

关于急性前庭综合症的床边检查

李隽静¹ 综述 黄银辉² 蔡若蔚³ 审校

1. 福建医科大学附属泉州第一医院神经内科,福建省泉州市 362000

2. 福建省晋江市医院神经内科,福建省晋江市 362000

3. 福建医科大学附属第二医院神经内科,福建省泉州市 362000

摘要: 急性前庭综合征是以急性持续性头晕为主要表现的综合征。本文综合各项临床研究阐述通过有效的床边检查鉴别周围及中枢性病因。HINT 三联动床边眼动检查法在鉴别后颅窝卒中有较高敏感性及特异性,并且排除卒中比早期 MRI DWI 更有效。

关键词: 急性前庭综合征; 鉴别诊断; 眼动检查; HINTS 三联动检查

急性前庭综合征 (acute vestibular syndrome, AVS) 特点为突发眩晕、步态不稳、眼震伴恶心、呕吐,常不耐受头动,持续时间数天到数周。急性前庭综合征 (AVS) 常见病因有前庭神经炎及椎基底动脉卒中。虽然周围性病因更为常见,但中枢性病因,尤其是脑干或小脑的缺血性卒中几乎可完全表现为良性周围性头晕的症状^[1]。CT 平扫对急性脑梗死尤其是后颅窝病变的敏感性低 (约 16%),头颅 MRI 也不是总能发现病灶。后循环梗死在发生后的 24 ~ 48 h 内 MRI DWI 成像的敏感性约 80%^[2]。因此,床边检查在鉴别中枢性前庭病变中起着必不可少的作用。本综述中重点关注的是急性前庭综合征的床边检查,针对急性持续性头晕的患者提供诊疗上的指导。

在美国,每年有 260 万病人因头晕或眩晕就诊,将近 15 万的病人诊断为急性周围性前庭病 (acute peripheral vestibulopathy, APV)^[3]。然而,一部分后循环梗死患者因与 APV 表现相似而掩盖了后循环梗死的诊断^[4]。一项的观察性研究表明可能有超过 25% 表现为 AVS 的病人是后循环梗死^[5]。

区分急性前庭综合征中周围性及中枢性病因,有各种各样的临床检查手段及特殊的测试。前庭功能检查在前庭疾病中非常重要,但由于眩晕疾病的特殊性,必须要密切结合病史询问,在此基础上进行诊断。

一般的神经系统查体偶尔会被作为区分周围性或中枢性病因的主要依据。实际上伴有中枢神

经系统体征病人的比例通常难以评估,因为提示中枢病变的症状或体征影响了大多数研究对病人的选择。多项研究对伴有急性前庭综合征的卒中患者的核心神经体征进行报道,约 80% 伴有核心神经体征的 ($n = 185/230$),但这些比例存在诊断偏倚,有过度评估倾向^[1,6,7]。Katha 等^[1]所做的一项关于急性前庭综合征大型的前瞻性研究 ($n = 101$),76 位中枢性病因患者有 51% 表现为明显的神经体征 (如面瘫、感觉减退、肢体共济失调、偏瘫) 或眼动体征 (如核间性眼肌麻痹、凝视麻痹垂直性眼震),而作为对照 25 位周围性病因患者均没有上述体征。具有明确脑干或肢体症状的头晕患者通常是中枢源性,而无脑干症状且眼球运动正常的患者不太可能患有中枢神经系统疾病,眼球运动异常的患者即使病史提示为外周性头晕,实际却很可能是中枢性眩晕。

1 自发性眼震

要求患者注视在中立位的一个固定的目标。观察眼震或节律性的眼球再注视运动。在 Frensel 棱镜下重复这一动作。若观察到眼震,需特别注意其振幅、方向及凝视。专家认为自发性眼震的方向、模式及凝视特点有助于鉴别急性前庭综合征中周围性及中枢性病因^[8]。但没有实质证据支持或反驳这项主张。迷路及位听神经的损伤可产生强烈的、定向水平旋转性眼震,当注视快相时 (亚历山大定律),眼震会强化。迷路、位听神经或前庭核出现刺激性病变 (快相朝向患耳) 或破坏性病变

收稿日期: 2013-06-03; 修回日期: 2013-10-08

作者简介: 李隽静 (1987-), 女, 硕士研究生, 医师, 主要从事脑血管病及头痛、头晕研究。E-mail: 251045413@qq.com。

(快相朝向健耳)时可观察到这种眼震模式,在 Fresnel 棱镜下眼震被强化。与之相反,脑干、小脑、大脑病变产生的是非紧张性的、变向的水平、垂直、扭转或摆动的眼震,其在 Fresnel 棱镜下被弱化了^[9]。自发性眼震提示在中枢或周围前庭系统存在不平衡。定向的水平自发性眼震是急性周围前庭病变的特点,但中枢前庭路径损伤也可发生。自发性垂直性或纯旋转性眼震提示中枢损伤。

2 凝视诱发性眼震

另一个预测 AVS 为中枢病因的床边检查是凝视诱发性眼震,即向右凝视时,眼震快相朝右;向左凝视时,眼震快相朝左;向前看时可伴或不伴眼震^[10]。这种类型的眼震通常提示脑干及小脑的凝视结构功能不全。在以往的研究中,凝视诱发性眼震鉴别中枢性病因,具有高特异性(92%)及低敏感性特点(38%)^[1,10]。APS 通常伴典型的、水平方向主导的、单向的眼震,当看向眼震快相侧时更明显^[8]。Halmagyi 在所述一项大型关于 AVS 前瞻性研究中提出,虽然垂直或扭转的眼震为中枢性病变的确切体征,但是大部分表现为 AVS 的卒中病人可表现与 APV 相似的水平方向的眼震^[10]。有时区分中枢性 AVS 的典型眼球震颤是在偏心注视时眼震方向的变化。

3 前庭眼反射

前庭眼反射(vestibular-ocular reflex, VOR)是在头部时稳定眼睛的位置的反射。当人们摆动头部时,半规管感觉到头部运动并将其准确转换成神经冲动,经中枢整合后的神经冲动反过来再驱动眼球以相应的速度进行反向运动。甩头试验,即水平头部脉冲试验(the horizontal head impulse test, h-HIT)就是在这个基础上形成的。

1988 年, Halmagyi 及 Curthoys^[11]曾提出,甩头试验可作为与甩头的旋转平面的同侧耳朵前庭功能减退的可靠体征。Lee 等^[12]和 Halmagyi 等^[13]建议将甩头试验作为一个鉴别 AVS 中 APV 与卒中病人的一个试验。若甩头试验引出正常的前庭眼反射则提示定位在中枢,而异常前庭反射预测病变则不一定定位于周围前庭系统^[10]。因为某些甩头试验异常的病人实际上是一侧脑桥卒中,这使该项体征的诊断力度下降^[10]。若考虑为小脑后下动脉梗死(通常只影响小脑或一侧延髓),甩头试验正常几乎可预测,因其未影响前庭眼反射的结构^[14]。但仍有大约 15% 的卒中或其他中枢源性的患者因甩

头试验的异常(若没有其他眼动检查结果)而被误诊为前庭神经炎。据所知的解剖基础,甩头试验检测卒中的敏感性将会随后循环所涉及的特定血管区域而改变。据涉及血管区域的前瞻性亚组分析显示甩头试验的误诊结果(提示周围前庭损害,虽然潜在病因是卒中)几乎均与涉及小脑前下动脉的梗死有关。因为这条血管包含内耳末端滋养血管,这条血管梗死经常会导致一侧脑桥、小脑下部、迷路及囊斑的联合缺血。

严格意义上说,迷路卒中是周围性损害,但不是良性过程,尤其是当其病因是重度基底动脉狭窄(在前下小脑动脉起源处)。因为损害直接破坏了前庭眼反射环路,故可模拟前庭神经炎的眼动情况。若发生这种情况,新出现的不对称听力丧失(累及耳蜗)可作为首要线索提示疾病的危险本质^[15]。当累及脑干或小脑时,其他微小的体征也可能出现(如变向性水平眼震,或眼轴偏斜)。

4 偏斜视反应

在交叉眼球遮盖试验中,偏斜视或偏斜("skew deviation"或"skew")是第三个作为中枢病因预测的床边检查。偏斜视是垂直性眼球失衡,是从前庭系统传入到眼动系统的信号使左右囊斑及重力传入不平衡所致,通常提示中枢来源(极少例外)^[16]。它通常以病理性眼球旋转的一部分表现出来,即眼轴偏位、头部倾斜、代偿性双眼旋转运动临床三联征。通过交叉眼球遮盖试验来发现眼轴偏位,可用可定量的棱镜矫正。最近一项的回顾性研究——病例对照研究对比伴有前庭神经炎(APV)与伴有“前庭假视神经炎”(主要为卒中)的眼球运动特点,该项研究表明眼轴偏位是 AVS 中枢病变的特异性体征^[10]。偏斜视反应,与凝视诱发眼震类似,均可正确鉴别中枢性疾病,有高特异性(98%),低敏感性(30%)^[1,10]。

5 HINTS 检查

仅有一项研究联合了上述三步临床眼动检查, Kattah 等^[1]将其称之为 HINTS (horizontal head impulse test, nystagmus and test of skew)。根据作者描述,约 1 min 就可完成这套 HINTS 检查。通过 HINTS 联动检查得出预测卒中结果用缩写字母“INFARCT”表示(impulse normal or fast-phase alternating or refixation on cover test),即甩头试验正常,眼震快相改变,交叉遮眼再定视。作者发现有这三个危险体征之一的卒中敏感性达 100% (n = 76 /

76), 特异性 96% ($n = 24/25$), 阴性似然比 0.00 (95% CI 0.00 - 0.12); 因此对于发病 24 ~ 48 h 内 AVS 患者来说 HINTS 的检查结果比 MRI DWI 成像更能排除卒中诊断。

6 其他神经眼动检查

专家们认为用一些特异的刺激性测试(如 Dix-Hallpike 位置试验)引出症状(头晕)及体征(眼震)对短暂性头晕的患者评估有重要的作用^[16]。然而,这些测试对 AVS 患者的诊断并无帮助,并不能鉴别中枢或周围性的病因。可诱发眼震的刺激性试验(乳突震荡、Valsalva 动作、摇头试验^[17])也可用于诊断那些短暂的、轻微或伴残余症状的患者,但并没有充分研究可作为支持。生理学及经验证据均指出刺激性试验将会导致非特异性的症状加重,在卒中充分被排除前可能被误诊为周围性的前庭紊乱。

7 姿势及步态

根据前文所述的大型前瞻性研究中所提到的, 29% 的卒中病人躯体共济失调是唯一明显的神经体征,且卒中患者比前庭神经炎患者更常出现 (33% vs. 0%, $P < 0.001$)^[1]。一项基于人群的回溯性研究中,一部分急性头晕患者主诉为失衡及步态不稳,与卒中有关 (OR 3.71, 95% CI 1.30 - 10.65)^[18]。另外一个关于 AVS 的研究中,脑血管源性患者常合并有严重的失衡感 (71%, $n = 17/24$)。经统计,55% 中枢性头晕的病人出现步态不稳的症状 ($n = 185/334$)^[19, 20]。诊断偏倚是否在这个高频率中起重要作用仍是未知的。

上述研究中仅有一个严格设计前瞻性研究评估 AVS,包括采用高参考标准来纳入及排除卒中病人。各种研究中多样的诊断参考标准具有局限性,虽然这些研究中均对眼动检查的关键结果进行分析,都是用神经影像学来诊断或排除卒中,可能导致达到或超过可诊断参考标准的质量水平。缺乏高参考标准意味着诊断误分类可能部分影响结果。

床边测试研究中,样本抽取在各研究中也不同。质量最佳研究中抽取具有高血管风险的 AVS 患者(如年长或伴有血管危险因子的病史),这样特异性估计可能不精确,尽管敏感性会相对升高。

仅有两个研究^[1, 40]支持三要素测试(HINTS)共涉及 184 患者。床旁眼动测试由经验丰富的神经耳科专科医师进行检查,这样可能会限制这项检查的普及性。但一项涉及 AVS 的小型前瞻性研究($n = 24$, 有 10 个为卒中患者)多少反驳了这个论

证^[20]。研究发现未经正式训练的住院医师也可做出相同诊断的敏感性(100%, $n = 10/10$)及特异性(86%, $n = 12/14$)。虽然目前有最好的证据支持 HINTS 系列测试,并且有很强证据推荐级别,但是这个方法并未完全证实可作为临床预测准则,且它的普及型仍需证据,特别是对一般的内科医师来说。

这些研究主要是收集急诊病人。因此这些发现可能对非急诊或轻型患者不具有普遍性,所致病变原因及严重性不同。今后对于那些过了急性期后就诊(起病后 72 h 后),且眼球移动已演变成适应神经机制的患者需要关注。

综上所述,急性前庭综合征最常见的病因是前庭神经炎及脑干或小脑缺血性卒中。椎基底动脉缺血性卒中中可以模拟周围性前庭功能紊乱,并且超过半数的归因于卒中的 AVS 患者无明显神经系统体征。CT 对急诊卒中敏感性低,而 MRI DWI 在发病后 24 ~ 48 h 有 20% 的后颅窝卒中可能漏诊。专家建议病史及体格检查结合是评估 AVS 是否归因为卒中的基本方法。三要素床边眼动检查法在鉴别卒中有较高敏感性及特异性,并且排除卒中比早期 MRI DWI 更有效。如果可以迅速精确的诊断急性前庭综合征的危险病因,有必要对急诊科医师及其他一线医师进行 HINTS 的训练(或提供一个基于设计的解决方案例如视频眼动的定量)。若有任何危险 HINTS 体征或高基线的血管源性风险的急性前庭综合征患者,发病后 48 ~ 72 h 的头颅 MRI DWI 成像不能作为最终结果。未来的研究方向需力求证实 HINTS 在非选择性的伴有急性前庭综合征的患者(伴或不伴听力症状)的诊断优势,包括急诊科医师或其他一般医师操作床边测试的实用性。

参 考 文 献

- [1] Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*, 2009, 40: 3504-3510.
- [2] Marx JJ, Thoenke F, Mika-Gruettner A, et al. Diffusion-weighted MRT in vertebrobasilar ischemia. Application, sensitivity, and prognostic value [article in German]. *Nervenarzt*, 2004, 75: 341-346.
- [3] Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83: 765-775.
- [4] Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, et al. Normal

- head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology*, 2008, 70: 2378-2385.
- [5] Norrving B, Magnusson M, Holtas S. Isolated acute vertigo in the elderly: Vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand*, 1995, 91: 43-48.
- [6] Lee H, Kim JS, Chung EJ, et al. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. *Stroke*, 2009, 40: 3745-3751.
- [7] Moon IS, Kim JS, Choi KD, et al. Isolated nodular infarction. *Stroke*, 2009, 40: 487-491.
- [8] Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, et al. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 900-903.
- [9] Goebel JA. The Ten-Minute Examination of the Dizzy Patient. *Semin Neurol*, 2001, 21(4): 391-398.
- [10] Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, et al. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central 'vestibular pseudo-neuritis'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 458-460.
- [11] Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*, 1988, 45: 737-739.
- [12] Lee H, Sohn SI, Cho YW, et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology*, 2006, 67: 1178-1183.
- [13] Halmagyi GM. Diagnosis and management of vertigo. *Clin Med*, 2005, 5: 159-165.
- [14] Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 951-964.
- [15] Lee H. Neuro-otological aspects of cerebellar stroke syndrome. *J Clin Neurol*, 2009, 5: 65-73.
- [16] Newman-Toker DE, Camargo CA Jr. "Cardiogenic vertigo"—true vertigo as the presenting manifestation of primary cardiac disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2: 167-172.
- [17] Zee DS, Fletcher WA. Bedside examination. In: Baloh RW, Halmagyi GM, editors. *Disorders of the vestibular system*. New York (NY): Oxford University Press, 1996, 178-190.
- [18] Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*, 2006, 37: 2484-2487.
- [19] Newman-Toker DE, Sharma P, Chowdhury M, et al. Penlight-cover test: a new bedside method to unmask nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 900-903.
- [20] Chen L, Lee W, Chambers BR, et al. Diagnostic accuracy of acute vestibular syndrome at the bedside in a stroke unit. *J Neurol*, 2010, 258: 855-861.

载脂蛋白 E 在神经修复中作用机制的研究进展

云霞 欧吉兵 李凡 综述 姚黎清 审校

昆明医科大学第二附属医院康复科, 云南省昆明市 650031

摘要: 载脂蛋白 E (ApoE) 是人体血浆中广泛存在的重要载脂蛋白之一, 在脂质代谢、维持胆固醇平衡中起到关键作用, 同时也参与神经系统的正常生长发育过程及其损伤后修复, 此外对淀粉样蛋白沉积与清除、免疫调节、协调神经细胞间质因子抑制肿瘤细胞增殖等的病理过程亦有影响。本文将 ApoE 基因多态性及生物学特性对神经系统修复过程的作用机制作一综述。

关键词: 载脂蛋白 E; 多态性; 神经系统; 损伤与修复

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是一种直接参与胆固醇代谢的糖蛋白, 是脑脊液中的主要载脂蛋白, 是胆固醇、磷脂及硫脂运输的调节剂和突

触发生的促进剂; 是神经轴突获得合成膜或髓鞘所必需的脂质, 它参与调节神经组织的修复、塑形和保护并且具有亚型特异性。国内、外学者研究发现

基金项目: 国家自然科学基金(81360298); 云南省应用基础研究计划项目

收稿日期: 2013-08-02; 修回日期: 2013-10-10

作者简介: 云霞(1987-), 女, 在读研究生。

通讯作者: 姚黎清(1968-), 女, 纳西族, 博士, 副主任医师, 主要从事干细胞治疗脊髓损伤的研究。Email: 2839334088@qq.com。