

- and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol*, 2010, 185(1): 302-312.
- [25] Duffy MM, Pindjakova J, Hanley SA, et al. Mesenchymal stem cell inhibition of T-helper 17 cell-differentiation is triggered by cell-cell contact and mediated by prostaglandin E2 via the EP4 receptor. *Eur J Immunol*, 2011, 41(10): 2840-2851.
- [26] Blandini F, Cova L, Armentero MT, et al. Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat. *Cell Transplant*, 2010, 19(2): 203-217.
- [27] Cova L, Armentero MT, Zennaro E, et al. Multiple neurogenic and neurorescue effects of human mesenchymal stem cell after transplantation in an experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2010, 22(1311): 12-27.
- [28] Kim YJ, Park HJ, Lee G. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia*, 2009, 57(1): 13-23.

药物过度使用性头痛

罗轮杰 综述 罗本燕 审校

浙江大学医学院附属第一医院神经内科 浙江省杭州市 310003

摘要: 药物过度使用性头痛(MOH),是仅次于紧张型头痛和偏头痛第三大常见的头痛类型。MOH的发病可能与个体、遗传、内分泌及神经递质失常、疼痛调控通路异常等多种因素有关。其治疗包括撤药治疗、预防性治疗、针对戒断症状的治疗以及认知-行为治疗等,早期识别 MOH 的高危人群对预防 MOH 具有重要意义。本文将对 MOH 的发病机制、治疗及预防方面作一综述。

关键词: 药物过度使用性头痛; 发病机制; 撤药治疗

药物过度使用性头痛(medication overuse headache, MOH),也称为反跳性头痛、药物误用性头痛或药源性头痛,是仅次于紧张型头痛和偏头痛第三大常见的头痛类型。2004 年国际头痛协会在国际头痛分类第 2 版(The International Classification of Headache Disorders II, ICHD-II)中将其正式命名为药物过度使用性头痛,并归类于继发性头痛中的“药物或其戒断所致的头痛”之列^[1]。随着治疗头痛药物的研发,引起 MOH 的药物发生了显著变化,麦角类药物引起的 MOH 逐渐减少,单纯镇痛药、复合镇痛药及曲坦类镇痛药所致的 MOH 正逐渐增多。MOH 正成为治疗头痛的巨大挑战之一。

1 发病机制

目前,MOH 的发病机制尚不清楚,可能与个体、遗传、内分泌及神经递质失常、疼痛调控通路异常等多种因素有关。

1.1 遗传因素

流行病学调查表明 MOH 具有遗传易感性,有 MOH 或其他物质滥用(药物或酒精)家族史的个体患 MOH 的风险增加 3 倍;另一家庭成员存在 MOH 的个体发生药物过度使用或物质滥用的风险增加 4 倍^[2]。分子遗传学研究方面,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) Val66Met 多态性与行为异常和物质滥用相关,研究发现它与 MOH 患者使用镇痛药增加有关,提示从某种角度上说 MOH 是一种物质滥用障碍^[3]。多巴胺转运体基因(SLC6A3,也称为 DAT1)的遗传变异性^[4]、亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T(rs1801133)和多巴胺 D2 受体 C939T(rs6275)多态性^[5]可能也与 MOH 的发生有关。

1.2 个体因素

近来研究表明频繁使用抗偏头痛药物不仅与头痛本身的程度重和发作频率高有关,还与患者害

收稿日期: 2013-04-17; 修回日期: 2013-07-08

作者简介: 罗轮杰(1981-),男,住院医师,在读硕士。

通讯作者: 罗本燕 教授,博士生导师。E-mail: luobenyan@zju.edu.cn。

怕和失去社会职能,合并有焦虑、抑郁等心理因素以及有物质依赖倾向有关。约 2/3 的 MOH 患者符合 DSM-IV 物质依赖的诊断标准,其中大部分患者的原发性头痛为偏头痛,并过度使用阿片类止痛药物^[6]。脑葡萄糖代谢研究表明过度使用药物的慢性偏头痛患者前额叶在撤药前后均为低代谢状态,且撤药后更为显著,由于前额叶与物质滥用有关,提示有物质滥用倾向可能是 MOH 发病机制之一^[7]。MOH 可能与其他药物依赖有共同的神经生物学通路,包括调节动机、奖赏和行为控制的环路^[8]。

1.3 内分泌和神经递质功能异常

研究发现 MOH 患者脑脊液 orexin A 和促肾上腺皮质激素浓度较慢性偏头痛者高,并与药物使用剂量成正比^[9]。在内分泌刺激试验时,给予相应的促释放激素后,MOH 患者生长激素和促甲状腺激素水平明显低于正常对照,而促肾上腺皮质激素和皮质醇浓度则显著升高^[10]。血清素系统在 MOH 患者也有显著变化,研究发现 5-HT₂ 受体在血小板细胞膜表面密集,5-HT 转运体活性增加,而血小板内 5-HT 水平低下^[11,12],提示药物过度使用抑制 5-HT 的摄取是 MOH 的发病机制之一。其他与 MOH 相关的激素及神经递质还包括 β -内啡肽和阿片样物质浓度降低,血小板磷酸肌醇产生增多等。

1.4 疼痛调节通路异常

1.4.1 中枢神经系统兴奋性增加 皮肤异常性疼痛(cutaneous allodynia, CA)是中枢敏化的一种表现。研究表明出现 MOH 的偏头痛患者比发作性偏头痛患者出现 CA 更多^[13]。动物试验表明长时间暴露于吗啡或曲坦类药物会导致时间依赖性 CA 的发生及某些兴奋性递质,如降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经元一氧化氮合成酶在硬脑膜三叉神经传入纤维、三叉神经节及背根神经节的表达增多,这种神经适应性改变可导致机体处于对非有害性触觉或温度觉刺激的过度敏感状态。小鼠在每日给予对乙酰氨基酚(200 mg/kg)持续 30 d 后,大脑皮质和三叉神经节 5-HT(2A)受体增多,皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)出现的频率增加,提示长期服用镇痛药物使得 5-HT(2A)受体上调,皮质兴奋增高和对伤害性刺激易化作用增强,进而导致 CSD 易感性增加可能是 MOH 发病机制之一^[14,15]。

1.4.2 下行调控系统异常 中枢神经系统通过下行调控(descending modulation)系统(下行抑制/

易化作用)对外周伤害性信息进行双向调节。延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)是脑干下行调控系统的重要结构,动物试验表明 RVM 下行易化系统的激活和弥散性毒性物质抑制性控制(diffuse noxious inhibitory controls, DNIC)作用消失是吗啡诱导的痛觉超敏的重要原因。RVM 失活可使得吗啡诱导的全身皮肤痛觉异常消失,以及 DNIC 作用恢复^[16],提示中枢神经系统对疼痛下行易化作用增强和 DNIC 作用减弱或消失是 MOH 的发病机制之一。

2 治疗

对 MOH 的治疗包括药物治疗及非药物治疗,前者包括撤药治疗、预防性治疗以及针对戒断症状的治疗。后者包括教育、心理治疗等。

2.1 撤药治疗

2011 年国际头痛会议上,大多专家认为 MOH 患者应当进行撤药治疗(withdrawal therapy)^[17]。这不仅能终止或缓解患者现有的 MOH,还能改善患者对急性或预防性止痛药物的反应。

2.1.1 突然撤药与逐步撤药 撤药方案包括突然撤药(abrupt withdrawal)和逐步撤药(tapered withdrawal)。目前尚没有试验比较两者孰优孰劣。大部分药物引起的 MOH 首先考虑突然撤药,但对于阿片类、巴比妥类,尤其是苯二氮卓类过度使用的患者则建议逐步撤药。主要的撤药反应包括头痛加重、恶心、呕吐、低血压、心率减慢、睡眠障碍、烦躁不安、焦虑、紧张等。上述反应一般持续 2 ~ 10 d,不同药物戒断性头痛持续时间不同,曲坦类戒断性头痛一般平均持续 4.1 d,麦角类为 6.7 d,非甾体抗炎药为 9.5 d^[18]。

2.1.2 住院治疗与门诊治疗 Grazi L 对两种治疗方法进行直接对比显示,两者均能显著减少每月头痛天数及偏头痛残疾评分^[19]。故一般情况下可在门诊接受治疗,对于过度使用阿片类、巴比妥类或苯二氮卓类,有心理障碍,出现严重的药物并发症,严重的撤药反应(如严重呕吐或偏头痛持续状态)或之前撤药治疗失败者建议住院治疗。

2.2 针对撤药反应的治疗

恶心、呕吐者可选用胃复安,呕吐明显者应及时补液。特别需要注意改善戒断性头痛。改善戒断性头痛可选用患者未过度使用的急性期止痛药,且避免使用短效药物^[20]。对于住院治疗的 MOH 患者,每天 1 次 100 mg 泼尼松,连续 5 d,能显著减

少患者在撤药最初 72 ~ 120 h 内的中或重度头痛的发作时间^[21]。

2.3 非药物治疗

非药物治疗即认知-行为疗法对治疗 MOH 也起着重要作用,它有助于患者重新认识疼痛,并学会应对躯体及心理上的不适。心理和药物联合治疗比单用撤药治疗更能改善头痛,提高患者的生活质量^[22-25]。认知-行为治疗与药物治疗同样重要,鉴于其经济、简易,应作为 MOH 一线治疗的组成部分。

2.4 预防性治疗

目前尚缺乏针对预防性治疗药物用于 MOH 的大型随机对照临床试验。研究结果主要来至预防性治疗慢性头痛的随机对照临床试验。关于预防性治疗的时机,即在撤药之前,与之同时抑或是之后开始仍有争议。

2.4.1 托吡酯 2007 年,分别来自美国和欧洲两项大型的多中心、随机、双盲、安慰剂对照实验显示与安慰剂组相比托吡酯 (topiramate) 能减少慢性头痛患者头痛天数,其中多数慢性头痛患者均有药物过度服用史。与安慰剂相比,尽管差异具有统计学意义,但是总体疗效并不十分显著^[26,27]。不良反应主要为肢体麻木、疲乏、恶心和体质量下降,无严重的不良反应或死亡发生。

2.4.2 肉毒素 A 肉毒素 A (onabotulinumtoxin A) 已被用于发作性偏头痛、慢性紧张型头痛的预防性治疗研究,目前尚无一致结论,肉毒素 A 对其他预防性治疗疗效不佳的慢性每日头痛的预防作用令人鼓舞^[28-30]。越来越多的证据表明肉毒素 A 能作为慢性偏头痛预防性治疗手段,尤其对于伴有皮肤痛觉异常、颅周肌紧张的患者,或爆裂样疼痛或眼痛患者,且具有良好的安全性和耐受性。在美国和英国,肉毒素 A 已被批准用于慢性偏头痛的治疗^[17]。Sandrini 等^[31]对肉毒素 A 预防 MOH 的有效性和安全性进行了一项为期 12 周的双盲、平行、安慰剂对照研究。肉毒素 A 治疗组和安慰剂组在主要有效性终点指标上没有差异(治疗后 28 d 内头痛天数: 12 d vs 15.9 d)。在次要终点指标即 12 周内平均急性止痛药物使用量上,肉毒素 A 治疗组优于安慰剂组。亚组分析显示肉毒素 A 能够有效减少伴有颅周肌肉紧张患者的头痛天数和服用急性止痛药物频率,并减轻头痛程度和改善生活质量。在该研究中肉毒素 A 显示了良好的安全性和耐受性。该研究提示在伴有颅周肌紧张的 MOH

患者,肉毒素 A 可作为预防性治疗选择之一。

3 预防

调查表明,大多数头痛患者没有意识到过度使用止痛药物可加重头痛,当止痛药物疗效不佳或头痛加重时,他们往往会选择增加止痛药物的剂量和频率,或者加用其他种类的止痛药物,对头痛发作的惧怕或担心心理也会导致药物的过度使用^[25]。早期识别 MOH 的高危人群具有重要意义。

3.1 依赖严重程度量表

药物依赖程度量表 (severity of dependence scale, SDS) 被用于评价慢性头痛患者是否存在药物滥用的情况^[32]。该量表由 5 个问题组成: ①你认为你头痛药物的使用是失控的吗? ②漏服一次药物会使你焦虑或担心吗? ③你担心你头痛药物的使用吗? ④你是否希望停止使用头痛药物? ⑤停止或没有头痛药物时你会觉得有多困难? SDS ≥ 5 分是药物过度使用的预测因子。SDS 得分与性别、使用药物种类等有关。

3.2 危险因素

长期随访研究发现,基线时规律服用镇静剂, MOH 风险增加 5.2 倍,有慢性骨骼肌、胃肠道不适主诉,医院焦虑抑郁量表评分 ≥ 11 分者 MOH 风险增加 4.7 倍,吸烟及缺乏体育活动使得 MOH 风险增加 2 倍^[33]。Sances 等^[34]1 年随访研究发现,服药频繁高、吸烟、饮酒、停用止痛药后 2 个月仍未确诊,继续服用原有的止痛药物是复发的危险因素,低收入、低教育水平也是 MOH 的危险因素。

4 结语

临床研究及动物实验表明 MOH 具有独特的病理生理学基础,遗传易感性、个体因素、机体神经递质及内分泌功能异常、神经系统兴奋性改变等多种因素与 MOH 的发生相关。对发病机制的深入研究有望为治疗 MOH 提供新的靶点。撤药治疗仍然是治疗 MOH 的基础,认知和行为治疗在预防和治疗 MOH 中起着重要作用,预防性治疗也显示出很好的疗效,但需要得到针对 MOH 的大型随机对照临床研究的证实。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd ed. Cephalalgia, 2004, 24 (Suppl 1): 9-160.
- [2] Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for

- chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*, 2009, 49(3): 412-418.
- [3] Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain*, 2009, 10(5): 349-355.
- [4] Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*, 2006, 13(9): 1009-1013.
- [5] Onaya T, Ishii M, Katoh H, et al. Predictive index for the onset of medication overuse headache in migraine patients. *Neurol Sci*, 2013, 34(1): 85-92.
- [6] Radat F, Creac H C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2005, 25(7): 519-522.
- [7] Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 543-550.
- [8] Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(2): 62-68.
- [9] Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*, 2008, 28(7): 714-722.
- [10] Rainero I, Ferrero M, Rubino E, et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache*, 2006, 46(4): 597-603.
- [11] Rossi C, Pini LA, Cupini ML, et al. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(1): 1-8.
- [12] Ayzenberg I, Obermann M, Leineweber K, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. *J Headache Pain*, 2008, 9(2): 109-112.
- [13] Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*, 2008, 63(2): 148-158.
- [14] Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia*, 2010, 30(9): 1101-1109.
- [15] Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*, 2010, 50(2): 185-197.
- [16] Okada-Ogawa A, Porreca F, Meng ID. Sustained morphine-induced sensitization and loss of diffuse noxious inhibitory controls in dura-sensitive medullary dorsal horn neurons. *J Neurosci*, 2009, 29(50): 15828-15835.
- [17] Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(3): 290-295.
- [18] Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 391-401.
- [19] Grazi L, Andrasik F, Usai S, et al. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci*, 2008, 29(Suppl 1): S161-S163.
- [20] 李冬梅, 周冀英. 药物过度使用性头痛预防治疗策略及预后评估. *重庆医学*, 2010, 39(8): 1000-1002.
- [21] Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, et al. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2008, 28(2): 152-156.
- [22] Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia*, 2009, 29(3): 293-299.
- [23] Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache*, 2002, 42(6): 483-490.
- [24] Grande RB, Aaseth K, Benth JS, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol*, 2011, 18(1): 129-137.
- [25] Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*, 2006, 26(9): 1097-1105.
- [26] Diener HC, 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] 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.
- [28] 郑颖, 张伟, 朱昱, 等. 慢性偏头痛的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(4): 327-330.
- [29] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. Onabotulinum-toxinA 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.

- [30] Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. Onabotulinum-toxinA 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.
- [31] Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain*, 2011, 12(4): 427-433.
- [32] Lundqvist C, Benth JS, Grande RB, et al. An adapted Severity of Dependence Scale is valid for the detection of medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3): 512-518.
- [33] Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain*, 2012, 153(1): 56-61.
- [34] Sances G, Ghiotto N, Galli F, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*, 2010, 30(3): 329-336.

中枢敏感化与偏头痛

郁飞宇 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: 中枢敏感化是偏头痛发病理论的最新假说。多种的离子受体以复杂的分子机制起始并维持中枢敏感化, 改变感觉信号在脑干和三叉神经节的传入模式, 这一理论可解释许多偏头痛的症状, 如皮肤异常性痛觉。目前临床已开始研究一些药物干扰中枢敏感化进程的效果, 其中抗癫痫药物、抗抑郁药及肉毒素等药物未来或许可用于偏头痛患者中枢敏感化的治疗。中枢敏感化可能是未来偏头痛基础及临床研究中需要重点研究的方向。

关键词: 偏头痛; 中枢敏感化; 机制; 治疗; 预防

中枢敏感化(central sensitization)是目前有关偏头痛发病机制的最新理论。越来越多的证据证实, 中枢致敏在偏头痛的发病机制, 尤其是急性发作阶段, 及慢性化进程中起着关键的作用。本文将从中枢敏感化的定义、现象、在偏头痛发病机制中的作用及其与治疗的关系等几方面进行综述, 为偏头痛的临床治疗提供新思路。

1 中枢敏感化的定义

中枢敏感化的概念最早由 Woolf 提出, 是指因重复或长时间的疼痛刺激, 外周炎症或神经受损, 使中枢神经系统的痛觉通路尤其是三叉神经尾核、脊髓背角感觉神经元等产生一种长期的可逆的兴奋性增高, 兴奋阈值降低, 突触效能增加的现象^[1]。第一篇提出中枢敏感化与偏头痛发病机制有联系的文章于 1996 年发表于 *Nature* 杂志上, 成为这一理论重要的组成部分。随后的相关研究相继证实

了这一理论的真实性的。

中枢敏感化在临床上可表现为痛觉过敏(hyperalgesia), 轻微疼痛刺激即感到疼痛难忍; 异常性疼痛(cutaneous allodynia, CA), 非疼痛性刺激引起痛觉感受; 疼痛感知区域扩大以及持续的疼痛感觉^[2-4]。在偏头痛患者中主要表现为一种与生理反应相关的异常性疼痛^[1], 在慢性头痛中更为常见, 并被证实是偏头痛慢性化的一个危险因素^[4]。

2 偏头痛患者中枢敏感化现象

中枢敏感化现象在偏头痛患者中十分常见。Burnstein 等^[5]在偏头痛患者头痛发作时发现 79% 的患者有皮肤痛觉超敏现象。Lipton 等^[6]采用异常性疼痛自测量表(Allodynia Symptom Checklist, ASC)调查发现美国约有 63.2% 的患者在偏头痛发作时出现 CA, 而女性(74%)较男性(57%)更为常见。Bigal 等^[4]发现转换型偏头痛患者中有 68.3% 患者

收稿日期: 2013-03-11; 修回日期: 2013-05-31

作者简介: 郁飞宇(1987-), 女, 山东大学在读七年制硕士, 主要从事偏头痛、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、癫痫的研究。