

- [14] Kobayashi KS, Flavell RA. Shielding the double-edged sword: negative regulation of the innate immune system. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(3): 428.
- [15] Rodgers KM, Hutchinson MR, Northcutt A, et al. The cortical innate immune response increases local neuronal excitability leading to seizures. *Brain*, 2009, 132(9): 2478-2486.
- [16] Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*, 2010, 16(4): 413-419.
- [17] O'Neill LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(5): 353-364.
- [18] Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res*, 2010, 89(1): 34-42.
- [19] Vezzani A, Maroso M, Balosso S, et al. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain Behav Immun*, 2011, doi:10.1016/j.bbi.2011.03.018.
- [20] 周琴,李光乾. Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路在癫痫持续状态大鼠海马损伤中的作用. *中华神经科杂志*, 2008, 41(10): 689-694.

难治性偏头痛的诊断及影响因素

王维 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科,济南市 250021

摘要:偏头痛是一种慢性进展性疾病,其发展成难治性偏头痛的危险因素有可变的和不可变的两种。目前难治性偏头痛缺乏一个可操作性的定义。2006 年,美国头痛协会难治性头痛专家小组制定了难治性偏头痛和难治性慢性偏头痛的定义和诊断标准,为临床治疗和研究提供了依据,此标准很有希望被列入未来的国际头痛学会头面痛分类中。本文综述了难治性偏头痛的定义、诊断标准、影响因素等。

关键词:难治性偏头痛;偏头痛;定义;诊断;影响因素

偏头痛是一种常见的特发性慢性神经血管疾患,到目前为止它的确切机制还不清楚^[1],它不仅因频繁发作和严重的头痛导致患者的学习和工作能力下降、生活质量降低,而且也与脑卒中、情感障碍等多种疾患相关。世界卫生组织将最严重的头痛定为最致残的慢性疾病之一,类同于痴呆、四肢瘫痪和严重的精神病。偏头痛患病率高,流行病学调查显示,美国女性偏头痛患病率为 18%,男性为 6%,并且主要集中在最有生产力的年龄段(25~55 岁)^[2],影响近 3000 万人口。大多数人预后均较好,约 3%~14% 的偶发型偏头痛进展为慢性每日头痛。然而,发病一年后只有 14% 的慢性每日头痛患者头痛发作减少为每周发作少于一次^[3]。难治性偏头痛(refractory migraine, RM)由于没有诊断标准,其流行病学还不清楚。美国头痛协会(A-

merica Headache Society, AHS)首次进行了 RM 的调查,初步结果显示 RM 患病率为 5%~10%,另有研究显示 RM 的患者在头痛人群中占很少数^[4]。偏头痛给患者带来极大的痛苦,影响工作和生活,并导致药物滥用以及消耗大量医疗资源等,对个人和社会造成极大的负担,已成为一个严重的公共卫生问题,而 RM 可能在其中担当重要角色。

1 定义 RM 的必要性

尽管偏头痛的诊断和治疗有了很大的进步,然而 RM 仍然是偏头痛领域的一个边缘问题,诊断这种疾病和研究有效的治疗方法是偏头痛专家迫切需要解决的问题。需要有一个可操作性定义详细说明 RM 的特点,使人们对 RM 有更好的了解。需要有标准对偏头痛病人分层从而给予合适的治疗措施并进行临床试验证明治疗效果。鉴别出不同

收稿日期:2011-06-08;修回日期:2011-09-13

作者简介:王维(1986-),女,在读硕士,主要从事偏头痛和脑血管病的研究。

通讯作者:陈春富(1963-),男,博士后,主任医师,博士生导师,主要从事偏头痛、脑血管病、癫痫的研究。

类型的头痛,预测可能的致残性及预后对患者是非常有意义的。为提高对 RM 的病理生理、危险因素等的研究及制定更好的治疗策略提供依据,最终达到提高 RM 患者生活质量、工作效率和减少社会负担的目的。

2 RM 的定义及诊断标准

以往 RM 经常和顽固性偏头痛 (intractable migraine) 混用,可能系缺乏广为接受的定义。牛津词典解释“refractory”为对治疗无反应,“intractable”为难解决或难对付的、顽固的,由于“refractory”强调对治疗缺乏反应,因此更倾向于用“refractory”。文献中应用 RM 这个术语已经有 30 多年的历史^[5],在 Pubmed 上发表的文章有 76% 用“refractory”、24% 用“intractable”,所有这些定义都没有预防性用药以及致残性和药物滥用方面的充分的试验。直到最近人们才开始关注什么是“难治性”,怎样诊断 RM。通常,“难治性”的界定基于慢性、频繁发作、疼痛程度、对预防性药物耐受^[6],这个定义不能充分反应临床医生尤其是头痛专家遇到的 RM 患者的临床特点,偏头痛专家常常根据“直觉”判断患者是否属于难治性。

2.1 定义 RM 遇到的挑战

制定一个可操作性定义,界定“难治性”困惑很多。和其他原发性头痛一样,RM 的诊断缺乏生物学标志,其定义也是描述性的。定义“难治性”的问题是什么条件构成难治性,是发作频率?致残性?对治疗没有反应?还是以上这几条都包括?词典解释“难治性”一般指对治疗或者药物产生耐受,但是如何界定头痛对药物耐受,衡量这种耐受的合理标准并不明确。定义 RM 的一个挑战是,与其说是一种疾病不如说是一组疾病,难治性可能只是不同头痛类型中较少能治疗的类型。

2.2 RM 的诊断标准

2005 年第 18 届悉尼世界神经病学联合会会议已有专家尝试制定了下列 RM 的诊断标准^[6]:

(1)根据患者所在国家或地区的指南,充分尝试新型和传统药物治疗后失败。

(2)充分的尝试是指合适的剂量,适当的疗程,避免药物滥用。

(3)失败是指没有疗效或疗效不满意,不能耐受的不良反应,用药禁忌。

(4)至少应用下列药物中的 4 种治疗失败(必须包括前 4 条中的 3 条):① β -受体阻滞剂;②抗惊

厥药;③钙通道拮抗剂;④三环类抗抑郁药;⑤其他治疗:至少一项随机对照试验证明其疗效;⑥非甾体抗炎药;⑦代谢增强剂:如维生素 B2 或辅酶 Q10。

此项共识的标准主要描述预防性药物治疗失败,包括未达到预期疗效、用药禁忌、不能耐受的不良反应等,这也是该标准的局限性所在。

2.3 RM 的最新诊断标准

目前,RM 的一个可操作性定义还没有正式出版,但是,AHS 难治性头痛专家小组 (Refractory Headache Special Interest Section, RHSIS) 于 2006 年提出了 RM 和难治性慢性偏头痛 (refractory chronic migraine, RCM) 新的诊断标准^[7],该标准对原诊断标准做了充分的补充。

(1)根据国际头痛学会头面痛分类第 2 版 (the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, ICHD-II) 诊断的偏头痛或慢性偏头痛。

(2)经过诱发因素、生活方式的调节,充分的急性及预防性治疗,头痛仍然严重影响患者的日常功能和生活质量:①充分的预防性治疗失败,至少使用过 4 类预防性治疗药物中的 2 类: β -受体阻滞剂、抗癫痫药、三环类抗抑郁药和钙离子拮抗剂;②充分的急性治疗失败(除非禁忌):a. 曲普坦及双氢麦角胺 (dihydroergotamine, DHE) 鼻吸或注射剂;b. 非甾体抗炎药或复合止痛药。

(3)足疗程:除非因不良反应停药,足量使用 2 个月。

(4)附加条件:伴或不伴药物过度使用性头痛;严重功能障碍定义为偏头痛残疾程度评分 (migraine disability assessment, MIDAS) ≥ 11 。

3 RM 的影响因素

偏头痛是一种进展性疾病,受多种因素的影响,根据药物和行为干预,影响因素分为可变性和不可变的两种。可变的危险因素包括发作频率、脂肪分布(全身性肥胖、腹型肥胖)、咖啡因、药物滥用、睡眠障碍、生活压力和打鼾等;不可变的因素包括年龄、性别、教育背景、社会经济地位、头部损伤;其他可能的因素有异常性疼痛、炎性前状态、血栓前状态和腰痛等其他疼痛综合征^[8]。

3.1 脂肪分布

脂肪组织属于神经内分泌器官,过量导致肥胖,与多种疾病的病理生理相关。世界范围内肥胖影响 100 多万的成人^[9],仅在美国就有 31% 的男

性和 33% 的女性符合全身性肥胖 (total body obesity, TBO) 的标准, 42% 的男性和 61% 的女性符合腹型肥胖 (abdominal obesity, Abd-O) 的诊断标准^[10], 这两种肥胖类型都会影响生活质量, 增加死亡率。脂肪分布能影响肥胖作为疾病危险因素的效应, 一项研究结果显示^[11]: ① ≤ 55 岁的成人: 偏头痛的流行不分性别地在 TBO 人群中增加, 女性 Abd-O 中偏头痛患病率增加; ② > 55 岁的成人: 男性 TBO 或 Abd-O 与偏头痛流行无关, 女性 TBO 与偏头痛的流行无关, 女性 Abd-O 者偏头痛流行程度降低^[12]。另有研究认为, 偏头痛的流行与 TBO 无关, Abd-O 老年女性和老年男性偏头痛和严重头痛的机会不会增加^[13]。肥胖和偏头痛之间的关系目前还不清楚。已知脂肪细胞分泌各种细胞因子包括 IL-6、TNF- α 、CRP 等炎性标志物, 肥胖者的脂肪组织中巨噬细胞增加, 通过产生细胞因子参与炎性进程。此外, 肥胖者血浆降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 水平增加, 女性尤为明显。因此肥胖者体内存在的这些炎性介质可能导致对药物敏感性差。在考虑到性别和年龄条件下, 需要进一步研究肥胖相关的神经内分泌肽、神经递质和他们的受体、生物学信号路径, 以便帮助阐明偏头痛可能的机制及提出新的预防 RM 的措施。

3.2 激素的影响

偏头痛和脂肪组织的分布都存在性别二态性, 可能都与雌激素和女性生理周期中的激素波动相关。育龄期妇女比男性更易患偏头痛, 大约为男性的 2~3 倍。女性患偏头痛的第一个高峰期在青春早期, 而在绝经后降低^[14]。另外, 大量证据证明, 性激素不仅对疼痛的处理产生强烈影响, 也对鸦片类药物及其他止痛剂的效应产生影响, 进而诱发难治性偏头痛^[5]。

3.3 血压因素

偏头痛和血压之间的关系目前存在争议。研究 62 名血压正常的偏头痛患者头痛发作前、发作高峰期、发作后 1 h 的血压变化发现, 收缩压和舒张压的变化与偏头痛发作无相关性^[15]。而另一项健康调查研究显示^[16], 增加收缩压和脉压能够减少偏头痛发作, 可能与压力感受器的调节造成痛觉减退有关, 有人称这种现象为高血压相关性痛觉减退, 可能由于脑干疼痛加工机制和心血管反射之间的相互作用, 刺激压力感受器升高血压, 从而减

少痛觉传递。高血压相关性痛觉减退可能是偏头痛患者高血压的一个因素, 而长期的高血压可能影响到偏头痛的治疗效果。

3.4 共存疾病的影响

1992~1993 年 Breslau 等研究发现, 偏头痛患者患重度抑郁、双相情感障碍、焦虑、惊恐障碍、强迫症的概率比普通人群或者没有偏头痛的人群高。这些精神疾病和中风、癫痫、哮喘、心血管病等躯体疾病常是偏头痛的共存病。日益增多的证据表明, 共存的精神疾病促进了偏头痛从偶发性进展为慢性或难治性^[17]。抑郁患者更易不遵从医嘱, 且因药物不能及时起效而感到沮丧, 而焦虑患者则害怕不良反应而停止服药, 或更害怕头痛, 由此产生药物滥用^[18], 造成治疗困难。精神疾病的共存使偏头痛患者更加耐药, 最终导致难治性。因此, 鉴别出这些共存的精神疾病并进行心理咨询对 RM 患者有效地预防非常必要。

3.5 发作频率、药物滥用和疼痛程度

Katsarava 等^[7]长期临床研究发现, 频繁发作、药物滥用是偏头痛慢性化和难治性的独立危险因素, 疼痛程度也是头痛进展的因素。重复的中枢敏化及三叉神经尾核敏化导致神经元永久损伤, 而产生疼痛。因此, 在中枢敏化之前就应有效地治疗偏头痛, 并适当减少急性期用药从而减少药物滥用的可能。

3.6 饮食因素

常见含咖啡因的饮食有咖啡、茶、巧克力、软饮料等, 咖啡因能引起戒断性头痛。有些人对咖啡因非常敏感, 很容易引起戒断症状。有报道, 每天喝一杯咖啡就可引起戒断性头痛。避免含咖啡因的食物及药物, 缓慢减量含咖啡因的止疼药有利于避免偏头痛进展为慢性或难治性。另外, 乳制品 (包括脱脂或全脂牛奶、乳酪等)、柑橘类水果、核果类和花生、番茄、洋葱、玉米、香蕉等也影响偏头痛, 因此, 要注意饮食, 避免偏头痛的进展。

3.7 睡眠因素

打鼾、睡眠障碍, 尤其睡眠呼吸暂停可以影响偏头痛, 而许多睡眠呼吸障碍的患者常伴有肥胖。减肥、戒烟对于预防偏头痛及偏头痛的转归极其重要。

3.8 脑内结构的改变

潜在的脑内结构功能的改变可能造成偏头痛难治^[19]。另外, 偏头痛与卵圆孔未闭有关, 后者是 RM 的危险因素^[20]。

4 结语

2006年,对 RHSIS 成员的调查显示,58%的人同意把 RM 加入到 ICHD-II 中。此定义的可操作性和广泛的实用性必将被列入到国际头痛疾病的分类当中,期待这个定义能激励各国学者对 RM 这个实体的理解及对这个领域更深入的研究。RM 是一个十分独特的疾病,目前没有生物学标志可以证明哪些因素与 RM 有关。为了能更好地避免偏头痛的进展,需进一步研究可能的影响因素。渴望尽早发现 RM 相关的生物学标志物,这将使 RM 患者的治疗更具针对性。

参 考 文 献

- [1] 叶小菊,胡兴越. 偏头痛发病机制的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(3): 280-283.
- [2] Lipton R, Bigal M, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, 68(5): 343-349.
- [3] Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache*, 1998, 38(7): 497-506.
- [4] Schulman EA, Brahlin EJ. Refractory headache: historical perspective, need, and purposes for an operational definition. *Headache*, 2008, 48(6): 770-777.
- [5] Dodick DW. Reflections and speculations on refractory migraine: Why do some patients fail to improve with currently available therapies? *Headache*, 2008, 48(6): 828-837.
- [6] Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*, 2006, 26(9): 1168-1170.
- [7] Schulman EA, Lake III AE, Goadsby PJ, et al. Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the refractory headache special interest section of the american headache society. *Headache*, 2008, 48(6): 778-782.
- [8] Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*, 2006, 46(9): 1334-1343.
- [9] Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, et al. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 605-615.
- [10] Li C, Ford ES, McGuire LC, et al. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among U. S. adults. *Obesity*, 2007, 15(1): 216-224.
- [11] Peterlin BL, Rosso AL, Papoport AM, et al. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache*, 2010, 50(1): 52-62.
- [12] Ford ES, Li C, Pearson WS, et al. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. *Cephalalgia*, 2008, 28(12): 1270-1276.
- [13] Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and Obesity: epidemiology, mechanisms, and implications. *Headache*, 2010, 50(4): 631-648.
- [14] Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 2006, 20(2): 125-141.
- [15] Seçil Y, ünde C, Beckmann YY, et al. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. *Pain practice*, 2010, 10(3): 222-227.
- [16] Tronvik E, Stovner LJ, Hagen K, et al. High pulse pressure protects against headache: prospective and cross-sectional data (HUNT study). *Neurology*, 2008, 70(16): 1329-1336.
- [17] Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache*, 2006, 46(Suppl 3): S76-S87.
- [18] Saper JR. "Are you talking to me?" Confronting behavioral disturbances in patients with headache. *Headache*, 2006, 46(Suppl 3): S151-S156.
- [19] Goadsby PJ, Hargreaves R. Refractory migraine and chronic migraine: pathophysiological mechanisms. *Headache*, 2008, 48(6): 799-804.
- [20] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404.