

- parison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 2012, 52(6): 930-945.
- [7] Ioannidis JP. Adverse events in randomized trials: Neglected, restricted, distorted, and silenced. *Arch Intern Med*, 2009, 169(19): 1737-1739.
 - [8] de Tommaso M, Sardaro M, Vecchio E, et al. Central sensitisation phenomena in primary headaches: overview of a preventive therapeutic approach. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2008, 7(6): 524-535.
 - [9] Krymchantowski AV, Jevoux C, Moreira PF. An open pilot study assessing the benefits of quetiapine for the prevention of migraine refractory to the combination of atenolol, nortriptyline, and flunarizine. *Pain Med*, 2010, 11(1): 48-52.
 - [10] Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, et al. Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study. *Headache*, 2011, 51(2): 287-291.
 - [11] Loder EW, Rizzoli P. Tolerance and loss of beneficial effect during migraine prophylaxis: clinical considerations. *Headache*, 2011, 51(8): 1336-1345.
 - [12] Wang Y, Krishnan HR, Ghezzi A, Yin JC, Atkinson NS. Drug induced epigenetic changes produce drug tolerance. *PLoS Biol*, 2007, 5(10): e265.
 - [13] Meng ID, Harasawa I. Chronic morphine exposure increases the proportion of on-cells in the rostral ventromedial medulla in rats. *Life Sci*, 2007, 80(20): 1915-1920.
 - [14] Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 2011, 14(2): 145-161.
 - [15] Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 2003, 106(1-2): 81-89.
 - [16] Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, et al. Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: A population-based study. *Neurology*, 2007, 69(11): 1169-1177.
 - [17] James KL, Barlow D, McCartney R, et al. Incidence, type and causes of dispensing errors: A review of the literature. *Int J PharmPract*, 2009, 17(1): 9-30.
 - [18] Cogdill RP, Knight TP, Anderson CA, et al. The financial returns of investments in process analytical technology and lean manufacturing: Benchmarks and case study. *J PharmInnov*, 2007, 2(1-2): 38-50.
 - [19] Woodcock J. The concept of pharmaceutical quality. *Am Pharm*, 2004, 7(6): 10-15.
 - [20] Tamir O, Friedman N, Furman-Assaf S, et al. The problem of counterfeit drugs is also increasing. Counterfeit drugs in Israel and worldwide. Part I: The extent of occurrence and impending threats. *Harefuah*, 2010, 149(7): 466-469; 479.
 - [21] Moloney MF, Aycok DM, Cotsonis GA, et al. Headache. An Internet-based migraine headache diary: Issues in Internet-based research. *Headache*, 2009, 49(5): 673-686.
 - [22] Gent JP, Bentley M, Feely M, et al. Benzodiazepine cross-tolerance in mice extends to sodium valproate. *Eur J Pharmacol*, 1986, 128(1-2): 9-15.
 - [23] Mulleners WM, Whitmarsh TE, Steiner TJ. Non compliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia*, 1998, 18(1): 52-56.

偏头痛非头痛症状的发病机制及药物干预

万林 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科, 山东省济南市 250021

摘要:偏头痛是一种临床常见的慢性神经血管性疾病,其发生机制尚不明确,其中与其非头痛症状发生有关的有皮质扩散性抑制、视网膜感光通路调节及下丘脑调节等。偏头痛常伴发心脑血管疾病、精神疾病及癫痫发作等。同时,偏头痛药物可同时干预偏头痛的先兆、头痛及非头痛症状,包括 Ca^{2+} 通道阻断剂、麦角碱类、 β -受体阻断剂、曲坦类、止吐剂、抗抑郁药及抗癫痫药等。

关键词:偏头痛;非头痛症状;机制;药物;干预

偏头痛是一种十分常见的疾病,其主要特征 为反复发作的分散性疼痛或非痛性现象以及大量

收稿日期:2012-12-27;修回日期:2013-02-04

作者简介:万林(1987-),硕士,主要从事偏头痛及其药物治疗的研究。

通讯作者:陈春富(1963-),科副主任,主任医师,博士后,主要从事偏头痛及癫痫的基础及临床研究。E-mail:chench301@163.com。

的神经系统症状。世界卫生组织 (WHO) 已将其列入 20 大严重影响生活质量疾病之列, 其对生活质量的影響不仅在于其疼痛本身, 还涉及相关伴发症状。因而当需要准确而快速地诊治偏头痛时, 典型的临床症状是除家族史及辅助检查外最重要的诊断标准, 目前国际通用的偏头痛诊断标准包括持续 4 ~ 72 h 的发作性头痛至少 5 次发作并排除其他疾病造成的头痛, 符合下述至少两项: 搏动性、单侧痛、运动后加剧或头痛时避免活动、至少中等程度的疼痛, 以及符合下述至少一项: 恶心和 (或) 呕吐、畏光及畏声。在早期有效诊疗以减轻患者痛苦, 提高其生活质量方面, 偏头痛的非头痛症状 (前驱症状及发作期非头痛症状等) 具有重要作用。

从病情方面来看, 偏头痛是兼具急性症状和体征的慢性疾病 (具有疾病发作现象)。随着研究的深入, 人们认识到偏头痛发生的潜在机制十分复杂, 这里的疾病复杂性是对疾病本质及对其临床和亚临床所包含的疾病广度的描述^[1, 2]。在近年的研究中, 与偏头痛发病的相关机制已得到深入研究, 包括血管学说、神经学说 (皮质扩散抑制) 及神经 - 血管学说等。伴随着分子生物学与神经生物学的发展, 新的研究也在不断更新和完善。本文将总结偏头痛非头痛症状、其发生的相关机制及药物干预方法。

1 偏头痛的非头痛症状

1.1 常见类型

头痛发作前的非头痛症状: 一般称为先兆症状, 其中视觉先兆最为常见, 主要有以下几种表现形式: ①出现暗点、闪光和黑蒙; ②短暂的单眼盲或双眼一侧视野偏盲; ③头痛发作前不适的闪光感; ④头痛期间眼睛暴露光中时疼痛加剧。其它可有嗜睡、烦躁和偏侧肢体感觉运动障碍。其次是感觉先兆, 表现为以面部和上肢为主的针刺感、麻木感或蚁行感。先兆也可表现为言语障碍, 但不常发生。先兆通常持续 5 ~ 30 min, 不超过 60 min, 在头痛即将出现之前发展到高峰, 消失后随即出现搏动性疼痛^[3]。

头痛发作时的非头痛伴随症状: 头痛发作过程常出现情绪变化及认知障碍, 并可持续至头痛结束后, 患者表现为焦虑或沮丧, 部分病例无法集中精神及思考。

常伴有自主神经系统表现, 如食欲下降、腹胀、流鼻涕, 约 2/3 的患者伴有恶心, 重者呕吐。头痛发作时尚可伴有感知觉增强, 表现为对光线、声音

和气味敏感, 喜欢黑暗、安静的环境。其他较为罕见的表现有头晕、直立性低血压、易怒、言语表达困难、记忆力下降、注意力不集中等。部分患者在发作期会出现由正常的非致痛性刺激所产生的疼痛^[3]。

头痛发作后的非头痛症状: 头痛在持续 4 ~ 72 h 的发作后可自行缓解, 但患者还可有疲乏、筋疲力尽、易怒、不安、注意力不集中、头皮触痛、欣快、抑郁或其他不适。

1.2 其他伴发症状或伴发疾病

1.2.1 缺血性疾病 先兆偏头痛是心脑血管病一项已知的危险因素, 该人群患缺血性脑卒中及缺血性心脏病的可能性是健康人群的 2 ~ 3 倍。尽管相关研究仍在进行, 但已知一些诱发偏头痛的危险因素可以增加该风险^[4]。

1.2.2 精神疾病 尽管由于方法学不同使得研究结果难以比较, 但从专业诊断及普通人群研究中看偏头痛患者罹患焦虑性障碍的风险增加, 而偏头痛与双向心境障碍发生也有正强化作用。然而, 处于偏头痛急性期的患者相对于慢性偏头痛患者发生焦虑性障碍的风险降低。对于偏头痛患者, 精神疾病在有慢性头痛及药物滥用者中的发生率相对于单纯偏头痛者更高^[5]。

1.2.3 癫痫 偏头痛与癫痫通常是双向的因果联系, 头痛可出现在癫痫发作前、发作中或发作后。但癫痫发作前及发作中少有头痛; 发作后头痛常见, 可发生于任何形式的癫痫。二者均可出现视觉先兆^[6]。

1.3 特殊类型

1.3.1 眼肌麻痹型偏头痛 本病少见, 可有反复发作的偏头痛症状, 但以眼眶和球后的疼痛为主, 每次头痛后数分钟, 少数几小时后发生疼痛侧眼球支配神经的麻痹。可以累及Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ数支脑神经, 也可以累及其中之一。最常见为单一的动眼神经麻痹, 受累侧眼睑下垂和复视, 持续数天或数周恢复。极少数不能恢复。近期研究表明, 展神经在该型中常见受累, Ⅳ、Ⅴ脑神经损害极罕见^[7]。

1.3.2 偏瘫型偏头痛 罕见。其临床特点为头痛发作的同时或过后, 出现同侧或对侧肢体的不同程度瘫痪, 上下肢力量减退等症状, 尤其是上肢, 并可在头痛消退以后持续一段时间。同时可伴有意识模糊、昏迷、发热及癫痫发作等。在 Yeghi-azaryan 等^[8]的研究中, 所有最终治疗有效的患者其运动障碍均与其它症状相伴, 71.4% 的患者出现

患侧紧张性肌肉收缩。

1.3.3 基底型偏头痛 罕见,即发生在基底动脉系统的一种血管性头痛,先兆症状常累及脑干、小脑及双侧枕叶视觉皮质,出现短暂的遗忘和双目失明、言语不清、眩晕、耳鸣、步态不稳、双侧手足或口周麻木等。随之出现枕部波动性头痛,伴有恶心、呕吐,少数患者甚至出现意识不清。发作后完全恢复正常,间歇期也正常^[9]。

1.3.4 偏头痛等位发作 表现为反复发作的恶心、呕吐、眩晕、上腹部疼痛,但很少或甚至没有头痛。发作持续数小时或长至 48 h。可以伴有寒战、苍白与疲乏。

2 偏头痛非疼痛症状的发生机制

2.1 头痛及非疼痛症状的产生

2.1.1 皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD) 目前的研究证明了在偏头痛先兆发生时皮质血流的双相改变:初始阶段为短暂充血,随后为持续较长时间缺血并扩散至整个皮质,这一现象起始于枕叶。长期以来先兆被认为是实验中 CSD 现象的同族体,CSD 是神经细胞去极化的一种波动,由物理或化学刺激引起,以与先兆相似的速度(2 ~ 6 mm/min)扩散至整个皮质,随之而来的是一段持久的超极化过程^[10]。在 CSD 期间伴随着代谢和脑电变化产生的灌注改变导致了皮质血流的改变:即充血后持续的缺血^[11]。理论上三叉神经核的大多数状部分没有特异性痛觉,不受到 CSD 激活,前不久人们才在人脑中获得了支持 CSD 存在的直接证据,而整个研究只能在受伤的人脑中进行论证^[12],对于 CSD 与先兆是否能引发偏头痛仍有待研究。

2.1.2 畏光 大部分偏头痛患者遇光后头痛加重(畏光),研究表明在大鼠的硬膜敏感性丘脑神经元中,后部丘脑接收来自视网膜神经节细胞(主要为包含非成像功能的内源性视觉敏感细胞)的单突触输入信号,以及光能增强在相同区域的硬膜敏感性丘脑神经元的活动。在视锥及视杆细胞严重退化的失明偏头痛患者中,通过对光的感受能够加重其偏头痛,这一现象支持了偏头痛性畏光中包含非成像视网膜通路的观点^[13]。

2.1.3 丘脑对偏头痛症状的调节 尽管丘脑神经核痛觉处理中起关键作用,但其在偏头痛症状中的作用还不十分清楚。一项研究发现,大鼠后丘脑核群背侧缘在接收痛觉传入时,对于对侧的光刺激敏感^[14]。单独来说,这可能是炫响症的一种表现,

但当其伴随神经元接收硬膜传入出现便可认为是视觉诱发疼痛的神经基础的一部分。神经传导通路表明后部丘脑的硬膜敏感性神经元接收视网膜神经节细胞轴突的传入,然后传出至躯体感觉、视觉及联合性皮质中枢。考虑到光感能激活三叉神经血管复合体(trigeminovascular complex, TNC)的痛觉神经元,因而偏头痛中光强的改变可能增加硬膜向丘脑及 TNC 的痛觉传入,患者疼痛将加重^[15]。同时这也是三叉神经血管系统向丘脑及视皮质传入的直接通路,并解释了视觉输入影响痛觉信号的方式。

2.2 伴发疾病的产生

2.2.1 缺血性疾病 确切的机制尚不明确,一些假说如下:①偏头痛直接导致缺血事件发生(偏头痛性梗死);②偏头痛影响血管内皮功能并单独或联合其它局部血管病理因素增加偏头痛未发作期的卒中危险;③偏头痛与缺血性心血管事件危险因素发生率增加有关;④偏头痛治疗药物的影响;⑤遗传因素。

2.2.2 精神疾病 机制尚不明确,可能的病理生理学原因如下:①5-HT 功能失调:5-HT 运载体合成减少会增加患抑郁症的风险,同时 5-HT 受体敏感性的改变可能导致焦虑症的发生;②卵巢激素:卵巢激素在女性中调节大量的神经递质,偏头痛及相关抑郁症状均受月经及卵巢激素波动的影响;③下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调^[16]。

2.2.3 癫痫 ①癫痫发作是脑内神经元阵发性异常超同步化电活动的临床表现,痫样放电是癫痫发作的病理生理学基础,其形成伴有大量钾离子外流和异常钙离子内流,以及钠、氯离子的异常运动;②反应性星形胶质细胞增加所致;③基因缺陷导致的离子通道功能异常^[17]。

3 药物干预

3.1 Ca^{2+} 通道阻断剂

该类药物作为偏头痛治疗药物时假定相关机制如下,①预防脑部神经元缺氧;②预防血管平滑肌收缩;③抑制包括前列腺素在内的 Ca^{2+} 依赖性酶类的生成。氟桂利嗪作为该类药物,其疗效好于同类的尼莫地平及硝苯地平,对于偏头痛及其先兆的治疗有较好效果。

3.2 麦角碱类

在全部患者中使用的证据仍然缺乏。其主要问题在于药物吸收的不稳定性、较差的口服生物利用度及药物的不良反应。在曲坦类无效的持续及

反复发作的患者中,麦角类药物仍保留其应用价值,对于偏头痛急性发作及先兆症状有一定干预作用,用于三线治疗^[18, 19]。

3.3 曲坦类

该类药物是最有效的偏头痛特异性治疗药物,用于治疗中重度头痛。经大型临床随机对照试验证实,曲坦类对于NSAIDs类药物无效的偏头痛60%有效,在头痛开始1 h内皮肤触痛发生前的使用可以使疗效最大化^[20],但先兆期使用无效,对于头痛及相关伴随症状如皮肤触痛、异常感觉等有一定疗效。

3.4 止吐剂

急性期出现恶心、呕吐时可联用止吐剂,如甲氧氯普胺、多潘立酮等,该类药物可以促进胃肠道的运动,缓解偏头痛相关性消化不良。与止痛药物联用效果好于单行止痛治疗。

3.5 β -受体阻断剂

在预防治疗偏头痛时,对于伴有焦虑、高血压及心绞痛的患者更为适用,预防治疗时有效率达60%~80%。对于伴有焦虑、高血压及心绞痛的患者尤为适用。在先兆偏头痛中,患者血压、血脂等循环系统指标异常的可能性增加,进而卒中、心绞痛及猝死等心脑血管风险增大^[21]。应注意的是,有内在拟交感活性的 β -受体阻断剂对于偏头痛预防无效。

3.6 抗抑郁药

包括三环类抗抑郁药及5-HT再摄取抑制剂。二者在偏头痛预防的抗抑郁方面均有一定作用,但目前缺乏足够的证据支持。前者有长期应用经验,在缓解头痛及相关精神症状方面如抑郁、焦虑等有一定作用^[22]。

3.7 抗癫痫药

抗癫痫药特别适用于偏头痛发作时伴随癫痫、焦虑及双向障碍时,育龄妇女用药时应注意该类药物的致畸性以及对口服避孕药的影响。丙戊酸钠、托吡酯及加巴喷丁已证实对于偏头痛的预防有效^[22],其它药物在偏头痛预防中的应用缺乏证据。

4 总结及展望

偏头痛是一种严重影响日常生活的致残性疾病,需要早期诊断和规范化治疗。在防治头痛等主要症状的同时,还应关注先兆及相关非头痛症状和伴随疾病。至今没有哪个模型可以解释偏头痛的所有临床特点,而对于偏头痛相关非头痛症状的确

切发病机制研究也在进行中。

参 考 文 献

- [1] Akiyama H, Hasegawa Y. Migraine Treated Using a Prophylactic Combination of Candesartan and Hydrochlorothiazide. *Pain Pract*, 2012, 65: 435-437.
- [2] Pizza V, Agresta A, Agresta A, et al. Migraine and genetic polymorphisms: an overview. *Open Neurol J*, 2012, 6: 65-70.
- [3] Evans R, Aurora S. Migraine with persistent visual aura. *Headache*, 2012, 3: 494-501.
- [4] Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia*, 2012, 32: 785-795.
- [5] Fabio N, Federica G, Gian M, et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*, 2011, 12: 115-125.
- [6] Paul TG, Davies CP. Migraine triggered seizures and epilepsy triggered headache and migraine attacks: a need for re-assessment. *J Headache Pain*, 2011, 12: 287-288.
- [7] Wagner D, Manahilov V, Gordon G, et al. Long-range inhibitory mechanisms in the visual system are impaired in migraine sufferers. *Cephalalgia*, 2012, 32: 1071-1075.
- [8] Yeghiazaryan N, Shadyan I, Khechumyan Z, et al. Hemiplegic migraine: A series of 7 patients. *Eur J Pain Suppl*, 2010, 4: 135-138.
- [9] Gazioglu S, Boz C, Ozmenoglu M. Basilar artery occlusion in migraine-like headache: a possible triggering effect of sumatriptan. *Neurol Sci*, 2012, 33: 125-128.
- [10] Tracey I. Imaging pain. *J Anaesth*, 2008, 101: 32-39.
- [11] Burstein R, Jakubowski M. Neural substrate of depression during migraine. *Neurol Sci*, 2009, 30: 27-31.
- [12] Schytz H. What have we learnt from triggering migraine? *Opin Neurol*, 2010, 23: 259-265.
- [13] Brennan K, Charles A. An update on the blood vessel in migraine. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23: 266-274.
- [14] Asghar MS. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*, 2011, 69: 635-645.
- [15] Levy D. Migraine pain and nociceptor activation-where do we stand? *Headache*, 2010, 50: 909-916.
- [16] Edelmayer R. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol*, 2009, 65: 184-193.
- [17] Levy D. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*, 2007, 130: 166-176.
- [18] Dekker F, Knuistingh N, Andriess B, et al. Prophylactic treatment of migraine: the patient's view, a qualitative study. *BMC Fam Pract*, 2012, 13: 9-13.

- [19] Edvinsson L, Villalón C, Maassenvandenbrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*, 2012, 136: 319-333.
- [20] Tfelt H. Clinical pharmacology of current and future drugs for the acute treatment of migraine: a review and an update.

Curr Clin Pharmacol, 2012, 7: 66-72.

- [21] Casucci G, Villani V, Cologno D, et al. Migraine and metabolism. *Neurol Sci*, 2012, 33: 81-85.
- [22] Sarah M. The acute and preventative treatment of episodic migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15: 33-39.

有机溶剂中毒性脑病

黄彪 综述 曾进胜 审校

中山大学附属第一医院神经科, 广东省广州市 510080

摘要:暴露于有机溶剂可发生有机溶剂中毒性脑病,其神经毒性机制包括溶剂脂溶性、神经递质异常及易感基因携带等。该病临床症状非特异,急性/亚急性中毒主要表现为头痛、共济失调,严重者可致意识障碍,慢性中毒主要表现为注意及执行能力的下降。诊断需结合有机溶剂接触病史、神经心理学测试及必要的影像学检查来综合判定。该病目前缺乏特异性治疗手段,在停止有机溶剂暴露后病情一般没有明显进展。

关键词:有机溶剂;中毒性脑病;发病机制;临床特点;诊断

世界范围内,每天有大量从事涂装、粘合、表面清洁、干洗、印刷、塑料、杀虫剂、化工等行业的工人接触有机溶剂。由于其可挥发及脂溶性,有机溶剂可通过呼吸道吸入及皮肤沾染吸收的形式进入人体。急性有机溶剂中毒,最初导致中枢神经系统抑制,出现头晕、嗜睡或麻醉样症状,严重者甚至死亡;长期慢性中毒则导致慢性有机溶剂中毒性脑病(chronic solvent toxic encephalopathy, CSE)或慢性中毒性脑病(chronic toxic encephalopathy, CTE),表现为广泛的认知功能、记忆、注意力、警觉性等损害,可以归结为“心理-器质综合征(psycho-organic syndrome)”或轻度痴呆^[1]。目前国内尚缺乏有机溶剂中毒性脑病的流行病学调查结果。国外报道较多的为慢性有机溶剂中毒性脑病。1995年至2007年芬兰有129人诊断为慢性有机溶剂中毒性脑病,疑似病例为38.6例/年,平均职业接触限值年(occupational exposure limit years, OELY)为10.5年^[2]。美国及新西兰发病情况不详,但有报道估计美国有超过900万工人有有机溶剂的暴露,占总人口数的3.7%,新西兰有10万工人暴露于

有机溶剂,占该国总人口的2.7%^[3]。有机溶剂中毒性脑病的诊断通常基于溶剂暴露病史、患者的主观症状、神经心理学测试、客观的实验室和神经影像学检查,然而对其诊断尚存在较多争议,治疗也缺乏明确有效的措施。国内近年不少关于有机溶剂中毒的病例报告,但临床医生对本病的认识仍显不足。

1 发病机制

目前有机溶剂中毒性脑病发病机制不明确。一般认为,有机溶剂的脂溶性、患者神经递质异常、易感基因携带等机制参与了致病。

1.1 有机溶剂脂溶性

有机溶剂经呼吸道及皮肤吸收的方式进入人体,以甲苯为例,由于其高度脂溶性,能迅速通过血脑屏障并在富脂性的中枢神经系统中聚集,髓鞘中含有的脂肪成分多为长链脂肪酸,容易与有机溶剂发生相互作用^[4]。在突触部分,甲苯可能插入脂质细胞膜从而增加了细胞膜的流动性,也有可能通过与蛋白质疏水部分相结合干扰其功能^[5]。

1.2 神经递质异常

在急性及慢性暴露后,甲苯可到达海马,影响

收稿日期:2013-02-22;修回日期:2013-03-29

作者简介:黄彪(1986-),男,博士研究生,主要从事脑血管病研究。

通讯作者:曾进胜(1964-),男,主任医师,教授,博士,主要从事脑血管病研究。