

# 慢性偏头痛的研究进展

郑颖,张伟,朱昱 综述 艾青龙 审校

昆明医科大学第一附属医院神经内科,云南省昆明市 650032

**摘要:**慢性偏头痛(CM)是偏头痛的常见致残性并发症。每年,约2.5%的发作性偏头痛(EM)发展为CM,即偏头痛慢性化。CM较EM患者社会经济状况更加恶化,生活质量下降,头痛相关负担加重。CM的发病机制可能与皮质正常抑制能力减弱、脑干疼痛系统调制障碍和三叉神经血管系统的致敏有关。其治疗包括去除危险因素、药物治疗和枕神经刺激。本文就CM的诊断、患病率、疾病负担、发病机制和治疗的研究进展进行综述。

**关键词:**偏头痛;慢性偏头痛;发作性偏头痛

偏头痛是一种呈反复发作的慢性原发性头痛疾病,国际头痛协会(International Headache Society, IHS)将其分为两种主要亚型:发作性偏头痛(episodic migraine, EM)和慢性偏头痛(chronic migraine, CM)。EM的特点是每月头痛发作 $<15$  d, CM则定义为每月头痛发作 $>15$  d<sup>[1]</sup>。CM是致残性疾病,累及全球人口的1.3%~5.1%<sup>[2]</sup>。发作时不再具有偏头痛的典型特征,故未得到充分的认识和诊治。偏头痛的慢性化(chronification),不仅是头痛发作日增加,而且发生了质的转变。与EM相比,CM致残率更高,病理生理学和治疗反应也不同。

## 1 CM的定义和诊断标准

Silberstein的慢性每日头痛(chronic daily headache, CDH)分类<sup>[3]</sup>中CM属于一个独立的疾病实体(CDH的亚型),但2004年IHS制定的第2版“头痛疾患的国际分类(the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, ICHD-II)”<sup>[1]</sup>并未将CDH单独分类,而是将CM列为偏头痛的一种并发症,诊断要求无先兆性偏头痛每月发作 $>15$ 天,持续 $\geq 3$ 个月,并排除药物过度使用性头痛(medication-over use headache, MOH)。

采用ICHD-II诊断标准对CM进行流行病学评估存在一定困难,故不同学者分别又对CM提出了三种诊断标准或病例定义(case definition),即CM-I<sup>[4,5]</sup>、CM-II<sup>[6]</sup>和CM-III(Silberstein-Lipton标准)<sup>[7]</sup>。CM-III被文献引用多,并得到IHS认可,其内容如下:(1)每日或几乎每日( $>15$  d/月)头痛,超过1月。(2)平均头痛发作持续时间 $>4$  h/d(未治疗)。(3)至

少符合下列的一项:①EM病史符合IHS标准的1.1~1.6;②头痛频率增加,伴偏头痛头痛特征的严重程度降低,病史 $\geq 3$ 月;③除了头痛持续时间,头痛符合IHS标准的1.1~1.6。(4)不符合新发的每日持续性头痛(new daily persistent headache)或持续性偏侧头痛(hemicranial continua)。(5)至少符合下列中的一项:①不能归因于其他疾病;②如提示其他病因,已作适当的检查排除;③如提示其他病因,第一次偏头痛发作与之无密切的时间关系。

## 2 CM的患病率和疾病负担

### 2.1 CM的患病率

CM的患病率因定义不同而差异较大。采用IHS定义患病率约为2%<sup>[8]</sup>。Katsarava等<sup>[9]</sup>采用CM-I、CM-II和CM-III分别对CM的患病率进行评估,依次为0.4%、0.5%和2.0%。Straube等<sup>[10]</sup>以MOH标准分层后,包含MOH的患病率为0.28%,而剔除MOH后则为0.09%。

### 2.2 CM的疾病负担

CM常扰乱日常工作和生活,甚至影响社会和公众关系<sup>[11]</sup>。Bigal等<sup>[11]</sup>采用偏头痛致残评估量表(Migraine Disabling Assessment, MIDAS)发现,CM比EM致残更重,且CM未得到正确的治疗(获得特异性急性期药物治疗的 $<1/3$ ),对急性期药物治疗满意的 $<50\%$ ,正在使用预防药物的仅33.3%。Blumenfeld等<sup>[12]</sup>发现,与EM相比,CM患者的生活质量更低,焦虑和抑郁的发生率更高,医疗资源的使用更多。Stewart等<sup>[13]</sup>研究表明,CM患者平均每周因头痛损失工作时间4.6小时,比每月发作 $\geq 3$

收稿日期:2012-01-10;修回日期:2012-06-04

作者简介:郑颖(1981-),女,住院医师,硕士,主要从事神经病学研究。

通讯作者:艾青龙, E-mail: aiqinglong63@sohu.com。

天的 EM 患者收入低。

### 3 CM 的发病机制

大量研究旨在确定 EM 进展为 CM 的影响因素。电生理和功能影像学研究发现神经的改变 (neurological change) 是偏头痛进展的基本机制。Bigal 等<sup>[14]</sup>假设,偏头痛的生理学进展可以通过伤害性感受阈值和疼痛通路的改变[触诱发痛 (allodynia) 和中枢性致敏 (central sensitization)] 来解释;解剖学进展以卒中、白质损害或脑外的损害作为证据。EM 数年后出现抑郁、焦虑、头痛以外的疼痛、疲劳、胃肠功能紊乱和其他躯体不适可能是 EM 向慢性化转变的标志。

#### 3.1 大脑皮质的影响

动物和人类研究均表明,皮质扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 是偏头痛先兆的基础。尽管 CSD 与偏头痛的联系尚未明确,但实验研究证实,部分预防偏头痛的药物可以抑制这种现象,提示对 CSD 采取抑制措施可能为未来验证药物疗效提供一种模型。在家族性偏瘫型偏头痛的几种变异型中发现编码 P/Q 型钙通道或钠-钾泵的基因突变,可能导致突触中谷氨酸浓度增加,神经元过度兴奋,产生 CSD<sup>[14]</sup>。

白质损害在偏头痛患者中较常见。Kruit 等<sup>[15]</sup>研究表明,发作频繁或持续时间长的偏头痛患者出现白质损害的风险较高。病灶是否进展,是否有功能上的联系,仍需进一步研究证实。已证实 CM 存在灰质减少,且与扣带回前部、双侧岛叶、额叶前部、运动/前运动皮质和右侧顶叶后部和额叶眶部皮质 MRI 的 T2 相病灶有关<sup>[16]</sup>。

皮质过度兴奋可能是 EM 转化为 CM 的主要潜在因素。Aurora 等<sup>[17]</sup>使用正电子发射计算机断层摄像 (positron emission tomography, PET) 对 10 例 CM 患者的大脑葡萄糖代谢进行研究,发现发作期脑桥和右侧颞叶皮质代谢增加,而双侧额叶内侧、顶叶、躯体感觉皮质以及双侧尾状核等脑区代谢降低。故 CM 可能存在皮质正常抑制能力减弱。

#### 3.2 感知觉准确性的磁抑制

感知觉准确性的磁抑制 (magnetic suppression of perceptual accuracy, MPSA) 可检测经颅磁刺激对视觉感知的影响,是偏头痛患者皮质兴奋性的一种指标。检查者在屏幕上呈现一系列由三个字母组成的图案 (three letters-trigrams), 刺激间歇期在 40 ~ 190 ms 之间,在此期间通过刺激线圈向枕骨 (视皮

质) 发放一次磁脉冲<sup>[18]</sup>。

正常受试者的 MPSA 图像为 U 型曲线,报告字母的准确性在短时 (40 ms) 和长时 (190 ms) 间歇期均良好,但在中间间歇期 (100 ms) 稍差。偏头痛患者则为平坦的曲线,感知的准确性保持在中间间歇期。CM 患者报告字母的准确性,未见受任何间歇期视皮质刺激的明显影响。EM 患者则在中间间歇时降低最显著,但不如正常受试者明显。因此,偏头痛患者可能存在皮质兴奋性的连续谱系,即 EM 较正常对照组皮质兴奋性高,但 CM 较 EM 和正常对照组更高<sup>[17,18]</sup>。

#### 3.3 脑干疼痛系统的调制障碍

目前的研究表明,CM 患者脑干的疼痛通路存在结构性和功能性障碍。Kim 等<sup>[16]</sup>经容积测量 MRI 研究发现,CM 疼痛网络多个脑区的灰质和白质减少,脑干某些结构密度增高。CM 与中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray matter, PAG) 的异常有关。有研究者推测 PAG 进行性损害使偏头痛发作时间延长,促使 EM 转变成 CM。Kruit 等<sup>[15]</sup>发现,偏头痛反复发作与多个涉及中枢性疼痛处理的深部神经核团中铁浓度/铁沉积的增加有关。目前仍不清楚,伤害性感受网络中的铁沉积是否是 CM 发生发展的原因。有证据显示,脑干前部的激活与偏头痛的发作有关。位于脑干前部的多个核团 (PAG、中缝核和蓝斑) 在感觉信息的调制中起着十分重要的作用。因此,这一复杂网络的功能紊乱可导致偏头痛发作期间感知异常 (如搏动性头痛、畏光和畏声)。该系统的慢性改变可导致头痛频率的增加。

PET 研究偏头痛发作时激活的脑区域发现,脑桥一侧的激活与偏头痛的偏侧性相符合。偏头痛的偏侧性可能是脑的单侧功能障碍所致<sup>[19]</sup>。

#### 3.4 三叉神经血管系统的致敏

皮肤触诱发痛 (cutaneous allodynia) 可能是偏头痛慢性化的因素之一。CM 患者的皮肤触诱发痛较 EM 严重<sup>[14]</sup>。偏头痛皮肤触诱发痛是脑干三叉神经二级神经元致敏 (sensitization) 的结果 (中枢性致敏)。CM 可能是偏头痛反复发作导致中枢疼痛通路慢性致敏所致。皮肤触诱发痛与曲坦类药物耐药有关,CM 患者使用该类药物常常不能获得完全缓解<sup>[20]</sup>。Bigal 等<sup>[14]</sup>发现,29% 的 CM 患者发生严重的皮肤触诱发痛,而 EM 仅为 20%,提示 CM 表现出更加持久、广泛的中枢性致敏。CM 疼痛阈值

较 EM 低,且皮肤伤害性感受传入的皮质处理异常。以上结果支持,偏头痛的进展涉及中枢性疼痛机制的紊乱。

伤害性感受和自主神经系统在周围神经、脊髓、脑干和脑前部水平均存在相互作用。脊髓和内脏传入神经为脊髓丘脑束和孤束核、臂旁核(parabrachial nuclei)神经元提供聚合信息,再投射到与自主神经传出控制和伤害性感受有关的区域。偏头痛广泛的过度兴奋可沿三叉神经伤害性感觉神经元发展,激活疼痛处理的下行通路,或抑制减慢疼痛传递的通路。偏头痛反复发作继发中枢性疼痛系统慢性进行性功能障碍,与 EM 向 CM 转换有关<sup>[21]</sup>。

## 4 CM 的治疗

### 4.1 去除危险因素

CM 的有效治疗须以充分认识其危险因素为基础。可能的危险因素分为不可改变和可改变两类。不可改变的危险因素包括女性、年龄、受教育水平低、社会经济地位低和头外伤。可改变的危险因素包括应激性生活事件、睡眠障碍(如打鼾、睡眠呼吸暂停)、肥胖、抑郁、咖啡因摄入增加,基线头痛频率和急性期对症药物的过度使用<sup>[22]</sup>。上述因素可能相互影响<sup>[23]</sup>。频繁过度使用急性期对症药物在 CM 的进展中可能扮演着主要角色<sup>[24]</sup>。

### 4.2 药物治疗

偏头痛预防和治疗的目标是减少发作频率和头痛程度,减少对急性期药物的依赖,改善生活质量。减少发作频率和降低对急性期药物的依赖,对于降低 EM 发展为 CM 的风险尤为重要。药物选择须个体化,应考虑到共患疾病,避免可能加剧其他潜在疾病的药物。近期研究表明,托吡酯和 A 型肉毒毒素对 CM 的预防有效。

4.2.1 托吡酯 托吡酯对 CM 的预防治疗,美国和欧洲分别进行了大型随机、双盲、安慰剂对照、平行临床研究<sup>[25,26]</sup>,均纳入 CM 患者(有或无药物过度使用),托吡酯目标剂量 100 mg,观察 16 周。美国的 306 例研究显示,治疗组每月平均偏头痛日( $6.4 \pm 5.8$  d)较安慰剂组( $4.7 \pm 6.1$  d)明显减少;治疗组每月偏头痛日的平均基线水平( $5.6 \pm 6.0$  d)较安慰剂组( $4.1 \pm 6.1$  d)明显下降。欧洲的 59 例研究表明,治疗组每月平均偏头痛日减少  $3.5 \pm 6.3$  d,安慰剂组减少  $0.2 \pm 4.7$  d;药物过度使用患者的每月平均偏头痛日减少  $3.5 \pm 7.1$  d,与安慰剂组则增加  $0.8 \pm 4.8$  d。通过以上研究可

认为,托吡酯对 CM 预防治疗有效,耐受性较好。

4.2.2 A 型肉毒毒素 A 型肉毒毒素可以缓解各种病况(包括偏头痛)相关的疼痛,但缓解伤害性感受(nociception)和偏头痛的机制不清。A 型肉毒毒素可能通过抑制三叉神经的感觉纤维,调制三叉神经中枢神经元的活动,从而间接抑制偏头痛。有两项研究证实,A 型肉毒毒素对 CM 有预防作用:共纳入 1384 例 CM 患者,前 24 周为双盲、平行、安慰剂对照研究,随后 32 周为开放用药阶段。重要终点事件为头痛发作天数和次数有改变(治疗前 28 d 的基线水平与治疗 24 周后 28 d 的情况比较)。结果发现,A 型肉毒毒素治疗后,治疗组头痛发作天数的基线水平降低,与安慰剂组比较有统计学意义;治疗组头痛发作次数减少,与安慰剂组比较也具有统计学意义。上述结果表明,A 型肉毒毒素可显著改善多种头痛症状的测量指标,同时可改善患者的功能活动、精力、精神应激和总体生活质量<sup>[4,5]</sup>。

4.2.3 其他药物 目前,用于 CM 预防治疗的药物有加巴喷丁、普瑞巴林、替扎尼定、氟西汀、唑尼沙胺和美金刚等,有效性尚缺乏统计学证据。

### 4.3 枕神经刺激

枕神经刺激(occipital nerve stimulation, ONS)是在局部皮下埋植刺激电极的治疗方法,最初应用于治疗枕神经痛。Saper 等<sup>[27]</sup>对 ONS 治疗难治性 CM 进行研究表明,ONS 可以缩短头痛的天数、减轻疼痛的程度以及降低疼痛的持续时间。目前,2 项 ONS 的 III 期临床研究正在进行中<sup>[28]</sup>。

## 5 结语

CM 发病率较高,对人们的健康和生活质量等都有严重影响,已引起研究者的关注和重视,但临床工作中对其认识不足。临床医师应提高对偏头痛患者中 CM 患者的识别和重视。由于对 CM 发病机制的研究仍缺乏突破性进展,预防和治疗尚无肯定有效的方法,仍有待进一步研究评价现有药物和治疗手段,发现新的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. Cephalalgia, 2004, 24 ( suppl 1 ): 9-160.
- [2] Natoli J, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia, 2010, 30 ( 5 ): 599-609.

- [ 3 ] Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised HIS criteria. *Neurology*, 1996, 47(4): 871-875.
- [ 4 ] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. Onabotulinum-toxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, 2010, 30(7): 793-803.
- [ 5 ] Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. Onabotulinum-toxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 2010, 30(7): 804-814.
- [ 6 ] Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, 26(6): 742-746.
- [ 7 ] Lipton BS, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology*, 1996, 47(4): 871-875.
- [ 8 ] Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*, 2011, 15(1): 70-78.
- [ 9 ] Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, et al. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia*, 2010, 31(5): 502-529.
- [ 10 ] Straube HA, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 207-213.
- [ 11 ] Bigal M, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*, 2008, 71(8): 559-566.
- [ 12 ] Blumenfeld AM, Varon SF, Buse DC, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the international burden of migraine study (IBMS). *Cephalalgia*, 2011, 31(3): 301-315.
- [ 13 ] Stewart WF, Wood GC, Manack A, et al. Employment and Work Impact of Chronic Migraine and Episodic Migraine. *J Occup Environ Med*, 2010, 52(1): 8-14.
- [ 14 ] Bigal M, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*, 2008, 48(1): 7-15.
- [ 15 ] Kruit MC, van Buchem 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.
- [ 16 ] Kim JH, Suh SI, Seol HY, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*, 2008, 28(6): 598-604.
- [ 17 ] Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, et al. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*, 2007, 47(7): 996-1003; discussion 1004-1007.
- [ 18 ] Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, et al. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache*, 2005, 45(5): 546-552.
- [ 19 ] Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*, 2005, 128(Pt4): 932-939.
- [ 20 ] Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache*, 2007, 47(4): 531-539.
- [ 21 ] Cortelli P, Pierangeli G. Chronic pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*, 2003, 24(Suppl 2): S68-S70.
- [ 22 ] Scher AI, Midgett LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*, 2008, 48(1): 16-25.
- [ 23 ] 方力群,樊自豪,刘利. 偏头痛对中年女性患者认知功能的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2): 97-100.
- [ 24 ] De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol*, 2010, 67(3): 325-337.
- [ 25 ] Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2007, 47(2): 170-180.
- [ 26 ] Diener H, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2007, 27(7): 814-823.
- [ 27 ] Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 2011, 31(3): 271-285.
- [ 28 ] Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Chronic migraine--classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(3): 162-171.