

- [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。

出现 CA, 发作型偏头痛患者则为 62.2%。Ashkenazi 等^[7]采用异常性疼痛问卷(Allodynia questionnaire, AQ)发现有 77% 的患者在发作期出现 CA, 其中有 3 名患者在发作间期也出现了 CA。在巴西的一项采用 ASC 的流行病学调查中, CA 的发病率(76%)与上述报告的 77% 非常接近^[8]。

中枢敏感化广泛存在于各种慢性头痛中, 慢性偏头痛与慢性紧张性头痛在疼痛敏感性、人口统计学及临床特征上及敏化严重程度的差异无统计学意义^[9]。女性、较长病程^[4, 7, 10]、偏头痛残疾程度评估问卷(The Migraine Disability Assessment questionnaire, MIDAS)值大, 抑郁量表分高, 三维人格问卷中“躲避伤害”类型^[11]、焦虑、抑郁、肥胖的偏头痛患者, 更易出现 CA。女性、月经相关性偏头痛患者 CA 发病率高, 可能与激素水平有关, 使女性的疼痛阈值更低^[12]。伴随恶心、视觉症状的偏头痛患者与 CA 的发生更为密切^[8]。有些研究认为有先兆的患者发生 CA 几率更大^[6, 10], 这可能与先兆的生理基础——皮质扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)有关, 这一过程可通过减少三叉神经尾状核和丘脑的伤害感受神经元的敏化阈值, 导致皮肤异常性疼痛的倾向。但也有些研究认为两者无关^[7]。

3 中枢敏感化在偏头痛发病机制中的地位

对偏头痛来说, 中枢敏感化机制仍不是十分明确。

多年来针对中枢敏感化分子机制的研究发现, 中枢敏感化起始阶段以外周 C 纤维的活动开始, C 纤维的突触前神经元受到持续的慢性伤害性刺激, 释放包括谷氨酸在内的多种兴奋性神经递质, 谷氨酸作用于 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -amino- β -hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA)受体及 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体^[13], 导致 Ca^{2+} 内流增加, 一氧化氮(nitric oxide, NO)合成, 激活了众多的胞内信号通路, 进一步增强了 AMPA、NMDA 受体突触效能, K^{+} 内流减少, 突触后膜兴奋性增加, 众受体膜内或膜外转运的能力改变, 达到维持神经元的中枢敏感化的状态。

其他参与中枢敏感化的物质, 如 P 物质、脑源性神经营养因子^[14]、NO^[15] 及前列腺素等, 可通过增加细胞去极化能力^[15]、激活细胞内信号传导通路、影响三叉神经突触可塑性^[14] 等机制来增加神经元兴奋性, 抑制机制减弱, 并维持中枢敏感化^[13]。

脊髓背角突触抑制的缺失, 被认为是慢性疼痛

及中枢敏感化的发展和维持的一项重要机制。GABA 能对脊髓背角的疼痛信号输出起抑制性调控作用, 调控缺失及过量异常神经元激活可能引起突触抑制的缺失^[16]。而由中缝大核(NRM)发出的 5-HT 下行通路, 在中枢敏感化发生的机制中, 其抑制性作用比促进作用更重要^[17]。

除脊髓水平的中枢敏感化机制以外, 脑干、大脑皮质、边缘系统都参与了偏头痛中枢敏感化的过程。

有学说认为脑干的感觉调节系统功能障碍, 可能激活上行、下行通路引起脑膜周血管扩张和神经源性炎症, 促进偏头痛相关的中枢敏感化的发生^[18]。有人利用 MRI 观察慢性偏头痛的患者, 发现脑干密度增加^[19], 中脑导水管灰质区出现铁沉积, 可能与偏头痛反复发作有关^[20], 但具体机制仍不明确。

在大脑皮质, 伤害性刺激传至岛叶与前扣带回皮质, 引起边缘系统及延髓腹背外侧区域的激活, 产生对疼痛的感知和厌恶的情绪, 进一步促进了中枢敏感化。

另外, 药物过度使用也可能是促进中枢敏感化的因素之一, 主要通过减少 5-HT 为主的单胺类递质合成、受体数量及功能改变、降低痛觉阈值等促进中枢敏感化^[21], 而中枢敏感化的形成则可能进一步恶化药物过度使用, 造成恶性循环。

综上所述, 偏头痛相关的中枢敏感化, 与兴奋性递质增多, 神经元可塑性改变, 三叉神经尾核长期的兴奋性和突触效能的增加, 抑制性作用减弱, 伤害性感受的上行及下行通路改变, 大脑皮质及中脑导水管灰质兴奋性增强等有关。但仍有许多具体机制尚不明确, 需要进一步研究证实。

4 中枢敏感化与偏头痛治疗

许多药物可以通过预防性治疗, 阻止中枢敏感化或慢性头痛的发生。目前研究的主要有抗癫痫药、 β -受体阻滞剂、抗抑郁药、 Ca^{2+} 拮抗剂、5-HT 调节剂及肉毒素等^[22]。有研究证实, 早期对中枢 5-HT 受体的干预可能会减少非疼痛神经元的激活, 并减少偏头痛发作的强度和持续时间, 最后达到防止中枢敏化的目的^[23]。基于这方面的证据, 预防性治疗可以减少中枢及外周神经敏化, 增加急性期的治疗效果。

抗癫痫药物用于预防偏头痛时可调节产生中枢敏感化的因素^[24]。动物实验证实, 托吡酯可抑制中枢敏感化^[25], 其作用机制可能与影响 CSD 及

三叉神经元活化,调控某些类型电压活化的离子通道和 GABAA 受体有关。但在临床试验中,尚无有关托吡酯治疗痛觉过敏的研究。

丙戊酸钠用于预防偏头痛可能与 GABA 介导的神经递质作用、对神经元膜电位和自发性痫样活动、减少兴奋性神经递质的释放等机制有关,同时对潜在可能诱发偏头痛的因素如抑郁、睡眠障碍也有作用。但是迄今尚缺乏丙戊酸钠对中枢敏感化的直接作用的研究报道。其他抗癫痫药物,如拉莫三嗪,尚未证实能有效减少偏头痛发作频率。

加巴喷丁系 GABA 衍生物,可作用于 N 型 Ca^{2+} 通道,普瑞巴林可选择性结合于电压门控 Ca^{2+} 通道 $\alpha 2\delta$ 亚基,二者都可通过抑制谷氨酸等神经递质释放,来抑制异常的神经兴奋,对脊髓下行通路也有调节作用。Lanetti 等^[26]用皮内注射辣椒素引起触觉的刺激后,行大脑功能磁共振成像测量,同时用加巴喷丁治疗,发现急性期治疗后,急性触觉异常减少,异常性疼痛相关的区域激活也减少。而用普瑞巴林治疗由电刺激引起的中枢敏感化,可以减少机械性痛觉过敏和触摸性痛觉异常^[27]。对纤维肌痛症的卓越疗效,已经显示出普瑞巴林在中枢敏感化中的药理作用^[28],被认为是治疗中枢敏感化具有良好前景的药物^[2]。

β -受体阻滞剂是最常用的偏头痛预防药物之一,可减少偏头痛发作频率 50% 以上^[29],但此类药物易产生嗜睡、乏力、睡眠障碍、抑郁和幻觉,对于是否能预防偏头痛慢性化及中枢敏感化还有待于评估。

阿米替林是目前在偏头痛预防中证据最充分的抗抑郁药^[30]。它通过封闭 Na^+ 通道,提高腹内侧核神经元的下行调节,增加突触上 GABA 介导的抑制作用来抑制中枢敏感化。Misra 等^[30]使用阿米替林及丙戊酸钠治疗 CA 患者,两组药物均大幅减少了 CA 的发作频率及严重程度,两组疗效无差异,但阿米替林不良反应较大。其他的有潜在预防偏头痛疗效的去甲肾上腺素再摄取抑制剂一直在研究中,如文拉法辛、米氮平或米那普伦可能对于伴有焦虑等特殊类型的偏头痛患者有效。最近的一项研究证实,这些药物通过预防和控制加强中枢敏感化的因素,如失眠、抑郁症和身体活动等途径,来达到预防中枢敏感化的目的^[31]。

钙离子通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCB) 中的维拉帕米和氟桂利嗪是常用的偏头痛预

防药物,它们的作用机制与痛觉过敏和三叉神经痛觉感受器的激活有关,还可增强患者对阿片类镇痛药和对乙酰氨基酚的敏感性。但氟桂利嗪可能引起抑郁,而这恰是头痛慢性化的一个潜在因素^[32]。因此,CCB 类药物用于治疗中枢敏感化时还需更多的评估。

曲普坦类药物,可以阻断外周或硬脑膜的痛觉信号传导,但是对中枢敏感化没有作用,甚至可能在服用曲普坦类药物后,阻断痛觉传导前激活三叉神经元,诱导药物过度使用性头痛的发生^[33]。用曲普坦治疗伴或不伴皮肤痛觉过敏的患者,93% 无痛觉过敏的患者头痛缓解,而有痛觉过敏的患者缓解率只有 15%^[5]。因此,痛觉异常一旦形成,曲普坦对偏头痛的效果就较差^[22]。

肉毒素对偏头痛的疗效已被许多实验证实,肉毒素 A 能抑制神经末梢的突触前膜释放乙酰胆碱,减少外周伤害性介质的释放^[34],减少炎症信号致敏的大脑区域,从而抑制中枢敏感化^[35]。但目前使用该药针对中枢敏化机制进行治疗的报道较少,仍需进一步研究。

5 小结

综上所述,中枢敏感化可能是偏头痛,尤其是慢性头痛及药物过度使用性头痛发生的一个重要环节,其机制仍不十分明确。未来针对中枢敏感化治疗偏头痛可能是一个新的方向,减少头痛慢性化的发生,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Aguggia M. Allodynia and migraine. *Neurol Sci*, 2012, 33 (Suppl 1): S9-S11.
- [2] Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, et al. Central sensitization and Ca^{2+} $\alpha 2\delta$ ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *J Pain*, 2010, 11(12): 1241-1249.
- [3] Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache*, 2011, 51 (Suppl 2): 84-92.
- [4] Bigal ME, Ashina S, Burnstein R, et al. Prevalence and characteristic of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*, 2008, 70(17): 1525-1533.
- [5] Burnstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2000, 47(5): 614-624.
- [6] Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*, 2008, 63: 148-

- 158.
- [7] Ashkenazi A , Silberstein S , Jakubowski M , et al. Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire. *Cephalalgia* , 2007 , 27(4) : 325–329.
- [8] Florencio LL , Chaves TC , Branisso LB , et al. 12 item allodynia symptom checklist /Brasil: cross-cultural adaptation , internal consistency and reproducibility. *Arq Neuropsiquiatr* , 2012 , 70(11) : 852–856.
- [9] Filatova E , Latysheva N , Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multimethod study. *J Headache Pain* , 2008 , 9(5) : 295–300.
- [10] Tietjen GE , Brandes JL , Peterlin BL , et al. Allodynia in migraine: associated with comorbid pain conditions. *Headache* , 2009 , 49(9) : 1333–1344.
- [11] d' Agostino VC , Francia E , Licursi V , et al. Clinical and personality features of allodynic migraine. *Neurol Sci* , 2010 , 31(Suppl 1) : 159–161.
- [12] Palmeira CC , Ashmawi HA , Posso Ide P. Sex and pain perception and analgesia. *Rev Bras Anesthesiol* , 2011 , 61(6) : 814–828.
- [13] Latremoliere A , Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* , 2009 , 10(9) : 895–926.
- [14] Fischer M , Wille G , Klien S , et al. Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain* , 2012 , 13(6) : 469–475.
- [15] Tuka B , Helyes Z , Markovics A , et al. Peripheral and central alterations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-like immunoreactivity in therat in response to activation of the trigeminovascular system. *Peptides* , 2012 , 33(2) : 307–316.
- [16] Tracey I , Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* , 2007 , 55: 377–391.
- [17] Liu FY , Qu XX , Ding X , et al. Decrease in the descending inhibitory 5-HT system in rats with spinal nerve ligation. *Brain Res* , 2010 , 1330: 45–60.
- [18] Aurora SK , Kulthia A , Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* , 2011 , 15(1) : 57–63.
- [19] Chiapparini L , Ferraro S , Grazzi L , et al. Neuroimaging in chronic migraine. *Neurol Sci* , 2010 , 31(Suppl 1) : 19–22.
- [20] 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.
- [21] Coppola G , Currà A , Di Lorenzo C , et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol* , 2010 , 10: 126–135.
- [22] Samsam M. Central nervous system acting drugs in treatment of migraine headache. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* , 2012 , 12(3) : 158–172.
- [23] Burstein R , Collins B , Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* , 2004 , 55: 19–26.
- [24] Johannessen LC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* , 2008 , 22: 27–47.
- [25] Codd EE , Martinez RP , Molino L , et al. Tramadol and several anticonvulsants synergize in attenuating nerve injury-induced allodynia. *Pain* , 2008 , 134: 254–262.
- [26] Iannetti GD , Zambreau L , Wise RG , et al. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2005 , 102: 18195–18200.
- [27] Chizh BA , Göhring M , Tröster A , et al. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* , 2007 , 98: 246–254.
- [28] Abeles M , Solitar BM , Pillinger MH , et al. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* , 2008 , 121: 555–561.
- [29] Holroyd KA , Cottrell CK , O' Donnell FJ. Effect of preventive (beta blocker) treatment , behavioural migraine management , or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* , 2010 , 341: c4871–c4883.
- [30] Misra UK , Kalita J , Bhoi SK. Allodynia in Migraine: clinical observation and role of prophylactic therapy. *Clin J Pain* , 2013. [Epub ahead of print]
- [31] Perrot S. Medication to treat fibromyalgia? *Rev Med Suisse* , 2007 , 20: 1575–1578.
- [32] Wang SJ , Juang KD , Fuh JL , et al. Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache. *Neurology* , 2007 , 68: 1468–1473.
- [33] De Felice M , Ossipov MH , Wang R , et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain* , 2010 , 133(Pt 8) : 2475–2488.
- [34] Mathew NT. Dynamic optimization of chronic migraine treatment: current and future options. *Neurology* , 2009 , 72(5 Suppl) : 14–20.
- [35] Mathew NT , Kailasam J , Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* , 2008 , 48: 194–200.