

偏头痛与脑梗死关系的研究进展

陈楠 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院,黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要:偏头痛与脑梗死是临床上常见的两种神经血管性疾病,他们具有共同潜在的病理生理过程。偏头痛与脑梗死风险增高有关,并且被认为是特定群体中脑梗死的独立危险因素。偏头痛和脑梗死之间的关系是复杂的、相互的、受多种因素影响的,但这种潜在关系的机制尚不十分明确。本文将从皮质扩散性抑制、遗传关联、内皮功能障碍、凝血功能障碍及偏头痛药物相关性脑梗死几个方面来阐述偏头痛与脑梗死之间的关系。

关键词:偏头痛;脑梗死;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.018

偏头痛(migraine)是最常见的原发性头痛,是一种慢性神经血管性疾病,成年人口患病率为10%~15%。2012年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将偏头痛列为世界第七大致残性疾病。目前偏头痛已经成为脑血管病特别是脑梗死(cerebral infarction)的危险因素。即使一些研究报道了两种疾病之间的生化机制,但两者之间的发病机理仍不清楚。在国际头痛协会(International Headache Society, IHS)的修订分类^[1]中,用“偏头痛性脑梗死(migrainous infarction)”定义偏头痛诱发的缺血性脑卒中,它强有力地证明了偏头痛和脑梗死之间的关系。

1 偏头痛性脑梗死流行病学特点及临床特点

偏头痛性脑梗死严格意义上来讲是除外其他原因引起的脑缺血,在典型先兆性偏头痛(migraine with aura, MA)发作时发生的脑卒中。其中先兆症状至少持续60 s,表现为不完全可逆的神经系统缺损症状,在神经影像学上可见缺血性脑损伤的相应病灶^[1]。真正的偏头痛性脑梗死发生率很低。有研究显示偏头痛性梗死占缺血性脑卒中的0.2%~0.5%^[2]。

有研究报道指出,偏头痛患者罹患脑梗死的风险增高2倍。其中女性,特别是患有偏头痛、年龄低于45岁、吸烟和口服避孕药的女性,患脑梗死的风险明显增高。随着年龄增长(>45岁),脑梗死的风险也相应增加,但是65岁以上的患者患脑梗死的风险可能会升高或者降低^[3,4]。脑梗死风险

随着偏头痛发作频率的增加而升高。

视觉先兆是偏头痛性脑梗死早期先兆阶段最常见的症状,其次是感觉障碍和失语。偏头痛性脑梗死患者后循环(70.6%~82.0%)比前循环更容易受累^[2]。临床表现包括视野缺损、感觉缺失、轻偏瘫、失语等。常见的影像学表现是局限在单一血管的多发小病灶。大多数病例预后良好,能够达到完全恢复或者只有轻微后遗症状。

2 偏头痛性脑梗死可能的机制

2.1 皮质扩散性抑制

皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)的概念作为偏头痛先兆的主要发病机制已经广为接受。CSD是指大脑皮质在受到刺激后,出现由刺激部位向周围延展的电活动抑制,速度为2~5 mm/min,伴随着出现短暂的脑组织充血,之后是大脑血流量减少^[5]。和先兆性偏头痛一样,无先兆偏头痛(migraine without aura, MO)患者头痛发作时在MR灌注成像和PET上呈现后皮质灌注不足表现。然而,尽管偏头痛疾病普遍存在,但偏头痛性脑梗死的实际发生率非常少见,因此,即使在CSD血流量减少阶段,大脑血流量也高于缺血阈值。除了血流量减少,CSD还可以引起去极化,进而诱导同侧基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease, MMP)释放,破坏血脑屏障的完整性。表达于内皮细胞的MMP-9是该家族重要成员之一,在偏头痛发作时被激活,引起基底膜成分水解,造成血管源性脑水肿,形成炎症瀑布反应^[6,7],进而加重了偏头痛的发

收稿日期:2016-11-28;修回日期:2017-04-05

作者简介:陈楠(1989-),女,硕士,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。

通讯作者:张忠玲(1970-),男,主任医师,医学博士,教授,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。E-mail:zhangzhongling@outlook.com。

作。在偏头痛发作期和缓解期也可以发现 MMP 有所增加。综上所述,皮质扩散性抑制是偏头痛先兆的一种独特的病理生理机制,可能突然引起脑梗死。

2.2 遗传关联

脑梗死和 MA 之间的遗传关联在之前就有研究讨论过。甲甲基四氢叶酸还原酶基因 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 多态性是介导 MA 患者脑梗死风险增加的候选基因。MTHFR 是编码叶酸和同型半胱氨酸代谢的关键酶,也与 MA 的易感性相关。血管紧张素转换酶基因缺失多态性 (angiotensin converting enzyme gene deletion polymorphism, ACE-DD) 是 MA 与脑梗死之间另一种可能的联系纽带。ACE-DD 与血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、静脉血栓形成、高凝状态、血管平滑肌张力增高以及腔隙性脑梗死均有关。ACE-DD 也与偏头痛发作频率增加有关。基因组相关性研究显示在偏头痛、缺血性脑卒中和冠状动脉疾病存在基因重叠^[8,9]。到 2015 年为止,已确定 38 个易感基因位点,其与离子平衡、一氧化氮信号传导及氧化应激等相关^[8]。

2.3 内皮功能障碍

内皮功能障碍 (endothelial dysfunction) 可能在偏头痛和脑梗死之间起到重要作用。内皮功能障碍能够引起血管舒张活性降低、内皮衍生的血管收缩增强和血管反应性损害。内皮功能障碍能够导致血管内凝血、炎症反应和血管内皮增生,这些都会加速动脉粥样硬化的形成。内皮功能障碍是由增强的氧化应激所介导,氧化应激是炎症过程的一个重要的启动子,在偏头痛的发病机制中起重要作用。在偏头痛患者中可以发现内皮功能障碍的生物标志物,包括 vWF 抗原表达上调、vWF 激活、高敏 C 反应蛋白增高和硝酸盐/亚硝酸盐水平降低。

内皮修复能力降低已经成为偏头痛和脑梗死之间另一种可能的关联。与健康对照组和紧张性头痛的患者相比,偏头痛患者,特别是伴有先兆的偏头痛患者,应用流式细胞术测量,显示内皮祖细胞水平降低。偏头痛患者内皮祖细胞衰老标志物升高,细胞的迁移能力降低^[10-12]。内皮祖细胞来源于骨髓,在外周血中循环,能够增殖分化成内皮细胞,并在缺血后的新生血管形成中发挥作用。虽然不知道内皮祖细胞的减少是偏头痛的主要改变还是偏头痛发作的结果,但是它们的改变可能介导血

管病风险的增加^[10-14]。另一项研究显示偏头痛患者内皮祖细胞的总数并没有减少,但是活化的内皮祖细胞数较高^[15]。循环内皮细胞微粒在先兆性偏头痛女性患者体内增加,提示在偏头痛病理生理学中可能涉及内皮细胞活化机制^[16]。一直以来有报道称偏头痛患者脑血管反应性下降,特别是后循环^[17]。

2.4 凝血功能异常

在偏头痛发作过程中可观察到血小板聚集、血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF) 及 vWF 水平的增高。偏头痛发作时出现血液高凝状态,一项对 154 名缺血性脑卒中患者的研究中显示,与非偏头痛组相比,偏头痛组患者高凝状态的比例显著增高。在年轻卒中患者 (<50 岁) 中,MA 患者与高凝状态呈独立相关性^[19]。其机制可能与发作时三叉神经纤维激活,降钙素源基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 大量释放有关。CGRP 可促进血管内皮细胞、血小板及肥大细胞等释放 PAF,进而促进 vWF 的释放^[18],而 vWF 又能间接活化血小板 IIb/IIIa 受体,从而启动凝血途径。和偏头痛发作间期相比,这些分子在血浆中的水平在偏头痛发作期明显增高。然而,这些机制只适用于那些所谓的偏头痛性脑梗死,正如 IHS 标准所定义的,是一种非常罕见的事件。

3 偏头痛治疗药物诱发脑梗死的风险

偏头痛发作急性期止痛药物如麦角胺、曲普坦有血管收缩作用,因此一些临床医生在开具这些药物处方时过于担心这些药物会引起脑血管痉挛和随之而来的脑梗死。然而,偏头痛患者在无禁忌症的情况下,只要不滥用麦角类制剂或曲普坦,脑梗死很少发生。

3.1 麦角碱衍生物 (ergot derivatives)

麦角胺和双氢麦角胺是非选择性 5-羟色胺受体激动剂,对多巴胺和去甲肾上腺素受体具有较强亲和力。麦角胺的过量使用与心血管事件相关,包括冠状动脉和周围血管系统,同时也可能引起脑血管痉挛。其与细胞色素 P450 3A4 酶抑制剂 (大环内酯类抗生素——红霉素、克拉霉素;抗真菌药——酮康唑、伊曲康唑;蛋白酶抑制剂——利托那韦;抗抑郁药——奈法唑酮、氟西汀、氟伏沙明) 的相互作用可能会增加脑梗死的风险。尽管麦角制剂在既往有脑卒中病史的患者中慎用,但目前没有明确证据显示标准剂量的麦角类制剂能够引起

脑卒中。

3.2 曲普坦

曲普坦 (triptan) 是选择性 5-羟色胺受体 1B/1D 激动剂,可能诱发脑卒中样事件,但尚无确切证据。在一些研究中,即使在过量使用药物的情况下,曲普坦药物治疗与脑梗死风险增加无关。舒马曲坦曾被报道在静脉窦血栓患者中引起脑梗死。然而在两项以人群为基础的研究中,没有明确证据显示曲普坦类药物能够引起血管事件风险增高。

4 结论

综上所述,偏头痛性脑梗死的发病机制是受多因素影响的。偏头痛与脑梗死之间的关系虽然尚不明确,但却具有重要的实际意义。因此,未来应提高对偏头痛,特别是先兆性偏头痛的重视程度,从而降低脑梗死的发病风险。偏头痛与脑梗死之间的关系及其之间的发病机制仍然是一个悬而未决的问题,有待更深一步的探究。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33: 629-808.
- [2] Wolf ME, Szabo K, Griebel M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction [J]. Neurology, 2011, 76(22): 1911-1917.
- [3] Li L, Schulz UG, Kuker W, et al. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: population-based study [J]. Neurology, 2015, 85(17): 1444-1451.
- [4] Monteith TS, Gardener H, Rundek T, et al. Migraine and risk of stroke in older adults: Northern Manhattan Study [J]. Neurology, 2015, 85(8): 715-721.
- [5] Eikermann-Haerter K. Spreading depolarization may link migraine and stroke [J]. Headache, 2014, 54(7): 1146-1157.
- [6] DosSantos MF, Holanda-Afonso RC, Lima RL, et al. The role of the blood-brain barrier in the development and treatment of migraine and other pain disorders [J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8: 302.
- [7] Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Traumatic Brain Injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches [J]. Headache, 2013, 53(9): 1523-1530.
- [8] Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine [J]. Nat Genet, 2016, 48(8): 856-866.
- [9] Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants [J]. Neurology, 2015, 84(21): 2132-2145.
- [10] Bashir A, Lipton RB, Ashina S, et al. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurology, 2013, 81(14): 1260-1268.
- [11] Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review [J]. J R Coll Phys Edinb, 2013, 43(2): 114-118.
- [12] Guegan-Massardier E, Lucas C. Migraine and vascular risk [J]. Rev Neurol (Paris), 2013, 169(5): 397-405.
- [13] Tana C, Tafuri E, Tana M, et al. New insights into the cardiovascular risk of migraine and the role of white matter hyperintensities: is gold all that glitters? [J]. J Headache Pain, 2013, 14: 9.
- [14] Davis D, Gregson J, Willeit P, et al. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies [J]. Neuroepidemiology, 2013, 40(1): 56-67.
- [15] Oterino A, Toriello M, Palacio E, et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study [J]. Cephalalgia, 2013, 33(4): 236-244.
- [16] Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura [J]. Cephalalgia, 2015, 35(2): 88-94.
- [17] Rajan R, Khurana D, Lal V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(11): 1253-1257.
- [18] 欧书,王健. 偏头痛与血管事件关系的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(4): 323-326.
- [19] Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Fuentes B, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke [J]. Cephalalgia, 2011, 31(16): 1609-1617.