

良性阵发性位置性眩晕的骨转换生化标志物的研究

王秋茹, 贾媛媛

作者单位
宝鸡市中医医院脑
病一科
陕西 宝鸡 721000
收稿日期
2017-06-21
通讯作者
贾媛媛
jiayuan881@
163.com

摘要 目的:评估血清钙离子、维生素D水平和骨转换生化标志物的改变与良性阵发性位置性眩晕(BPPV)发生的相关性。**方法:**BPPV患者176例为BPPV组,根据骨密度检查分为正常骨密度亚组(45例)、骨密度减少亚组(53例)和骨质疏松亚组(78例),并选择65例无眩晕或头晕病史的骨质疏松患者为对照组。回顾性分析各组患者的血清钙离子、血清25羟维生素D水平和骨转换生化标志物,包括血清I型胶原C端肽(s-CTX)、尿脱氧吡啶啉(u-DPD)、血清碱性磷酸酶(ALP)等。**结果:**血清钙离子浓度在各组间均正常。正常骨密度亚组、骨密度减少亚组和骨质疏松亚组分别有13.3%、17.0%、59.0%的患者发生维生素D缺乏症,并且血清25羟维生素D水平与BPPV患者的骨密度值呈正相关($r=0.48, P=0.002$)。骨质疏松亚组的骨钙蛋白和u-DPD水平明显高于正常骨密度亚组或对照组。多元回归分析证实骨质疏松($OR\ 2.8, 95\%\ CI\ 1.34\sim 8.77, P=0.032$)和血清维生素D缺乏($OR\ 2.0, 95\%\ CI\ 0.94\sim 3.33, P=0.032$)是BPPV发生的危险因素。**结论:**骨质疏松患者的BPPV发生与维生素D缺乏和骨转换代谢增强密切相关。

关键词 良性阵发性位置性眩晕;骨转换生化标志物;骨质疏松;维生素D缺乏症

中图分类号 R741;R764.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.11.013

良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV),俗称“耳石症”,是以头部运动或躯体姿势快速改变而诱发的短暂性、周期性的眩晕发作,具有自限性,但复发率高^[1,2]。BPPV发病率随年龄的增长而增加,在70岁以上的人群中大约有9%~11%的人患有BPPV,与老年患者的跌落风险等密切相关^[3]。BPPV多见于老年人群可能与内耳平衡系统的退行性改变有关,内耳淋巴液稳态失衡引起钙离子浓度异常从而促进耳石的形成和沉积、导致BPPV,而钙离子代谢紊乱可由骨质代谢性疾病如骨质疏松症等引起^[4]。骨质疏松症的特点是骨质减少和骨转换代谢率增加,在特发性BPPV患者中常见^[5,6]。检测血尿中的骨转换生化标志物能很好地反映骨转换代谢的动态变化,具有灵敏度高、特异性强、稳定性好等特点,较骨密度检查能更早反映骨质改变。血清维生素D是介导钙离子代谢最直接的因子^[7],本研究主要评估血清钙离子、维生素D水平和骨转换生化标志物与BPPV发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年6月至2015年12月期间我院收治的诊断BPPV的绝经后女性患者176例,入选标准:在诊断为BPPV的3月内接受过骨密度、骨转换生化标志物、血清维生素D水平等检查;无骨折外伤史、无系统性或慢性疾病史、无影响骨密度、骨转换生物标志物水平的药物使用史。通过视频眼电图描记法记录位置性眼球震颤来诊断患者内耳的耳石症,并排除其他内耳前庭疾病或头部外伤史。同时,选取65例无眩晕或头晕病史的骨质疏松的女性患者为对照组。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测量 双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)用于测量腰椎L1~L4和股骨的骨密度值(g/cm^2),并以T值来表示每位患者的标准差值。根据WHO的T值标准诊断骨质改变:①正常骨密度: $T\geq -1$;②骨密度减少: $-2.5<T<-1$;③骨质疏松: $T\leq -2.5$ 。

1.2.2 实验室检查及骨转换生化指标 实验室检查项目包括血清总钙离子、磷酸盐、肌酐、肌酐清除率等。血清总钙水平异常时以血清游离钙离子水平来评估钙离子异常情况。通过放射免疫检测法检测血清25羟维生素D(25(OH)D)水平,当血清25(OH)D<20 ng/mL时诊断为维生素D缺乏症。骨转换生化标志物的检查包括有:①骨吸收生化标志物,包括血清I型胶原C端肽(Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, s-CTX)、尿脱氧吡啶啉(urinary free deoxypyridinoline, u-DPD);②骨形成生化标志物:血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和血清骨钙蛋白。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS V22.0软件进行统计学分析。计量资料以(平均值±标准差)表示,计数资料以例(百分比)表示。组间比较采用单因素方差分析,相关性采用Pearson相关系数分析,计数资料采用秩和(χ^2)检验,并进行多元回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料

共纳入BPPV患者176例,BPPV组的平均年龄为(62.0±9.0)岁,其中69例(39.2%)在随访期内出现BPPV复发。对照组65例,平均年龄为(63.4±10.0)岁。BPPV组中,根据DXA评估的T值将患者分为

正常骨密度亚组 45 例、骨密度减少亚组 53 例和骨质疏松亚组 78 例。各组的年龄、BMI 指数、吸烟史、饮酒史、高脂血症、糖尿病、高血压等差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 骨转换生化标志物

各组 BPPV 患者及对照组的血清钙离子浓度、磷酸盐浓度、肌酐清除率等均在正常值范围内, 且各组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。ALP 水平、s-CTX 等指标在各组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。骨质疏松亚组的血清 25(OH)D 水平显著低于对照组、正常骨密度亚组和骨密度减少亚组 ($P<0.001$), 但对对照组、正常骨密度亚组、骨密度减少亚组的血清 25(OH)D 水平差异无统计学意义 ($P=0.216$)。骨钙蛋白在 BPPV 各亚组中有显著性差异 ($P<0.001$), 但骨质疏松亚组的骨钙蛋白水平与对照组差异无统计学意义 ($P=0.646$)。骨钙蛋白水平随 T 值减少而增加, 呈负相关 ($r=-0.30, P<0.05$); 骨质疏松亚组的 u-DPD 水

平显著高于正常骨密度亚组和骨密度减少亚组 ($P<0.001$), 且高于对照组 ($P<0.001$), 但对对照组和正常骨密度亚组、骨密度减少亚组的 u-DPD 水平差异无统计学意义 ($P=0.052$), 见表 2。

2.3 影响患者发生 BPPV 的危险因素分析

正常骨密度亚组、骨密度减少亚组和骨质疏松亚组中分别发生血清维生素 D 缺乏症 (25(OH)D<20 ng/mL) 6 例 (13.3%)、9 例 (17.0%)、46 例 (59.0%); 骨质疏松亚组的 25(OH)D 水平明显低于正常骨密度及骨密度减少亚组 ($P<0.001$), 并且 25(OH)D 水平与 BPPV 患者的骨密度 T 值呈正相关 ($r=0.48, P=0.002$)。多元线性回归分析证实, 骨质疏松和血清维生素 D 缺乏是 BPPV 发生的危险因素, 见表 3。

3 讨论

越来越多的研究证实骨质疏松与 BPPV 的发生和复发明显

表 1 各组的一般资料

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	腰椎骨密度/ ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$)	腰椎 T 值/ ($\bar{x}\pm s$)	股骨颈骨密度/ ($\text{g}/\text{cm}^2, \bar{x}\pm s$)
对照组	65	63.4 $\pm$ 10.0	22.8 $\pm$ 3.4	0.633 $\pm$ 0.099	-3.2 $\pm$ 0.7	0.544 $\pm$ 0.119
BPPV 组	正常骨密度亚组	45	60.3 $\pm$ 10.0	23.6 $\pm$ 3.9	0.982 $\pm$ 0.092	-0.2 $\pm$ 0.4
	骨密度减少亚组	53	62.8 $\pm$ 9.0	22.9 $\pm$ 3.1	0.796 $\pm$ 0.077	-1.8 $\pm$ 0.7
	骨质疏松亚组	78	61.1 $\pm$ 9.0	23.4 $\pm$ 2.8	0.653 $\pm$ 0.080	-3.1 $\pm$ 0.5
F/ χ^2 值		1.315	0.792	181.449	298.657	51.103
P值		0.270	0.499	<0.001	<0.001	<0.001

组别	股骨颈 T 值/ ($\bar{x}\pm s$)	吸烟史/ [例(%)]	饮酒史/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	BPPV 复发/ [例(%)]
对照组	-2.4 $\pm$ 1.1	2(3.1)	7(10.8)	15(23.1)	13(20.0)	24(36.9)	/
BPPV 组	正常骨密度亚组	-0.2 $\pm$ 1.0	3(6.7)	5(11.1)	9(20.0)	9(20.0)	14(31.1)
	骨密度减少亚组	-1.4 $\pm$ 0.8	3(5.7)	5(9.4)	10(18.9)	12(22.6)	16(30.2)
	骨质疏松亚组	-2.5 $\pm$ 0.8	4(5.1)	7(9.0)	14(17.9)	15(19.2)	26(33.3)
F/ χ^2 值	71.758	0.824	0.215	0.633	0.240	0.712	33.032
P值	<0.001	0.844	0.975	0.889	0.971	0.870	<0.001

表 2 各组的骨转换生化标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	钙离子/(mg/dL)	25(OH)D /(ng/mL)	磷酸盐/(mg/dL)	肌酐清除率/(mL/min)
对照组	65	9.1 $\pm$ 0.5	30.3 $\pm$ 17.9	3.4 $\pm$ 0.8	78.8 $\pm$ 9.8
BPPV 组	正常骨密度亚组	45	9.2 $\pm$ 0.4	34.2 $\pm$ 14.2	3.5 $\pm$ 0.5
	骨密度减少亚组	53	9.3 $\pm$ 0.4	35.3 $\pm$ 15.8	3.7 $\pm$ 0.6
	骨质疏松亚组	78	9.2 $\pm$ 0.5	22.5 $\pm$ 12.7	3.6 $\pm$ 0.5
F值		1.833	9.573	2.602	1.225
P值		0.142	<0.001	0.053	0.301

组别	ALP/(U/L)	骨钙蛋白/(ng/mL)	s-CTX/(ng/mL)	u-DPD/(nM/mM 肌酐)
对照组	183.2 $\pm$ 43.4	17.8 $\pm$ 10.8	0.44 $\pm$ 0.51	8.6 $\pm$ 5.9
BPPV 组	正常骨密度亚组	179.4 $\pm$ 36.4	9.2 $\pm$ 6.4	0.49 $\pm$ 0.44
	骨密度减少亚组	178.7 $\pm$ 40.2	13.0 $\pm$ 8.9	0.34 $\pm$ 0.32
	骨质疏松亚组	180.3 $\pm$ 67.6	18.7 $\pm$ 12.3	0.38 $\pm$ 0.34
F值	0.090	10.283	1.354	19.426
P值	0.965	<0.001	0.257	<0.001

表3 骨质疏松和维生素D缺乏症与BPPV相关性的多元回归分析

	OR	95% CI	P值
年龄	1.0	0.94~1.08	0.404
骨密度			
骨密度减少	1.8	0.78~6.44	0.275
骨质疏松	2.8	1.34~8.77	0.032
维生素D缺乏症	2.0	0.94~3.33	0.032

相关^[8]。骨密度减少和骨质疏松引起骨质减少、骨转换代谢的加快和骨折发生概率的增加,多见于中老年患者,尤其是绝经后女性患者。50岁以上的BPPV患者人群中有50%~80%患者的骨密度值低于正常人群^[9-11],这些患者中诊断为骨质疏松症的比例高达47%。本研究中,44.3%(78/176)的BPPV患者同时伴有骨质疏松症,多元回归分析证实骨质疏松是BPPV发生的危险因素(*OR* 2.8,95% *CI* 1.34~8.77,*P*=0.032)。有研究证实骨质疏松患者接受骨质疏松相关的有效治疗后BPPV的发生率明显降低,提出预防及改善骨质疏松能减少BPPV发生^[12]。而BPPV复发率的增加也与骨密度的降低有关,超过57%伴骨质疏松症的BPPV患者在一年随访期内出现BPPV复发征象,而骨密度值正常的患者在一年随访时间内复发的比例仅为16.1%^[13]。本研究中,BPPV患者的复发率与骨密度值呈负相关,伴有骨质疏松的BPPV患者的复发率高达61.5%,而骨密度正常患者的复发率仅为11.1%(*P*<0.001),接近于文献报道。

耳石由碳酸钙沉积和蛋白质凝结而成,在内耳迷路的表面形成一层网格状、无定型的凝胶状薄膜,耳石需要通过前庭淋巴液中的钙离子来协助耳石结晶特定地附着于囊斑上皮细胞表面。淋巴液中钙离子浓度的升高抑制耳石的溶解,因此降低内耳淋巴液中钙离子浓度有助于耳石的溶解而促进BPPV的自发性痊愈^[14]。代谢性骨疾病,如骨质疏松等能够影响内耳淋巴液中的钙离子水平和耳石体积及溶解性的改变,因此骨转换代谢与特发性BPPV的病理进展密切相关。基于DXA检查的骨密度评估目前仍然是骨质疏松症诊断的金标准,但骨密度检查对于骨转换代谢动态改变的敏感度劣于血清或尿液中的骨转换生化标志物的敏感度^[15]。骨转换代谢率的增加将加速骨质丢失和骨质退化,进而导致骨折风险的增加,骨质疏松患者的血液或尿液排泄的骨转换生化标志物水平高于健康人群^[16,17]。在本研究中,不同的骨转换生化标志物与骨密度T值的相关性不同,其中又以血清骨钙蛋白与骨密度T值的相关性最大(*r*=−0.30,*P*<0.05),而其余指标,如s-CTX、ALP、u-DPD等与骨密度T值的相关性较差。但血清骨钙蛋白和尿u-DPD水平在伴有骨质疏松的BPPV患者中明显高于正常骨密度的BPPV患者或对照组患者。

维生素D对于钙离子代谢至关重要,维生素D水平的升高对改善骨质疏松症的疗效具有重要的价值^[18]。在本研究中,虽然各组的血清钙离子浓度均在正常值范围内,但超过一半以上的伴有骨质疏松症的BPPV患者(46例,占59.0%)存在维生素D

缺乏症,并且维生素D缺乏症与BPPV的发生高度相关(*OR* 2.0,95% *CI* 0.94~3.33,*P*=0.032),提示血清维生素D的缺乏易影响前庭淋巴液中钙离子稳态从而导致BPPV发生可能。此外有研究证实血清维生素D水平的降低与BPPV的复发相关^[19]。

本研究证实骨质疏松与特发性BPPV的发生密切相关,伴骨质疏松的BPPV患者的骨转换生化标志物明显高于无骨质疏松的患者。超过一半的BPPV伴骨质疏松患者存在维生素D缺乏症,维生素D的缺乏将影响前庭淋巴液中的钙离子稳态,从而导致耳石形成和BPPV发生可能。

参考文献

[1] Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1138-1147.

[2] 时美娟, 孟晴, 吕哲, 等. 良性阵发性位置性眩晕发病率及发病机制新进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2016, 14: 521-525.

[3] Kollén L, Frändin K, Möller M, et al. Benign paroxysmal positional vertigo is a common cause of dizziness and unsteadiness in a large population of 75-year-olds [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2012, 24: 317-323.

[4] Walther LE, Westhofen M. Presbyvertigo-aging of otoconia and vestibular sensory cells [J]. *J Vestib Res*, 2007, 17: 89-92.

[5] Parham K, Leonard G, Feinn RS, et al. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: 2834-2839.

[6] Yu S, Liu F, Cheng Z, et al. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 110.

[7] 周卫东, 常九州, 程力, 等. 骨转换生化标志物的研究新进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22: 245-250.

[8] 隋文乐, 李爱萍, 王建忠. 骨质疏松与良性阵发性位置性眩晕之间的关系[J]. *中华全科医学*, 2013, 11: 1589-1591.

[9] Jeong SH, Kim JS, Shin JW, et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo [J]. *J Neurol*, 2013, 260: 832-838.

[10] Yamanaka T, Shirota S, Sawai Y, et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: 2813-2816.

[11] 翟秀云, 刘博, 张玉和, 等. 良性阵发性位置性眩晕患者的骨密度研究与分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30: 1865-1869.

[12] Mikulec AA, Kowalczyk KA, Pfizinger ME, et al. Negative association between treated osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo in women [J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124: 374-376.

[13] Jang YS, Kang MK. Relationship between bone mineral density and clinical features in women with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo [J]. *Otol Neurotol*, 2009, 30: 95-100.

[14] Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential [J]. *J Physiol*, 2006, 576: 11-21.

[15] Compston J. Monitoring osteoporosis treatment [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, 23: 781-788.

[16] Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk group [J]. *Health Technol Assess*, 2014, 18: 1-180.

[17] 毛鑫萍, 吾为一, 黄宏, 等. 骨代谢生化指标与女性年龄及骨密度的相关性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35: 478-482.

[18] 江巍, 高凤荣. 维生素D缺乏相关性疾病研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20: 331-337.

[19] Büki B, Ecker M, Jünger H, et al. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80: 201-204.

(本文编辑:王晶)