

肥胖与偏头痛

秦近近 综述 陈春富 审校

山东省立医院神经内科, 山东省济南市 250021

摘要:最近研究发现肥胖与偏头痛具有一定的相关性,尤其是肥胖与偏头痛的发作频率、严重程度及致残性呈正相关。肥胖与偏头痛联系的作用机制目前还不清楚,但一些神经递质或多肽类物质、脂肪组织分泌的炎症介质或脂肪细胞因子,以及肥胖与偏头痛共有的病理生理因素,都可影响两者的相关性。体重减轻可改善偏头痛的症状,而偏头痛治疗药物也对患者的体重产生影响。因此,我们应注意使偏头痛患者的体重控制在正常范围内。

关键词:肥胖;偏头痛;作用机制;治疗药物;体重控制

偏头痛与肥胖都是人群多发病,影响人们的生活质量,且造成了巨大的经济损失。偏头痛和肥胖在多个方面都存在联系。首先,两者都是受遗传和环境因素影响的功能紊乱性疾病。其次,如肥胖一样,先兆性偏头痛也可能是心血管事件的一种危险因素^[1]。大样本人群研究表明,在调整共存疾病的影响之后,肥胖仍是慢性偏头痛的一种危险因素^[1]。肥胖还可增加偏头痛的发作频率,加重头痛的疼痛程度及致残性;肥胖的偏头痛患者起病年龄较年轻,先兆症状或伴随症状(如恐光症和恐音症)也相应增加。目前偏头痛与肥胖之间联系的作用机制目前还不清楚,但相关研究显示下丘脑内的一些神经递质或多肽类物质,除了可调节人体摄食行为,还参与了偏头痛的发病机理^[2],脂肪组织分泌的炎症介质或脂肪细胞因子、肥胖与偏头痛共有的病理生理因素等也可影响到两者的相关性。最近研究发现肥胖偏头痛患者通过减肥手术,症状明显改善;体育锻炼也能改善偏头痛的症状,但偏头痛药物也对患者体重产生影响。因此,在治疗偏头痛同时,我们应注意使患者的体重控制在正常范围内。

1 肥胖与偏头痛的流行病学调查

近年来,人们做了一系列关于肥胖与偏头痛的流行病学调查研究。Bigal 等^[3]做了多中心的人群调查,在分析体重指数(body mass index, BMI)的作用时,除去了性别年龄、婚姻状态、经济收入、药物治疗以及抑郁等混杂因素的影响。结果显示,肥胖与偏头痛的发病率无关,但随着 BMI 的增高,偏头

痛发作频率增加,相关的残疾、恐光症和恐音症随之增多。Ford 等^[4]也做了类似的研究,结果显示体重过轻(BMI < 18.5)与肥胖群体(BMI ≥ 30)患有偏头痛风险较高。

男性的脂肪组织以内脏脂肪为主;而女性在生育期时以皮下脂肪为主,绝经后逐渐以内脏脂肪为主,这种现象称为脂肪分布的性别二态性^[2]。Peterlin 等^[5]用 BMI 和腰围(waist circumference, WC)评估了肥胖与偏头痛流行的相关性,并分析了年龄性别对这种相关性的影响。发现肥胖与偏头痛的联系会随着年龄、性别及脂肪组织分布而改变。研究结果显示:① ≤ 55 岁的成人:偏头痛的发病率在全身性肥胖(total body obesity, TBO)的男性及女性人群中均增加,在调整 Abd-O 因素影响后,这种相关性仍存在;而在调整 TBO 因素后,男性 Abd-O 与偏头痛相关性消失,女性 Abd-O 与偏头痛的相关性依然存在,且女性 Abd-O 者中偏头痛患病率明显增加。② > 55 岁的成人:男性 TBO、Abd-O 及女性 TBO 与偏头痛流行均无关;女性 Abd-O 者偏头痛流行程度降低,这可能与脂肪组织分布的二态性有关,不同部位的脂肪组织功能也不同,同时老年人幸存偏差也可能对结果产生影响^[2,5]。

Michelle 等^[6]在前人研究的基础上,研究了妊娠前肥胖与偏头痛的关系,并评估了 18 岁前被诊断为偏头痛的女性成为肥胖者的风险。结果发现除去混杂因素的影响后,肥胖者患有偏头痛的风险明显增加了;儿童型偏头痛患者成为肥胖的风险可能增加。

收稿日期:2012-04-18;修回日期:2012-07-11

作者简介:秦近近(1987-),女,山东大学临床医学七年制在读硕士,主要从事头痛的研究。

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

然而,有一些研究显示肥胖与偏头痛发病率没有联系。Mattsson 等^[7]研究了 684 名围绝经期或绝经后女性 BMI 与偏头痛的联系。发现对于此阶段的女性,肥胖与偏头痛的发病率、发作频率无关。Keith 等^[8]为此研究了 11 项来自不同人群的数据集,分析 BMI 与头痛或偏头痛的相关性,结果支持 Mattsson 的论断,但肥胖女性头痛的风险却增加。

Winter 等^[9]评估了 63467 名围绝经期与绝经后女性 BMI 与偏头痛的联系。发现当 BMI 大于 35 时,患有偏头痛的风险会相对增大;但在调整了心血病因素与绝经后的身体状态等因素后,肥胖与偏头痛发病率相关性就消失了。但在偏头痛患者群体中,随着 BMI 值增加,偏头痛发作次数增多,其严重性及致残性也加重,恐光症和恐音症等也相应增加。

尽管上述研究的结果有些不一致,这可能是由于研究方法与对象不同造成的。但总体上可以发现,肥胖与偏头痛有一定的联系,尤其对于生育期女性,肥胖可使偏头痛发作频繁,加重头痛的严重程度及致残性,但肥胖与偏头痛发病率的相关性还需进一步地证实。

2 肥胖与偏头痛联系的潜在作用机制

偏头痛的发病机制目前还不清楚,公认的学说有血管扩张学说、皮质扩散性抑制及三叉神经血管炎性学说。下丘脑功能障碍也参与偏头痛的发病机理,主要影响偏头痛的前兆症状,如渴觉或摄食、情绪变化及睡眠障碍。最近发现下丘脑内一些神经递质或多肽类物质影响偏头痛的病理生理过程^[2]。

2.1 神经递质与多肽类物质的作用

5-羟色氨(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为一种神经递质,可能参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。除了发作时 5-HT 水平短暂升高,偏头痛患者体内的 5-HT 处于较低水平。5-HT 还可与相应的受体结合调控机体摄食活动,5-HT_{1b} 和 5-HT_{2c} 受体传递饱感的信号^[4]。偏头痛患者体内的低 5-HT 水平可使机体缺乏饱感,从而饮食增多,最终导致肥胖;此外 5-HT 还可通过促食素-A 调节摄食行为^[4]。

促食素(orexin)是下丘脑分泌的一对兴奋性神经多肽总称,包括促食素-A 和促食素-B。促食素可调节摄食、觉醒周期、心血管功能及激素分泌等生理活动,还参与疼痛路径^[10]。在一项临床型研究中发现,与对照组相比,肥胖的女性患者血浆促

食素浓度显著降低^[10];这支持了肥胖与偏头痛的相关性,因为促食素-A 缺乏可能会促进三叉神经系统的炎症反应^[4]。在小鼠模型中,注射促食素-A 可降低对疼痛的感知,抑制神经源性血管扩张及三叉神经元释放降钙素相关基因肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)^[4]。然而,一些研究发现促食素能够激活脑内结节乳头状核的组胺能神经元,促食素-A 能激活组胺受体 1 和 2,促进炎症发生,这与上述试验结果不相符,另外,慢性头痛患者脑脊液中的促食素-A 水平是升高的^[2]。促食素-A 在偏头痛发病中如何发挥作用?目前还不清楚,有待进一步研究。

2.2 炎症学说

肥胖患者持续的轻度炎症活动可以激发偏头痛的炎症反应,从而使偏头痛发作频繁,程度加重^[1]。肥胖患者血清中一些炎性介质如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白介素-6(interleukin-6, IL-6)等增多,而在偏头痛发作时,上述物质血清水平也升高;此外, CGRP 在发病机理中发挥着重要作用,而在肥胖个体中, CGRP 血清水平较高^[11]。上述炎症物质可使神经中枢敏感化,重复中枢敏感化可造成中脑导水管周围灰质的永久性神经损害,从而导致其对疼痛的调节能力减弱^[1]。

2.3 脂肪细胞因子的作用

脂肪组织分泌的脂联素,可以阻止胰岛素抵抗、血脂异常和动脉粥样硬化等进展,此外还具有抗炎作用^[12]。这些保护作用体现在能够抑制 IL-6、TNF- α 及 IL-8 形成,以及诱导抗炎细胞因子 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂的合成。脂联素水平与 C 反应蛋白、TNF- α 和 IL-6 水平呈负相关。但是低水平的脂联素具有疼痛效应^[1],研究发现肥胖患者体内脂联素水平下降,偏头痛发作时 C 反应蛋白、TNF- α 和 IL-6 水平升高,可推测此时患者血浆脂联素水平会下降^[4]。

瘦素(leptin)是脂肪细胞分泌的一种脂源性多肽激素,具有抑制食欲、增加能量代谢、促进脂肪消耗等多种生物学效应。肥胖患者血清中瘦素水平较高,可推测肥胖患者机体中存在瘦素抵抗。而在一项研究中发现,偏头痛患者血浆瘦素水平显著降低^[13]。同脂联素一样,瘦素在低于正常值时也发挥疼痛效应^[14]。关于瘦素在偏头痛发病机理中的作用,有待进一步研究。

2.4 共有的病理生理因素

肥胖者体内存在胰岛素抵抗,从而使肥胖者易患 2 型糖尿病。研究发现偏头痛患者体内胰岛素敏感性降低,稳态模型胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment-insulin resist, HOMA-IR)明显增大,这表明偏头痛患者体内也存在胰岛素抵抗^[15]。

肥胖是血脂异常和高血压等疾病的危险因素之一,代谢综合征与偏头痛预防的相关性研究发现^[16],女性偏头痛患者有高胆固醇血症和低 HDL 血症的概率较大,但肥胖、偏头痛与血压之间的关系仍存在争议。

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene-tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因与血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因都存在多态性;MTHFR 基因中 C677T 突变和 ACE 基因中 D 等位基因是偏头痛和心血管疾病的共同危险因素。因此,某些 β -受体阻断剂、钙通道阻滞剂、ACE 及血管紧张素 II 受体阻滞剂用于预防偏头痛时均可取得好的疗效。

交感神经功能紊乱对肥胖及偏头痛的发病都起到一定的作用,偏头痛在发作间期显示交感神经抑制,而在发作时显示交感神经亢进;肥胖则是一种交感兴奋状态,由此推测肥胖可提高头痛发作频率^[4]。

某些心理因素或疾病可为肥胖与偏头痛的联系提供新的视角。心理压力可促使偏头痛易患个体发病,诱发或加重偏头痛患者发作,并增加急性偏头痛向慢性化转变的风险。研究发现应激状态可提高机体三叉系统的敏感性,促进神经系统炎症反应及降低疼痛阈值;心理压力还可增加肥胖的风险,这可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调有关。此外,肥胖有关心理疾病如抑郁或焦虑状态,可以增加偏头痛发病风险或发作频率。肥胖导致的睡眠障碍如阻塞性睡眠呼吸暂停,可导致急性偏头痛向慢性化转变^[4]。

3 体重改变与偏头痛的相互影响

3.1 减肥手术对偏头痛症状的改善

Novak 等^[17]以 29 例严重或病态肥胖的生育期女性偏头痛患者为研究对象,评价减肥手术对偏头痛的影响。发现术后 6 个月偏头痛的发作频率明显减少,持续时间明显缩短,致残性减低。Bond 等^[18]也发现,减肥手术能使严重肥胖偏头痛患者的头痛症状明显减轻。

3.2 偏头痛的预防性用药对体重的影响

托吡酯减轻体重的作用机制还不清楚,最近有人评估了托吡酯对偏头痛患者的物质代谢和内分泌功能的影响^[19],指标包括 BMI、身体脂肪比例、WC、臀围、HOMA-IR、脂联素、瘦素、脑肠肽、皮质醇、IL-6、TNF- α 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。经过 20 周的治疗,患者 BMI、体内脂肪比例、WC、瘦素和 HOMA-IR 均明显降低,脑肠肽有降低趋势;脂联素明显增加,VEGF 增加;皮质醇、IL-6 和 TNF- α 无明显变化。但托吡酯对肥胖偏头痛患者的影响未见报道。

阿米替林和氟桂利嗪常被用于预防偏头痛,但两者都有增加体重的不良反应^[20],导致患者依从性降低和治疗中断。有人研究了这两种药物对体重的影响,并检测偏头痛患者治疗前后血浆中瘦素、C 肽及胰岛素的变化。49 例偏头痛患者被随机分到两组,分别接受阿米替林与氟桂利嗪治疗。12 周之后,两组偏头痛患者的 BMI 指数、血浆中瘦素、C 肽及胰岛素浓度均显著增加。由此可见,在偏头痛的治疗过程中,要注意药物的不良反应,尽量选择不增加体重的药物。

3.3 运动对偏头痛的影响

一项研究发现,运动可降低偏头痛的致残性,与运动的类型、频率及强度无关^[21]。所以,规律、适当的运动是控制体重的一个重要组成部分,而且定期锻炼对治疗偏头痛有一定的帮助。

4 结语

综上所述,肥胖与偏头痛有一定的相关性,尤其是肥胖与偏头痛的发作频率、严重程度及致残性呈正相关性。肥胖与偏头痛联系的潜在作用机制目前还不清楚,关于肥胖偏头痛患者体内生化指标的变化有待进一步研究。减轻体重能改善头痛症状,此外,偏头痛的治疗药物也会对体重产生影响。因此,在治疗偏头痛患者时,应注意使患者的体重控制在正常范围。

参 考 文 献

- [1] Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*, 2007, 68(21): 1851-1861.
- [2] Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and Obesity: Epidemiology, Mechanisms, and Implications. *Headache*, 2010, 50(4): 631-648.
- [3] Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine:

- a population study. *Neurology*, 2006, 66(4): 545-550.
- [4] Bond DS, Roth J, Nash JM, et al. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*, 2011, 12(5): e362-e371.
 - [5] Peterlin BL, Andrea LR, Alan MR, et al. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache*, 2010, 50(1): 52-62.
 - [6] Vo M, Ainalem A, Qiu C, et al. Body Mass Index and Adult Weight Gain Among Reproductive Age Women With Migraine. *Headache*, 2011, 51(4): 559-569.
 - [7] Mattsson P. Migraine headache and obesity in women age 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia*, 2007, 27(8): 877-880.
 - [8] Keith SW, Wang C, Fontaine KR, et al. BMI and headache among women: results from 11 epidemiologic datasets. *obesity (silver spring)*, 2008, 16(2): 377-383.
 - [9] Winter AC, Berger K, Buring JE, et al. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia*, 2009, 29(2): 269-278.
 - [10] Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(1): 101-109.
 - [11] Reiber A, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a molecular link between obesity and migraine? *Drug News Perspect*, 2010, 23(2): 112-117.
 - [12] Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, et al. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia*, 2007, 27(5): 435-446.
 - [13] Guldiken B, Guldiken S, Demir M, et al. A low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*, 2008, 48(7): 1103-1107.
 - [14] Peterlin BL. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. *J Am Osteopath Assoc*, 2009, 109(6): 314-317.
 - [15] Guldiken B, Guldiken S, Demir M, et al. A insulin resistance and high sensitivity C-reactive protein in migraine. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35(4): 448-451.
 - [16] Takeshima T. Metabolic syndrome and prevention of migraine headache. *Brain Nerve*, 2009, 61(10): 1143-1153.
 - [17] Novack V, Fuchs L, Lantsberg L, et al. Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: a case series. *Cephalalgia*, 2011, 31(13): 1336-1342.
 - [18] Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, et al. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*, 2011, 76(13): 1135-1138.
 - [19] Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, et al. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine: an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(7): 449-452.
 - [20] Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, et al. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*, 2005, 25(11): 1048-1053.
 - [21] Domingues RB, Teixeira AL, Domingues SA. Physical practice is associated with less functional disability in medical students with migraine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(1): 39-43.

α -共核蛋白异常积聚及其在帕金森病发病机制中的作用

朱潇颖 综述 吴云成 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科,上海市 200080

摘要: 帕金森病(PD)的主要病理改变为黑质多巴胺神经元变性和 Lewy 体形成。纤维化积聚的 α -共核蛋白(ASN)是 Lewy 体的主要组成成分。研究证实 ASN 寡聚体具神经毒性,ASN 异常积聚被认为在 PD 发病机制中发挥了关键作用。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171205);国家重点基础研究发展计划(973)项目(2011cb707506);上海市浦江人才计划(11PJD019);上海市卫生局科研课题面上项目(2010106)

收稿日期: 2012-01-29; **修回日期:** 2012-05-10

作者简介: 朱潇颖(1980-),女,硕士,主治医师,主要研究方向为帕金森病和运动障碍疾病的临床与基础研究。

通讯作者: 吴云成(1972-),男,医学博士、留美博士后,副主任医师,硕士生导师。主要研究方向为帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制及神经保护治疗研究。Email: drwu2006@hotmail.com。