

102(6): 1372-1382.

- [36] Volkers L, Rook MB, Das JH, et al. Functional analysis of novel KCNQ2 mutations found in patients with Benign Familial Neonatal Convulsions. *Neurosci Lett*, 2009, 462(1): 24-29.
- [37] Soldovieri MV, Cilio MR, Miceli F, et al. Atypical gating of M-type potassium channels conferred by mutations in uncharged residues in the S4 region of KCNQ2 causing benign familial neonatal convulsions. *J Neurosci*, 2007, 27(18): 4919-4928.
- [38] Neubauer BA, Waldegger S, Heininger J, et al. KCNQ2

and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology*, 2008, 71(3): 177-183.

- [39] Otto JF, Singh NA, Dahle EJ, et al. Electroconvulsive seizure thresholds and kindling acquisition rates are altered in mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions. *Epilepsia*, 2009, 50(7): 1752-1759.
- [40] Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, et al. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res*, 2009, 84(1): 82-85.

偏头痛与血管事件关系的研究进展

欧书 综述 王健 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

摘要:大量研究表明偏头痛与缺血性卒中、心血管疾病及其他血管疾病相关。目前偏头痛与血管事件相关的准确机制尚未明确。深入认识两者的关系,有助于临床实践中采取积极措施,预防偏头痛相关血管事件的发生。

关键词:偏头痛;卒中;心血管疾病;危险因素;机制

偏头痛是一种常见的发作性神经血管紊乱疾病,发病率约为 15% ~ 25%。大量的研究发现偏头痛与缺血性卒中、心血管疾病及其他血管疾病相关。理解偏头痛和血管事件之间的关系有多方面意义:①先兆型偏头痛(migraine with aura, MA)、女性及年轻偏头痛患者的心血管疾病高风险增高,有针对性治疗可能获益更大;而无心、脑血管疾病危险的其他亚型患者则可避免不必要的恐惧。②一些偏头痛亚型被证实血管事件风险增高,意味着诊断时需更谨慎。③某些止痛药的使用可能与缺血性血管事件相关,因此应慎重选择治疗药物。④一些研究表明,偏头痛患者(至少在 MA 是如此),大脑病变的风险随着头痛发作的频率增加而增加,提示减少偏头痛发作可能会降低缺血性卒中的风险。本文重点对近年来偏头痛与血管疾病的关系及其机制的临床研究进行综述。

1 偏头痛与血管事件之间的相关性

1.1 偏头痛与卒中

有关偏头痛与缺血性血管事件两者关系的研究已有多十年。总病例数超过 20 万的一些大型队列研究、病例-对照研究及横断面研究的结果均显示偏头痛与缺血性卒中之间的相关性仅限于 MA 患者。

Schürks 等^[1]在 2009 年分析评价了偏头痛与心血管疾病,包括卒中、心肌梗死及由于心血管疾病所致死亡之间的关系。结果表明,偏头痛增加了缺血性卒中的风险,但仅见于 MA 患者(RR2.16, 1.53~3.03),而无先兆性偏头痛(migraine without aura, MO)风险增加不明显(RR1.23, 0.90~1.69)。此外,与男性(RR 1.37, 0.89~2.11)比较,女性患者风险更大(RR 2.08, 1.13~3.84)。其中年龄<45 岁、女性、吸烟和口服避孕药的患者风险更高。偏头痛患者中,短暂性脑缺血发作(transient ischemic

收稿日期:2011-12-26;修回日期:2012-03-29

作者简介:欧书(1979-),男,硕士在读,主要从事偏头痛与脑血管病研究。

通讯作者:王健(1972-),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事头痛与脑血管病研究。

attack, TIA) 的风险似乎比脑梗死风险更大, 出血性卒中的风险未见增加。

2010 年 Spector 等^[2] 的一项包含 13 个病例对照研究及 8 个队列研究, 共 622381 病例的荟萃分析进一步证实了偏头痛增加了缺血性卒中的风险。结果显示, 总 $RR = 2.04$ (95% CI 1.72 ~ 2.43), 而 MA 和 MO 风险分别是 2.51 (95% CI 1.52 ~ 4.14) 和 1.29 (95% CI 0.81 ~ 2.06), 尽管差异无统计学意义, 但仍提示 MA 患缺血性卒中的危险性更大。此外, 女性偏头痛风险为 2.89 (95% CI 2.42 ~ 3.45)。

1.2 偏头痛与大脑亚临床病灶

一些研究发现大脑深部病灶与偏头痛相关。Kruit^[3] 及其同事在一项研究中发现, 偏头痛与对照组之间的临床相关脑梗死发生率总体上无差异。然而, MA 患者后循环小脑区的亚临床脑梗死灶明显增加, 其中每月头痛发作 1 次以上者危险最高 ($OR = 15.8$; 95% CI 1.8 ~ 140), 且女性患者深部白质病变的危险增加大约两倍。

最近 Kruit 等^[4] 进一步分析其发表的一些研究结果, 发现偏头痛患者, 尤其是 MA, 其后循环亚临床脑梗死的患病率明显升高 ($OR = 13.7$; 95% CI 1.7 ~ 112); 女性偏头痛是脑白质病变风险增加的独立危险因素 ($OR = 2.1$; 95% CI 1.0 ~ 4.1); 偏头痛患者脑干异常信号发生更常见 (4.4% 和 0.7%, $P = 0.04$); 同时观察到晕厥及直立性低血压更多。该研究表明, 偏头痛与脑部病变的风险增加明显相关。

1.3 偏头痛与心血管疾病

一些病例报告及大规模队列研究发现偏头痛与胸痛存在相关性。一些人群研究也支持偏头痛 (尤其是 MA) 与冠心病之间有关联。动脉粥样硬化的社区前瞻性研究发现, 头痛患者与对照组比较心绞痛病史增加 2 倍, 而其中以 MA 最明显^[5]。在女性健康研究中发现, MA 患者心血管疾病 (包括心肌梗死、缺血性卒中、冠状动脉重建术、心绞痛及由缺血性心血管事件所致的死亡) 的危险性增加了 2 倍, 在调整心血管危险因素后, 相关性仍很明显^[6]。

一项纳入了 2331 名, 随访时间超过 6 年的基于澳大利亚人群的队列研究结果显示, 女性中 MA 可能与冠心病的风险增加相关^[7]。女性 MA 的冠心病死亡危险增加了 2 倍, 调整年龄因素后的 RR

为 2.2, $P = 0.11$, 调整心血管疾病危险因素后的结果与之类似。Kurth 等^[8] 的另一项研究显示, 男性偏头痛患者 (MA 或 MO), 主要的心血管事件风险增加 ($HR = 1.24$, 95% CI 1.06 ~ 1.46)。

但也存在一些阴性或甚至相反的研究结论或观点。最近的一项荟萃分析结果未发现任何类型偏头痛与心肌梗死或因心肌梗死所致死亡之间存在相关性^[1]。

1.4 偏头痛与其他血管疾病

一项动脉粥样硬化的社区研究发现, 在控制年龄、性别、种族和心血管危险因素后, 偏头痛与视网膜病变相关, 偏头痛患者视网膜血管内膜增厚。其中 MA 和 MO 的 OR 分别为 1.38 (95% CI 0.96 ~ 1.99) 和 1.49 (95% CI 1.05 ~ 2.12)。在有糖尿病或高血压的患者中, MA 和 MO 的 OR 进一步增加, 分别为 1.79 和 1.74。偏头痛患者的平均动脉和静脉直径更小, 不过仅限于小血管, 不包括颈动脉^[5]。一些研究证实, 偏头痛患者肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能降低, 肱动脉及股动脉顺应性下降, 提示偏头痛患者存在广泛的血管病变^[9, 10]。

但也有不支持的研究结果, Denis 等^[11] 研究结果显示偏头痛患者的血管内皮依赖性血管舒张功能降低无显著差异。Vanmolkot 等^[12] 通过往偏头痛 (有或无先兆) 患者肱动脉中注入不同剂量的硝普钠、P 物质及 N (G) 甲基-L-精氨酸, 结果发现, 偏头痛与对照组患者之间前臂血流变化、以及对 P 物质的反应 (t-PA 释放) 无显著差异。

2 偏头痛与血管事件相关的机制

偏头痛与血管事件的准确机制尚不清楚, 推测可能以下几方面: ①偏头痛单独或联合已存在的局灶血管病变, 通过某些机制影响内皮功能, 从而成为缺血性卒中的危险因素。②偏头痛患者缺血性血管事件的危险因素发生率增加。③偏头痛某些特异性药物。④偏头痛与缺血性血管事件之间可能存在共同的遗传因素。

2.1 偏头痛直接诱导脑卒中

偏头痛性脑梗死为典型 MA 发作期间发生的卒中, 其神经功能缺损与先兆发生在同一血管分布区, 排除其他病因可能后, 影像学证实持续 60 min 以上有脑部缺血性病变。其发病机制可能为微循环血管收缩、颅内大血管痉挛及血管内皮相关高凝状态。

偏头痛发作期间,皮质扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)可产生特殊的大脑灌注(cerebral blood flow, CBF)三相变化:首先是约 3 min 的增加,然后持续数分钟至数小时降低,最后约 10 min 的高灌注。某些情况下,如严重代谢紊乱时,脑血流及能量代谢已受损的基础上,CSD 可能会加剧细胞和组织损伤。Gursoy-Ozdemir 等^[13]发现 CSD 期间,氧自由基、NO 及蛋白酶(MMP-9)明显增加,血脑屏障发生破坏,提示 CSD 本身可能直接引起组织损伤及细胞死亡。

偏头痛发作时出现血液高凝状态,其机制可能与发作时三叉神经纤维激活,钙基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)大量释放有关。CGRP 可促进血管内皮细胞、血小板及肥大细胞等释放血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)。PAF 诱导血小板活化和聚集,促进血友病因子释放,后者可通过激活对于纤维蛋白原结合和初级止血有重要作用的血小板 IIb/IIIa 受体,从而导致血液高凝。偏头痛患者高凝状态的遗传倾向目前尚未确定,一些研究发现抗磷脂抗体及一些药物如避孕药可增加偏头痛患者血液高凝危险。

2.2 偏头痛血管事件的危险因素增加

偏头痛患者常合并更多的血管事件危险因素。Gretchen 等^[14]发现绝经前女性偏头痛患者内皮存在明显的激活证据。Lee 等^[15]对偏头痛患者外周循环中血内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)进行了检测。结果发现 EPC 的水平降低,老化明显,迁移能力明显下降,在 MA 患者中此现象更为显著。该研究结果表明,偏头痛患者与正常人比较,内皮修复能力减弱是血管事件危险性增加的主要原因。

偏头痛患者中,肥胖与头痛发作的频率、严重程度以及新发慢性头痛相关。大规模横断面研究发现,体重指数是偏头痛发作频率过高的危险因素^[16]。糖耐量试验显示,偏头痛患者血糖及胰岛素水平比对照组升高更明显,65% 偏头痛患者存在胰岛素抵抗,而对照组仅 19%^[17]。一项偏头痛遗传流行病学研究也发现,MA 患者与对照组比较胆固醇异常更常见,同时弗雷明汉评分升高及高密度脂蛋白水平降低的发生率增加 1 倍^[18]。Bigal 等^[19]在最近的一项共纳入成年偏头痛患者 6102 例和对照者 5243 名的病例对照研究中对偏头痛与心血管疾病及其危险因素进行了分析,结果发现,

偏头痛患者与对照组相比更易患糖尿病[OR = 1.4, 95% CI 1.2 ~ 1.6]、高血压(OR = 1.4, 95% CI 1.3 ~ 1.6)和高胆固醇血症(OR = 1.4, 95% CI 1.3 ~ 1.5),其中 MA 的风险最高。MA 和 MO 的弗雷明汉风险评分亦显著高于对照组。在校正性别、年龄、残疾、治疗和心血管疾病危险因素后,偏头痛仍与心肌梗死、卒中和跛行显著相关(OR 分别为 2.2、1.5 和 2.69),提示偏头痛,包括 MA 和 MO 增加了心血管危险因素。与此类似,最近挪威一项基于人群的大规模横断面研究也发现偏头痛,包括 MA 和 MO 增加了心血管危险^[20]。

2.3 偏头痛治疗药物

一些偏头痛治疗药物如曲坦类和麦角胺类制剂有收缩血管的作用,曾被认为是诱发脑缺血事件的危险因素。但目前的研究结果并未发现曲坦类和麦角胺类制剂的常规使用与脑血管事件的发生有关。一项回顾性病例对照研究显示过度使用曲坦类药物并未增加心、脑及周围血管缺血性事件的危险。仅超过治疗剂量的麦角胺的过度使用明显增加了缺血事件(OR = 2.55; 95% CI 2.57 ~ 28.2),尤其是同时在服用心血管疾病药物的患者,风险更高(OR = 8.52; 95% CI 2.57 ~ 28.2),推测可能与麦角胺类具有更强血管收缩的药物属性有关^[21]。

2.4 遗传相关因素

一些遗传因素可能促进了血管事件的发生。已证实家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)患者的钙通道基因突变,但其所致后果尚存争论。一些特殊综合征,包括常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作、脑视网膜血管病变、伴视网膜病肾病和卒中的遗传性血管内皮细胞病等以缺血性脑卒中和偏头痛为主要临床特征。缺血性脑卒中与偏头痛同时存在某种特殊表现型、遗传背景及大脑小血管壁的慢性改变等提示两者间存在共同的致病机制。此外,最近发现一些与偏头痛易感性相关基因的变异,其中一些以亚甲基四氢叶酸还原酶基因(MTHFR C677T)多态性为代表与脑缺血相关。MTHFR C677T 基因型可增加血浆中同型半胱氨酸水平,而同型半胱氨酸水平增高是发生缺血性血管疾病的危险因素。但也有研究结果并不支持以 MTHFR 基因解释偏头痛与 CVD 的联系,因此其重要性尚不能肯定^[22]。

3 小结

近年来,偏头痛与脑血管事件之间的关系受到极大关注,很多研究提示偏头痛(尤其是MA)与缺血性卒中血管事件存在相关性。所以对于偏头痛患者应积极控制其他血管危险因素如高血压、肥胖、高血脂、糖尿病、吸烟等,对于女性偏头痛患者,口服避孕药应谨慎。目前对两者关系仍未准确阐明,今后的临床研究目标一方面是阐明偏头痛与血管事件的确切机制,明确某些偏头痛亚群患者存在血管事件风险;另一方面是评价针对相关危险因素进行的干预措施,如偏头痛预防性治疗减少发作频率和偏头痛进展,心血管危险因素的控制等,观察这些干预措施对偏头痛患者血管事件发生的影响,最终实现预防偏头痛患者心血管事件的目的。

参 考 文 献

- [1] Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339(27): 3914-3925.
- [2] Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta analysis. *Am J Med*, 2010, 123(7): 612-624.
- [3] Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*, 2006, 37(4): 1109-1112.
- [4] Kruit MC, Bucher MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 129-136.
- [5] Stang PE, Carson AP, Rose KM, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*, 2005, 64(9): 1573-1577.
- [6] Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischemia stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2005, 330-363.
- [7] Liew G, Wang JJ, Mitchell P. Migraine and coronary heart disease mortality: a prospective cohort study. *Cephalalgia*, 2007, 27(4): 368-371.
- [8] Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 795-801.
- [9] Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*, 2007, 68(19): 1563-1570.
- [10] Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, et al. Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache*, 2007, 47(1): 104-110.
- [11] Denis P, Janja PO, Miso S, et al. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. *Cephalalgia*, 2011, 31(6): 654-660.
- [12] Vanmolkot FH, de Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2010, 10(1): 119.
- [13] Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1447-1455.
- [14] Gretchen ET, Nabeel AH, Leah White, et al. Migraine and Biomarkers of Endothelial Activation in Young Women. *Stroke*, 2009, 40(9): 2977-2982.
- [15] Lee ST, Chu K, Jung K-H, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*, 2008, 70(17): 1510-1517.
- [16] Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology*, 2006, 66(4): 545-550.
- [17] Cavestro C, Rosatello A, Micca G, et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache*, 2007, 47(10): 1436-1442.
- [18] Navab M, Yu R, Gharavi N, et al. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(3): 244-248.
- [19] Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*, 2010, 74(8): 628-635.
- [20] Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, et al. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3): 504-511.
- [21] Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology*, 2006, 67(7): 1128-1134.
- [22] 吕华燕,周冀英. 偏头痛的基因研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(2): 149-153.