

前庭性偏头痛发病机制及治疗研究进展

李媛媛 王若儒 孙旭 吴杭飞 黎佳思

[关键词] 前庭性偏头痛;发病机制;治疗;进展

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.026

在长期的临床实践中,临床医师发现一部分诊断为偏头痛的患者在病程中可以同时出现头晕症状,该症状既可以独立于偏头痛而发作,也可以和偏头痛的头痛症状同时出现。因此,在偏头痛的诊断基础上,陆续有学者提出了“偏头痛相关性头晕”“偏头痛性头晕”“偏头痛性前庭病”以及“前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)”等概念,并逐渐意识到这可能是一种区别于偏头痛的独立疾病^[1]。但目前临床上对于 VM 的发病机制及治疗等尚存争议,临床漏诊误诊率高,因此本文对 VM 研究现状及进展进行综述,旨在帮助临床医师早期识别,及时诊治。

1 VM 概念的历史演变

1917年,Boenheim首次提出 VM 的概念,但此后关于偏头痛相关性头晕的系统性研究并不多。直到1999年 VM 首次作为专业术语用于此类患者的诊断^[2]。对此,Barany学会(由研究前庭的基础科学家、耳鼻喉科专家和神经病学专家组成的国际组织)发布了针对前庭症状定义的专家共识,并按照国际头痛疾病分类(international classification of headache disorders, ICHD)的形式对该病进行分类^[3]。国际头痛协会(international headache society, IHS)和 Barany 学会经反复修改,最终在2012年公布了 VM 和很可能的前庭性偏头痛(probable vestibular migraine, PVM)的诊断标准。自此,VM 出现在 ICHD 第三版的附录中,开始作为一种新疾病实体。2013年, IHS 在 ICHD - III 测试版附录中对确定的 VM 予以确认,但未认可 PVM 的诊断。2018年, IHS 正式发布了 ICHD - III, 并将 VM 保留在附录中,旨在获得充分证据后将其正式纳入头痛的疾病分类中^[4]。

2 VM 的发病机制

在目前的国内外研究中, VM 的病理生理机制尚未十分明确,但相关动物实验及临床研究等发现, VM 与偏头痛的机制存在许多相似之处。故关于 VM 发病机制的假说大多是基于偏头痛研究提出来的^[5]。

2.1 三叉神经-内耳神经血管功能障碍 内耳迷路动脉由三

叉神经眼支支配。神经、血管和神经递质三者的协同作用是三叉神经-内耳神经血管功能障碍假说的核心^[6],该假说认为当三叉神经节及纤维受到刺激后,会增加内耳血流,同时肥大细胞被激活,进而释放血管活性物质、炎性介质以及神经致敏物质等。这些活性物质作用于血管壁,使得血管的通透性发生改变,血浆蛋白外渗,产生无菌性炎症,刺激痛觉纤维产生疼痛并传入中枢,进而出现 VM 相关症状。目前认为,皮层扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)和降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)可能与该假说相关。CSD 被认为是偏头痛先兆和头痛发病的始动环节, CSD 释放花生四烯酸、一氧化氮等作为信号物质,扩散至周围血管,使血管周围的三叉神经末梢去极化,进而在一定程度上激活三叉神经-血管系统,介导血管的舒张活动,可能与 VM 头痛头晕症状有关^[7]。CGRP 作为一种神经递质,存在于三叉神经节神经元,在三叉神经节内分泌,还可通过周围神经和中枢神经末梢释放,在偏头痛的病理生理中起着至关重要的作用。CGRP 的释放会引发一系列反应,包括增加一氧化氮合成和三叉神经的致敏,进而引起疼痛^[8]。目前认为,三叉神经-内耳神经血管功能障碍假说可以较为合理的解释 VM 的发生发展过程。

2.2 头痛和前庭神经传导通路重叠

前庭通路和颅内痛觉传导通路存在部分交叉,二者在臂旁核前和丘脑前通路中具有累加效应,两条途径共同表达 5-HT 等神经递质受体,而这些受体正是抗偏头痛药物靶向作用的位点^[9]。于焕新等^[10]分别对 20 例 VM 患者、20 例无先兆偏头痛患者和 20 例健康对照者的全脑血氧水平依赖性成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)进行分析,发现 VM 患者的丘脑发生了正向激活,推测 VM 的发病机制可能与前庭神经和疼痛传导共同的解剖通路-丘脑异常激活有关,为二者神经解剖通路重叠的假说提供了影像学支持。此外有研究^[11]发现,啮齿类及灵长类动物的三叉神经伤害感受器可经前庭通路传入其尾部臂旁核,推测这一通路受累与 VM 患者的前庭和头痛症状可能相关。Wilkinson 等^[12]通过一项多中心、随机对

照试验发现,采用特殊设备产生热量刺激前庭可以预防偏头痛的发作。这些研究提示前庭和头痛传导通路存在重叠,解剖学上共同通路的激活为头晕头痛两种症状共存提供了解释。

2.3 中枢信号整合异常 大脑皮质功能区能够对传入的多种感觉信号进行整合,若传入的前庭信号、疼痛信号和视觉信号等在中枢整合时出现异常,也可能会导致 VM 症状的产生^[13]。朱翠婷等^[14]通过分析 VM 目前的影像学进展,发现这些患者的感觉前庭控制区域和中枢前庭补偿区域出现了结构及功能的改变。另一项关于 VM 患者的功能影像学研究发现,VM 发作间期、无先兆偏头痛患者和健康对照者的颞顶叶区信号变化存在明显差异,VM 患者的丘脑激活与对照组相比显著增加,强度与 VM 发生的频率呈正相关;VM 发作期,BOLD-fMRI 中也可以看到双侧丘脑腹前侧活动增加。有研究^[16]发现与偏头痛患者相比,VM 患者更易发生枕部疼痛。Elsherif 等^[17]通过研究 25 名 VM 患者及 20 名年龄相匹配的健康受试者的枕叶代谢特征,发现 VM 患者枕叶存在乳酸盐峰,提示枕叶活动增加。因此,推测颞顶叶、丘脑及枕叶等中枢结构在 VM 的信号整合中有重要作用。

2.4 离子通道功能不全 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)是一组在细胞膜上表达的配体门控离子通道,特定的物理化学刺激(如渗透压等)会触发伤害性 TRP,引起神经元的异常兴奋,TRP 能够感知并传导疼痛刺激^[18]。此外,这些通道还参与调节硬脑膜、三叉神经节和脊髓三叉神经核中 CGRP 的释放,因此推测 TRP 的异常开放可能参与 VM 的形成^[19]。

酸敏感离子通道(acid-sensing ion channels, ASIC)可以检测周围组织的损伤、炎症反应,从而激活疼痛感应纤维并将信号传递至脑产生痛觉^[20]。动物的偏头痛模型也解释了 ASIC 抑制剂在治疗急性偏头痛和预防性治疗方面的作用^[21]。但关于 ASIC 在 VM 发病机制中的地位则有待进一步验证。

2.5 遗传异常 Hiekkala 等^[22]通过研究一组家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)的病例,观察到这些患者的 CACNA1A、ATP1A2 和 SCN1A 基因发生了改变,这些基因位于常染色体 19p13,主要在小脑中编码 $\alpha-1-\alpha$ 亚基神经元钙通道,部分 FHM 患者在临床上出现偏头痛和永久小脑症状,和 VM 的头晕头痛相似,遗传学方面是否存在共性也是近年来研究的热点。一项对三代均患有 VM 的韩国家庭中的三个患病成员进行全外显子测序的研究^[23]发现,TRPM7e 基因突变可能通过影响选择性 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 通道在 VM 中发挥作用。Paz-Tamayo 等^[24]分析近年来关于 VM 的文献报道发现,VM 的患病率在亚洲国家(21%)高于亚洲国家(10%)。此外,有偏头痛、眩晕家族史的患病率是普通人群的 4~10 倍,且发病年龄更轻。这些均提示遗传和环境在 VM 的发病中有着不同程度的影响。

然而,目前关于 VM 的基因学研究仍较少,相关的致病基因仍有待进一步研究。

3 VM 的治疗

2018 年 ICHD-III 发布了最新的 VM 诊断标准^[4],但目前

国内外针对 VM 的治疗尚未形成共识,临床上对 VM 的治疗基本上是参考偏头痛的综合管理模式,缺乏有针对性的指南^[25]。当 VM 急性发作时,临床中主要针对眩晕、呕吐等前庭症状进行对症处理,头痛严重时可以使用镇痛药;对于发作频繁且影响生活质量的患者,在发作间期可借鉴偏头痛的预防治疗原则^[26-27]。

3.1 急性发作期的治疗 临床上,曲普坦类等治疗偏头痛的药物及前庭抑制剂在 VM 急性发作期被视为首选^[21],但目前没有循证医学支持,只有少数关于 VM 治疗的随机对照研究。吕春翔^[28]通过偏头痛患者的临床对照研究发现,苯甲酸利扎曲普坦起效时间短,副作用少,常用于 VM 患者,能够快速全面的缓解头痛症状。除此之外,曲普坦类药物与安慰剂相比,也未表现出明显的副作用。也有学者提出,中医针刺治疗能够缓解急性发作,认为中西医结合的方法更具有优势^[29]。目前,针对 VM 急性发作期的治疗仍借鉴于偏头痛,能否从中探索出 VM 更优化的治疗,有赖于今后的大规模临床研究。

3.2 发作间期的预防性治疗 及时进行预防性治疗对频繁发作的患者来说更为重要。临床随访发现,适当进行前庭康复及应用预防偏头痛药物能够减少头痛、头晕的发作频率^[30-31]。根据欧洲神经病协会联盟最新推荐^[32],目前临床上常用的预防性药物主要包括钙通道阻滞剂(氟桂利嗪等)、 β 受体阻滞剂(美托洛尔等)、抗癫痫药(托吡酯、拉莫三嗪等)、抗抑郁药(文拉法辛等)。研究较为成熟的是钙离子拮抗剂氟桂利嗪,该药易透过血脑屏障,能有效降低细胞内钙超载并同时解除血管痉挛,改善内耳血流,达到预防 VM 的目的^[33]。Salmito 等^[34]通过随访 47 例门诊确诊的 VM 和 PVM 患者,发现阿米替林、氟桂利嗪、普萘洛尔和托吡酯均能够改善前庭症状和头痛。但 Bayer 等^[35]通过对 130 例 VM 患者防治的随机双盲对照试验,发现美托洛尔在预防 VM 上并不优于安慰剂。

针对发作间期的不平衡感等症状,前庭康复训练也被推荐使用。Vitkovic 等^[36]发现,前庭康复对头晕伴头痛患者是一种有效的治疗措施。Liu 等^[37]对 VM 患者进行 1 个月前庭康复训练后,发现患者的眩晕障碍量表得分较基线水平显著降低。且前庭康复后 VM 患者的左后小脑的低频波动幅度值显著增加,表明前庭康复对 VM 患者的前庭症状有正向作用,小脑不对称的过度活跃可能是前庭功能障碍的功能性补偿。Alghadir 等^[38]肯定了前庭康复在改善 VM 症状方面的积极作用,但认为需要更多的前瞻性、随机对照研究来探索 VM 患者前庭症状改善的程度。

综上所述,VM 作为与偏头痛相关但又不同的新疾病实体,已经引起越来越多的关注及研究,但目前尚缺乏大规模、多中心的随机双盲对照试验,其发病机制,诊治标准尚待进一步探索。未来大数据分析结合神经功能影像、基因检测等分子生物学技术可能有助于明确其致病机制,从而为 VM 提供精确的治疗靶点。

参考文献

[1] LEMPERT T, VON BREVERN M. Vestibular migraine[J].

- Neurol Clin,2019,37(4):695-706.
- [2] DIETERICH M,BRANDT T. Episodic vertigo related to migraine (90cases): vestibular migraine[J]. J Neurol,1999,246(10):883-892.
- [3] 华驾略,李焰生,LEMPERT T,等. 前庭性偏头痛:诊断标准——Barany学会及国际头痛学会共识文件[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2013,10(3):176-178.
- [4] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia,2018,38(1):1-211.
- [5] SOHN J H. Recent advances in the understanding of vestibular migraine[J]. Behav Neurol,2016,2016:180-184.
- [6] ESPINOSA-SANCHEZ J M,LOPEZ-ESCAMEZ J A. New insights into pathophysiology of vestibular migraine[J]. Front Neurol,2015,6:12.
- [7] SOUSA M S B,ALVES D V S,MONTEIRO H M C,et al. Sepsis impairs the propagation of cortical spreading depression in rats and this effect is prevented by antioxidant extract[J]. Nutr Neurosci,2019,28:1-10.
- [8] IYENGAR S,JOHNSON K W,OSSIPOV M H,et al. CGRP and the Trigeminal System in Migraine[J]. Headache,2019,59(5):659-681.
- [9] BALABAN C D. Migraine, vertigo and migrainous vertigo: links between vestibular and pain mechanisms[J]. J Vestib Res,2011,21(6):15-21.
- [10] 于焕新,李海艳,印志娴,等. 前庭性偏头痛神经通路的功能性核磁研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(12):906-909.
- [11] MCCANDLESS C H,BALABAN C D. Parabrachial nucleus neuronal responses to off-vertical axis rotation in macaques[J]. Exp Brain Res,2010,202(2):271-290.
- [12] WILKINSON D,ADE K K,ROGERS L L,et al. Preventing episodic migraine with caloric vestibular stimulation: a randomized controlled trial[J]. Headache,2017,57(7):1065-1087.
- [13] DIETERICH M,OBERMANN M,CELEBISOY N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo[J]. Neurol,2016,263(1):82-89.
- [14] 朱翠婷,鞠奕,赵性泉. 基于磁共振影像学的前庭性偏头痛发病机制研究进展[J]. 中国医学前沿杂志,2021,13(4):16-20.
- [15] RUSSO A,MARCELLI V,ESPOSITO F,et al. Abnormal thalamic function in patients with vestibular migraine[J]. Neurology,2014,82(23):1-7.
- [16] WATTIEZ A S,OSHEA S A,TENEYCK P,et al. Patients with vestibular migraine are more likely to have occipital headaches than those with migraine without vestibular symptoms[J]. Headache,2020,60(8):1581-1591.
- [17] ELSHERIF M,REDA M I,SAADALLAH H,et al. Eye movements and imaging in vestibular migraine[J]. Acta Otorrhinolaringol Esp,2020,71(1):3-8.
- [18] BASSO L,ALTIER C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain[J]. Curr Opin Pharmacol,2017,32:9-15.
- [19] DUITAMA M,CASAS Z,ALBARRACIN S L,et al. TRP channels role in pain associated with neurodegenerative diseases[J]. Front Neurosci,2020,14:782-801.
- [20] CHENG Y R,JIANG B Y,CHEN C C. Acid-sensing ion channels: dual function proteins for chemo-sensing and mechano-sensing[J]. J Biomed Sci,2018,25(1):46-59.
- [21] KARSAN N,GONZALES E B,DUSSOR G. Targeted acid-sensing ion channel therapies for migraine[J]. Neurotherapeutics,2018,15(2):402-414.
- [22] HIEKKALA M E,VUOLA P,ARTTO V. The contribution of CACNA1A, ATP1A2 and SCN1A mutations in hemiplegic migraine: a clinical and genetic study in Finnish migraine families[J]. Cephalalgia,2018,38(12):1849-1863.
- [23] OH E H,SHIN J H,CHO J W,et al. TRPM7 as a candidate gene for vestibular migraine[J]. Front Neurol,2020,11:595042.
- [24] PAZ-TAMAYO A,PEREZ-CARPENA P,LOPEZ-ESCAMEZ J A. systematic review of prevalence studies and familial aggregation in vestibular migraine[J]. Front Genet,2020,11:954.
- [25] 于生元,于挺敏,万琪,等. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [26] VON BREVERN M,LEMPERT T. Vestibular migraine: treatment and prognosis[J]. Semin Neurol,2020,40(1):83-86.
- [27] SHEN Y, QI X, WAN T. The treatment of vestibular migraine: a narrative review[J]. Ann Indian Acad Neurol,2020,23(5):602-607.
- [28] 吕春翔. 利扎曲普坦与舒马普坦治疗偏头痛的临床对照[J]. 黑龙江科学,2019,10(8):48-49.
- [29] 邱克平,姜蕊. 前庭性偏头痛的中西医治疗研究进展[J]. 湖南中医杂志,2020,36(4):160-162.
- [30] 刘西玲,刘玥,杨丹,等. 前庭康复训练在前庭性偏头痛治疗中的应用[J]. 陕西医学杂志,2017,46(10):1417-1418.
- [31] BYUN Y J,LEVY D A,NGUYEN S A,et al. Treatment of vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope,2021,131(1):186-194.
- [32] EVERS S,AFRA J,FRESE A,et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force[J]. Eur J Neurol,2009,16:968-981.
- [33] 孙晓静. 氟桂利嗪治疗前庭型偏头痛的临床疗效[J]. 临床研究,2021,29(4):113-114.

新辅助免疫治疗在非小细胞肺癌中的应用进展

张颖 陈芊 石玉霞 陈永顺

【关键词】 非小细胞肺癌;新辅助治疗;临床方案;免疫疗法

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.02.027

肺癌是临床发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NCLSC)是肺癌中的最常见病理类型,其患者占80%~85%,5年生存率为15.9%^[1-2]。NCLSC又可进一步细分为肺腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌,以上肿瘤早期临床表现均较为隐匿,临床数据^[3]显示75%的NCLSC患者发现时已为晚期。临床对于NCLSC晚期患者可考虑进行手术切除,然而,有25%~35%的患者在施行肿瘤完全切除后仍然会发生复发和转移,导致早期NSCLC 5年生存率较低^[4]。因此,需尽早全身治疗以最大限度地消除或者避免微转移灶。临床对于NCLSC的治疗方法主要包括手术治疗,以铂类为基础的化疗、放疗、分子靶向治疗和细胞生物疗法^[5-6]。近年来,随着现代医学科学技术的不断发展,肺癌的病死率有所下降,其中免疫疗法做出了重要贡献,尤其是新辅助免疫治疗的临床应用和表现尤为突出^[7]。新辅助免疫治疗是指在手术前对患者进行免疫抗肿瘤治疗的一种新型治疗模式。目前该技术作为一种新兴的抗肿瘤诊疗模式被越来越多的应用于癌症的临床治疗中。新辅助免疫治疗可通过术前激活患者体内的先天性免疫和特异性免疫系统,诱导肿瘤浸润免疫细胞发挥作用,直接杀伤患者体内肿瘤细胞,降低肿瘤分期,提高患者的生存率。此外,免疫树突状细胞(dendritic cell, DC)接受肿瘤抗原后,可通过淋巴系统、小静脉,激活全身的幼稚T细胞,达到灭杀远端微小转移灶的作用^[8]。与新辅助化疗相比,新辅助免

疫治疗可减少正常细胞的损伤,避免因化疗导致的毒副作用,显著提升患者的生存受益。现对新辅助免疫治疗在NCLSC中的应用进行概述,以期为NCLSC的临床治疗提供参考。

1 新辅助免疫治疗理论

肿瘤的免疫疗法最早出现在19世纪90年代,灭活菌毒素治疗肉瘤揭开了肿瘤免疫治疗的序幕^[9]。20世纪50年代免疫监视理论的提出为肿瘤免疫治疗的发展奠定了基础。20世纪80年代Rosenberg团队首次应用淋巴因子激活杀伤细胞和白介素-2治疗肺癌,使肺癌过继免疫治疗受到热切关注,并成为研究热点^[10]。肺癌的免疫治疗经历了从二线治疗到一线治疗及近年提出的新辅助治疗的发展历程。免疫治疗中免疫检查点抑制剂治疗的出现改变了NCLSC二线治疗的模式。新辅助免疫治疗理论主张通过应用免疫检查点抑制剂阻断T淋巴细胞与树突状细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)之间抑制性信号通路,激活肿瘤特异性T细胞的抗肿瘤活性,从而实现抗肿瘤作用^[11]。其主要靶点有细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death, PD-1)/程序性死亡受体-配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)、B/T淋巴细胞衰减因子、T细胞活化的含V区免疫球蛋白抑制物等^[12]。此外,共刺激分子也可参与激活免疫反应,

基金项目:国家自然科学基金项目(项目编号:U1604175)

作者单位:430061 湖北武汉 武汉大学人民医院肿瘤科

通信作者:陈永顺,542540357@qq.com

- [34] SALMITO M C, DUARTE J A, MORGANTI L O G, et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2017, 83(4): 404-410.
- [35] BAYER O, ADRION C, TAWIL A, et al. Results and lessons learnt from a randomized controlled trial: prophylactic treatment of vestibular migraine with metoprolol (PROVEMIG) [J]. Trials, 2019, 20(1): 813.
- [36] VITKOVIC J, WINOTO A, RANCEG, et al. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with and without vestibular migraine[J]. Neurol, 2013, 260(12): 39-48.

- [37] LIU L, HU X, ZHANG Y, et al. Effect of vestibular rehabilitation on spontaneous brain activity in patients with vestibular migraine: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 227.
- [38] ALGHADIR A H, ANWER S. Effects of vestibular rehabilitation in the management of a vestibular migraine: a review [J]. Front Neurol, 2018, 9: 440.

(2021-02-08 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)