



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.005

• 论著 •

心脏右向左分流与家族聚集性前庭性偏头痛的相关性研究

张李娜 吉林祝 侯辰 唐鹏 刘鹏

[摘要] **目的** 探讨家族聚集性及散发性前庭性偏头痛(VM)患者的心脏右向左分流(RLS)发生情况及严重程度与症状之间的相关性。**方法** 纳入 VM 患者 427 例,根据是否有家族聚集倾向将其分为家族聚集性组(136 例)和散发性组(291 例),比较两组患者心脏 RLS 的发生率。再根据心脏 RLS 严重程度将 427 例 VM 患者分为无 RLS 组(263 例)、轻度 RLS 组(57 例)、中度 RLS 组(78 例)及重度 RLS 组(29 例),比较 4 组患者头痛及视觉先兆症状的发生率。**结果** 4 组不同心脏 RLS 严重程度组 VM 患者头痛发生率比较差异有统计学意义,心脏 RLS 程度越重,患者头痛发生率越高($P < 0.001$)。轻、中、重度 RLS 组患者视觉先兆发生率均高于无 RLS 组,中、重度 RLS 组患者视觉先兆症状发生率均高于轻度 RLS 组($P < 0.001$)。**结论** VM 的家族聚集性与心脏 RLS 无明显相关性,VM 患者的头痛及视觉先兆症状与心脏 RLS 关系更为密切,且卵圆孔未闭(PFO)引起的 RLS 程度越严重,越容易出现头痛及视觉先兆症状。

[关键词] 前庭性偏头痛; 家族聚集倾向; 卵圆孔未闭; 右向左分流

[中图分类号] R741.04 **[文献标识码]** A

Relationship between right-to-left shunt of heart and familial clustered vestibular migraine

Zhang Lina, Ji Linzhu, Hou Chen, Tang Peng, Liu Peng. the Third Department of Neurology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710061, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the incidence and severity of right-to-left shunt (RLS) of heart with symptoms in patients with familial clustered and sporadic vestibular migraine (VM). **Methods** A total of 427 VM patients were included. According to whether they had a tendency of family aggregation, they were divided into familial group (136 cases) and sporadic group (291 cases), and the incidence of heart RLS in the two groups was compared. According to the severity of heart RLS, 427 VM patients were divided into 4 groups: non-RLS group (263 cases), mild RLS group (57 cases), moderate RLS group (78 cases) and severe RLS group (29 cases). The incidence of headache and visual aura symptoms in the four groups were compared. **Results** There were statistically significant differences in the incidence of headache among VM patients in the 4 groups with different heart RLS severity. The more severe the heart RLS severity was, the higher the incidence of headache was ($P < 0.001$). The incidence of visual aura symptoms in the mild, moderate and severe RLS groups was higher than that in the non-RLS group, and the incidence of visual aura symptoms in the moderate and severe RLS groups was higher than that in the mild RLS group ($P < 0.001$). **Conclusion** There is no significant correlation between the familial clustering of VM and heart RLS. VM patients with headache or visual aura are more closely related to heart RLS, and the more severe the RLS caused by patent foramen ovale (PFO), the more likely they are to have headache and visual aura symptoms.

[Key words] Vestibular migraine; Familial aggregation tendency; Patent foramen ovale; Right to left shunt

前庭性偏头痛(VM)是常见的眩晕类疾病,患病率约为 3.2%^[1],在眩晕患者中发病率约为 11.67%^[2]。其临床表现主要为反复发作的眩晕头晕和不同程度的偏头痛。由于 VM 的概念提出时间较短,其具体发病

机制仍在研究中,目前各指南中记录的发病机制及治疗策略基本参照偏头痛。现有研究共识认为,偏头痛的发病机制与卵圆孔未闭(PFO)密切相关^[3-4],且研究发现,VM 患者的 PFO 发病率亦高于正常人群,尤其是在伴有头痛症状的 VM 患者中,PFO 发病率明显偏高^[5]。由于 PFO 是最常见的心脏右向左分流(RLS)病因,约占导致心脏 RLS 疾病的 95% 以上,所以目前

基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2018SF-029)

作者单位:710061 西安,陕西省人民医院神经内科三科

通讯作者:刘鹏, E-mail: drliu029@163.com

将临床心脏 RLS 阳性结果认为等同于 PFO。同时,研究发现部分 VM 有家族聚集倾向,可由常染色体显性方式遗传^[6]。本课题组前期研究发现,基因可能从发病机制层面影响 VM 的相关症状^[7],且家族聚集型 VM 患者的焦虑抑郁等症状的治疗难度更大^[8]。为了评价 PFO 与 VM 家族聚集的相关性,进一步阐明基因对 VM 发病机制的影响,本研究采用超声下右心声学造影对家族聚集性及散发性 VM 患者的心脏 RLS 发生情况及严重程度进行观察并比较。

对象与方法

1. 对象:2018 年 4 月~2020 年 4 月于我院眩晕门诊就诊的 VM 患者 427 例。诊断标准:VM 的诊断标准参照 2012 年国际头痛学会和巴兰尼学会共同制定的关于 VM 的诊断标准^[7]。排除标准:(1)合并有明确其他原因导致的眩晕疾病;(2)既往有明确的心脏器质性疾病;(3)既往曾长期服用耳毒性药物,相关检查明确有因此导致的器质性前庭功能损伤。根据是否有家族聚集倾向将 427 例 VM 患者分为家族聚集型组(136 例)和散发型组(291 例)。所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料:收集患者一般资料,包括年龄、性别、是否有家族聚集性、是否有头痛或视觉先兆症状。

(2)超声下右心造影检查方法:将 8 ml 生理盐水、1 ml 空气、1 ml 静脉血充分震荡混合之后制成造影剂,分别于静息状态下及患者行 valsalva 动作时经左侧肘静脉迅速注入,超声下在左心系统内发现微气泡显影即认为存在心脏 RLS。在右心系统充满微气泡后,超声下连续观察 3~5 个心动周期,统计期间在左心系统出现微气泡信号数量,可反应心脏 RLS 的严重程度。以右心完全显影后左心内微泡出现的数量将心脏 RLS 分为 3 个级别:1 级(轻度): ≤ 10 个微泡(少量分流);2 级(中度): > 10 个微泡(中量分流);3 级(重度):左心内微泡呈密集状,整个心腔浑浊(大量分流)^[9]。统计所有患者心脏 RLS 发生情况,并根据 RLS 严重程度将 427 例 VM 患者分为无 RLS(263 例)、轻度 RLS(57 例)、中度 RLS(78 例)及重度 RLS 组(29 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:家族聚集型组患者中

男 58 例(42.65%),女 78 例(57.35%),年龄 38~69 岁,平均年龄(54.26 ± 7.86)岁;散发型组患者中男 134 例(46.05%),女 157 例(53.95%),年龄 47~76 岁,平均年龄(61.37 ± 6.21)岁。两组患者性别构成比比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而散发型组患者年龄高于家族聚集型组($P < 0.05$)。

2. 两组患者心脏 RLS 发生率比较:家族聚集型组中 47 例(34.55%)患者检出心脏 RLS 阳性,89 例(65.45%)患者未检出心脏 RLS。散发型组中 117 例(40.21%)患者检出心脏 RLS 阳性,174 例(59.59%)患者未检出心脏 RLS。两组患者心脏 RLS 发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 不同心脏 RLS 严重程度组 VM 患者的头痛发生率比较:无 RLS 组、轻度 RLS 组、中度 RLS 组及重度 RLS 组患者头痛发生率分别为 33.08%(87/263)、50.88%(29/57)、62.82%(49/78)及 96.55%(28/29)。4 组患者头痛发生率比较差异有统计学意义,心脏 RLS 程度越重,患者头痛发生率越高($P < 0.001$)。

4. 不同心脏 RLS 严重程度组患者视觉先兆发生率比较:无 RLS 组、轻度 RLS 组、中度 RLS 组及重度 RLS 组患者视觉先兆症状发生率分别为 15.59%(41/263)、26.32%(15/57)、71.79%(56/78)及 65.52%(19/29)。轻、中、重度 RLS 组患者视觉先兆症状发生率均高于无 RLS 组,中、重度 RLS 组患者视觉先兆症状发生率均高于轻度 RLS 组($P < 0.001$)。

讨 论

VM 是眩晕类疾病中最常见的原因之一,主要表现为反复发作的中重度眩晕或头晕症状,持续时间较长、症状较重,严重影响患者的正常工作及生活。目前 VM 发病的可能机制基本参照偏头痛,偏头痛患者中合并 PFO 者可达 40%~60%^[3],尤其是有先兆偏头痛患者的 PFO 患病率更高^[10]。经胸壁右心声学造影超声心动图(TTE)因其操作简单且敏感性高,被广泛应用于临床上对于 PFO 的筛查工作。TTE 检查结果阳性提示患者存在心脏 RLS,由于 PFO 是最常见的心脏 RLS 病因,约占导致心脏 RLS 疾病的 95% 以上,所以目前将临床心脏 RLS 阳性结果认为等同于 PFO。

相关研究认为,由于 PFO 的存在使静脉代谢产物可直接通过 PFO 而绕过肺部循环代谢,从而更多地直接进入脑循环,刺激血管及三叉神经,导致偏头痛的发生^[11]。此外,氧含量较低的静脉血通过 PFO 直接进入动脉系统,也可能引发易感个体偏头痛^[12]。同时另一项研究认为,心脏存在 RLS 后,会有一些微栓子颗粒或小气泡进入颅内循环,可能诱发皮层扩布抑制

(CSD)^[13]。有研究对比了 PFO 封堵术前后患者的偏头痛相关症状改变,发现 87.5% 的偏头痛患者在 PFO 封堵术后自觉症状减轻,且高达 97% 伴典型先兆的偏头痛患者行 PFO 封堵术后先兆症状消失,更支持 PFO 与偏头痛具有强烈相关性^[14]。目前认为,PFO 可以诱发 VM 患者出现眩晕或头晕症状的可能机制如下:尾侧臂旁核同时接受来自三叉神经和前庭神经的神经冲动,而 CSD 会激活该核团,从而同时产生头痛和眩晕症状^[15];同时,血清素、5-羟色胺等通过 PFO 而绕过肺部循环代谢的静脉代谢产物,可能同时刺激三叉神经及内耳的前庭神经,诱发头痛及眩晕发作^[16]。

研究发现,VM 是一个多基因遗传病,家族性 VM 在 VM 中约占 33.3%^[17]。普遍认为基因会促使 VM 的发生发展,但具体机制尚不明确^[18]。目前发现的与 VM 发病有关基因包括 SCN1A、ATP1A2、CACNA1A、KCNB2 等^[19]。基因在 VM 发病机制中的作用仍不明确,但普遍发现偏头痛患者会出现脑细胞外离子浓度的剧烈变化,认为该变化可能诱发 CSD 现象,从而可以解释进一步头痛症状的发生原因。而另一项研究认为,基因变异可能导致原本负责调节体液稳态的离子通道出现功能障碍,从而诱发头痛和眩晕症状^[18]。此外,偏头痛患者头痛发作时被检测到毛细血管内皮细胞外 Na^+ 浓度升高,考虑与 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性增高有关,而该酶活性增高可能亦是由于某基因突变导致的膜转运体功能异常所致^[20]。同时,目前研究认为基因与眩晕症状的关系可能机制为基因突变可能导致内耳离子稳态失衡,从而使得内耳电位异常、功能紊乱,进而出现眩晕或头晕等内耳相关症状^[21]。

本研究采取超声下右心声学造影的检查方法对家族聚集性及散发性 VM 患者的心脏 RLS 发生情况及严重程度进行观察并比较,总结 PFO 与 VM 的家族聚集的相关性,从而为 VM 的诊断及治疗提供进一步理论依据。研究结果提示,家族聚集型组散发型组患者心脏 RLS 发生率比较差异无统计学意义,提示基因影响 VM 症状的发生机制与 PFO 无明显相关性,两者对于 VM 的病理生理机制层面的影响可能为独立因素。同时,本研究结果发现,心脏 RLS 的严重程度与 VM 患者头痛及视觉先兆的发生率明显相关,提示 VM 的头痛及视觉先兆等伴随症状的发生与 PFO 的关系更为密切,进一步推测伴有头痛和视觉先兆的 VM 患者的发病机制可能与不伴相关症状的 VM 患者之间存在差异。其中重度 RLS 患者视觉先兆症状的发生率较中度 RLS 偏低,考虑可能与样本量不足导致的观察结果误差或其潜在致病机制差异有关。提示心脏 RLS 程度越重,患者出现视觉先兆症状的概率可能越高。

但本研究结果中显示的重度 RLS 患者出现视觉先兆症状的概率较中度 RLS 偏低,可能与样本量不足导致的观察结果误差或其潜在致病机制差异有关。

本研究的局限之处在于缺乏对 VM 患者进行心脏 RLS 封堵术后各症状改善程度的研究数据,因此有待长期队列研究观察得出结论。综上,本研究结果提示 VM 患者家族聚集性与 PFO 之间无明显相关性,基因与 PFO 可能是独立的导致 VM 症状的两个因素,VM 患者 PFO 发生情况与其头痛或视觉先兆的症状有密切关系,且 PFO 引起的心脏 RLS 程度越严重,VM 患者越容易出现头痛及视觉先兆症状。

参 考 文 献

- [1] Luzerio I, Luis L, Goncalves F, et al. Vestibular migraine: Clinical Challenges and Opportunities for Multidisciplinary[J]. Behav Neurol, 2016,2016:6179805.
- [2] 李斐,王庆国,庄建华,等. 神经内科眩晕专门诊患者病因初步分析[J]. 中华医学杂志,2017,97(14):1054-1056.
- [3] Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review[J]. Am J Med,2014,127(5):411-420.
- [4] 雷明,李清,许康,等. 偏头痛合并卵圆孔未闭患者封堵治疗的观察研究[J]. 临床内科杂志,2019,36(9):636-637.
- [5] 侯辰,刘玥,张欣,等. 心脏右向左分流评价在前庭性偏头痛病因诊断中的价值[J]. 脑与神经疾病杂志,2018,26(4):199-202.
- [6] Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular Migraine: diagnostic criteria[J]. J Vestib Res,2012,22(4):167-172.
- [7] 张李娜,刘西玲,侯辰,等. 家系型前庭性偏头痛与散发型前庭性偏头痛的临床特征对比分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(12):90-95.
- [8] 张李娜,吉林祝,张欣,等. 家族聚集型前庭性偏头痛与散发型前庭性偏头痛的疗效分析[J]. 临床内科杂志,2018,35(12):825-828.
- [9] 中华医学会心血管内科分会,中国医师协会心血管内科分会. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. 中国循环杂志,2017,32(3):209-214.
- [10] Ailani J. Migraine and patent foramen ovale[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2014,14(2):426.
- [11] Kumar P, Kijima Y, West BH, et al. The Connection Between Patent Foramen Ovale and Migraine[J]. Neuroimaging Clin N Am,2019,29(2):261-270.
- [12] Amgrim N, Schytz HW, Britze J, et al. Migraine induced by hypoxia: an MRI spectroscopy and angiography study[J]. Brain,2016,139(Pt 3):723-737.
- [13] Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine[J]. Nat Rev Neurol,2013,9(11):637-644.
- [14] 李世军,岳庆雄,王苏萍,等. 卵圆孔未闭介入封堵治疗及近期随访研究[J]. 中国循环杂志,2014,29(6):448-452.
- [15] Balaban CD. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: Links between vestibular and pain mechanisms[J]. J Vestib Res,2011,21(6):315-321.
- [16] Koo JW, Balan CD. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction[J]. Cephalgia,2006,26(11):1310-1319.
- [17] 任同力,戴富春,王武庆. 前庭性偏头痛 102 例临床特征分析[J]. 中国耳鼻喉科杂志,2014,14(3):146-150.
- [18] Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo[J]. Handb Clin Neurol,2016,137:67-82.
- [19] Frejo L, Giegling I, Tegge R, et al. Genetics of vestibular disorders: pathophysiological insights[J]. Neurol,2016,263(1):45-53.
- [20] Harring MG, Fonteh AN, Arakaki X, et al. Capillary endothelial Na^+ ($+$), K^+ ($+$), ATPase transporter homeostasis and a new theory for migraine pathophysiology[J]. Headache,2010,50(3):459-478.
- [21] Oh SK, Baek JI, Weigand KM, et al. A missense variant of the ATP1A2 gene is associated with a novel phenotype of progressive sensorineural hearing loss associated with migraine[J]. Eur J Hum Genet,2015,23(5):639-645.

(收稿日期:2020-07-13)

(本文编辑:余晓曼)