高发人群,据估计,美国成年人中大约50%合并1种慢性病,超过25%的人同时患有2种以上慢性病,即多病共存,简称共病^[2]。我国是世界上人口老龄化速度最快的国家之一,且高龄化趋势明显,并以“未富先老”和慢性病高发为特点^[3]。老年人平衡功能障碍是重要的公共卫生问题,不仅由于其增加跌倒的风险,导致骨折、长期卧床继发肺部感染、骨质疏松、衰弱和肌少症等问题,还因影响老年人的日常活动能力及社会生活心理状态,大幅度增加了医疗支出。据美国疾病控制与预防中心的调查^[4]数据显示:年龄≥65岁老年人每年跌倒发生率约为33%,其中半数以上的人会发生再

次跌倒。有研究表明:目前我国老年人跌倒发生率为18.3%,且随着年龄增长,跌倒发生率逐渐增加^[5]。截至2018年底,我国年龄≥60岁人口约为2.4949亿人,占总人口的17.9%;年龄≥65岁人口约为1.6658亿,占总人口的11.9%。据此数据计算,我国每年约有5000万老年人至少发生1次跌倒^[6]。对老年人群进行跌倒风险评估是预防跌倒的有效手段,而干预措施可使跌倒风险下降18%,跌倒的发生率降低43%^[7]。

正常的前庭功能是维持平衡和稳定步态的重要因素,已有很多研究证实前庭功能受损是老年人平衡功能异常和跌倒发生的明确病因^[8]。有症状的前庭功能异常患者的跌倒风险会增加12倍^[9]。已证实,随着年龄增长,内耳结构也会出现生理性的老

收稿日期:2020-09-15; 接受日期:2020-12-24

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2002104)

通信作者:刘博, E-mail: trliubo@139.com

化,具体表现在内耳毛细胞数量的下降,形态及功能的改变,以及外周、中枢前庭神经功能的下降^[10]。病理性因素中,目前研究较多的是良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)、梅尼埃病(Ménière's disease, MD)、前庭神经炎及迷路炎等耳科疾病。对头晕和步态不稳的老年人群的研究发现,有相当一部分患者找不到明确的前庭疾病诊断。

本文对近年来国内外针对老年人群常见的几种慢性病对前庭功能产生的可能影响及机制研究进行综述,旨在为跌倒的预防和干预提供新视角。

1 代谢性疾病对前庭功能的影响

已有大量研究证明代谢性疾病与平衡失调相关。目前已被证实影响内耳迷路功能的有糖尿病^[11]、甲状腺功能异常^[12]、血脂代谢异常^[13]及性激素水平异常^[14]。

已知糖尿病视网膜病变及周围神经病变会影响患者的步态及平衡功能,增加其跌倒的风险。糖尿病通过对前庭的损伤来影响平衡功能是近年来的研究热点。研究发现,有糖尿病的老年人较无糖尿病的老年人前庭功异常的发生率高70%^[15]。Albernaz等^[16]发现在糖尿病高血糖及高胰岛素环境下继发的前庭耳蜗病变,主要累及毛细胞及中枢神经系统。动物试验证明,迷路对血糖的波动和高胰岛素血症尤为敏感,且内淋巴囊上存在胰岛素受体^[17]以及血管纹上存在葡萄糖载体^[18],从生理学机制上得到解释。Bittar等^[19]发现控制饮食中的糖分可以改善患者的平衡功能。

许多研究发现甲状腺功能的异常可能导致外周及中枢前庭器官功能异常。Papi等^[20]发现MD和BPPV患者抗甲状腺激素显著高于健康对照组。无论在人类还是在动物试验中都发现,甲状腺功能减退会影响半规管和听觉系统的功能,而在补充甲状腺素治疗后可以改善^[21]。目前认为快蛋白是外毛细胞收缩的动力蛋白,其在外毛细胞膜电位变化时发生分子构型的变化是外毛细胞收缩的原因,而快蛋白的功能受到甲状腺激素水平的影响^[22],这可能是甲状腺激素水平影响内耳功能的机制之一。

临床观察到高脂血症人群中感音神经性听力损失及BPPV的发病率高^[23],也有动物试验观察到在高脂饮食条件下内耳毛细胞的损伤^[24]。但血脂水

平升高是否为内耳功能的损伤因素目前研究结论不一致。Jones等^[13]发现虽然高血脂水平与听力下降有关联,但一旦校正了年龄及性别因素,这种相关性就不存在了。相反,该研究发现高胆固醇水平似乎是听力障碍的保护性因素。

临床上女性似乎较男性更容易罹患耳神经疾病,出现眩晕症状,尤其绝经期、妊娠期或口服避孕药的女性,由此推论雌激素水平可能在前庭疾病的发生及发展中起到一定作用。有研究发现,口服避孕药的女性中听力下降、突聋、耳鸣及平衡障碍的发生率升高^[25]。Abdel-Salam等^[26]推测激素水平的改变可能影响迷路内淋巴的稳态,继而影响听力及平衡功能。

2 心血管疾病对前庭功能的影响

从病理生理学角度,高血压导致动脉硬化,血管内膜增厚,管腔狭窄或痉挛,导致血流减少,终末器官供血障碍,也可能导致内耳和前庭器官受损,引起听力下降和耳鸣、头晕等症状。研究发现,高血压与前庭性眩晕相关,且这种相关性排除了短暂性脑缺血发作或卒中导致的脑干病变引起的中枢性眩晕^[27]。D'Silva等^[28]研究发现,高血压是介导2型糖尿病患者罹患BPPV的重要因素。Edizer等^[29]发现,高血压是影响突聋患者预后的损伤因素。有观点认为应该将内耳损伤归为高血压的靶器官损害。

心血管疾病如冠心病也是老年人的高发病,近期有学者提出了血管疾病与MD症状关系的假说。MD的高发年龄是30~50岁,病因尚不明确,有心血管危险因素的患者较无心血管危险因素的对照组患者MD发作次数明显增多,听力阈值较对照组明显升高。针对心血管危险因素的治疗可以改善该病的症状^[30]。Wu等^[31]认为:血管紧张素-水通道蛋白2系统可能介导了内淋巴稳态,从而影响了MD的发生。血管紧张素已经明确是高血压发生的重要机制之一。

3 慢性肾脏疾病对前庭功能的影响

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)为老年人常见的系统性疾病,糖尿病、高血压等的终末期,也可能是慢性肾脏疾病的病因。CKD合并血压及血糖的异常会导致大血管及微血管的病变。尽管研究数量不多,但Jung等^[32]研究发现,

CKD 可能也是前庭功能失调的危险因素之一。作为肾功能的指标,肾小球滤过率与前庭功能负相关。近期有观点认为:内淋巴囊是在分子水平与肾脏类似的内分泌器官,分泌脑钠肽。脑钠肽可以促进排钠、利尿及舒张血管,广泛存在于脑、脊髓、肺、心和肾等组织器官中^[33]。目前针对脑钠肽的研究主要集中在心肾领域,这可能为两者间的联系提供依据。

4 小结

综上所述,内耳作为非常敏感而精细的器官,其功能的维持需要持续而充分的血液供应,正常的血糖范围和代谢产物及时清除。作为终末器官的血管纹及血-迷路屏障对缺血、缺氧等内环境的改变更为敏感。因此,老年人群中常见的慢性病以及共病,包括代谢性疾病,如糖尿病、甲状腺功能异常、高脂血症、性激素水平异常;心血管疾病,如高血压、冠心病;慢性肾脏疾病等都可能累及内耳,导致听觉及平衡功能障碍。人体内耳器官缺乏自身修复或再生的能力,一旦受损,功能恢复的可能性不大,这对老年人生活质量影响更大,更应该引起重视,进行早期预防及干预。

【参考文献】

- [1] Goodman RA, Posner SF, Huang ES, *et al.* Defining and measuring chronic conditions; imperatives for research, policy, program, and practice[J]. *Prev Chronic Dis*, 2013, 10: E66. DOI: 10.5888/pcd10.120239.
- [2] American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(10): E1-E25. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
- [3] 李小鹰, 王建业, 于普林. 中国老年医学面临的严峻挑战与应对策略[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(1):1-2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.01.001.
Li XY, Wang JY, Yu PL. Challenge and strategy to the Chinese geriatric medicine[J]. *Chin J Geriatr*, 2013, 32(1):1-2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.01.001.
- [4] Bergen G, Stevens MR, Burns ER. Falls and fall injuries among adults aged ≥ 65 years — United States, 2014[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(37): 993-998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6537a2.
- [5] 耳玉亮, 金叶, 叶鹏鹏, 等. 1990年与2013年中国70岁及以上老年人跌倒疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(10):1330-1334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.007.
- [6] Er YL, Jin Y, Ye PP, *et al.* Disease burden on falls among elderly aged 70 and over in the Chinese population, in 1990 and 2013[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(10): 1330-1334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.007.
- [7] 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会《中国老年保健医学》杂志编辑委员会. 中国老年人跌倒风险评估专家共识(草案)[J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(4):47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.04.013.
Elderly Health Services and Standardization Branch of Chinese Association of Geriatric Research, Editorial Committee of Chinese Journal of Geriatric Care. Experts' consensus on fall risk assessment for the elderly in China (Draft)[J]. *Chin J Geriatr Care*, 2019, 17(4): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.04.013.
- [8] 北京医院, 国家老年医学中心, 中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会, 等. 居家(养护)老年人跌倒干预指南[J]. *中国老年保健医学*, 2018, 16(3): 32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2018.03.009.
Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Elderly Health Services and Standardization Branch of Chinese Association of Geriatric Research, *et al.* Fall intervention guidelines for the elderly at home[J]. *Chin J Geriatr Care*, 2018, 16(3): 32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2018.03.009.
- [9] Agrawal Y, Merfeld DM, Horak FB, *et al.* Aging, vestibular function, and balance: proceedings of a national institute on aging/National Institute on Deafness and Other Communication Disorders Workshop[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(12): 2471-2480. DOI: 10.1093/gerona/glaa097.
- [10] Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, *et al.* Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2004[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(10): 938-944. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.66.
- [11] Jahn K. The aging vestibular system: dizziness and imbalance in the elderly[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 82: 143-149. DOI: 10.1159/000490283.
- [12] Gioacchini FM, Albera R, Re M, *et al.* Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12): 1201-1207. DOI: 10.1007/s00592-018-1183-2.
- [13] Sari K, Yildirim T, Borekci H, *et al.* The relationship between benign paroxysmal positional vertigo and thyroid autoimmunity[J]. *Acta Otolaryngol*, 2015, 135(8): 754-757. DOI: 10.3109/00016489.2015.1021932.
- [14] Jones NS, Davis A. A retrospective case-controlled study of 1 490

- consecutive patients presenting to a neuro-otology clinic to examine the relationship between blood lipid levels and sensorineural hearing loss[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000, 25(6): 511–517. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00408.x.
- [14] Morris RJ, Ingvalson EM, Kaschak MP, *et al.* The effect of the menstrual cycle on dichotic listening[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212673. DOI: 10.1371/journal.pone.0212673.
- [15] Li J, Jiang J, Zhang Y, *et al.* Impairment of vestibular function and balance control in patients with type 2 diabetes[J]. *Audiol Neurootol*, 2019, 24(3): 154–160. DOI: 10.1159/000501291.
- [16] Albemaz PL. Hearing loss, dizziness, and carbohydrate metabolism[J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 20(3): 261–270. DOI: 10.1055/s-0035-1558450.
- [17] Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, *et al.* Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy[J]. *Scand Audiol Suppl*, 2001, (52): 199–203. DOI: 10.1080/010503901300007524.
- [18] Knight LC, Saeed SR, Hradek GT, *et al.* Insulin receptors on the endolymphatic sac: an autoradiographic study[J]. *Laryngoscope*, 1995, 105(6): 635–638. DOI: 10.1288/00005537-199506000-00014.
- [19] Bittar RS, Santos MD, Mezzalana R. Glucose metabolism disorders and vestibular manifestations: evaluation through computerized dynamic posturography[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2016, 82(4): 372–376. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.10.005.
- [20] Papi G, Corsello SM, Milite MT, *et al.* Association between benign paroxysmal positional vertigo and autoimmune chronic thyroiditis[J]. *Clin Endocrinol(Oxford, U. K.)*, 2009, 70(1): 169–170. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03311.x.
- [21] Christ S, Biebel UW, Hoidis S, *et al.* Hearing loss in athyroid PAX8 knockout mice and effects of thyroxine substitution[J]. *Audiol Neurootol*, 2004, 9(2): 88–106. DOI: 10.1159/000076000.
- [22] Parham K, Dyhrfeld-Johnsen J. Outer hair cell molecular protein, prestin, as a serum biomarker for hearing loss: proof of concept[J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(9): 1217–1222. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001164.
- [23] Messina A, Casani AP, Manfrin M, *et al.* Italian survey on benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37(4): 328–335. DOI: 10.14639/0392-100X-1121.
- [24] Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia[J]. *Arch Otorhinolaryngol*, 1986, 243(4): 242–245. DOI: 10.1007/BF00464438.
- [25] Zhang BY, Young YH. Sudden deafness during antepartum *versus* postpartum periods[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2017, 79(5): 274–281. DOI: 10.1159/000478936.
- [26] Abdel-Salam M, Abdel-Naby Awad OG, El-Badry M, *et al.* The possible effect of human menopausal gonadotropin on the audio-vestibular system[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(6): 1166–1172. DOI: 10.1016/j.anl.2018.04.007.
- [27] Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, *et al.* Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population[J]. *Neurology*, 2005, 65(6): 898–904. DOI: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d.
- [28] D’Silva LJ, Staecker H, Lin J, *et al.* Retrospective data suggests that the higher prevalence of benign paroxysmal positional vertigo in individuals with type 2 diabetes is mediated by hypertension[J]. *J Vestib Res*, 2016, 25(5–6): 233–239. DOI: 10.3233/VES-150563.
- [29] Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, *et al.* Recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. *J Int Adv Otol*, 2015, 11(2): 122–126. DOI: 10.5152/iao.2015.1227.
- [30] Rego ÂR, Dias D, Pinto A, *et al.* The cardiovascular aspects of a Ménière’s disease population — a pilot study[J]. *J Otol*, 2019, 14(2): 51–56. DOI: 10.1016/j.joto.2019.01.004.
- [31] Wu J, Zhou J, Dong L, *et al.* A mysterious role of arginine vasopressin levels in Ménière’s disease — meta-analysis of clinical studies[J]. *Otol Neurotol*, 2017, 38(2): 161–167. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001310.
- [32] Jung DJ, Lee KY, Do JY, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for vestibular dysfunction[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(6): 649–652. DOI: 10.1080/00325481.2017.1338493.
- [33] Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, *et al.* The human endolymphatic sac expresses natriuretic peptides[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(6): E201–E208. DOI: 10.1002/lary.26074.

(编辑: 徐巍)