

单侧外周前庭病变的中枢代偿

李康之,司丽红,凌霞,申博,杨旭

摘要 前庭系统疾病诸如急性单侧外周前庭病变、脑干及小脑病变等,常常涉及前庭受损后的代偿、再康复问题。既往研究表明,前庭受损后的代偿主要通过3种方式实现:修复(生化、细胞水平)、适应(包括感觉替代、行为替代的大脑皮质水平为主)及习服。不同的前庭疾病前庭代偿的方式不同,各种方式所占的比重也有差异。临床上,单侧外周前庭病变患者常常存在静态症状和动态症状,与此同时,机体常相应进行静态代偿与动态代偿。其中,①静态症状的缓解主要通过静态代偿,症状常在数周内消失,代偿较为完全,是脑干水平的前庭核团电活动的再平衡结果;②动态症状的缓解主要通过动态代偿,皮质通常参与,通过相应的感觉替代、行为替代等方式,形成新的躯体控制模式/策略,其代偿发挥的时间较慢,且代偿不完全。

关键词 单侧外周前庭病变;前庭代偿;静态代偿;动态代偿

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.02.010

李康之,司丽红,凌霞,等.单侧外周前庭病变的中枢代偿[J].神经损伤与功能重建,2019,14(2):91-93,99.

前庭系统是人体平衡系统重要的组成部分,对于维持视野稳定、躯体平衡及形成空间感知具有重要作用。正常情况下,前庭功能的实现需要双侧前庭系统协调发挥作用。任何累及一侧前庭通路如前庭毛细胞、前庭神经、前庭神经核的损伤均可导致双侧前庭失衡,进而引起相应的临床症状。不同病因所致的前庭功能受损,患者的临床特征可能存在差异,但这些患者均涉及前庭代偿的问题。研究表明,中枢前庭代偿在前庭康复中发挥了重要作用,对于促进患者的临床康复具有重要意义。对于中枢前庭代偿机制的探讨一直是临床医师关注的热点。基于单侧外周前庭病变(unilateral peripheral vestibular dysfunction, UPVD)的动物实验已初步揭示了静态代偿、动态代偿机制。近年来,脑功能、脑结构成像在前庭疾病中的应用也进一步证实了相应代偿机制的存在。目前,有关中枢前庭代偿机制的研究还处于探索阶段,若能进一步加深对UPVD的中枢前庭代偿机制的理解,将有利于临床医师更为深入地认识患者的前庭康复及临床转归问题。本文主要对UPVD相关的静态代偿、动态代偿等方面进行综述,以探讨中枢前庭的代偿机制。

1 前庭代偿涉及的相关机制

研究表明,UPVD的前庭代偿常通过3种方式实现:修复、适应、习服^[1,2]。

修复主要通过外周感觉毛细胞的再生或前庭神经的修复来实现。既往基础研究证明,前庭毛细胞、外周前庭神经突触具备再生的内在能力,修复意味着患侧受损的前庭功能、结构恢复到受损前的水平^[3]。

适应是一种前庭受损后的强大的恢复机制,主要通过感觉替代和行为替代实现:①UPVD受损的

外周前庭功能通常在短时间内无法恢复,但可以通过其他感觉的替代弥补患侧前庭功能的减退。人体平衡由视觉、本体觉以及前庭觉共同维持,需要视觉信息、本体感觉信息与前庭信息进行整合共同发挥作用^[4],不同感觉在维持平衡中的交互作用为感觉替代提供了可能。在UPVD患者中,视觉与本体觉在维持平衡中的权重上升,感觉替代康复模式发挥了重要作用^[5-7]。②行为替代,UPVD患者可以通过学习或训练等方式形成新的躯体控制模式/策略,以弥补患侧前庭功能的减退^[2,8]。本质上,感觉替代与行为替代均基于中枢神经系统具有可塑性的基础之上。

习服是由于同一刺激的单调重复而逐渐减少对刺激的反应,直至反应完全消失^[9]。它被动地获得(不需要主动训练),代表了反应的量变。虽然习服已经成为前庭神经系统可塑性的研究模板,但是这种机制在前庭代偿过程中发挥的作用并不大。从生理学的角度来看,习服与适应的机制完全不同。习服是由于突触前膜钙通道阻滞引起的兴奋性突触后电位降低,而适应是由于相应的基因与蛋白表达水平上调所引起的组织重构。

值得注意的是,前庭功能的康复与不同的病因学、个体的代偿能力差异相关,修复、适应、习服在前庭代偿中都发挥了作用,但在不同病因所致前庭受损时三者代偿所占比重常常不同。

2 UPVD病理生理与症状

在UPVD急性期,一侧前庭功能减退对机体造成的影响可以归纳为两方面:一是单侧前庭功能减退导致同侧前庭神经核神经传入减低,造成双侧前庭神经核电活动的不平衡;二是单侧前庭功能减退所致前庭眼动反射(Vestibular-Ocular Reflex,

作者单位

航天中心医院(北京大学航天临床医学院)神经内科
北京 100049

基金项目

院级课题资助(No. YN201802)

收稿日期

2018-12-28

通讯作者

杨旭

xuyanghangtian@

163.com

VOR)、前庭脊髓反射(Vestibular-Spinal Reflex, VSR)受损,不能满足躯体运动的需要。这两方面的受损分别导致了患者的静态症状与动态症状,其前庭代偿也涉及不同的代偿机制^[2,10,11]。

炎症、血供异常等多种因素均可引起外周前庭功能受损,前庭毛细胞或前庭神经的损伤导致由外周感受器传至患侧前庭神经核的神经冲动减少,进而导致双侧前庭神经核电活动的不平衡。发病早期,相较于患侧前庭神经核的“抑制”状态,健侧前庭神经核处于相对“激活”状态。由于双侧前庭神经核的交互抑制作用的存在,健侧前庭神经核 I 型神经元对患侧前庭神经核 I 型神经元抑制作用增强,并且进一步通过激活患侧 II 型神经元来抑制患侧 I 型神经元的电活动,这种交互抑制模式更加剧了双侧前庭神经核神经活动的不对称。双侧前庭神经核电活动的不对称持续存在,患者表现为自发眼震、持续性眩晕、眼偏斜反应等症状,常伴有严重的恶心、呕吐等自主神经反应。此类症状主要由双侧前庭神经核电活动的不平衡导致,在患者静止时即可出现,我们通常称之为“静态症状”。静态症状的缓解主要依靠静态代偿,症状常在数周内消失,代偿较为完全^[2,12]。

外周前庭功能受损同样也会导致 VOR 受损。当患者向患侧转头时,VOR 的受损导致眼动与头动不匹配,患者出现视觉模糊、视振荡等症状。相较于静态症状,此类症状在运动时更加明显,我们通常称之为“动态症状”。动态症状的缓解主要依赖于动态代偿,通过感觉替代、行为替代等方式形成新的躯体控制模式/策略。动态代偿发挥的时间较慢,且代偿不完全^[2]。

3 静态代偿

3.1 静态代偿早期的细胞、生化反应

UPVD 急性期,在急性损伤的基础上,患侧前庭神经核立即启动相应的生化及细胞反应,这些反应是前庭代偿的基础。在前庭功能受损后的数小时内,患侧前庭神经核早期基因如 Fos、Zif-268 等即可呈现表达上调^[13,14],其中 Fos 表达在损伤后 2 h 即可达到高峰,Zif-268 表达在损伤后 3 d 达到高峰。相关基因的表达上调也引起了一系列的级联反应,神经营养因子--脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经保护因子--锰超氧化物歧化酶(Manganese superoxide dismutase, MnSOD)以及炎症介质--肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)、轴突生长因子等表达上调^[15,16]。同时,星形胶质细胞、小胶质细胞等细胞在早期即呈现激活^[3,17],细胞增殖及细胞分化加快,γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)能神经元增多,前庭神经核发生组织重构,患侧 A 型神经元、健侧 B 型神经元比例升高^[18]。可以看出,急性前庭功能受损后早期的生化及细胞反应是前庭代偿的物质、结构基础,同时也为 UPVD 早期的药物治疗提供了靶点。

3.2 静态代偿

在一系列细胞、生化反应的基础上,健侧前庭神经元对患侧前庭神经元的抑制作用降低^[12,19],同时,患侧前庭神经核神经元兴奋性升高^[20]。其中,患侧前庭神经元对抑制性神经递质(如

GABA 和甘氨酸)敏感性降低主要与突触外受体修饰有关^[19],前庭神经元兴奋性升高与 mGluR1 受体激活有关^[21]。此外,小脑对健侧前庭神经核电活动的“钳制”作用增强,在三者的共同作用下,双侧前庭神经核的电活动重新达到平衡状态,从而进行了静态代偿。

可以看出,静态代偿主要依赖双侧前庭神经核电活动的再平衡,主要发生于脑干水平^[2]。事实上,皮质也参与了静态代偿过程。近年来,对 UPVD 患者的脑成像研究也进一步证实了脑干及皮质在静态代偿的重要作用。BENSE 等^[22]对 5 例前庭神经元炎急性期(6 d 内)以及缓解期(3 月后)行 PET 扫描。结果显示,急性期患侧前庭皮质葡萄糖代谢率减低,健侧前庭皮质、脑干葡萄糖代谢率增强。Alessandrini 等^[23]对 8 例前庭神经元炎患者急性期(2 d 内)以及缓解期(1 月后)行 PET 扫描,结果显示,急性 UPVD 早期患侧前庭皮质葡萄糖代谢率减低,健侧后脑岛葡萄糖代谢率显著增强,且急性发作 1 月后脑功能状态与健康受试者相比无差异。其中,急性期健侧前庭皮质及皮质下结构功能活动增强,推测为患侧前庭神经核对健侧前庭核的抑制作用减弱所致,也有学者认为健侧前庭皮质功能活动增强也是前庭代偿的一种方式,患者更多地利用健侧的前庭功能维持平衡、感知空间信息。以上研究均表明,脑干与皮质确实参与了 UPVD 的静态代偿。

在此基础之上,对于 UPVD 患者的脑结构成像也进一步证实了脑干、前庭皮质亦参与了患者的慢性前庭代偿过程,Peter 等^[24]对 10 例前庭神经元炎患者行基于体素形态学分析(voxel-based morphometry, VBM),结果显示双侧前庭神经内侧核及双侧前庭神经核联络纤维的体积增大,与脑功能成像研究中前庭神经核功能活动增强相符,进一步证实了双侧前庭神经核在慢性前庭代偿中亦发挥了重要的作用。UPVD 患者的静态症状可以通过静态代偿完全消失,但是这种代偿机制也存在局限性。对于 UPVD 受损严重的患者(如单侧前庭神经鞘瘤切除术后的患者),其恢复期的脑结构 VBM 分析发现,患侧前庭皮质的灰质体积相对减小。静态代偿是对急性期前庭神经核自发电活动失平衡的一种再平衡的代偿;但无法代偿急性期后,动态活动时双侧前庭传入神经冲动的失平衡。

4 动态代偿

UPVD 患者的动态症状主要由患侧前庭功能受损导致机体平衡维持障碍,不能满足头部及躯体运动需求所致。研究表明,动态症状的缓解,通常需要通过感觉替代、行为替代等方式形成新的躯体控制模式/策略进行^[2,25]。

躯体平衡主要由前庭系统、视觉系统、躯体感觉系统共同维持,不同感觉在维持平衡中的交互作用为感觉替代提供了可能。既往研究表明,当一种感觉缺失时,机体会通过其他感觉的替代弥补该感觉的缺失^[26]。急性 UPVD 患者患侧前庭功能受损,且在短时间内受损的前庭功能不能恢复到初始水平。为了维持躯体平衡的需要,机体会上调视觉、本体感觉在维持躯体平衡中的权重,弥补前庭功能的受损。近年来的多项研究均发现,

在干扰/屏蔽视觉、本体觉时,UPVD患者躯体压力中心摆动较健康受试者更加明显,表明UPVD患者更多地依赖视觉、躯体感觉维持平衡^[27]。这种感觉替代机制也得到脑成像研究的证实。Helmchen与Peter等^[24,28]的研究均发现UPVD患者视觉运动区、薄束核、双侧躯体感觉皮质的灰质体积增大。Hong等^[29]对9例前庭神经元炎患者行VBM分析,发现UPVD患者恢复期枕叶、舌回灰质体积增大,这些结果均表明UPVD患者的视觉皮质、躯体感觉皮质及皮质下结构功能活动增强,支持感觉替代的机制。

行为替代主要是通过形成一系列的躯体控制策略来弥补VOR通路的受损,如限制头动、补偿性扫视、头部及躯体运动时闭眼或眨眼等^[2,8]。UPVD患者的外周前庭功能恢复较慢,甩头检查长期显示异常,表明VOR通路受损持续存在^[30]。但是机体可以通过行为替代的方式,形成新的躯体控制策略代偿性的弥补VOR通路受损,减轻头部机躯体运动时的动态症状。

UPVD患者通过感觉替代、行为替代的方式进行动态代偿,形成新的躯体控制模式/策略。然而,这种自发的动态代偿也具有其局限性,所形成的躯体控制模式/策略并不一定最适合患者的功能恢复及生活质量的改善。感觉替代中,视觉在维持平衡中所占的比重上升,容易造成对视觉的过度依赖,从长远看并不利于患者前庭功能的恢复。行为替代,诸如限制头动、头部及躯体运动时闭眼或眨眼等并不利于改善患者的生活质量,在某些情况下甚至可以导致较严重的后果。这一系列错误的躯体控制模式/策略需要通过前庭康复锻炼的方式加以矫正,从而形成最有利于患者功能恢复、改善生活质量的躯体控制模式/策略。

5 早期的药物治疗、前庭康复有助于前庭代偿建立

急性前庭功能受损后早期的生化及细胞反应为前庭代偿提供了物质与结构基础,同时也为早期的药物治疗提供了可能。研究发现,促肾上腺皮质激素、钙离子拮抗剂、褪黑素、抗组胺药物、银杏叶提取液等可加速或易化前庭代偿,促进患者的临床康复,对UPVD患者进行早期的药物治疗有益^[2,31,32]。

近年来的多项研究均表明,前庭康复锻炼可促进患者的临床康复,可加速感觉替代与行为替代的过程,是促进前庭代偿最有效的方式^[2,33-35]。同时,前庭康复锻炼有利于矫正自发形成的错误的躯体控制模式,使患者形成最利于其前庭功能恢复的躯体控制模式,对UPVD患者及早进行前庭康复锻炼是必要的。

6 小结

现有研究表明,UPVD患者主要通过静态代偿与动态代偿的方式进行前庭代偿,早期药物治疗及前庭康复有助于前庭代偿的建立。目前,新技术、新方法,尤其功能核磁共振成像的应用为探讨前庭代偿机制提供了新的手段,但应用还较少。对于前庭代偿机制的研究尚处于探索阶段,尚需要我們进一步深入地进行研究、验证。

参考文献

- [1] Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution[J]. Curr Opin Neurol, 2000, 13: 27-30.
- [2] Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22: 1651-1659.
- [3] Travo C, Gaboyard-Niay S, Chabbert C. Plasticity of Scarpa's Ganglion Neurons as a Possible Basis for Functional Restoration within Vestibular Endorgans[J]. Front Neurol, 2012, 3: 91.
- [4] Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense[J]. Annu Rev Neurosci, 2008, 31: 125-150.
- [5] Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis[J]. PLoS One, 2014, 9: e105426.
- [6] Horak FB, Nashner LM, Diener HC. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss[J]. Exp Brain Res, 1990, 82: 167-177.
- [7] Lacour M, Barthelemy J, Borel L, et al. Sensory strategies in human postural control before and after unilateral vestibular neurectomy[J]. Exp Brain Res, 1997, 115: 300-310.
- [8] Macdougall HG, Curthoys IS. Plasticity during Vestibular Compensation: The Role of Saccades[J]. Front Neurol, 2012, 3: 21.
- [9] Cohen HS. Disability and rehabilitation in the dizzy patient[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19: 49-54.
- [10] Balaban CD, Hoffer ME, Gottshall KR. Top-down approach to vestibular compensation: translational lessons from vestibular rehabilitation[J]. Brain Res, 2012, 1482: 101-111.
- [11] Newlands SD, Dara S, Kaufman GD. Relationship of static and dynamic mechanisms in vestibuloocular reflex compensation[J]. Laryngoscope, 2005, 115: 191-204.
- [12] Olabi B, Bergquist F, Dutia MB. Rebalancing the commissural system: mechanisms of vestibular compensation[J]. J Vestib Res, 2009, 19: 201-207.
- [13] Gustave DDS, Gestreau C, Tighilet B, et al. Fos expression in the cat brainstem after unilateral vestibular neurectomy[J]. Brain Res, 1999, 824: 1-17.
- [14] Horii A, Masumura C, Smith PF, et al. Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation[J]. J Neurochem, 2004, 91: 975-982.
- [15] Liberge M, Manrique C, Bernard-Demanze L, et al. Changes in TNF α , NF κ B and MnSOD protein in the vestibular nuclei after unilateral vestibular deafferentation[J]. J Neuroinflammation, 2010, 7: 91.
- [16] Lacour M, Tighilet B. Plastic events in the vestibular nuclei during vestibular compensation: the brain orchestration of a "deafferentation" code[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28: 19-35.
- [17] Duthiel S, Brezun JM, Leonard J, et al. Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence[J]. Neuroscience, 2009, 164: 1444-1456.
- [18] Johnston AR, Him A, Dutia MB. Differential regulation of GABA(A) and GABA(B) receptors during vestibular compensation[J]. Neuroreport, 2001, 12: 597-600.
- [19] Vibert N, Beraneck M, Bantikyan A, et al. Vestibular compensation modifies the sensitivity of vestibular neurones to inhibitory amino acids[J]. Neuroreport, 2000, 11: 1921-1927.
- [20] Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances[J]. Prog Neurobiol, 2000, 62: 313-325.
- [21] Pettorossi VE, Dieni CV, Scarduzio M, et al. Long-term potentiation of synaptic response and intrinsic excitability in neurons of the rat medial vestibular nuclei[J]. Neuroscience, 2011, 187: 1-14.
- [22] Bense S, Bartenstein P, Lochmann M, et al. Metabolic changes in vestibular and visual cortices in acute vestibular neuritis[J]. Ann Neurol, 2004, 56: 624-630.
- [23] Alessandrini M, Pagani M, Napolitano B, et al. Early and phasic cortical metabolic changes in vestibular neuritis onset[J]. PLoS One, 2013, 8: e57596.
- [24] zu EP, Stoeter P, Dieterich M. Voxel-based morphometry depicts

adolescents[J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2005, 16: 17-23.

[4] Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S, et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 1315-1320.

[5] 张苗燕, 殷小平. 一氧化氮对TLR4/NF- κ B信号通路影响的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 48-51.

[6] Medzhitov R, Janeway CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system[J]. *Science*, 2002, 296: 298-300.

[7] Moresco EMY, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors[J]. *Curr Biol*, 2011, 21: R488-R493.

[8] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity[J]. *Int Immunol*, 2005, 17: 1-14.

[9] Zhang SY, Jouanguy E, Sancho-Shimizu V, et al. Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220: 225-236.

[10] Svensson A, Bellner L, Magnusson M, et al. Role of IFN- α/β signaling in the prevention of genital herpes virus type 2 infection[J]. *J Reprod Immunol*, 2007, 74: 114-123.

[11] Sørensen LN, Reinert LS, Malmgaard L, et al. TLR2 and TLR9 synergistically control herpes simplex virus infection in the brain[J]. *J Immunol*, 2008, 181: 8604-8612.

[12] Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family[J]. *Immunol Lett*, 2003, 85: 85-95.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第93页)

central compensation after vestibular neuritis[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68: 241-249.

[25] Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend[J]. *J Neurol*, 2016, 263 Suppl 1: S54-64.

[26] Suh MW, Lee HJ, Kim JS, et al. Speech experience shapes the speechreading network and subsequent deafness facilitates it[J]. *Brain*, 2009, 132: 2761-2771.

[27] Eysel-Gosepath K, McCrum C, Epro G, et al. Visual and proprioceptive contributions to postural control of upright stance in unilateral vestibulopathy[J]. *Somatosens Mot Res*, 2016, 33: 72-78.

[28] Helmchen C, Klinkenstein JC, Krüger A, et al. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 309-316.

[29] Hong SK, Kim JH, Kim HJ, et al. Changes in the gray matter volume during compensation after vestibular neuritis: a longitudinal VBM study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32: 663-673.

[30] Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, et al. Vestibular function after vestibular neuritis[J]. *Int J Audiol*, 2013, 52: 713-718.

[31] Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification[J]. *J Vestib Res*, 2013, 23: 139-151.

[32] Tighilet B, Mourre C, Trottier S, et al. Histaminergic ligands improve vestibular compensation in the cat: behavioural, neurochemical and molecular evidence[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 568: 149-163.

[33] McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD005397.

[34] Hillier SL, McDonnell M. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2: CD005397.

[35] Brodovsky JR, Vnenchak MJ. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction[J]. *Phys Ther*, 2013, 93: 293-298.

(本文编辑:唐颖馨)