

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.11.1361

• 专题报道 •

良性阵发性位置性眩晕患者存在血清 25-羟维生素 D 水平下降

陈伟[△], 方洁[△], 舒良, 吴菁, 潘辉, 孙旭红, 董幼榕*, 刘建仁

上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科, 上海 200011

[摘要] 目的 初步探讨血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 在良性阵发性位置性眩晕(BPPV)发生、复发中的作用。

方法 纳入 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科诊治的部分 BPPV 患者, 根据 1 年随访结果, 分为 BPPV 未复发组($n=207$)及复发组($n=42$), 并将同期收治的其他眩晕病患者作为对照($n=43$), 比较 3 组患者血清 25(OH)D 水平的差异, 并分析影响所有受试者血清 25(OH)D 水平的独立相关因素。

结果 与眩晕对照组相比, BPPV 未复发组、复发组血清 25(OH)D 水平均下降 (P 均 <0.01), 而复发组与未复发组血清 25(OH)D 水平差异无统计学意义。BPPV 复发组女性比例较其余两组略增高, 但差异无统计学意义 ($P=0.073$)。所有入组患者中女性血清 25(OH)D 水平低于男性 [18.7 ± 7.5 ng/mL vs 21.7 ± 8.3 ng/mL, $P=0.002$]。多因素逐层线性回归分析显示女性 ($\beta=-2.6, P=0.005$)、BPPV ($\beta=-5.5, P<0.001$) 是患者血清 25(OH)D 水平的独立影响因素。**结论** 人血清 25(OH)D 水平存在性别差异, BPPV 患者 25(OH)D 水平下降。

[关键词] 眩晕; 良性阵发性位置性眩晕; 复发; 25-羟维生素 D

[中图分类号] R 764.34; R 441.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)11-1361-05

Serum 25-hydroxyvitamin D is decreased in patients with benign paroxysmal positional vertigo

CHEN Wei[△], FANG Jie[△], SHU Liang, WU Jing, PAN Hui, SUN Xu-hong, DONG You-rong*, LIU Jian-ren

Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Objective To explore the role of serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) in the occurrence and recurrence of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) in patients with BPPV. **Methods** Patients with non-recurrent BPPV ($n=207$) and recurrent BPPV ($n=42$) were recruited from Department of Neurology of Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from Jan. 2013 to Dec. 2014, and patients with non-BPPV vertigo diseases in the same period were enrolled as controls ($n=43$). The recurrence of BPPV was determined within one year of follow-up. The differences of serum 25(OH)D levels between three groups were compared, and the factors influencing the levels of serum 25(OH)D of all subjects were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum 25(OH)D levels in the non-recurrent BPPV and recurrent BPPV groups were significantly decreased (both $P<0.01$), while there was no significant difference between the non-recurrent BPPV and recurrent BPPV groups. The female proportion was increased in the recurrent BPPV group versus the other two groups, but the difference was not significant ($P=0.073$). The serum 25(OH)D level in female patients was significantly lower than that in male patients (18.7 ± 7.5 ng/mL vs 21.7 ± 8.3 ng/mL, $P=0.002$). Multiple stepwise linear regression analysis showed that females ($\beta=-2.6, P=0.005$) and BPPV ($\beta=-5.5, P<0.001$) were the independent factors influencing the level of serum 25(OH)D. **Conclusion** There are gender differences in human serum 25(OH)D levels, and the level of 25(OH)D is decreased in patients with BPPV.

[收稿日期] 2017-05-04 **[接受日期]** 2017-09-16

[基金项目] 上海交通大学医学院(理学)基金(14XJ10063)。Supported by Science and Technology Fund of Shanghai Jiaotong University School of Medicine (14XJ10063)。

[作者简介] 陈伟, 博士, 副主任医师。E-mail: david_chen8106@hotmail.com; 方洁, 硕士, 主治医师。E-mail: 13916988885@139.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-23271699-5153, E-mail: dongyourong@126.com

[Key words] vertigo; benign paroxysmal positional vertigo; recurrence; 25-hydroxyvitamin D

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(11): 1361-1365]

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)是神经科门诊、急诊工作的常见病及多发病,该病是由椭圆囊耳石膜上的碳酸钙颗粒脱落并进入半规管所致^[1-3]。经恰当的手法复位治疗,绝大多数患者的眩晕症状能得到明显改善。部分患者在手法复位治疗后的一段时间内会出现症状复发,而相应预防手段的缺乏使之成为当前 BPPV 诊治工作的一大难题^[4]。近年来国外研究发现 BPPV 的发生和复发与骨质疏松密切相关^[5-6],而维生素 D 代谢障碍在骨更新中发挥着重要作用。血清 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]水平是公认的反映人体维生素 D 营养及功能状况的最佳指标^[7]。有学者发现,与健康对照组相比, BPPV 患者体内血清 25(OH)D 水平下降^[8]。小样本病例报道提示复发性 BPPV 患者体内存在更明显的维生素 D 代谢障碍^[9-10]。然而,迄今尚缺乏与非 BPPV 眩晕患者的比较研究,我国在此领域处于相对空白的状态。本研究比较了 BPPV 及非 BPPV 患者的血清 25(OH)D 水平差异,并初步探讨了其与 BPPV 复发的关系,以期为进一步探索 BPPV 发生、复发的生物标志物提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入 2013 年 1 月至 2014 年 12 月上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科诊治的部分 BPPV 及非 BPPV 眩晕病患者。BPPV 患者需满足:(1)诊断经 Dix-Hallpike 试验及翻滚试验证实^[11],具有完整的人口学资料(年龄、性别、睡眠习惯、高血压、糖尿病等);(2)经手法复位治疗,随访 2 周内眩晕消失,诱发试验证实复位成功;(3)每 3 个月随访 1 次,直至 1 年,若有眩晕复发则再次来院复诊明确,所有复发患者均经再次诱发试验证实。取同期明确诊断的非 BPPV 眩晕病患者作为对照,患者需满足:(1)以急性眩晕/发作性眩晕为主诉来院就诊;(2)头颅 MRI 检查排除急性脑卒中、颅内占位。所有入选病例均同意留取外周血标本行血清 25(OH)D 水平检测。排除正在使用降钙素、阿法骨

化醇胶丸、钙片及雌激素等可能影响钙磷代谢的患者。本研究获得上海交通大学医学院附属第九人民医院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 分组设计 根据 1 年随访结果,将 BPPV 患者分为 BPPV 复发组和未复发组,其中未复发组 207 例(后半规管 BPPV 154 例,水平半规管 BPPV 53 例),复发组 42 例(首诊为后半规管 BPPV 35 例,水平半规管 BPPV 7 例);非 BPPV 眩晕对照组 43 例,其中前庭神经炎 37 例、前庭阵发性 4 例、偏头痛性眩晕 2 例。

1.3 血清 25(OH)D 水平测定 所有受试者均空腹采外周静脉血(抗凝管)4 mL,在采血 6 h 内运用 25(OH)D 定量测定试剂盒(DiaSorin Inc, USA)通过免疫化学发光法检测血清 25(OH)D 水平。

1.4 统计学处理 运用 SPSS 23.0 及 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计分析和绘图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,3 组间变量比较用单因素方差分析。计数资料以百分数表示,3 组间计数资料的单因素分析采用 χ^2 检验。相关性分析运用 Pearson 相关分析。采用多因素线性逐层回归方法分析影响人血清 25(OH)D 水平的独立影响因素。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 3 组一般资料及血清 25(OH)D 水平比较 眩晕对照组、BPPV 未复发组及 BPPV 复发组受试者之间的年龄、高血压及糖尿病比例比较差异均无统计学意义;BPPV 复发组中女性比例有增高趋势,但 3 组间差异无统计学意义($P=0.073$);见表 1。如图 1 所示,眩晕对照组患者的血清 25(OH)D 水平高于 BPPV 未复发组和 BPPV 复发组[(24.6 ± 8.8) ng/mL vs (19.0 ± 7.6) ng/mL, (24.6 ± 8.8) ng/mL vs (18.1 ± 6.6) ng/mL; P 均 < 0.01],但 BPPV 复发组与未复发组患者之间血清 25(OH)D 水平差异无统计学意义。

表 1 3 组患者的基线资料比较

变量	眩晕对照组 N=43	BPPV 未复发组 N=207	BPPV 复发组 N=42	P 值
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	54.4 ± 14.9	58.1 ± 13.7	57.9 ± 12.6	0.263
女性 n(%)	25(58.1)	138(66.7)	34(81.0)	0.073
高血压 n(%)	11(25.6)	50(24.2)	11(26.2)	0.951
糖尿病 n(%)	3(7.0)	11(5.3)	0(0.0)	0.098

BPPV: 良性阵发性位置性眩晕

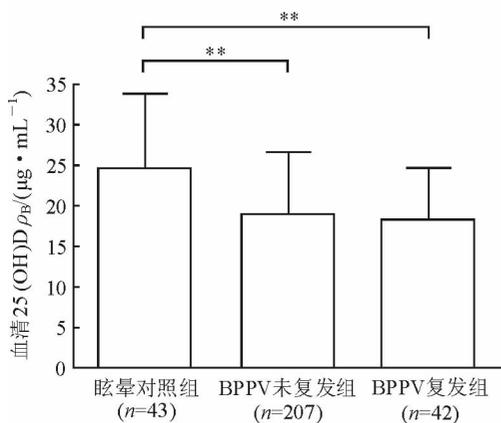


图 1 3 组患者血清 25(OH)D 水平的比较

25(OH)D: 25-羟维生素 D; BPPV: 良性阵发性位置性眩晕.

** $P < 0.01$. $\bar{x} \pm s$

2.2 血清 25(OH)D 的影响因素分析 Pearson 相关性分析显示, 在所有入组患者 ($n = 292$) 中血清 25(OH)D 水平与受试者年龄无明显相关性 ($r = -0.070$, $P = 0.176$), 但与性别相关, 女性血清 25(OH)D 水平低于男性 [(18.7 ± 7.5) ng/mL vs (21.7 ± 8.3) ng/mL, $P = 0.002$]. 高血压及糖尿病与受试者血清 25(OH)D 水平也无相关性. 多因素逐层线性回归分析结果显示女性 ($\beta = -2.6$, 标准误 0.95, $t = -2.81$, 95%CI: $-4.516 \sim -0.796$, $P = 0.005$)、BPPV ($\beta = -5.5$, 标准误 1.25, $t = -4.41$, 95%CI: $-7.969 \sim -3.052$, $P < 0.001$) 是血清 25(OH)D 的独立影响因素.

3 讨论

积极探寻 BPPV 发生、复发的相关危险因素是当前 BPPV 的研究热点之一. 本研究通过与非 BPPV 眩晕病患者比较, 证实我国 BPPV 患者体内存在血清 25(OH)D 水平的下降, 且其水平与 BPPV 复发无明显关系.

与国外学者报道^[8-10]相一致, BPPV 患者体内存在血清 25(OH)D 水平的下降, 提示人体维生素 D

水平下降可能参与了 BPPV 的发生过程. 维生素 D 属脂溶性类固醇衍生物, 其家族中以麦角钙化醇 (维生素 D₂) 和胆钙化醇 (维生素 D₃) 的作用最为重要, 分别主要来源于食物吸收及紫外线照射. 其中, 维生素 D₃ 对人体的生物学效应高于维生素 D₂^[12]. 维生素 D 经肝脏组织内的 25-羟化酶作用后转换为 25(OH)D, 最终经肾脏组织内 1 α -羟化酶作用转换为有活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25(OH)₂D]. 血清 25(OH)D 的生物半衰期约为 3 周, 较 1,25(OH)₂D (半衰期 4~6 h) 稳定^[7]. 有研究发现耳石的主要成分由碳酸钙组成, 其形成需要局部钙离子和碳酸盐 (二氧化碳) 浓度的增加, 从而启动核心蛋白质的晶体形成^[13]. 生理情况下, 内淋巴处于低钙水平, 而此环境的维持受许多编码钙通道转运体调节. 动物实验研究发现这些钙通道转运体同样也在半规管及耳蜗中表达, 且受到维生素 D₃ 的调节; 而基础研究发现补充 1,25(OH)₂D₃ 可提高大鼠原代半规管上皮细胞中钙离子转运体的 mRNA 水平^[14]. 因此, 人 25(OH)D 水平下降可能导致半规管钙离子转运体功能发挥不足, 内淋巴低钙环境难以维持, 半规管内淋巴内容易形成碳酸钙结晶.

本研究发现, BPPV 复发组患者血清 25(OH)D 水平较未复发组略有下降, 但差异无统计学意义. 不同研究的样本量、种族差异可能是影响因素, 其他可能的因素有: (1) 维生素 D 不同成分及检测方法的差异. 本研究采用的是免疫化学发光法检测 25-羟总维生素 D, 而 Buki 等^[9]采用的是电化学免疫技术, 且其结果经液相色谱-串联质谱法 (LC-MS) 标化. LC-MS 可以进一步检测出 25(OH)D₂ 和 25(OH)D₃^[7]; (2) 遗传因素的影响. 人体维生素 D₃ 通过维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 介导发挥生物学作用. 研究发现壶腹嵴内上皮细胞核、膜半规管、小鼠的骨细胞周围也存在 VDR, 且

VDR 基因突变小鼠存在平衡功能降低的现象^[15]。VDR 基因位于 12 号染色体(12q12), 含有 11 个外显子, 主要编码核转录因子, 该基因上存在多个限制性内切酶切位点。研究发现, 部分位点如 *Fok-I* 及 *Cdx-2* 的遗传变异会影响人血清 25(OH)D 的水平^[16-17]。因此, 基于 25(OH)D 的组分分层、VDR 基因分层设计将有助于进一步探讨人维生素 D 代谢障碍与 BPPV 发生、复发的相关性。

此外, 本研究结果发现女性血清 25(OH)D 水平较男性下降, 由于本研究入组对象平均年龄在 50~60 岁, 提示了围绝经期女性雌激素水平的变化可能影响了人体维生素 D 的代谢过程。流行病学研究发现, 绝经后妇女容易出现维生素 D 水平下降^[18-19], 给予外源性雌激素可以提高女性 25(OH)D 水平^[20]。雌激素水平下降将导致对骨细胞的直接作用减弱, 骨代谢加快, 从而引起女性骨密度下降。另外, 雌激素缺乏也会引起肠道对钙的吸收减少、肾小管对钙的重吸收减少, 从而间接影响人体骨外钙稳态^[21-22]。

本研究尚存在一定的方法学缺陷: 眩晕对照组样本量有限; BPPV 女性患者比例偏多; 血清 25(OH)D 为单次检测结果, 缺乏重复性校正和健康对照组数据; 此外, 检测的季节性也是可能的影响因素之一。但总之, 本研究为进一步揭示维生素 D 代谢障碍在 BPPV 的发生、复发中的作用进行了有益的初步探讨, 提示人血清低维生素 D 水平也是中国 BPPV 患者发生的危险因素, 而有关维生素 D 代谢障碍与 BPPV 复发的关系尚待设计严谨的、前瞻性多中心队列研究的结果。

[参考文献]

- [1] VON BREVERN M, RADTKE A, LEZIUS F, FELDMANN M, ZIESE T, LEMPERT T, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 710-715.
- [2] KIM J S, ZEE D S. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1138-1147.
- [3] FURMAN J M, CASS S P. Benign paroxysmal positional vertigo[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1590-1596.
- [4] HELMINSKI J O, JANSSEN I, KOTASPOUIKIS D, KOVACS K, SHELDON P, McQUEEN K, et al. Strategies to prevent recurrence of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 131: 344-348.
- [5] JEONG S H, CHOI S H, KIM J Y, KOO J W, KIM H J, KIM J S. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1069-1076.
- [6] YAMANAKA T, SHIROTA S, SAWAI Y, MURAI T, FUJITA N, HOSOI H. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: 2813-2816.
- [7] HOLICK M F. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 266-281.
- [8] JEONG S H, KIM J S, SHIN J W, KIM S, LEE H, LEE A Y, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo[J]. *J Neurol*, 2013, 260: 832-838.
- [9] BÜKI B, ECKER M, JÜNGER H, LUNDBERG Y W. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80: 201-204.
- [10] TALAAT H S, ABUHADIED G, TALAAT A S, ABDELAAL M S. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272: 2249-2253.
- [11] PARNES L S, AGRAWAL S K, ATLAS J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV)[J]. *CMAJ*, 2003, 169: 681-693.
- [12] ARMAS L A, HOLLIS B W, HEANEY R P. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 5387-5391.
- [13] YANG H, ZHAO X, XU Y, WANG L, HE Q, LUNDBERG Y W. Matrix recruitment and calcium sequestration for spatial specific otoconia development [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6: e20498. doi: 10.1371/journal.pone.0020498.
- [14] YAMAUCHI D, RAVEENDRAN N N, PONDUGULA S R, KAMPALLI S B, SANNEMAN

- J D, HARBIDGE D G, et al. Vitamin D upregulates expression of *ECaC1* mRNA in semicircular canal[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331: 1353-1357.
- [15] MINASYAN A, KEISALA T, ZOU J, ZHANG Y, TOPPILA E, SYVÄLÄ H, et al. Vestibular dysfunction in vitamin D receptor mutant mice[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 114: 161-166.
- [16] TANABE R, KAWAMURA Y, TSUGAWA N, HARAICAWA M, SOGABE N, OKANO T, et al. Effects of Fok-I polymorphism in vitamin D receptor gene on serum 25-hydroxyvitamin D, bone-specific alkaline phosphatase and calcaneal quantitative ultrasound parameters in young adults[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24: 329-335.
- [17] LING Y, LIN H, ALETENG Q, MA H, PAN B, GAO J, et al. *Cdx-2* polymorphism in *Vitamin D Receptor* gene was associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, bone mineral density and fracture in middle-aged and elderly Chinese women[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 427: 155-161.
- [18] ARABI A, EL RASSI R, EL-HAJJ FULEIHAN G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 550-561.
- [19] KONDO M, TOYODA M, MIYATAKE H, TANAKA E, KOIZUMI M, KOMABA H, et al. The prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy[J]. *Intern Med*, 2016, 55: 2555-2562.
- [20] HARMON Q E, UMBACH D M, BAIRD D D. Use of estrogen-containing contraception is associated with increased concentrations of 25-hydroxy vitamin D[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 3370-3377.
- [21] GENNARI C, AGNUSDEI D, NARDI P, CIVITELLI R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71: 1288-1293.
- [22] McKANE W R, KHOSLA S, BURRITT M F, KAO P C, WILSON D M, ORY S J, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause—a clinical research center study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 3458-3464.

[本文编辑] 曾奇峰