

· 综述 ·

脑小血管病相关头晕症状的研究进展

■ 赵弘轶^{1,2}, 刘宇², 黄勇华¹

作者单位

¹100700 北京
解放军总医院第七医学
中心神经内科

²中国人民解放军第984
医院神经内科

通信作者

黄勇华
huangyh@163.com

【摘要】 头晕是脑小血管病临床最常见的症状和主诉之一,但临床工作中对于明确其病因存在困难和认识偏差。最新研究发现有一部分头晕患者合并有脑小血管病,而且脑小血管病对于此类头晕的临床特点、发生发展及转归变化有直接或间接的影响。因此,本文就脑小血管病相关头晕症状进行综述,着重介绍脑小血管病相关头晕的临床表现及其发生机制。最终从神经内科角度出发,对脑小血管病相关头晕的诊治方法和流程提出一些思考和总结。

【关键词】 脑小血管病; 头晕; 综述

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.11.021

Progress of Dizziness in Cerebral Small Vessel Disease

ZHAO Hong-Yi^{1,2}, LIU Yu², HUANG Yong-Hua¹. ¹Department of Neurology, The Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China; ²Department of Neurology, No. 984 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100094, China

Corresponding Author: HUANG Yong-Hua, E-mail: huangyh@163.com

【Abstract】 Dizziness is one of the most common complaints and symptoms in outpatients with cerebral small vessel disease (CSVD). The cause of dizziness is very complex. Recent studies showed that a large number of patients with dizziness also had CSVD, and CSVD played a direct or indirect effect on the clinical features, progression and outcome of dizziness in these patients. This article reviewed the clinical symptoms, pathogenesis and mechanisms of dizziness related with CSVD. The method and procedure of CSVD-related dizziness diagnosis and treatment in department of neurology were also discussed.

【Key Words】 Cerebral small vessel disease; Dizziness; Review

随着神经影像学的不断进步和老龄化社会的到来,国内外医学研究者对脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的重视程度越来越高^[1-2]。我国的CSVD发病率居高不下^[3]。近年来,CSVD的严重程度与头晕症状的关系在研究中逐渐受到重视,CSVD成为头晕诊疗的研究热点之一^[4]。

头晕是一个非特异的总体名词,用于描述具有平衡失调特征的所有异常感觉^[5]。头晕是临床最常见的症状和主诉之一,其概念可分为眩晕、头昏、失平衡和晕厥前状态4个方面^[6]。头晕的病因众多,临床医师在门诊、急诊中明确头晕病因难度较大,在一定程度上影响了头晕的治疗效果^[7]。随着CSVD研究的深入开展,

CSVD相关头晕症状的报道逐渐增多,扩展了临床工作中头晕的诊疗思路。

1 脑小血管病与头晕的关系

Sandra Okroglic等^[8]连续收集223例散发型CSVD患者,发现CSVD患者存在眩晕的比例高达17%,且额叶、颞枕叶和基底节区的脑白质病变或腔隙性脑梗死与眩晕发生关系密切。我国台湾地区的研究也认为脑白质疏松与头晕或眩晕有相关性,在研究者所连续纳入的170例成年就诊患者中,存在头晕主诉的患者头颅MRI脑白质疏松比例高达35%,而不存在头晕主诉的患者脑白质疏松比例仅有18%,差异有统计学意义^[9]。Hena Ahmed等^[10]2015年在意大利

大利和英国两个中心连续纳入122例老年头晕患者,每位患者均行头颅MRI检查并根据脑白质损害评定量表(Fazekas)评分评估CSVD严重程度,经神经科和耳鼻喉科检查后按照明确原因性头晕和不明原因性头晕将患者分为两组。结果发现明确原因性头晕组患者以轻、中度CSVD患者为主,不明原因性头晕组患者以重度CSVD患者为主。该研究组进一步连续纳入脑血管门诊60例以慢性头晕为主诉的老年患者,头颅MRI检查的结果再次印证了明确原因性头晕以轻中度CSVD患者为主、不明原因性头晕以重度CSVD患者为主。更进一步发现,外周前庭功能受损主要见于轻中度CSVD患者,而中枢性前庭功能受损在各种程度CSVD患者中差别不大。这进一步说明重度CSVD患者本身即可产生头晕症状。研究者再次强调了对老年慢性头晕患者常规行头颅MRI检查以明确脑小血管损伤严重程度的必要性及CSVD相关头晕患者的初步诊断标准^[11]:①影像学高负荷;②没有临床和实验室证据证明前庭疾病;③轻微步态和姿势异常。这一观点在其他的文献中也得到肯定,例如良性发作性位置性眩晕专病门诊的报道显示,约70%患者存在脑白质病变,提示CSVD在头晕患者中应得到更多的重视^[12]。

相较于CSVD直接引起头晕症状,CSVD在其他疾病引起头晕症状过程中起到的间接作用则更早被发现。2005年Eva Grips等^[13]发表于*Stroke*的研究纳入34例急性小脑梗死的住院患者,以入院当天和发病后14 d为观察点,发现头晕症状在小脑梗死患者中普遍存在,并且在小脑梗死面积相差不大的患者中,幕上脑白质病变的严重程度与头晕症状密切相关,Fazekas评分与头晕严重程度正相关。2017年英国利物浦医院的研究者纳入108例急性小脑梗死患者,观察发现在梗死面积长径>2 cm的患者中,发病3个月后幕上CSVD严重程度与头晕症状密切相关,而这种相关性并没有发生在小脑梗死面积较小的患者中。研究者认为小脑

梗死患者3个月后的功能恢复有助于减轻头晕症状,但在CSVD患者中该代偿被破坏,这可能是伴有较严重CSVD的小脑梗死患者头晕恢复欠佳的原因^[14-15]。

跌倒和失平衡也在CSVD患者中较常见,既往有研究发现老年CSVD患者失平衡比例超过20%^[6, 16]。北京协和医院的研究发现CSVD患者失平衡主要表现在360°转身、轻推试验、坐位起立等^[17]。Robert W. Baloh等^[18]对27例失平衡患者和对照组行头颅MRI检查和Tinetti平衡与步态量表评估,发现失平衡组患者的幕上脑白质损害严重程度显著高于对照组,其病理改变主要是皮层下小动脉硬化指数(1-血管内径/外径)明显上升。

相较于散发型CSVD的研究,头晕症状在遗传性CSVD的表现往往更加明显。耿德勤团队报道了一个*Notch3*基因突变的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)家族,先证者为44岁女性,39岁时就诊,主诉即为进展性头晕;该患者的侄子26岁,尽管没有神经科阳性体征出现,但也存在明显的头晕主诉^[19]。我国一项收集了52例平均年龄42.43岁的CADASIL患者的报道显示,存在头晕症状的病例约占25%,高于同龄散发CSVD人群^[20]。

2 脑小血管病所致头晕的可能机制

CSVD引起头晕症状的机制研究也随着临床研究取得进展。尽管尚未完全探明,但研究者普遍认可散在分布于额叶、颞叶、顶叶等部位的“前庭皮层”结构的存在^[21],而CSVD的进展引起前庭皮层及相关网络结构的受累可能是发生头晕的原因^[22]。与之类似,Hena Ahmed等^[10]也提出CSVD患者可能出现皮层-皮层下离断综合征。在基底节区受到累及的CSVD患者当中,头晕的出现可能更多地与前庭功能受损

有关,患者在前庭-眼反射中往往出现显著的固视抑制率下降,眼震电图中表现为明显增多的扫视性震荡,从而造成晕动和不稳感觉的出现^[23-24]。此外,中枢神经系统神经炎症反应是CSVD最早被发现的病因之一,CSVD患者皮层下脑白质内有大量的星形胶质细胞增生,并造成血脑屏障破坏,被推测是患者跌倒和失平衡发生的原因^[18]。

从中枢系统性以外的因素来看,L. Ulvil等^[25]采集了出现不明原因性头晕的CSVD患者及年龄性别匹配的正常对照人群的外周血氧化应激生物标志物(即晚期氧化蛋白产物、血浆铁还原能力和血浆总硫醇)含量水平,结果显示出现不明原因头晕的CSVD患者外周血晚期氧化蛋白产物显著高于正常对照组,而血浆铁还原能力和血浆总硫醇水平显著降低,研究者认为氧化应激和氧化还原不平衡可能在CSVD相关性头晕的发生中起一定作用。

CSVD在急性小脑梗死患者引起头晕症状过程中所起间接作用的机制,也随着神经影像学技术的应用取得了突破。P. Bugalho等^[26]2007年利用DWI比较常用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC),发现CSVD患者侧脑室旁白质的慢性缺血损害与同侧额叶ADC增高及对侧小脑ADC降低有关,造成小脑低灌注。提示慢性缺血等CSVD的进展可以损害额叶与小脑的连接纤维并使患者出现步态不稳和头晕症状。Alexander Shaefer等^[27]2014年利用静息态fMRI发现既往有CSVD病史的患者在静息状态下,额颞叶网络结构连接减少而小脑区网络结构连接代偿性增多,也可以解释CSVD与急性脑梗死患者头晕预后有关。以上研究也印证了Zeljka Calic等^[14]认为的CSVD患者影响急性小脑梗死头晕症状恢复的假设。

鉴于CSVD研究的进展和老龄化社会的到来,尽管也有报道CSVD与头晕的发生情况无关,但更加细致的研究提示CSVD的确在一类

有代表性的头晕患者的发病过程中起重要作用,此类患者往往是老年、慢性、孤立、原因不确定的头晕患者^[28]。各类型头晕就诊人数的不断上升给各国各地区门急诊医师的诊治思路提出了新的要求,以往以耳鼻喉科检查为主导的诊疗方式是否需要改变也引起了研究者的广泛讨论^[12]。考虑到目前已有文献报道多酚制剂、舒洛地特、抗血小板治疗等用于CSVD防治的药物对头晕症状的有效治疗,不少研究者认可预防CSVD作为应对急性小脑梗死头晕症状预后的方法^[22, 25, 29]。目前的研究提示医师有必要对疑似CSVD相关性头晕患者行头颅MRI检查,并寻求有效的治疗方法来减轻患者头晕症状。

参考文献

- [1] 李伟, 李桂林, 王拥军. 脑小血管病[J]. 中华内科杂志, 2010, 49 (2) : 163-164.
- [2] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9 (7) : 689-701.
- [3] HAN F, ZHAI F F, WANG Q, et al. Prevalence and risk factors of cerebral small vessel disease in a Chinese population-based sample[J]. J Stroke, 2018, 20 (2) : 239-246.
- [4] KASIKI D, RUST H M, IBITOYE R, et al. Theoretical framework for "unexplained" dizziness in the elderly: the role of small vessel disease[J/OL]. Prog Brain Res, 2019, 248: 225-240. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.04.009>.
- [5] 李晓芸, 姜树军. 头晕的现代概念及分类[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13 (8) : 765-766.
- [6] 戚晓昆, 王晓风. 掌握头晕的概念、分类与诊断流程[J]. 转化医学杂志, 2016, 5 (1) : 1-4.
- [7] 赵性泉. 识别急诊室里表现为头晕/眩晕的脑血管疾病[J]. 北京医学, 2017, 39 (8) : 758-759.
- [8] OKROGLIC S, WIDMANN C N, URBACH H, et al. Clinical symptoms and risk factors in cerebral microangiopathy patients[J/OL]. PloS One, 2013, 8 (2) : e53455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053455>.
- [9] CHANG C C, CHANG W N, HUANG C R, et al. The relationship between isolated dizziness/vertigo and the risk factors of ischemic stroke: a case control study[J]. Acta Neurol Taiwan, 2011, 20 (2) : 101-106.

- [10] AHMAD H, CERCHIAI N, MANCUSO M, et al. Are white matter abnormalities associated with “unexplained dizziness”?[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 358 (1-2) : 428-431.
- [11] CERCHIAI N, MANCUSO M, NAVARI E, et al. Aging with cerebral small vessel disease and dizziness: the importance of undiagnosed peripheral vestibular disorders[J/OL]. *Front Neurol*, 2017, 8: 241. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00241>.
- [12] CHA W W, SONG K, YU I K, et al. Magnetic resonance imaging predicts chronic dizziness after benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Am J Otolaryngol*, 2017, 38 (4) : 428-432.
- [13] GRIPS E, SEDLACZEK O, BÄZNER H, et al. Supratentorial age-related white matter changes predict outcome in cerebellar stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36 (9) : 1988-1993.
- [14] CALIC Z, CAPPELEN-SMITH C, CUGANESAN R, et al. Frequency, aetiology, and outcome of small cerebellar infarction[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2017, 7 (3) : 173-180.
- [15] Kelly P J, Stein J, Shafiqat S, et al. Functional recovery after rehabilitation for cerebellar stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32 (5) : 530-534.
- [16] 赵弘轶, 刘志新, 魏微, 等. 脑小血管病严重程度与头晕症状关系的临床研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (12) : 1433-1435.
- [17] 宗黎霞, 姜坤, 崔丽英, 等. 57例脑小血管病患者步态及平衡障碍特征分析[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10 (12) : 1000-1005.
- [18] BALOH R W, VINTERS H V. White matter lesions and disequilibrium in older people. II. Clinicopathologic correlation[J]. *Arch Neurol*, 1995, 52 (10) : 975-981.
- [19] GE W, KUANG H, WEI B, et al. A novel cysteine-sparing *NOTCH3* mutation in a Chinese family with CADASIL[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (8) : e104533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104533>.
- [20] TAN Q C, ZHANG J T, CUI R T, et al. Characteristics of CADASIL in Chinese mainland patients[J]. *Neurol India*, 2014, 62 (3) : 257-261.
- [21] BRANDT T, DIETERICH M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders[J/OL]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 871: 293-312. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09193.x>.
- [22] GAMBA P, PAVIA M. White matter lesions and vascular vertigo: clinical correlation and findings on cranial magnetic resonance imaging[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (13) : 2786-2791.
- [23] MURAI N, ODA N, HORI I, et al. The relationship between cerebral T2 hyperintensity and fixation suppression of vestibulo-ocular reflex in elderly patients with dysequilibrium symptoms[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2007, 34 (2) : 165-171.
- [24] WU C C, YOUNG Y H. Association between leukoaraiosis and saccadic oscillation[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133 (3) : 245-249.
- [25] ULIVI L, MACCARRONE M, GIANNINI N, et al. Oxidative stress in cerebral small vessel disease dizziness patients, basally and after polyphenol compound supplementation[J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18 (3) : 160-165.
- [26] BUGALHO P, VIANA-BAPTISTA M, JORDÃO C, et al. Age-related white matter lesions are associated with reduction of the apparent diffusion coefficient in the cerebellum[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14 (9) : 1063-1066.
- [27] SCHAEFER A, QUINQUE E M, KIPPING J A, et al. Early small vessel disease affects frontoparietal and cerebellar hubs in close correlation with clinical symptoms--a resting-state fMRI study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34 (7) : 1091-1095.
- [28] DIMITRIADIS P A, SAAD M, IGRA M S, et al. White matter lesions in magnetic resonance imaging of the brain in 56 patients with visual vertigo[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132 (6) : 550-553.
- [29] KOZAK H H, UCA A U, POYRAZ N, et al. Clinical and radiologic features and their relationships with neurofunctional scores in patients with acute cerebellar infarct[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19 (2) : 211-215.

(收稿日期: 2018-08-08)



【点睛】 本文综述脑小血管病相关的头晕症状, 从脑小血管病的角度出发, 为临床工作中对头晕的诊疗拓展新的思路。