

前庭康复增强度洛西汀 治疗持续性姿势-知觉性头晕的疗效

郭啸鸣¹, 缪玲仲², 陆珍辉¹, 朱向阳¹

摘要 目的:评估增加前庭康复是否能提高度洛西汀治疗持续性姿势-知觉性头晕(PPPD)的疗效。**方法:**120例PPPD患者,按治疗方法不同分为研究组和对照组,2组患者均于早晨服用度洛西汀,起始剂量为30 mg/d,在1周后调整至60 mg/d。研究组在服药的同时即开始进行前庭康复。治疗持续8周。比较2组在治疗前、治疗4、8周时的眩晕残障量表(DHI)、医院焦虑抑郁量表(HADS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分及不良反应。**结果:**治疗8周后,2组的DHI、HADS-A、HADS-D和PSQI评分均显著下降($P<0.05$)。与对照组相比,研究组在第8周的DHI、HADS-A、HADS-D和PSQI评分均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**前庭康复可显著提高度洛西汀治疗PPPD的疗效。

关键词 前庭康复;持续性姿势-知觉性头晕;焦虑;抑郁;睡眠障碍

中图分类号 R741;R741.05 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20211105

Efficacy of Vestibular Rehabilitation Enhanced Duloxetine in Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness GUO Xiao-ming¹, MIAO Ling-zhong², LU Zhen-hui¹, ZHU Xiang-yang¹. 1. Department of Neurology, Second Hospital Affiliated of Nantong University, Jiangsu 226001, China; 2. Department of Outpatient, Nantong Municipal Government, Jiangsu 226001, China

Abstract Objective: To assess whether the addition of vestibular rehabilitation (VR) could significantly improve the efficacy of Duloxetine in treating persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). **Methods:** A total of 120 patients with PPPD were divided into study group and control group according to treatment method. Both groups were given Duloxetine in the morning with a starting dose of 30 mg/day and an adjustment to 60 mg/day after 1 week. The study group was simultaneously given VR. Treatment was continued for 8 weeks. The Dizziness Handicap Inventory (DHI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Pittsburgh Sleep Quality Index scale (PSQI) scores, and adverse reactions were compared between the two groups before and at 4 and 8 weeks of treatment. **Results:** After 8 weeks of treatment, the HADS-A, HADS-D, and PSQI scores were significantly decreased in both groups ($P<0.05$). Compared to the control group, the study group had significantly lower HADS-A, HADS-D, and PSQI scores at week 8 ($P<0.05$). **Conclusion:** The addition of VR could significantly improve the efficacy of Duloxetine in treating PPPD.

Keywords vestibular rehabilitation; persistent postural-perceptual dizziness; anxiety; depression; sleep disturbance

作者单位

1. 南通大学第二附属医院神经内科

江苏 南通 226001

2. 南通市市级机关门诊部

江苏 南通 226001

基金项目

江苏省卫生健康委科研项目 (No. H2019057);

南通市卫生健康委青年项目 (No. QA2019015)

收稿日期

2021-12-03

通讯作者

朱向阳

sjnkzxy@163.com

持续性姿势-知觉性头晕(persistent postural-perceptual dizziness, PPPD)是神经内科门诊常见的慢性前庭疾病,约占门诊头晕患者的10%,患者中女性是男性的2倍。它是一种主观性不平衡或慢性非眩晕性头晕,伴有对运动刺激的高度敏感和对复杂的视觉刺激或精确的视觉任务的耐受性差,但没有可识别的前庭功能障碍的综合征。持续的主观不平衡或无眩晕性头晕持续3个月以上是本病的核心生理症状。相当一部分的PPPD患者患有焦虑、抑郁和睡眠障碍的合并症,严重影响生活质量^[1-3]。目前,PPPD的药物疗法主要为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)和5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取

抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)^[4]。但是,并非所有患者都能从药物治疗中获益。例如,之前的一项研究报告显示^[5],大约36%的接受SSRIs治疗的患者没有任何益处,或者不能忍受药物治疗。越来越多的文献支持将前庭康复(vestibular rehabilitation training, VR)作为PPPD的一种有效治疗,这种方法主要是通过特定的锻炼促使中枢神经系统对前庭功能障碍进行代偿,从而发挥疗效^[4,6]。本研究旨在探讨增加VR是否能够显著提高度洛西汀治疗PPPD的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2020年12月在本院神经内科门诊就诊的PPPD患者120例,纳入标准:①疾病诊断均符合PPPD诊断标准^[1],包括:在多数时间中存在头晕、不稳、非旋转性眩晕中的一个或多个症状,持续时间 ≥ 3 月;持续性前庭症状的产生无明确的诱因,在直立姿势、主动或被动运动(与运动方向或位置无关)或暴露于移动视觉刺激或复杂视觉环境的因素下可症状加重;通常由引起头晕/眩晕、平衡障碍的疾病所触发;症状给患者带来严重的痛苦或功能障碍;症状不能由其他疾病更好地解释;②年龄18~60岁;③无心、肝、肾器质性疾病;前庭功能检查,包括甩头试验、凝视试验、扫视试验、视频前庭眼反射、前庭眼反射抑制和眼球偏转,结果均正常;④在入组前2周末服用任何精神药物或抗头晕药物;⑤能够配合完成VR、量表评估及规律服药;⑥同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:已接受抗焦虑抑郁药物治疗和(或)VR;存在心肺等内科疾病和严重颈椎疾病不能完成VR;酒精或药物滥用或依赖;有自杀意念;怀孕或哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会审批同意。将120例患者按治疗方法的不同随机分成研究组和对照组,每组60例。

1.2 方法

2组患者均于早晨服用盐酸度洛西汀肠溶胶囊(商品名:欣百达,美国礼来公司生产,规格:60 mg/片),起始剂量为30 mg/d,1周后调整至60 mg/d,持续治疗8周。研究组在服药的同时即开始进行VR。VR包括坐姿或站姿时的头、眼部运动。坐姿练习包括7个:快速水平眼球运动;快速垂直眼球运动;眼球跟踪水平方向;眼球跟踪垂直方向;凝视固定目标,水平头部摇动;凝视固定目标,垂直头部摇动;凝视固定目标,倾斜头部倾斜。每一次眼球或头部运动重复20次。站姿练习包括13项:睁眼,起立,坐下,3次;闭眼,起立,坐下,3次;闭眼,双脚分开站立20 s;闭眼,双脚并拢站立20 s;串联站姿,右脚在前方20 s;串联站姿,左脚在前方20 s;右脚单腿站立20 s;左脚单腿站立20 s;向左转180°,转3次;向右转180°,转3次;串联步态,步行10 m;水平摇头行走10 m;头部垂直晃动,行走10 m。第一次训练由门诊医生指导患者完成,以后在家人的陪同下,每天训练3次(早中晚各1次),医生每周电话询问患者的训练情况。

1.3 观察指标及判断标准

由1名受过专业培训的神经内科医生对所有患者,在治疗前、治疗第4周及第8周时,在未知何种治疗方法的情况下,完成眩晕残障量表(Dizziness Handicap

Inventory, DHI)、医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)和匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index scale, PSQI)评分。

1.3.1 DHI DHI由25个问题组成,总分范围从0~100(最好~最差)来评估眩晕主观症状的严重程度:0~30为轻度眩晕障碍,31~60为中度眩晕障碍, >60 为重度眩晕障碍,DHI评分越高表明头晕对日常生活影响越大^[7]。

1.3.2 HADS HADS由14个问题组成,其中7个评估焦虑(HADS-A),7个评估抑郁(HADS-D),焦虑和抑郁亚量表的分值区分为:0~7分为正常, ≥ 8 分为异常,表明存在焦虑或抑郁,其中8~10分为轻度,11~14分为中度,15~21分为重度^[8]。

1.3.3 PSQI 使用自评量表,评估最近1月总体睡眠质量。包括7个成份,每个成份按0~3等级评分,累计各成份得分为PSQI总分,总分范围为0~21分。PSQI总分 ≤ 7 分时为睡眠质量较好,总分 >7 分为睡眠质量差,总分越高表示睡眠质量越差^[9]。

1.3.4 不良反应 观察2组患者服药过程中的不良反应,监测血、尿常规、肝肾功能及心电图。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 25.0软件进行统计学处理。计量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示, t 检验;计数资料采用百分比(%)表示, χ^2 检验;重复测量数据采用重复测量方差分析方法,若球形检验示 $P<0.05$,则采用Pillai's Trace对结果进行校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群特征

纳入的120例PPPD患者中,研究组有3例、对照组有5例因不能耐受药物副作用,研究组有7例未按要求坚持完成VR,以及研究组有4例、对照组有6例未能完成最终量表评估而被排除在这项研究之外。最终,对照组纳入49例,研究组纳入46例,2组患者在性别、年龄、学历、头晕持续时间、基线DHI、HADS-A、HADS-D及PSQI评分之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 2组治疗前后DHI、HADS-A、HADS-D、PSQI的评分比较

2.2.1 DHI评分 2组DHI评分均随时间的延长而降低,重复测量方差分析显示时间主效应显著($F=346.951, P<0.001$),表明单用度洛西汀和度洛西汀+VR联合治疗均能显著减轻头晕症状。同时,重复测量

表1 2组基线资料

组别	例数	平均年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	女/ [例(%)]	学历/ [年, ($\bar{x}\pm s$)]	头晕持续时间/ [年, ($\bar{x}\pm s$)]	焦虑障碍/ [例(%)]	抑郁障碍/ [例(%)]	睡眠障碍/ [例(%)]
对照组	49	49.2±6.8	31(63.3)	9.00±1.58	1.92±0.50	31(63.3)	19(38.8)	35(71.4)
研究组	47	50.8±6.3	31(67.4)	8.54±1.70	1.84±0.59	30(65.2)	16(34.8)	33(71.7)
t/χ 值		0.883	0.178	−0.992	−0.394	0.039	0.163	0.001
P 值		0.381	0.673	0.326	0.696	0.843	0.687	0.973

组别	DHI 评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	HADS-A 评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	HADS-D 评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	PSQI 评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	既往存在的前庭疾病/[例(%)]		
					良性阵发性位置性眩晕	前庭神经炎	梅尼埃病
对照组	48.1±9.7	10.9±2.5	7.1±2.3	11.5±4.4	18(36.7)	16(32.7)	4 (8.2)
研究组	48.3±10.1	10.7±2.0	7.2±1.8	11.6±5.0	16 (34.8)	20(43.5)	3(6.5)
t/χ 值	0.078	−0.337	0.088	0.063	2.146		
P 值	0.938	0.737	0.930	0.063	0.829		

组别	既往存在的前庭疾病/[例(%)]			
	前庭阵发症	前庭偏头痛	中枢性眩晕	其他
对照组	1(2.0)	7(14.3)	3(6.1)	0(0)
研究组	0(0)	5(10.9)	2(4.3)	0(0)
t/χ 值	2.146			
P 值	0.829			

方差分析也显示出组×时间交互作用的显著效应($F=3.291, P=0.049$), 组间效应显著($F=5.838, P=0.020$), 表明2组DHI评分降低幅度有显著差异。2组在基线时的DHI评分差异无统计学意义($P>0.05$), 在第4、8周时, 研究组的DHI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P=0.029, P<0.001$)。结果表明, 与单用度洛西汀相比, 度洛西汀+VR能更有效地减少头晕, 见表2、图1A。

2.2.2 HADS-A 评分 2组HADS-A评分均随着时间的延长而降低, 重复测量方差分析显示时间主效应显著($F=373.252, P<0.001$), 表明单用度洛西汀和度洛西汀+VR联合治疗均能显著降低焦虑症状。同时, 重复测量方差分析也显示出组×时间交互作用的显著效应($F=8.805, P=0.001$), 组间效应显著($F=5.104, P=0.028$), 表明2组HADS-A评分降低幅度有显著差异。2组在基线时的HADS-A评分差异无统计学意义($P>0.05$), 在第4周时, 研究组的HADS-A评分低于对照组, 差异无统计学意义($P=0.165$), 在第8周时, 研究组的HADS-A评分明显低于对照组, 有显著性差异($P<0.001$)。结果表明, 度洛西汀+VR联合治疗能更有效改善患者的焦虑, 见表2、图1B。

2.2.3 HADS-D 评分 2组HADS-D评分均随着时间的延长而降低, 重复测量方差分析显示时间主效应显著($F=131.347, P<0.001$), 表明单用度洛西汀和度洛西汀+VR联合治疗均能显著降低抑郁症状。重复测量方差分析显示组×时间无显著交互作用($F=2.419, P=$

0.100), 组间效应不显著($F=0.533, P=0.469$), 表明2组HADS-D评分降低无显著差异。2组在基线时的HADS-D评分差异无统计学意义($P>0.05$), 在第4周时, 研究组的HADS-D评分低于对照组, 差异无统计学意义($P=0.864$), 在第8周时, 研究组的HADS-D评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P=0.021$)。结果表明, 度洛西汀+VR联合治疗能更有效改善患者的抑郁, 见表2、图1C。

2.2.4 PSQI 评分 2组PSQI评分均随着时间的延长而降低, 重复测量方差分析显示时间主效应显著($F=88.706, P<0.001$), 表明单用度洛西汀和度洛西汀+VR联合治疗均能显著改善睡眠。同时, 重复测量方差分析也显示出组×时间交互作用的显著效应($F=5.514, P=0.009$), 组间效应显著($F=4.178, P=0.046$), 表明2组PSQI评分降低幅度有显著差异。2组在基线时的PSQI评分差异无统计学意义($P>0.05$), 但在第4、8周时, 研究组的PSQI评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P=0.013, P<0.001$)。结果表明, 与单用度洛西汀相比, 度洛西汀+VR能更有效改善睡眠障碍, 见表2、图1D。

2.3 不良反应

研究组有3例、对照组有5例患者因不能耐受药物不良反应而终止服药。2组其余患者在治疗过程中监测血、尿常规、肝肾功能及心电图均未见异常, 主要不良反应为口干、恶心、食欲不振、注意力不集中、便秘等。2组不良反应的发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 且未行特殊处理症状自行消失。

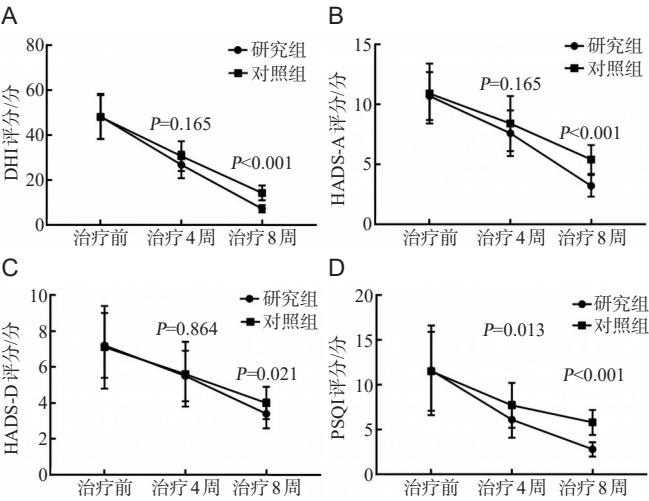
3 讨论

PPPD潜在的病理生理机制包括: ①焦虑、抑郁为导致头晕的主要原因; ②初始病理反应为对触发事件

表2 治疗前、后2组DHI、HADS-A、HADS-D、PSQI评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数		DHI 评分	HADS-A 评分	HADS-D 评分	PSQI 评分
对照组	49	治疗前	48.1±9.7	10.9±2.5	7.1±2.3	11.5±4.4
		治疗4周	30.7±6.6	8.4±2.3	5.6±1.8	7.7±2.5
		治疗8周	14.3±3.3	5.4±1.2	4.0±0.9	5.8±1.4
研究组	46	治疗前	48.3±10.1	10.7±2.0	7.2±1.8	11.6±5.0
		治疗4周	26.8±5.9 ^①	7.6±1.9	5.5±1.4	6.1±2.0 ^①
		治疗8周	7.3±1.6 ^①	3.2±0.9 ^①	3.4±0.8 ^①	2.8±0.8 ^①

注:组别及时间整体分析:两因素重复测量方差分析,若球形检验示 $P<0.05$,则采用 Pillai's Trace 对结果进行校正。各时点两两比较采用 t 检验。与对照组比较, ^① $P<0.05$



注: A: DHI 评分; B: HADS-A 评分; C: HADS-D 评分; D: PSQI 评分

图1 2组治疗前、后各项评分比较

急性症状的高度焦虑和警觉性;③可能与身体姿势控制、多感觉信息处理、威胁评估系统和空间定向系统的皮质整合功能失调有关^[1]。SSRIs 和 SNRIs 是治疗 PPPD 的推荐药物,在 PPPD 的治疗中得到了多个前瞻性、开放性临床试验及随机对照试验的支持^[4,10]。阳性治疗反应不依赖于精神症状的存在,可以帮助 PPPD 但没有精神共病的患者,抑郁和焦虑的共病症状(如果有)也有所改善^[4]。这些药物可以通过打破触发或潜在焦虑水平上的不适应循环,使患者重新适应正常状态^[10]。本研究选用 SNRIs 类抗抑郁药度洛西汀,证实其可有效改善 PPPD 患者的头晕及伴发的焦虑、抑郁和睡眠障碍,其作用机制被认定为度洛西汀可有效抑制神经元从突触摄取 5-HT 和 NE,增加间隙中可供实际利用的 5-HT 和 NE 水平,提高中枢神经系统活性,改善焦虑和抑郁,从而改善头晕及睡眠障碍^[11,12]。本研究之所以选用度洛西汀,是由于其为双递质再摄取抑制剂,较单一递质改善焦虑和抑郁更有效,且具有起效快、疗效好、耐受性好的特点^[12,13]。这在本研究中得到证实。

大多数患者对药物治疗具有良好的耐受性,但并非所有患者都能从药物治疗中受益。本研究中研究组

有 3 例、对照组有 5 例患者因不能耐受药物不良反应导致治疗中断。VR 治疗 PPPD 可促进适应和代偿,它包括系统性引起眩晕的自感运动和/或环境刺激运动,运动刺激的复杂性逐渐增加,降低了对运动线索的敏感性,增加了受试者对自然平衡反射的依赖性。因此,VR 有助于恢复平衡,最大限度地减少跌倒,缓解头晕,改善焦虑抑郁及睡眠障碍^[6,14-16]。Thompson 等^[17]对 26 例 PPPD 患者进行了小型回顾性研究发现,超过一半的患者认为 VR 的前庭习服有助于大多数人缓解对头部/身体运动的敏感性。他们还发现,HADS-D 评分较高的患者更有可能从 VR 中受益,而 HADS-A 评分没有显著差异。本研究结果与之不一致,可能受样本量较小的影响。另一项初步研究表明联合使用抗抑郁药物和 VR 可使头晕持续缓解 78%(1 年以上),减轻焦虑抑郁,改善睡眠障碍,增加日常生活能力^[18]。本研究发现度洛西汀+VR 联合治疗在减轻 PPPD 的头晕、焦虑、抑郁和睡眠障碍方面均更有效,这表明结合使用 VR 和其他治疗方法来治疗 PPPD 是一个不错的选择。

本研究尚存在局限性。首先,样本量相对较小。其次,随访时间短,度洛西汀作为单一疗法与度洛西汀+VR 的长期疗效在此未做评估,需要未来的研究来评估更长时期的效果。另外,只是每周电话询问患者的 VR 情况,这可能导致研究组结果“不真实”。

总之,本研究结果表明,添加 VR 可显著提高度洛西汀治疗 PPPD 的疗效。尽管受到相对较小的样本量的限制,但本研究将有助于提高 PPPD 的疗效,VR 这一非药物治疗方法值得推广。未来的研究应比较其它治疗方法(如 VR,认知行为疗法,其它治疗药物或联合治疗)对 PPPD 的有效性,这可能有助于为特定患者找到最佳治疗方法。

参考文献

[1] 李康之, 刘博, 顾平, 等. 持续性姿势-感知性头晕 (PPPD) 诊断标准: Bárány 学会前庭疾病分类委员会共识[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 63-72.

[2] 阎志慧, 陈春富. 持续性姿势-知觉性头晕的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97: 1118-1120.

[3] Yan Z, Cui L, Yu T, et al. Analysis of the characteristics of persistent postural-perceptual dizziness: A clinical-based study in China[J]. Int J Audiol, 2017, 56: 33-37.

[4] Popkrov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness [J]. Pract Neurol, 2018, 18: 5-13.

[5] Staab JP, Ruckenstein MJ, Solomon D, et al. Serotonin reuptake inhibitors for dizziness with psychiatric symptoms[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128: 554-560.

[6] Dunlap Pamela M, Holmberg Janene M, Whitney Susan L. Vestibular rehabilitation: advances in peripheral and central vestibular disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32: 137-144.

[7] Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990,116: 424-427.

[8] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale[J]. Acta Psychiatr Stand, 1983, 67: 361-370.

[9] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中国行为医学科学杂志社, 2001: 292-294.

[10] Trindade A, Goebel JA. Persistent Postural-Perceptual Dizziness-A Systematic Review of the Literature for the Balance Specialist[J]. Otol Neurotol, 2018, 39: 1291-1303.

[11] Li X, Zhu L, Zhou C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2018, 13: e0194501.

[12] Khan AY, Macaluso M. Duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: a review[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009, 5: 23-31.

[13] Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors[J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 250: 145-180.

[14] Whitney SL, Alghwiri AA, Alghadir A. An overview of vestibular rehabilitation[J]. Handb Clin Neurol, 2016, 137: 187-205.

[15] Nada EH, Ibraheem OA, Hassaan MR. Vestibular Rehabilitation Therapy Outcomes in Patients With Persistent Postural-Perceptual Dizziness[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2019, 128: 323-329.

[16] Sugaya N, Arai M, Goto F. The effect of vestibular rehabilitation on sleep disturbance in patients with chronic dizziness[J]. Acta Otolaryngol, 2017, 137: 275-278.

[17] Thompson KJ, Goetting JC, Staab JP, et al. Retrospective review and telephone follow-up to evaluate a physical therapy protocol for treating persistent postural-perceptual dizziness: A pilot study[J]. J Vestib Res, 2015, 25: 97-103.

[18] Schaaf H, Hesse G. Patients with long-lasting dizziness: a follow-up after neurotological and psychotherapeutic inpatient treatment after a period of at least 1 year[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272: 1529-1535.

(本文编辑:王晶)