

褪黑素在良性阵发性位置性眩晕与睡眠障碍 共病机制中的研究进展

郭小玲 刘凌鹏 周春亭

【中图分类号】 R741. 041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2025)01-0097-04
【DOI】 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2025. 01. 018

良性阵发性位置性眩晕(Benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)被认为是全球最常见导致头晕和眩晕的原因。有研究表明, BPPV 与睡眠障碍有很强的关联性, 睡眠障碍会导致 BPPV 发作, BPPV 也会影响睡眠。此外, BPPV 与睡眠障碍在神经解剖(神经递质和神经传导通路)中有联系, 褪黑素作为神经内分泌激素, 在 BPPV 与睡眠障碍中也具有积极作用。正确地认识 BPPV 与睡眠障碍的关系有助于临床的诊断和治疗。

BPPV 是一种最常见的外周前庭疾病, 其特征是头部位置变化而引发的短暂周期性眩晕和眼球震颤^[1]。睡眠障碍主要有 7 个类型: 失眠、睡眠相关呼吸障碍(Sleep-related breathing disorders, SBD)、中枢性嗜睡、昼夜节律性睡眠-觉醒障碍、睡眠相关运动障碍、异态睡眠和其他睡眠障碍^[2]。临床上 BPPV 患者常伴睡眠障碍, 两者之间可能存在着共同的病理生理学发病机制, 多种与睡眠相关的神经核团及神经递质参与其中, 如中缝核(Raphe nucleus, RN)、蓝斑核(Locus coeruleus, LC)、臂旁核(Parabrachial nuleus, PBN)、下丘脑、多巴胺、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)以及去肾上腺素(Norepinephrine, NA)等^[3]。同时前庭神经本身与睡眠相关的核团之间有神经纤维联系^[4]。有研究表明下丘脑在 BPPV 与睡眠障碍中扮演着枢纽的角色^[5-6]。褪黑素作为下丘脑分泌的一种调节昼夜节律的神经激素, 与 BPPV、睡眠障碍也存在着密切联系。目前, 人们对 BPPV 患者睡眠质量的关注与日俱增。故本研究探讨了 BPPV 与睡眠障碍的特点以及它们共存的可能机制。

1 BPPV 与睡眠障碍临床症状的相关性

流行病学研究数据显示, BPPV 的终生患病率为 2.4%, 1 年患病率为 1.6%, 1 年发病率为 0.6%^[7]。临床上发现 BPPV 与睡眠障碍共存。王玥等^[8]利用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)问卷作为主观评分条件, 多导睡眠图(Polysomnography, PSG)作为客观评分条件, 对 45 例 BPPV 患者以及 45 例对照组的睡眠质量进行深入分析, 发现 BPPV 患者较对照组的睡眠结构改变, 呼吸暂停低通气指数(Apnea-hyponea index, AHI)高, 主观睡眠明

显下降, 并且 BPPV 患者在治疗前后 PSQI 分数也存在明显差异。这表明 BPPV 患者比正常人更容易导致睡眠障碍。Albathi 等^[9]在研究报道中指出 30% 的前庭性眩晕患者出现异常的睡眠时长, 与无前庭性眩晕的对象比较, 前庭性眩晕患者睡眠时间短, 更容易出现睡眠障碍。Shih 等^[10]在一项回顾性研究中指出, 非呼吸睡眠暂停综合征(Non-apnea sleep disorders, NSD)是 BPPV 独立的危险因素, NSD 患者发生 BPPV 的风险比年龄、性别匹配的对照组高 2.487 倍, 同时指出慢性失眠患者发生 BPPV 的风险最高。综上所述, BPPV 与睡眠障碍在临床上有很强的关联性, 临床诊疗过程中更应重视睡眠障碍患者导致发生 BPPV 的风险。

2 BPPV 伴睡眠障碍的临床特征

失眠、阻塞性或非阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是 BPPV 合并睡眠障碍中最常见的类型, 以睡眠效率差, 总睡眠时间减少为主要特点。Xue 等^[11]对 BPPV 组及对照组进行了客观的 PSG 监测, 分析数据显示 BPPV 组总睡眠时长下降, 睡眠质量差、N3 下降, 入睡后清醒时间、N1、N2 增加, 唤醒次数显著增加, 同时 BPPV 组 PSQI 评分高于对照组, 表明 BPPV 患者睡眠潜伏期时间增加, 睡眠深度减低, 睡眠质量差, 呈现浅睡眠的状态。阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)与头晕有一定的相关性; Kayabasi 等^[12]研究发现眩晕残疾量表(Dizziness handicap inventory, DHI)在中、重度阻塞性睡眠呼吸暂停患者中得分比轻度 OSA 患者分数高, 尤其是躯体状态得分, 并且眼球震颤发生率与半规管功能麻痹率在中重度 OSA 组中更明显, 说明 OSA 患者更容易发生 BPPV。睡眠障碍与 BPPV 的关系可能是双向的; 朱思翔等^[13]研究表明睡眠障碍会增加眩晕的治疗难度, 有睡眠障碍的 BPPV 患者较无睡眠障碍 BPPV 患者在耳石复位 1 周后的效果更差, 同时指出伴睡眠障碍的 BPPV 患者 3 个月内的复发率更显著。睡眠障碍会增加 BPPV 的发生率, 而 BPPV 也更容易通过睡眠中枢的调节而引起睡眠障碍^[12]。

3 BPPV 与睡眠障碍的共病机制

BPPV 发病原因仍不明确, 目前普遍接受管结石症和嵴帽结石症两种理论, 其发作时间多在夜间睡眠时或清晨清醒时, 表明 BPPV 发作也有一定的昼夜节律性^[14]。睡眠障碍作为常见的临床症状, 与 BPPV 密切相关; 一方面睡眠障

碍对 BPPV 治疗效果产生影响;另一方面眩晕发作也会导致睡眠效率降低^[13]。BPPV 与控制昼夜节律的下丘脑联系密切并且与睡眠相关的神经核团也有关联性,比如 RN、LC、PBN;也影响着神经递质的分泌,如 5-HT、多巴胺、组胺、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 3 (Interleukin 3, IL3)、活性氧(Reactive oxygen species, ROS)等^[3-4]。褪黑素是生理助眠剂,其分泌受到光的刺激和下丘脑视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)的激活,在睡眠调节中发挥着重要作用^[15],并且褪黑素在内耳和前庭通路中也发挥广泛的调节功能^[16]。综上所述,褪黑素与 BPPV、睡眠障碍之间存在着某种联系,这些相互作用的网状联系影响了睡眠的周期性和节律性,也影响了 BPPV 的发生及预后。

3.1 前庭系统在昼夜节律中的作用

前庭系统是大脑感知身体运动的最直接方式,3 个前庭感觉器官,半规管在 3 个空间平面上检测头部的角加速度;黄斑检测头部和身体运动的线性加速度。前庭系统在睡眠中可能扮演启动和维持稳定的作用,与昼夜节律密切相关。下丘脑视交叉上核是昼夜节律的起搏点,可直接或间接的接受视网膜信号的投射,调控生物钟进入昼夜周期;有研究证明前庭系统经视交叉上核来调节昼夜节律,或通过食欲能神经元和蓝斑调节睡眠^[17]。Kompotis 等^[18]一项研究表明摇摆(前庭刺激)会促进小鼠的睡眠,并且这种效果需要前庭功能耳石器官的输入;其观察还表明施加的最大线性加速度是介导摇摆对睡眠影响的关键,而不是摇摆率本身;同时 Pailard 等^[19]研究表明睡眠剥夺会导致头晕和视觉空间功能紊乱。以上说明前庭系统与昼夜节律互相作用,前庭系统可能在昼夜节律中起指导作用。褪黑素由下丘脑视交叉上核通过视网膜神经节细胞传输的光信号控制褪黑素的合成和分泌^[15]。说明前庭系统对褪黑素的分泌也有着一定的作用,褪黑素的分泌不足会导致睡眠障碍,反之褪黑素的分泌减少是否也会对前庭功能有一定影响,还需要进一步研究明确其相关性。Martin 等^[20]在实验诱导永久性双侧前庭缺失的大鼠中发现其昼夜节律发生了变化,而在人类中长期双侧前庭缺失与体温和静息活动周期错位以及睡眠效率降低有关^[21]。综上所述,BPPV、昼夜节律、褪黑素之间通过神经通路确实存在一定的联系,三者之间相互作用,褪黑素分泌不足可能是 BPPV 合并睡眠障碍的共病机制。

3.2 BPPV 与睡眠障碍神经解剖的相关性

BPPV 病理定位在内耳迷路,椭圆囊斑上的耳石脱落后进入半规管,当头部位置改变,刺激前庭感受器向同侧的前庭神经发出冲动信号,导致两侧前庭外周感受器传入的神经冲动不平衡而致眩晕^[22]。Fuller 等^[23]研究发现通过以囊斑为信号的前庭神经输入可以完全启动与前庭皮层相关的神经核包括杏仁核、室旁下丘脑、视交叉上下丘脑、膝状小叶、背侧核、臂旁核和蓝斑核等。说明 BPPV 发作时前庭刺激会与对其相关的神经核团产生作用而导致一定的临床症状。此外,Horowitz 等^[24]指出前庭内侧核与下丘脑视交叉上核存在着神经解剖通路,前庭系统头部位置变化或视觉刺激会对昼夜节律产生影响。Moga 等^[4]指出前庭神经本身与睡眠

相关的核团有着密切联系,如 PBN、LC、中缝背核(Dorsal raphe nucleus, DRN),PBN 与下丘脑等控制睡眠的相关结构联系,当前庭器官受到刺激后经过前庭神经与臂旁核(PBN)产生作用,而释放神经递质如去甲肾上腺素及多巴胺,来保持大脑的清醒状态。表明 BPPV 与睡眠障碍之间通过神经解剖通路而互相联系。Takumida 等^[16]通过小鼠的免疫组化研究表明褪黑激素及其受体(Melatonin 1a and 1b, MT1a 和 MT1b)存在于内耳中,褪黑素在内耳中起着细胞突触调节剂、内耳感觉系统传导、前庭信号处理、内耳液体运输、内耳损伤保护等作用,支持了褪黑激素在内耳中发挥着生理作用;同时 Frascini 等^[25]研究指出褪黑素作用于小脑受体,减少小脑的感觉整合或增加小脑对前庭神经核的抑制,从而减少前庭神经活动和影响身体平衡。由此可推断 BPPV、睡眠障碍在神经解剖通路上的共病机制存在理论依据,并且褪黑激素可能是 BPPV 合并睡眠障碍的 1 个共同枢纽。

3.3 BPPV 与睡眠障碍神经递质的相关性

褪黑素在 BPPV 与睡眠障碍发病中扮演着重要作用。褪黑激素及其受体存在于内耳以及前庭核、丘脑前庭通路以及大脑和小脑皮层等部位。Goto 等^[26]认为 BPPV 发作与氧化应激和炎症因子表达相关,包括较高水平的过氧化氢、硫醇和其他 ROS 的氧化产物以及较低的超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽含量和过氧化氢酶活性。褪黑素通过激活与 G 蛋白偶联的褪黑激素受体 MT1 和 MT2 而发挥强大的自由基清除作用,同时它也间接地涉及到抗氧化防护机制的激活,包括超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的上调。有研究指出睡眠不足会启动核因子- κ B(Nuclear factor-kappaB, NF- κ B)信号通路而导致炎症因子的表达,如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、趋化因子 8(CXC-chemokine ligand 8, CXCL8, 也称为 IL-8)^[27]。Tarocco 等^[28]指出褪黑激素通过依赖于核因子- κ B 易位的机制发挥强大的抗炎作用,包括抑制环氧合酶、诱导型一氧化氮合酶和炎症小体。表明 BPPV 合并睡眠障碍者,褪黑素可通过抗炎、抗氧化作用而发挥治疗作用;同时 Sang 等^[29]表明睡眠不足会增高大脑中前列腺素 D2 (Prostaglandin D₂, PGD₂)的水平,PGD₂上升是三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)结合盒亚家族 C4 转运蛋白介导的血脑屏障诱导循环中性粒细胞的积累和细胞因子风暴样综合症,褪黑素具有调节昼夜节律、抗氧化、抗炎、对抗眩晕作用^[30],可对抗 PGD₂ 引起的炎症因子风暴。褪黑素分泌不足会导致睡眠障碍,补充后睡眠障碍可缓解^[31]。分析其分泌不足可能是 BPPV 与睡眠障碍的 1 个共病机制,而褪黑素在 BPPV 与睡眠障碍的氧化应激、炎症反应中具有积极作用,有望成为治疗 BPPV 的治疗靶点。

多巴胺也可能与 BPPV、睡眠障碍共病机制相关。Hasegawa 等^[32]研究显示睡眠周期是非快速眼动(Non-rapid eye movement, NREM)和快速眼动(Rapid eye movement, REM)睡眠交替构成,在 NREM 睡眠期间基底外侧杏仁核

(Basolateral amygdala, BLA)中多巴胺(Dopamine, DA)水平的短暂升高会结束 NREM 睡眠的过程,并诱发进入 REM 睡眠,DA 在 BLA 中的作用是通过作用于表达 D2 型多巴胺受体(Dopamine receptor D2, Drd2)的神经元,促使 NREM 向 REM 过渡。这一发现揭示了多巴胺信号在 REM 睡眠的核心作用,并为睡眠周期的产生提供了神经元基础。Meredith 等^[33]研究指出多巴胺可能作为神经活性物质在哺乳动物听觉和前庭系统的毛细胞/传入突触中起作用,通过磷酸化的变化降低钠通道活性,从传出通道释放的多巴胺可以减少听觉和前庭传入神经的动作电位放电,在耳蜗中多巴胺通过两种不同的多巴胺能信号通路对传入信号发挥抑制作用,其研究数据支持 D2 受体在 Na 离子电流抑制中的作用,表明多巴胺能传出通路的破坏可能与听觉和前庭功能障碍有关。由此可见,BPPV 患者前庭受到刺激时会通过神经冲动信号来影响多巴胺的产生而导致睡眠周期紊乱,为了更全面了解前庭刺激如何影响多巴胺系统,还需要进一步探讨多巴胺效应与神经元活动之间的关联。综上所述,多巴胺可能是 BPPV、睡眠障碍潜在共病机制中的 1 个因素。

4 治疗

BPPV 目前治疗主要是手法或仪器复位,耳石复位后会出现残余头晕现象及平衡失调,可予倍他司汀、银杏提取物改善内耳微循环。有研究发现一些药物或物理治疗可能同时对 BPPV 和睡眠障碍有效,包括褪黑素、针灸、联合疗法等。褪黑素具有强大的抗炎、抗氧化作用,能在眩晕急性期发挥作用,对抗眩晕症状^[30]。在一定程度上褪黑素可以用来治疗 BPPV。一方面,许瀚予等^[34]表明针灸通过干预相关神经递质及细胞因子的水平来改善睡眠结构,增加 REM 睡眠时间来提升睡眠质量,缓解失眠症状;另一方面,任成龙等^[35]指出针灸治疗能提高 BPPV 复位的有效率、降低 BPPV 的复发率。张娟利等^[36]指出经颅磁刺激联合 5 d 麻素及倍他司汀治疗可有效地治疗 BPPV 患者的睡眠障碍,还可调节昼夜节律,改善眩晕等临床表现。综上所述,BPPV 合并睡眠障碍者可采取复位、药物、针灸联合治疗,对患者预后和康复具有较大功效。

5 结束语

BPPV 与睡眠障碍通过神经传导通路、神经递质信号、神经解剖、临床诊疗产生联系。大量研究数据发现睡眠障碍会诱发或加重 BPPV,而 BPPV 也可能会合并或引发睡眠障碍。褪黑素分泌不足可能是 BPPV 与睡眠障碍的共病机制,同时褪黑素在前庭传导通路中的作用以及在睡眠调节、抗炎、抗氧化中的作用有望成为 BPPV 新的治疗选择,但褪黑素治疗 BPPV 仍处于理论阶段,缺少动物研究及临床试验,其安全性还将进一步明确,若将来褪黑素作为 BPPV 患者的治疗方案,还需要对其长期治疗效果以及不良反应、副作用进一步研究。优质的睡眠对 BPPV 至关重要,在临床上更需关注 BPPV 患者的睡眠状况,从而更有效地治疗 BPPV。睡眠障碍与 BPPV 共病机制尚未完全明确,未来还需做进一

步研究,比如与睡眠相关的时钟基因 Bmal1 蛋白(Brain and muscle arnt-like, Bmal1)在 BPPV 的发生发展过程中扮演着何种功能,都需要进一步探讨。

参考文献

- [1] Johns P, Quinn J. Clinical diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuritis[J]. CMAJ, 2020, 192(8): E182-E186.
- [2] Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration[J]. Sleep Med Rev, 2021; 101439.
- [3] 赵忠新. 临床睡眠障碍学 M 上海[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003; 37-41.
- [4] Moga MM, Herbert H, Hurley KM, et al. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat[J]. J Comp Neurol, 1990, 295(4): 624-661.
- [5] Roenneberg T, Mewes M. The circadian clock and human health[J]. Curr Biol, 2016, 26(10): R432-R443.
- [6] Markia B, Kovács ZI, Palkovits M. Projections from the vestibular nuclei to the hypothalamic paraventricular nucleus: morphological evidence for the existence of a vestibular stress pathway in the rat brain[J]. Brain Structure and Function, 2008, 213(1): 239-245.
- [7] Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update) executive summary[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(3): 403-416.
- [8] 王玥, 张东东, 雷敏, 等. 良性阵发性位置性眩晕与睡眠障碍关系的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(1): 62-65.
- [9] Albathi M, Agrawal Y. Vestibular vertigo is associated with abnormal sleep duration[J]. J Vestib Res, 2017, 27(2/3): 127-135.
- [10] Shih CP, Wang CH, Chung CH, et al. Increased risk of benign paroxysmal positional vertigo in patients with non-apnea sleep disorders: a nationwide, population-based cohort study[J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(12): 2021-2029.
- [11] Xue H, Wang BJ, Meng TY, et al. Differences of sleep disorders between vestibular migraine and benign paroxysmal positional vertigo[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 726038.
- [12] Kayabasi S, Iriz A, Cayonu M, et al. Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea[J]. Laryngoscope, 2015, 125(5): 1244-1248.
- [13] 朱思翔, 彭本刚. 睡眠障碍对良性阵发性位置性眩晕治疗效果的影响[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(4): 549-550.
- [14] 金昕, 孔维佳, 冷杨名, 等. 良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南(2017)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 52(03): 173-177.
- [15] Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits[J]. Curr Neuropharmacol, 2017, 15(3): 434-443.
- [16] Takumida MSA, Anniko M. Localization of melatonin and its receptors (melatonin 1a and 1b receptors) in the mouse inner ear[J]. Acta Otolaryngol, 2019, 139(11): 948-952.

- [17] Besnard S, Tighilet B, Chabbert C, et al. The balance of sleep: role of the vestibular sensory system[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 42:220-228.
- [18] Kompotis K, Hubbard J, Emmenegger Y, et al. Rocking promotes sleep in mice through rhythmic stimulation of the vestibular system[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(3):392-401. e4.
- [19] Paillard T. Detrimental effects of sleep deprivation on the regulatory mechanisms of postural balance: a comprehensive review [J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 14:1146550.
- [20] Martin T, Mauvieux B, Bulla J, et al. Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 118(3): 310-318.
- [21] Martin T, Moussay S, Bulla I, et al. Exploration of circadian rhythms in patients with bilateral vestibular loss [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0155067.
- [22] 闵密克, 韩朝. 良性阵发性位置性眩晕综述[J]. *中华耳科学杂志*, 2015(2):359-361.
- [23] Fuller PM, Jones TA, Jones SM, et al. Evidence for macular gravity receptor modulation of hypothalamic, limbic and autonomic nuclei[J]. *Neuroscience*, 2004, 129(2):461-471.
- [24] Horowitz SS, Blanchard JH, Morin LP. Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: an anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system[J]. *J Comp Neurol*, 2004, 474(2):227-245.
- [25] Fraschini F, Cesarani A, Alpini D, et al. Melatonin influences human balance[J]. *Biol Signals Recept*, 1999, 8(1-2):111-119.
- [26] Goto F, Hayashi K, Kunihiro T, et al. The possible contribution of angiitis to the onset of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV)[J]. *Int Tinnitus J*, 2010, 16(1):25-28.
- [27] Irwin MR, Wang MG, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 538-540.
- [28] Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):317.
- [29] Sang D, Lin KT, Yang YN, et al. Prolonged sleep deprivation induces a cytokine-storm-like syndrome in mammals[J]. *Cell*, 2023, 186(25):5500-5516. e21.
- [30] Guerra J, Devesa J. Melatonin exerts anti-inflammatory, antioxidant, and neuromodulatory effects that could potentially be useful in the treatment of vertigo[J]. *Int J Otolaryngol*, 2021, 2021:6641055.
- [31] Jiang Y, Gen N, Wang PS, et al. Prednisolone induces sleep disorders via inhibition of melatonin secretion by the circadian rhythm in zebrafish [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 147:112590.
- [32] Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, et al. Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J]. *Science*, 2022, 375(6584):994-1000.
- [33] Meredith FL, Rennie KJ. Dopaminergic inhibition of Na⁺ currents in vestibular inner ear afferents [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:710321.
- [34] 许瀚予, 吴林纳, 巴特, 等. 针灸治疗卒中后失眠的作用机制研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(7):105-110.
- [35] 任成龙. 中医药辅助治疗良性阵发性位置性眩晕的文献研究及临床试验[D]. 辽宁中医药大学, 2018.
- [36] 张娟利, 张冀琳, 姚力. 经颅磁刺激联合 5-天麻素及倍他司汀对良性阵发性位置性眩晕患者睡眠障碍的疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(6):355-356.

(2024-08-12 收稿)