

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.11.1374

前庭性偏头痛与心脏右向左分流的相关性

刘玥¹, 李江艳², 陈丽¹, 李晓青¹, 侯辰¹, 张欣^{1*}

1. 陕西省人民医院神经内三科, 西安 710068

2. 陕西省人民医院功能检查科, 西安 710068

[摘要] **目的** 采用经颅多普勒超声(TCD)发泡试验研究前庭性偏头痛(VM)患者心脏右向左分流(RLS)的发生率。**方法** 收集2016年6月至2017年1月就诊于陕西省人民医院的VM患者的临床资料。选取同期无心脏病史及反复发作头痛史的健康志愿者为对照组。采集人口学资料及病史,行TCD发泡试验检查。统计各组心脏RLS的发生率,以及RLS分流与VM伴发症状的关系。**结果** 纳入VM患者139例(男23例,女116例);正常对照组30名。VM组和正常对照组的RLS发生率分别为25.9%、23.3%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。RLS阳性的VM患者出现心慌症状的比例高于RLS阴性的VM患者($P<0.05$)。视觉先兆在RLS阳性和阴性人群中的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。心脏RLS的分流与VM的眩晕发病年龄、症状持续时间无显著相关性($P>0.05$)。RLS阳性的VM患者中,小分流组眩晕发作频率为7.35次/年,而大分流组为7.27次/年,两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** VM患者的RLS发生率与正常人群相比无明显差异;小分流RLS阳性的VM患者的症状发作更频繁,RLS阳性VM患者出现心慌症状的比例也高于RLS阴性患者。

[关键词] 偏头痛;前庭疾病;心脏右向左分流;经颅多普勒超声检查

[中图分类号] R 764.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)11-1374-05

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

LIU Yue¹, LI Jiang-yan², CHEN Li¹, LI Xiao-qing¹, HOU Chen¹, ZHANG Xin^{1*}

1. Department of Neurology (III), Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China

2. Department of Functional Inspection, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of right-to-left shunt (RLS) of heart in patients with vestibular migraine (VM) using transcranial Doppler (TCD) foaming test. **Methods** The clinical data of patients with VM who were diagnosed in Shaanxi Provincial People's Hospital from Jun. 2016 to Jan. 2017 were collected, and the volunteers without history of cardiac disease or headache during the same period were included as controls. The incidences of RLS of heart in each group were determined using TCD foaming test, and the relationship between the volume of RLS and the concomitant symptoms of VM was analyzed. **Results** A total of 139 VM patients (23 males and 116 females) and 30 volunteers were included in this study. There was no significant difference in the incidence of RLS between the VM and control groups (25.9% vs 23.3%, $P>0.05$). RLS-positive VM patients had a significantly higher rate of palpitation than those with negative RLS ($P<0.05$). There was no significant difference in visual aura between RLS-positive and RLS-negative VM patients ($P>0.05$). The shunt volume of RLS was not related to the age of onset or the duration of VM ($P>0.05$). Among RLS-positive VM patients, the frequency of vertigo in the small shunt amount group (air slug signal of $RLS\leq 10$) was significantly higher than that in the large shunt amount group (air slug signal of $RLS>10$) (7.35 times per year vs 7.27 times per year, $P<0.05$). **Conclusion** There is no significant difference in the incidence of RLS between VM patients and normal population. RLS-positive VM patients with small shunt amount are more likely to experience palpitation, and palpitation is more common in RLS-positive VM patients than in RLS-negative patients.

[收稿日期] 2017-06-02 **[接受日期]** 2017-10-13

[基金项目] 陕西省自然科学基金研究计划(S2016YFJM1489). Supported by Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province (S2016YFJM1489).

[作者简介] 刘玥, 硕士, 主治医师. E-mail: june0420@sina.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 029-85251331-2052, E-mail: smily23@126.com

[Key words] migraine disorders; vestibular diseases; cardiac right-to-left shunt; transcranial Doppler ultrasound

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(11): 1374-1378]

偏头痛和眩晕存在密切的联系,在临床上曾出现偏头痛关联性眩晕/头晕(migraine-associated vertigo/dizziness)、偏头痛相关性前庭病(migraine-related vestibulopathy)、偏头痛性眩晕(migrainous vertigo)等疾病名称,2012年Barany学会与国际头痛学会(International Headache Society, IHS)分类委员会达成一致意见,建议使用前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)这一名词,并在2013年将VM的诊断标准纳入第3版国际头痛分类(International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; ICHD-3 β)中^[1]。

偏头痛与心脏右向左分流(right-to-left shunt, RLS)具有明显的相关性^[2],目前RLS引发偏头痛的发病机制一般被认为是来自静脉系统的代谢产物和栓子直接进入动脉系统,引起了偏头痛和栓塞(反常栓塞理论)^[3-4]。本研究应用经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)发泡试验对VM患者心脏RLS的发生情况进行了分析,探讨心脏RLS在VM发病过程的意义。

1 资料和方法

1.1 观察对象 本试验为前瞻性分组对照研究。连续收集2016年6月至2017年1月就诊于陕西省人民医院的VM患者(VM组),VM诊断符合2013年ICHD-3 β 的A1.6.5诊断标准^[1]:(1)至少5次中重度前庭症状发作,持续5 min~72 h。(2)既往或目前存在符合ICHD-3 β 诊断标准的伴或不伴先兆的偏头痛。(3)50%的前庭发作时伴有至少1项偏头痛症状,即头痛,至少有单侧、搏动性、中重度疼痛、日常体力活动加重头痛中的2项特点;畏光和畏声;视觉先兆。(4)难以更好地用其他前庭或ICHD疾患解释。排除已知先天性心脏病、严重的心律失常及不能配合检查者。按照年龄、性别匹配的方法选择同期无心脏病史及反复发作头痛史的健康志愿者为对照组。采集所有研究对象的基本资料和病史,包括头痛特点、既往史、个人史和家族史。本实验经陕西省人民医院医学伦理委员会批准,受试者均在受试前知情同意并签署知情同意书。

1.2 TCD发泡试验 让受检查者平躺于床上,选肘静脉作留置通路,连接三通管,三通管一端连接盛有8 mL生理盐水的10 mL注射器。调好栓子监测

设备,监测双侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA),深度设置为50~60 mm,并依据气栓信号强弱减小或加大增益。取1支10 mL无菌注射器抽吸2 mL空气,连通三通管后将两支注射器相连,然后将两支注射器来回反复推注10次左右,使空气与生理盐水及血液充分混合,形成气泡与生理盐水、血液的混合体,最后将其存于一支注射器中作为激活盐水。快速(2~3 s内)注射激活盐水,未发现栓子则再次重复将充分混合后的激活盐水快速注射后5 s行Valsalva动作,监测10 s内栓子信号。重复上述操作2~5次。以10 s出现微气泡栓子信号(MB)作为阳性诊断标准,TCD检测中栓子出现越多,卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)越大。

1.3 统计学处理 采用SPSS 12.0软件行统计学分析。呈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。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。不同研究指标间的关系比较采用简单线性相关分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组研究对象的年龄与性别特点 共纳入VM患者139例,男23例、女116例;糖尿病患者9例、高血压患者19例、近1年吸烟者26例。正常对照组30例,男5例、女25例;糖尿病患者2例、高血压患者3例、近1年吸烟者4例。VM组和对照组的年龄分别为(39.97 \pm 15.44)岁和(36.27 \pm 16.70)岁。两组在人口学分布上差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 RLS阳性率的比较 139例VM组患者中RLS阳性患者36例,阳性率为25.9%,对照组30例中RLS阳性者为7例,阳性率为23.3%,VM患者中RLS阳性率与对照组相比差异无统计学意义($P=0.380$)。

2.3 VM患者RLS与伴随症状的关系 RLS阳性VM患者与阴性患者的伴随症状见表1。VM患者中RLS阳性组出现心慌症状者占58.3%(21例),而RLS阴性组出现心慌者占31.1%(32例),两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。RLS阳性与阴性组出现视觉先兆、头痛、畏光和畏声症状的比例差异均无统计学意义。

表1 VM患者心脏RLS与伴随症状关系

症状	RLS 阳性 N=36	RLS 阴性 N=103	n(%)	P 值
视觉先兆	2(5.6)	4(3.9)		0.671
头痛	25(69.4)	64(62.1)		0.276
畏光和畏声	31(86.1)	86(83.5)		0.711
心慌	21(58.3)	32(31.1)		0.040

VM: 前庭性偏头痛; RLS: 右向左分流

2.4 RLS阳性者眩晕发作频率、发作时间与RLS分流量的关系 简单线性相关分析35例VM患者RLS分流量与眩晕发病年龄、发作频率、发作时间之间的关系,结果显示RLS分流量与眩晕发病年龄、发作频率和持续时间均无相关性($P>0.05$),见图1。

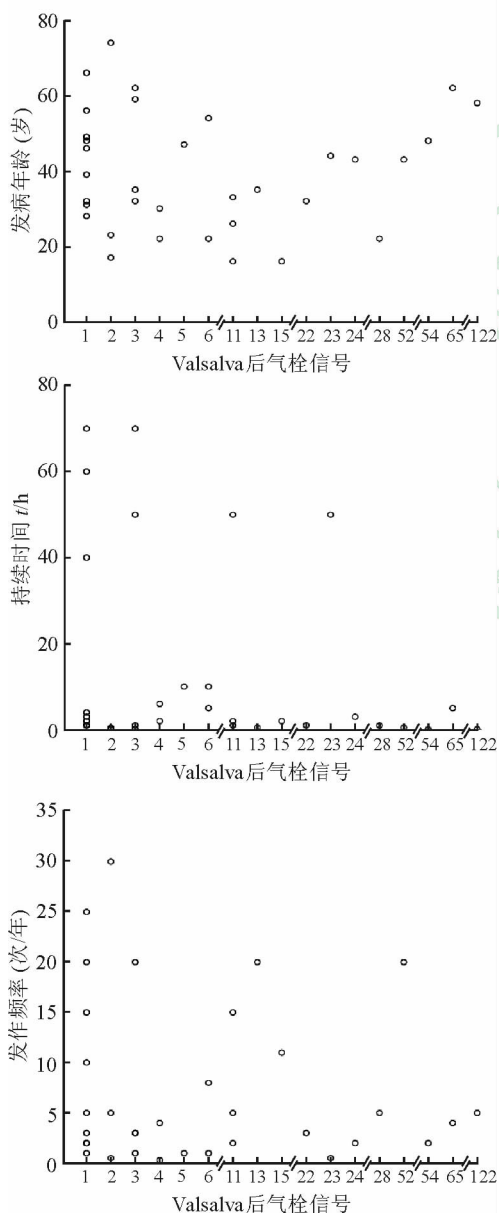


图1 35例RLS阳性VM患者RLS分流量与眩晕发病年龄、眩晕持续时间和发作频率的关系

1例患者因静息状态下分流量60个,多于其他患者而剔除。RLS: 右向左分流; VM: 前庭性偏头痛

2.5 RLS阳性不同分流量者间眩晕发病年龄、发作频率、持续时间的差异 将RLS阳性的VM患者分为小分流量组(RLS气栓信号 ≤ 10)与大分流量组(RLS气栓信号 > 10),对比两组间眩晕发病年龄、发作频率及持续时间。结果(表2)显示,小分流量组与大分流量组间眩晕发作频率差异有统计学意义($P=0.032$),而两组眩晕发病年龄及持续时间差异均无统计学意义。

表2 RLS阳性VM患者RLS分流量与眩晕发病年龄、发作频率及持续时间的差异

变量	小分流量 n=22	大分流量 n=13	$\bar{x} \pm s$	P 值
发病年龄(岁)	41.86 \pm 15.90	36.77 \pm 14.66		0.962
发作频率(次/年)	7.35 \pm 8.82	7.27 \pm 6.90		0.032
持续时间 t/h	15.41 \pm 24.47	8.94 \pm 18.27		0.890

小分流量: RLS气栓信号 ≤ 10 ; 大分流量: RLS气栓信号 > 10 。RLS: 右向左分流; VM: 前庭前偏头痛

3 讨论

VM是常见的眩晕病因,可累及1%的普通人群^[5],在耳鼻喉科门诊中占4.2%~9.3%,眩晕门诊中占6%~25.1%,头痛门诊中占9%~11.9%^[6-11],有研究显示,VM可能是良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)后复发性眩晕发作的最常见原因^[12],但VM的发病机制目前仍不明确。

VM可能与偏头痛具有共同的发病机制,最广为接受的理论是“皮质抑制扩散”学说^[13],患者的中枢神经系统首先处于过度兴奋的状态,随后会出现一个在皮质扩散的抑制波,当抑制波扩布累及后部岛叶和颞顶交界部位的多种感觉皮质区域时,对前庭信号的加工处理会发生障碍,进而产生前庭症状。这种电兴奋的异常由离子通道障碍引起,一些特定的状况,如促进大脑兴奋的食物、睡眠障碍、压力、天气改变、激素水平改变等可以促使电兴奋的障碍加重,导致症状发生^[14]。然而,伴随VM急性期的其他临床症状如半规管瘫痪或复杂位置性眼震,不能用皮质功能障碍来解释^[15]。

参与偏头痛发病机制的一些神经递质(如降钙素基因相关肽、血清素、去甲肾上腺素和多巴胺)也可能参与了VM^[16]。研究表明,脑干前庭神经核与调节三叉神经痛觉传导结构之间的往返联系可能是VM的病理生理学基础^[17]。此外,VM也存在家族聚集趋势,可能与遗传相关^[18]。

最近的功能神经影像学研究结果表明,前庭对

伤害信息的多模态感觉整合功能的调节与处理可能是 VM 的发病因素。正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 研究显示, 在 VM 发作期间顶叶、岛叶和双侧丘脑中的葡萄糖代谢增加, 这表明前庭丘脑皮质途径的激活参与了 VM 的发病^[19]。在眩晕发作间期进行视觉刺激时应用功能磁共振成像 (MRI) 分析, 发现 VM 患者激活了与视觉和前庭整合相关的脑区域^[20]。基于体素的形态学研究发现 VM 患者颞下回、扣带回和岛叶后部的皮质体积减少, 这些区域涉及前庭和伤害感知信息的加工^[21]。VM 患者的这些功能和结构改变类似以前在偏头痛患者中描述的功能和结构改变, VM 可能表明偏头痛与前庭系统存在相关的病理生理关系^[22]。

研究发现, 偏头痛与心脏 RLS 之间也存在密切的联系, PFO 是 RLS 最常见的病理改变, 约 95% 的 RLS 由 PFO 引起^[23], 来自静脉系统的代谢产物直接进入动脉系统, 导致三叉神经和脑血管受到刺激而引起偏头痛^[3-4]。RLS 造成的静脉系统代谢产物与微栓子进入动脉系统后是否同样可以引起前庭系统神经组织出现刺激性症状, 导致眩晕症状出现, 目前仍未见相关报道。

TCD 发泡试验是用于识别 RLS 的一项简便、无损害的检查技术, meta 分析表明 TCD 发泡试验诊断 RLS 的敏感度和特异度分别为 97% 和 93%^[24]。不同研究中 PFO 发生率约为 15%~35%^[25-27]。正常人一般在 3 岁前 PFO 呈逐渐闭合趋势, 但在成年人中 RLS 分流随年龄增长却呈增大趋势, 推测是随着年龄的增加下腔静脉瓣隆起朝向 PFO, 无论是否有右心房高压, 站立位时均引导下腔静脉回心血流进入左心房。这种情况可见于心房扩大、主动脉根部扩张, 以及由于肥胖、脊柱短缩等原因造成的心脏位置改变, 也可由于肺栓塞、肺气肿、肺叶切除、心包疾病及右心室重构等引起的 RLS^[28]。本研究发现, 正常对照组人群中 RLS 发生率为 23.3%, 与文献^[25-27]相符。VM 患者 RLS 发生率为 25.9%, 虽高于正常人群, 但差异无统计学意义。此外, 本研究发现 VM 患者初次发病年龄与 RLS 分流无关, 提示 RLS 可能不是 VM 的主要发病机制。

本研究发现 RLS 阳性的 VM 患者中, 小分流组与大分流组的发作频率差异有统计学意义, 小分流组与大分流组的发病年龄及持续时间差异均无统计学意义。小分流组眩晕发作频率为 (7.35±8.82) 次/年, 而大分流组为 (7.27±6.90) 次/年, 可见小分流组发作频率更频繁, 但两组平

均值相差较小。提示发作频率可能与分流流量相关, 但因目前分组例数少, 无法准确反映分流流量与眩晕发作频率的关系。小分流组与大分流组症状持续时间差异无统计学意义, 提示 RLS 可能仅为 VM 发病的始动因素而非 VM 发作时前庭症状持续的机制。考虑原因可能为 VM 患者症状受多种因素影响, 而非 RLS 单一因素决定; 也可能与入组患者例数少有关, 后期需增加样本量以进一步观察 VM 患者 RLS 发生率与正常人相比是否存在差异。

微栓子的反常栓塞理论不能解释促使血小板活化的 β 受体阻滞剂预防 VM 发作的作用^[29]。但有趣的是, 本研究发现 RLS 阳性的 VM 患者出现心慌症状的比例高于 RLS 阴性的 VM 患者。分析可能是 β 受体阻滞剂减慢了 VM 患者的心率, 导致心脏 RLS 的静脉血流减少所致。

综上所述, VM 患者的 RLS 发生率与正常人群相比无明显差异; RLS 阳性和阴性人群中视觉先兆的发生率无明显差异。心脏 RLS 的分流量与 VM 的眩晕发病年龄、症状持续时间无相关性。小分流 RLS 阳性 VM 患者的症状发作更频繁, 此外, RLS 阳性 VM 患者出现心慌症状的比例高于 RLS 阴性患者。

[参考文献]

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (β version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.
- [2] GIARDINI A, DONTI A, FORMIGARI R, SALOMONE L, PALARETI G, GUIDETTI D, et al. Spontaneous large right-to-left shunt and migraine headache with aura are risk factors for recurrent stroke in patients with a patent foramen ovale [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120: 357-362.
- [3] SHMRMA A, GHEEWALA N, SILVER P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment; a review [J]. *Echocardiography*, 2011, 28: 913-917.
- [4] YANG Y, GUO Z N, WU J, JIN H, WANG X, XU J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1367-1372.
- [5] NEUHAUSER H K, RADTKE A, VON BREVERN M, FELDMANN M, LEZIUS F, ZIESE T, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life [J]. *Neurology*, 2006, 67: 1028-1033.
- [6] DIETERICH M, BRANDT T. Episodic vertigo related

- to migraine (90 cases): vestibular migraine? [J]. *J Neurol*, 1999, 246: 883-892.
- [7] NEUHAUSER H, LEOPOLD M, VON BREVERN M, ARNOLD G, LEMPERT T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo [J]. *Neurology*, 2001, 56: 436-441.
- [8] VAN OMBERGEN A, VAN ROMPAEY V, VAN DE HEYNING P, WUYTS F. Vestibular migraine in an otolaryngology clinic: prevalence, associated symptoms, and prophylactic medication effectiveness [J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36: 133-138.
- [9] SABRA O, MUHAMMAD ALI M, AL ZAYER M, ALTUWAIJRI S. Frequency of migraine as a chief complaint in otolaryngology outpatient practice [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015; 173165. doi: 10.1155/2015/173165.
- [10] TUNGVACHIRAKUL V, LISNICHUK H, O'LEARY S J. Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand [J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(Suppl 2): S31-S38.
- [11] GESER R, STRAUMANN D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center[J/OL]. *Front Neurol*, 2012, 3: 169. doi: 10.3389/fneur.2012.00169.
- [12] DIETERICH M, OBERMANN M, CLEBISOY N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo[J]. *J Neurol*, 2016, 263(Suppl 1): S82-S89.
- [13] GOADSBY P J, LIPTON R B, FERRARI M D. Migraine—current understanding and treatment[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 257-270.
- [14] AFRIDI S K, MATHARU M S, LEE L, KAUBE H, FRISTON K J, FRACKOWIAK R S, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate[J]. *Brain*, 2005, 128 (Pt 4): 932-939.
- [15] BOLDINGH M I, LJOSTAD U, MYGLAND A, MONSTAD P. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31: 1211-1219.
- [16] SOHN J H. Recent advances in the understanding of vestibular migraine [J/OL]. *Behav Neurol*, 2016, 2016: 1801845. doi:10.1155/2016/1801845.
- [17] BALABAN C D. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms [J]. *J Vestib Res*, 2011, 21: 315-321.
- [18] FREJO L, GIEGLING I, TEGGI R, LOPEZ-ESCAMEZ J A, RUJESCU D. Genetics of vestibular disorders: pathophysiological insights[J]. *J Neurol*, 2016, 263(Suppl 1): S45-S53.
- [19] SHIN J H, KIM Y K, KIM H J, KIM J S. Altered brain metabolism in vestibular migraine: comparison of interictal and ictal findings[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 58-67.
- [20] TEGGI R, COLOMBO B, ROCCA M A, BONDI S, MESSINA R, COMI G. A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 1399-1402.
- [21] OBERMANN M, WURTHMANN S, STEINBERG B S, THEYSOHN N, DIENER H C, NAEGEL S. Central vestibular system modulation in vestibular migraine[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 1053-1061.
- [22] TEDESCHI G, RUSSO A, CONTE F, LAURA M, TESSITORE A. Vestibular migraine pathophysiology: insights from structural and functional neuroimaging [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(Suppl 1): 37-40.
- [23] WEBER F, GORIUP A. Prevalence of right-to-left shunts in active fighter pilots[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2007, 78: 135-136.
- [24] MOJADIDI M K, ROBERTS S C, WINOKER J S, ROMERO J, GOODMAN-MEZA D, GEVORGYAN R, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7: 236-250.
- [25] HAGEN P T, SCHOLZ D G, EDWARDS W D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts[J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59: 17-20.
- [26] PENTHER P. [Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies][J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1994, 87: 15-21.
- [27] SCHROECKENSTEIN R F, WASENDA G J, EDWARDS J E. Valvular competent patent foramen ovale in adults[J]. *Minn Med*, 1972, 55: 11-13.
- [28] GALIUTO L, FEDELE E, LOCOROTONDO G, PARAGGIO L, DANZA M L, DEVITO E, et al. Multiple vertebral fractures precipitate a platypnea-orthodeoxia syndrome in a patient with atrial septal defect and aortic root dilatation: when the upright position becomes intolerable[J/OL]. *J Cardiol Cases*, 2012, 6: e45-e48. doi: 10.1016/j.jccase.2012.04.008.
- [29] JOSEPH R, STEINER T J, SCHULTZ L U, CLIFFORD ROSE F. Platelet activity and selective beta-blockade in migraine prophylaxis [J]. *Stroke*, 1988, 19: 704-708.