

血清5-羟色胺、基质金属蛋白酶-9与前庭性偏头痛患者认知功能的相关性

石晶 郑兴月 张磊 杨奉庆 赵莉 闫中瑞

272000 济宁市第一人民医院 山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院眩晕中心
(石晶、郑兴月、张磊、赵莉、闫中瑞), 脊柱外科(杨奉庆)

通信作者: 闫中瑞, Email: zhongruiyan@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.12.004

【摘要】 目的 探讨前庭性偏头痛(VM)患者认知功能与血清5-羟色胺(5-HT)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的相关性。方法 选取2021年5月至2023年1月于济宁市第一人民医院诊治的60例VM患者为VM组,选取同期于本院体检的60名健康人为对照组。采用简易精神状态检查(MMSE)评估两组受试者的认知功能,比较两组受试者的血清5-HT、MMP-9水平。收集VM患者的发作频次、偏头痛发作持续时间、头晕障碍量表(DHI)评分及视觉模拟评分法(VAS)评分。采用Spearman、Pearson相关和多重线性回归分析VM患者偏头痛发作持续时间、发作频次、DHI评分、VAS评分、血清5-HT、MMP-9水平与MMSE评分的相关性。结果 VM组的MMSE评分为(24.33 ± 2.67)分,血清5-HT水平为(335.48 ± 91.52) μg/L,低于对照组的(28.90 ± 1.39)分、(515.12 ± 127.57) μg/L,差异有统计学意义($t=-11.91$ 、 -8.86 ; $P < 0.001$)。VM组的血清MMP-9水平为(58.88 ± 11.32) μg/L,高于对照组的(35.94 ± 7.40) μg/L,差异有统计学意义($t=13.14$, $P < 0.001$)。VM患者血清5-HT水平与偏头痛发作持续时间、发作频次呈负相关($r=-0.41$ 、 -0.61 ; $P < 0.05$),与MMSE评分呈正相关($r=0.40$, $P < 0.05$);血清MMP-9水平与发作频次呈正相关($r=0.70$, $P < 0.05$),与MMSE评分呈负相关($r=-0.47$, $P < 0.05$)。多重线性回归分析显示,年龄、MMP-9水平、偏头痛发作持续时间、VAS评分、血清5-HT水平、DHI评分为VM患者认知功能的影响因素($P < 0.05$)。结论 血清5-HT、MMP-9水平与VM患者认知功能存在相关性。

【关键词】 5-羟色胺; 基质金属蛋白酶-9; 前庭性偏头痛; 认知功能

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2015HL039); 山东省医药卫生科技发展计划(202003070583); 山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院启航科研项目(2021-QMH-007)

Correlation between serum 5-hydroxytryptamine, matrix metalloproteinase-9, and cognitive function in patients with vestibular migraine Shi Jing, Zheng Xingyue, Zhang Lei, Yang Fengqing, Zhao Li, Yan Zhongrui Dizziness Center, Jining First People's Hospital & Affiliated Jining First People's Hospital of Shandong First Medical University, Jining 272000, China (Shi J, Zhang L, Zheng XY, Zhao L, Yan ZR); Spine Surgery, Jining First People's Hospital & Affiliated Jining First People's Hospital of Shandong First Medical University, Jining 272000, China (Yang FQ)

Corresponding author: Yan Zhongrui, Email: zhongruiyan@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between cognitive function and serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with vestibular migraine (VM). **Methods** Sixty VM patients at the Jining First People's Hospital from May 2021 to January 2023 were selected as the VM group, and 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate the cognitive function of two groups of subjects, and the serum levels of 5-HT and MMP-9 were compared between the two groups of subjects. The frequency, duration, Dizziness Handicap Inventory (DHI), and Visual Analogue Scale (VAS) of VM patients were collected. Spearman, Pearson correlation, and multiple linear regression were used to analyze the correlation between migraine duration, frequency, DHI score, VAS score, serum 5-HT, MMP-9 levels, and MMSE score in VM patients. **Results** The MMSE score of the VM group was (24.33 ± 2.67), and the serum 5-HT level was (335.48 ± 91.52) μg/L, lower than the control group's (28.90 ± 1.39), (515.12 ± 127.57) μg/L, the differences were statistically significant ($t=-11.91$, -8.86 ; $P < 0.001$). The serum MMP-9 level in the VM group was (58.88 ± 11.32) μg/L, higher than the control group (35.94 ± 7.40) μg/L,

the difference was statistically significant ($t=13.14, P < 0.001$). The serum 5-HT levels in VM patients were negatively correlated with the duration and frequency of vestibular migraine ($r=-0.41, -0.61; P < 0.05$), and positively correlated with MMSE scores ($r=0.40, P < 0.05$), with statistically significant differences. The serum MMP-9 level was positively correlated with the frequency of vestibular migraine ($r=0.70, P < 0.05$), and negatively correlated with MMSE score ($r=-0.47, P < 0.05$), and the differences were statistically significant. Multiple linear regression analysis showed that age, MMP-9 level, duration of vestibular migraine, VAS score, serum 5-HT level, and DHI score were the influencing factors of cognitive function in VM patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** There is a correlation between serum levels of 5-HT and MMP-9 and cognitive function in VM patients.

【Key words】 5-hydroxytryptamine; Matrix metalloproteinase-9; Vestibular migraine; Cognition

Fund programs: Natural Science Foundation of Shandong Province of China (ZR2015HL039); Medical Science and Technology Development Plan of Shandong Province (202003070583); Setting Sail Research Project of Affiliated Jining First People's Hospital of Shandong First Medical University (2021-QMH-007)

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是一种临床常见的头痛、眩晕疾病,约占眩晕疾病谱的10%^[1]。VM的病理生理学机制尚不明确,缺少特异性的检验和检查方法,增加了VM的诊断难度,易于出现误诊、漏诊,影响VM的早期干预和治疗。研究表明,血清5-HT、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平变化可能是导致VM前庭功能障碍的潜在原因之一^[2-3]。另有研究表明,VM患者存在认知功能障碍^[4],且认知功能改变与5-HT、MMP-9存在相关性^[5-6]。因此,本研究对VM患者血清5-HT、MMP-9水平变化及其与认知功能变化的相关性进行研究,旨在为临床早期地预防、诊断和评估VM及其认知功能提供依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2021年5月至2023年1月在济宁市第一人民医院诊治的60例VM患者为VM组。VM诊断以头痛分类国际标准第3版(The international Classification of Headache Disorders, 3rd Editon, ICHD-3)^[7]为依据,具体诊断标准包括:(1)中度或重度的前庭症状发作 ≥ 5 次,持续时间为5 min到72 h;(2)目前或既往存在伴/不伴先兆的偏头痛,超过一半的前庭症状发作时伴有一项及以上偏头痛样症状,包括两项及以上头痛特征(搏动性、单侧、中度或重度疼痛、日常体力活动后加重);(3)畏光、畏声,视觉先兆。选取同期于我院体检的60名健康人为对照组。对照组纳入标准:(1)无偏头痛、头晕家族史;(2)既往无神经系统损害史(包括偏头痛);(3)右利手。两组排除标准:(1)接受过影响前庭系统功能活动的药物治疗,如激素、镇定剂等;(2)处于月经期、妊娠期或哺乳期;(3)HAMD和HAMA评分异常。本研究已获得济宁市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号: KYLL-202104-182),所有受试者自愿参与本研究并签署知情同意书。

2. 研究方法:(1)收集一般资料。采用自制量表收集所有受试者的一般资料,包括性别、年龄、受教育程度。(2)评估偏头痛的疼痛程度。采用视

觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)调查研究组患者偏头痛的疼痛程度,VAS将疼痛程度分为10级,0分表示无疼痛,10分表示难以忍受,分值越高提示疼痛越严重^[8]。(3)评估头痛及眩晕症状指标。采用自制问卷调查VM组患者近1个月内头痛发作频次和发作持续时间。采用头晕障碍量表(Dizziness Handicap Inventory, DHI)^[9]调查VM组患者近1个月的头晕、眩晕症状,DHI包含躯体、情绪和功能3个维度,总分越高表示头晕症状越严重。按得分将严重程度分为3级,其中0~30分为轻微,31~60分为中度,61~100分为严重。(4)检测血清5-HT、MMP-9水平。收集两组被试空腹静脉血5 ml,离心15 min,离心半径8 cm,取上层血清,置于-80℃冰箱中保存。采用ELISA法检测血清5-HT、MMP-9水平,分别在预先包被5-HT、MMP-9抗体的微孔中,依次加入标本、标准品、HRP标记的检测抗体,温育并彻底洗涤后,底物TMB显色,用酶标仪在450 nm处测OD值,通过绘制标准曲线计算血清5-HT、MMP-9浓度。(5)评估认知功能。采用MMSE评估两组受试者的认知功能^[10],量表包括定向力、即刻记忆、注意力及计算力、短时回忆、语言和视空间6个维度,总分30分,总分越高表示认知功能越好。

3. 统计学方法: 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料用中位数及四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。计数资料以频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关或Pearson相关分析VM患者血清5-HT、MMP-9水平与偏头痛各症状的相关性。采用多重线性回归分析VM患者认知功能的影响因素。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组受试者一般资料比较: VM组与对照组的性别、年龄、受教育程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组受试者一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度[例(%)]		
		男	女		文盲	小学	中学及以上
对照组	60	27(45.0)	33(55.0)	41.27 ± 8.39	2(3.3)	32(53.3)	26(43.4)
VM组	60	30(50.0)	30(50.0)	41.53 ± 11.10	5(8.3)	27(45.0)	28(46.7)
χ^2/t 值		0.301		-0.148		-	
P值		0.583		0.882		0.410	

注: VM 前庭性偏头痛; - 采用 Fisher 确切概率法

2. VM患者偏头痛发作持续时间、发作频次、VAS评分、DHI评分: VM患者偏头痛发作持续时间为[12.00(6.25, 21.00)]min, 发作频次为[1.50(0, 3.00)]次, VAS评分[6.00(4.00, 7.00)]分, DHI评分[58.50(25.00, 64.80)]分。

3. 两组MMSE评分、5-HT、MMP-9比较: VM组MMSE评分、血清5-HT水平低于对照组, 血清MMP-9水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表2。

4. VM患者偏头痛症状与血清5-HT、MMP-9的相关性: VM患者血清5-HT水平与偏头痛发作持续时间、发作频次呈负相关($r = -0.41, -0.61; P < 0.05$), 与VAS评分、DHI评分不存在相关性($r = -0.09, 0.10; P > 0.05$)。患者血清MMP-9水平与发作频次呈正相关($r = 0.70, P < 0.05$), 与VAS评分、偏头痛发作持续时间、DHI评分不存在相关性($r = 0.39, 0.21, 0.03; P > 0.05$)。患者血清5-HT水平与MMSE评分呈正相关($r = 0.40, P < 0.05$), 血清MMP-9、DHI评分与MMSE评分呈负相关($r = -0.47, -0.79; P < 0.05$)。

5. VM患者认知功能影响因素的多重线性回归分析: 以VM患者年龄、偏头痛发作持续时间、发作频次、VAS评分、DHI评分、5-HT、MMP-9为自变量, 以MMSE评分为因变量进行多重线性回归分析。结果显示, 年龄、MMP-9水平、VM持续时间、血清5-HT水平、VAS评分、DHI评分为VM患者认知功能的影响因素($P < 0.05$), 见表3。

讨论 头痛是一种临床常见病, 常伴有复发性眩晕/眩晕伴恶心呕吐, 伴或不伴头痛, 是复发性眩晕的最常见原因之一。尽管VM患病率较高, 且对患者认知功能、生活质量存在影响, 增加社会医疗成本, 但VM仍然是一种未得到充分认识的疾病。既往研究表明, 刺激前庭结构可以降低卒中后认知功能障碍的发生风险^[11]。另一项研究发现, VM与认知功能存在相关性^[12]。本研究结果显示, VM患者的MMSE得分低于对照组, 差异有统计学意义, 表明VM患者在认知功能评估中的表现较对照组差, 与上述研究结论一致。Rizk等^[13]的研究结果显

表2 两组MMSE评分、血清5-HT、MMP-9水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE(分)	5-HT($\mu\text{g/L}$)	MMP-9($\mu\text{g/L}$)
VM组	60	24.33 ± 2.67	335.48 ± 91.52	58.88 ± 11.32
对照组	60	28.90 ± 1.39	515.12 ± 127.57	35.94 ± 7.40
t 值		-11.907	-8.862	13.138
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: MMSE 简易精神状态检查; 5-HT 5-羟色胺; MMP-9 基质金属蛋白酶-9; VM 前庭性偏头痛

表3 VM患者认知功能影响因素的多重线性回归分析

变量	偏回归系数	标准误差	回归系数	t 值	P值
常数项	31.176	1.415	-	22.036	<0.001
年龄	-0.069	0.018	-0.291	-3.884	<0.001
MMP-9	-0.043	0.017	-0.185	-2.561	0.014
5-HT	0.007	0.002	0.251	-3.603	0.001
发作频次	-0.199	0.255	-0.093	-0.778	0.440
偏头痛发作持续时间	-0.056	0.024	-0.237	-2.385	0.021
VAS评分	-0.291	0.122	-0.229	-2.392	0.021
DHI得分	-0.041	0.013	-0.341	-3.094	0.003

注: 模型 $R = 0.909, R^2 = 0.827, F = 26.484, P < 0.001$; VM 前庭性偏头痛; MMP-9 基质金属蛋白酶-9; 5-HT 5-羟色胺; VAS 视觉模拟评分法; DHI 头晕障碍量表; - 无数据

示, 前庭疾病与认知功能损害存在相关性, 进一步验证了上述结论。由于VM的临床诊断缺乏特异性指标, 易于出现误诊、漏诊情况, 不能尽早对VM做出正确诊断、适当干预, 影响患者认知功能, 降低了患者的生活质量及预后。因此, 尽早识别、正确诊断VM对于降低VM患者家庭负担及社会医疗成本至关重要。

目前, VM患者发生认知功能障碍的分子生物学机制还不明确, 积极探索与VM发生认知功能障碍相关的生物学标志物对疾病早诊断、干预和治疗有重要的临床意义。相关研究显示, VM与认知功能障碍存在相关性^[14], 且血清5-HT可能参与VM的发生和认知功能损害的反应过程^[15-17]。5-HT广泛存在于哺乳动物大脑皮层及神经突触内, 是一种抑制性神经递质。本研究结果显示, VM患者血清5-HT水平与VM发作频次、发作持续时间呈负相关, 与既

往研究结果一致^[15, 18-19]。本研究结果显示, VM组与对照组的血清5-HT相比, VM组的血清5-HT水平低于对照组, 且5-HT水平与MMSE评分呈正相关, 即5-HT水平越低, 认知功能损害越重, 提示血清5-HT水平变化可能是VM患者发生认知功能障碍的临床检验指标。

既往有研究学者发现, 血清MMP-9升高能够反映脑功能损害程度, 表明血清MMP-9可能与认知功能损害存在相关性^[20]。本研究结果显示, VM组血清MMP-9明显增高, 且血清MMP-9与VM发作频次呈正相关, 与MMSE得分呈负相关, 表明VM患者频繁发作, 导致血清MMP-9水平增高和MMSE得分降低, 认知功能越差, 可能是因为VM患者血清MMP-9水平增加, MMP-9通过调节细胞外基质降解及血管通透性最终导致脑认知能力下降。

综上所述, 目前对于VM的发病机制并未完全清楚, 关于VM与患者认知功能相关性的研究相对较少, 提高对VM患者疾病症状与认知功能关系的认识有助于早诊断、干预, 对改善患者生活质量、降低社会及家庭医疗负担有一定意义。本研究纳入的样本量小, 研究结果存在一定的局限性, 未来将进一步增加样本数量, 进一步验证血清学5-HT、MMP-9对VM患者认知功能的影响。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为石晶、赵莉, 研究实施、资料收集为石晶、郑兴月、杨奉庆、张磊、赵莉, 论文撰写为石晶, 论文修订为赵莉, 闫中瑞审校

参 考 文 献

- [1] Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, et al. Vestibular migraine: validity of clinical diagnostic criteria[J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(8): 906-913. DOI: 10.1177/0333102411405228.
- [2] Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention?[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(8): 27. DOI: 10.1007/s11940-017-0463-4.
- [3] Wang F, Wang J, Cao Y, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, 45(5): 323-330. DOI: 10.1136/rapm-2019-101207.
- [4] Wang N, Huang HL, Zhou H, et al. Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 4913-4917.
- [5] Verleger R. Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes: review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b[J]. *Psychophysiology*, 2020, 57(7): e13542. DOI: 10.1111/psyp.13542.
- [6] 聂荔, 李巷, 谈庆华, 等. 血清基质金属蛋白酶-9、肿瘤坏死因子- α 、 γ 干扰素水平与癫痫患儿脑电图的相关性分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 90-94. DOI: 10.12037/YXQY.2020.03-15.
Nie L, Li X, Tan QH, et al. Correlation of serum matrix metalloproteinase-9, tumor necrosis factor- α and interferon- γ levels with electroencephalogram of children with epilepsy[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2020, 12(3): 90-94.
- [7] Headache Classification Committee of the International Headache Society (his). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- [8] Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3): 241-244. DOI: 10.1002/jcph.250.
- [9] Zamysłowska-Szmytko E, Politański P, Jozefowicz-Korczyńska M. Dizziness handicap inventory in clinical evaluation of dizzy patients[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(5): 2210. DOI: 10.3390/ijerph18052210.
- [10] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 177.
- [11] Rode G, Perenin MT. Temporary remission of representational hemineglect through vestibular stimulation[J]. *Neuroreport*, 1994, 5(8): 869-872. DOI: 10.1097/00001756-199404000-00004.
- [12] Preysner TA, Gardi AZ, Ahmad S, et al. Vestibular migraine: cognitive dysfunction, mobility, falls[J]. *Otol Neurotol*, 2022, 43(10): 1216-1221. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003700.
- [13] Rizk HG, Sharon JD, Lee JA, et al. Cross-sectional analysis of cognitive dysfunction in patients with vestibular disorders[J]. *Ear Hear*, 2020, 41(4): 1020-1027. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000825.
- [14] Balci B, Şenyuva N, Akdal G. Definition of Balance and Cognition Related to Disability Levels in Vestibular Migraine Patients[J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2018, 55(1): 9-14. DOI: 10.29399/npa.12617.
- [15] Wu X, Qiu F, Wang Z, et al. Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23042. DOI: 10.1002/jcla.23042.
- [16] Bacqué-Cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, et al. Serotonin in Animal Cognition and Behavior[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5) DOI: 10.3390/ijms21051649.
- [17] Sargin D, Jeoung HS, Goodfellow NM, et al. Serotonin Regulation of the Prefrontal Cortex: Cognitive Relevance and the Impact of Developmental Perturbation[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(7): 3078-3093. DOI: 10.1021/acscchemneuro.9b00073.
- [18] 许晓辉, 段智慧, 蔡卫卫, 等. 前庭性偏头痛患者血清5-HT、NO、MMP-9及CGRP的检测及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3): 499-502. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.03.035.
Xu XH, Duan ZH, Cai WW, et al. Detection and clinical significance of serum 5-HT, NO, MMP-9 and CGRP in patients with vestibular migraine[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2022, 14(3): 499-502.
- [19] Huang PC, Yang FC, Chang CM, et al. Targeting the 5-HT(1B/1D) and 5-HT(1F) receptors for acute migraine treatment[J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 99-121. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.05.010.
- [20] 郭继勃, 钟墨, 郭昊, 等. 急性缺血性脑卒中患者血浆LIPCAR和MMP-9水平与病情严重程度及溶栓治疗后认知功能的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5): 40-46. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.008.
Guo JB, Zhong Z, Guo H, et al. Study on the Relationship between Peripheral Blood LIPCAR, MMP-9 and Severity of Acute Ischemic Stroke and Cognitive Function after RT-PA Intravenous Thrombolysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(5): 40-46.

(收稿日期: 2023-10-12)

(本文编辑: 郑圣洁)