

- 硬化杂志, 2013, 21(3): 267-270.
- [21] Cheng ZZ, Wang JH, Ding GC. Correlation between ultrasonic characteristics of carotid artery plaques and risk factors of diabetes mellitus type 2 [J]. Chin J Med Ultrasound (Electronic Edition), 2013, 10(6): 465-469.
- [22] Shah B, Kumar N, Garg P, et al. Metabolic syndrome does not impact survival in patients treated for coronary artery disease [J]. Coronary Artery Disease, 2008, 19(2): 71-77.
- [23] Simsek H, Sahin M, Gunes Y, et al. A novel echocardiographic method for the detection of subclinical atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes [J]. Echocardiography, 2013, 30(6): 644-648.
- [24] 刘华坤, 初建峰. 分水岭脑梗死的临床进展 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2015, 5(5): 335-338.
- [25] Renard D, Thouvenot E, Ratiu D, et al. Middle cerebral and anterior choroidal artery watershed infarction [J]. Acta Neurol Belg, 2014, 114(1): 67-68.
- [26] Yong SW, Bang OY, Lee PH, et al. Internal and cortical border-zone infarction: clinical and diffusion-weighted imaging features [J]. Stroke, 2006, 37(3): 841-846.
- [27] Lee SP, Hong CT. Widespread watershed infarct in patient with malignancy-related hypercoagulation [J]. Acta Neurol Taiwan, 2012, 21(1): 49-50.
- [28] 于永鹏, 迟相林. 缺血性脑血管病发病机制的再认识 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2013, 5(15): 345-349.
- [29] Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Jones PS, et al. Watershed infarcts in transient ischemic attack/minor stroke with > or = 50% carotid stenosis: hemodynamic or embolic? [J]. Stroke, 2010, 41(7): 1410-1416.
- [30] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists [J]. Stroke, 2009, 40(6): 2276-2293.
- [31] 李军, 张张建. 短暂性脑缺血发作与颅内、颅外动脉狭窄之间的关系探讨 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(5): 347-350.
- [32] 李鼎, 焦红云, 陈俊江, 等. 短暂性脑缺血发作与脑动脉狭窄的脑血管造影研究 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2007, 4(4): 245-247.

慢性偏头痛的病理生理及发病机制

宋鸽 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 偏头痛是常见的特发性慢性神经血管功能障碍疾病。其中慢性偏头痛是偏头痛最常见的致残并发症, 其中约有 8% 的患者由发作性偏头痛转化而来。慢性偏头痛患者中, 约 26% 的患者病情可在两年得到缓解。其病理生理及发病机制尚未明确, 本文从下行疼痛调节网的功能障碍、三叉神经和自主神经系统的改变、丘脑对中枢敏化的影响、药物造成的中枢敏化和预防几方面论述了慢性偏头痛的基本发病机制, 为缓解偏头痛慢性化进程、临床药物的靶向研发提供方向。

关键词: 慢性偏头痛; 病理生理; 发病机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.021

慢性偏头痛 (chronic migraine, CM) 是一种高致残率和高负担的偏头痛并发症, 慢性偏头痛对社

会经济和生活质量的影响远超过发作性偏头痛 (episodic migraine, EM)^[1]。以偏头痛残疾评定量

收稿日期: 2016-11-15; 修回日期: 2017-04-05

作者简介: 宋鸽 (1992-), 女, 硕士, 主要从事偏头痛及脑血管病的预防与治疗方向的研究。

通讯作者: 张忠玲 (1970-), 男, 教授, 主任医师, 博士, 主要从事脑血管病及偏头痛预防和治疗方向的研究。E-mail: zhangzhongling@outlook.com。

表为依据(MIDAS),发作性偏头痛患者患有严重头痛相关的残疾的概率约为3%,而慢性偏头痛患者可高达25%。此外,与发作性偏头痛患者相比,慢性偏头痛患者在家庭生产力、家庭活动和家务劳动的参与率减少2~3倍,其年耗费包括医疗服务利用和治疗等直接花费(约占30%)及旷工等间接花费(约占70%)增高约4倍。因而,研究慢性偏头痛、发作性偏头痛转化为慢性偏头痛的病理生理及其发病机制具有极其重要的意义。

1 慢性偏头痛的病理生理

偏头痛是一种循环障碍性疾病。在其发作前对某些特定刺激的敏感性增加^[2],而在发作间期,其感受阈恢复正常且敏感性降低。研究证实,感受阈降低后,患者对刺激的敏感性提高,感受阈低于特定值,某些生理变化,如压力、荷尔蒙和睡眠节律的改变可能会导致偏头痛发作^[3]。

阈值紊乱是偏头痛慢性化的关键,肥胖、抑郁和应激可能降低阈值,而高频发作则令阈值无法恢复到起始水平。高频发作本身也是偏头痛慢性化的危险因素之一,可增加头痛发作概率。神经致敏会增加偏头痛的发生概率并进一步降低阈值^[4]。三叉神经的皮肤感受器异常性疼痛常见于慢性偏头痛患者,并可提示患慢性偏头痛的风险增加。此外,高频、高强度的头痛也表明患者皮肤痛觉敏感性的增强与中枢敏感性的增加^[4]。患者急性发作时如不及时按量用药,头痛发作更剧烈发作^[5],从而导致持久的中枢敏化与慢性化进展。

2 慢性偏头痛的发病机制

2.1 下行疼痛调节网的功能障碍

慢性偏头痛的病理生理机制尚未明确。通常认为是长期疼痛导致下行疼痛调节网的敏感性增高,引起机体的氧化应激增强和调节功能障碍,最终导致疼痛阈值降低。虽然迄今并未明确发现慢性偏头痛和与氧化应激多态性的基因之间的关联^[6],但重复的三叉神经伤害性刺激会导致包括中脑导水管周围灰质(periaqueductal grey, PAG)在内的下行痛觉调节网^[7]激活,使偏头痛发生期间PAG和周围的神经元兴奋性增加,而PAG是疼痛调控网络的核心,联系延髓头端腹内侧网状结构,通过上下行抑制通路对痛觉传入冲动进行调节。高频偏头痛会引起PAG频繁激活,导致机体的氧化应激和下行疼痛调节网的功能障碍。

有报道证实^[8],患者的PAG、苍白球、红核和壳

核有增多的铁质沉积,铁是脑组织新陈代谢的一种必需微量元素,在神经细胞的生长、增殖、分化及髓鞘化等过程中发挥关键性作用;然而过多的铁可引起多种自由基的增多,导致神经元变性、凋亡或坏死。而偏头痛的发作与脑干前部的激活有关,位于脑干前部的多个核团(蓝斑、PAG中缝核)在感觉信息的调节中起着十分重要的作用,铁沉积有可能致使偏头痛频繁发作。

此外,关于偏头痛患者中枢神经系统氧化应激水平研究结果表明^[9]。PAG过氧化自由基增高,可致使线粒体功能障碍,可引起神经元功能失调甚至使PAG神经元变性、凋亡或坏死,导致PAG区进行性功能异常。因此,PAG脑组织代谢变化与偏头痛的发生发展密切联系。

2.2 三叉神经和自主神经系统改变

慢性偏头痛可引起自主神经系统功能的改变。27%~73%的偏头痛患者可出现如流泪、流涕及眼睑水肿等副交感神经兴奋症状^[10]。活化及敏化的颅内血管周围伤害感受器通过遍布脑血管的副交感神经传导伤害信号引起的头痛是偏头痛的主要来源。在触发作用下,功能不稳定的交感神经可导致血管舒缩波动过大,引起慢性偏头痛发作。慢性偏头痛患者下丘脑功能低下,也可影响自主神经系统功能,从而造成其功能障碍。

皮肤诱发痛^[11]表现为皮肤痛觉过敏,是慢性偏头痛患者的病史和体格检查的典型表现,同时也是中枢敏化的临床指标之一。痛觉过敏沿三叉神经通路传导痛觉使中枢敏化。三叉神经通路包括三级神经元:一级神经元是接受源自硬脑膜血管传入冲动的三叉神经节,它将冲动继续传至二级神经元——三叉神经尾核及C1、C2节段的脊髓后角浅层,两者共同构成三叉颈复合体。二级神经元再将冲动传导至丘脑的三级神经元。敏化的三叉神经血管系统可引起三叉神经节、三叉神经脊束核尾侧亚核和上泌涎核的传入的冲动和副交感神经传出冲动增强^[12],可导致其神经化学级联下游硬脑膜血管的扩张^[13],可刺激各层神经系统和三叉神经核,引起的头面部的疼痛感。痛觉过敏的因果和偏头痛慢性化的关系未完全确定,应用临床前模型复制偏头痛症状表明,频发的偏头痛可引起中枢敏化导致皮肤诱发痛^[14]。

三叉神经和自主神经系统功能的各种生物标志物可用于区分处于发作间期的发作性偏头痛患

者和慢性偏头痛患者。在发作间期,慢性偏头痛患者的降钙素基因相关肽(calcitonine gene-related peptide, CGRP)^[15]和血管活性肠肽表达水平更高^[16],这也表明在发作间期慢性偏头痛患者的三叉神经和自主神经系统活性有所改变。

2.3 丘脑对中枢敏化的影响

中枢敏化(central sensitization)^[17]是一种可塑性依赖性神经元活性的变化,其特点是长时程增强效应(long term potentiation, LTP)和上扬现象(wind up);表现为自发性活动增强以及感受野的扩展、脊髓背角广动力(wide dynamic range, WDR)神经元低激活阈、对传入冲动的高反应性和超敏感性^[17]。研究发现,丘脑后部接收从三叉神经血管 SPVC 神经元和源自各脊髓节段体感神经元的直接投射,负责整合来自硬脑膜及头部以外皮肤的所有传入信息,因此,我们又推测超出头部以外的皮肤诱发痛是由三叉神经血管第三级神经元——丘脑伤害性感受神经元的敏化所致。Burstein 等^[18]实验表明,根据后丘脑电生理记录显示,丘脑三叉神经血管神经元能被硬脑膜炎汤(inflammatory soup, IS)给药所激活,且对头部和头部以外的皮肤机械和热刺激反应性增强。丘脑可参与皮肤诱发痛导致的偏头痛慢性化过程。很多慢性偏头痛的预防治疗药物,如托吡酯^[19]、丙戊酸钠和 CGRP 受体拮抗剂,对丘脑的调节证实了其在偏头痛慢性化中的作用。动物实验表明,上述药物会减弱丘脑对三叉神经的疼痛信号的反应。

2.4 药物造成的中枢敏化

临床前研究表明,过度使用镇痛药物与中枢敏化有关。动物实验中,通过静息态功能磁共振成像所测得的皮肤异常性疼痛增加、皮质扩散抑制^[20]和脑网络的敏感性破坏数据,可证实每日摄入曲坦类药物导致的中枢致敏。阿片类药物可通过激活神经胶质细胞,促进炎症细胞因子的释放和兴奋性神经递质的活性增加^[21],致使中枢敏化进而诱导药物过度使用性头痛(medication-overuse headache, MOH),而急性发作时止痛不足导致的急性治疗药物过量摄入也是偏头痛慢性化发展的原因之一。

长期使用镇痛药可能引起人血清素能受体表达下调和中枢抑制途径的改变,导致镇痛活性的改变和持续性头痛。但是有临床前研究表示中枢敏化可能是慢性疼痛的结果^[22]。

3 结论与展望

慢性偏头痛是一种罕见的致残性疾病,严重的影响社会经济发展。了解偏头痛高频化乃至慢性化的病理生理及发病机制,是缓解与治疗的必要前提,现阶段慢性偏头痛的发病机制仍知之较少。目前这个领域正不断的扩大和深入,在未来有很好的前景,并将拓展我们对慢性偏头痛复杂综合征的了解。

参 考 文 献

- [1] Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study [J]. *Headache*, 2012, 52(10): 1456-1470.
- [2] Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers [J]. *Cephalalgia*, 2014, 35(7): 627.
- [3] Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? [J]. *J Headache Pain*, 2015, 16(1): 14.
- [4] Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification [J]. *Brain*, 2013, 136(11): 3489-3496.
- [5] Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine [J]. *Neurology*, 2011, 84(7): 688-695.
- [6] Gentile G, Negro A, D'Alonzo L, et al. Lack of association between oxidative stress-related gene polymorphisms and chronic migraine in an Italian population [J]. *Exp Rev Neurother*, 2015, 15(2): 1-11.
- [7] Schulte LH, Sprenger C, May A. Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T [J]. *Neuroimage*, 2015, 124(Pt A): 518-525.
- [8] Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, et al. Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI [J]. *Headache*, 2012, 52(2): 236-243.
- [9] Shatillo A, Koroleva K, Giniatullina R, et al. Cortical spreading depression induces oxidative stress in the trigeminal nociceptive system [J]. *Neuroscience*, 2013, 253(17): 341.
- [10] Guven H, Çilliler AE, Çomoglu SS. Unilateral cranial autonomic symptoms in patients with migraine [J]. *Acta Neurol Belg*, 2013, 113(3): 237-242.
- [11] Moriarty M, Mallick-Searle T. Diagnosis and treatment for chronic migraine [J]. *Nurse Pract*, 2016, 41(6): 18-32.

[12] Benemei S, De CF, Fusi C, et al. TRPA1 and other TRP channels in migraine [J]. J Headache Pain, 2013, 14 (1): 71.

[13] Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression [J]. Pain, 2014, 155(7): 1196.

[14] Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain [J]. Pain, 2013, 154(6): S44-S53.

[15] Silberstein SD, Edvinsson L. Is CGRP a marker for chronic migraine? [J]. Neurology, 2013, 81(14): 1184-1185.

[16] Cernuda-Morollón E, Martínez-Cambor P, Alvarez R, et al. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine [J]. Cephalalgia, 2015, 35(4): 310-316.

[17] Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression [J]. Pain, 2014, 155(7): 1196.

[18] Burstein R, Jakubowski M, Garcianicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia [J]. Ann Neurol, 2010, 68(1): 81-91.

[19] Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial [J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(4): 476-483.

[20] Becerra L, Bishop J, Barmettler G, et al. Triptans Disrupt Brain Networks and Promote Stress-induced CSD-like Responses in Cortical and Subcortical Areas [J]. J Neurophysiol, 2016, 115(1): 208-217.

[21] Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, et al. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment [J]. 2012, 33(1): 52-64.

[22] Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study [J]. Cephalalgia, 2013, 33(7): 444.

特发性炎性肌病的蛋白组学研究进展

王慧芳^{1,2} 综述 蒲传强¹ 审校

1. 解放军总医院神经内科,北京市 100853

2. 山西医科大学第一医院神经内科,山西省太原市 030001

摘要:特发性炎性肌病主要包括皮肌炎、多发性肌炎和散发性包涵体肌炎,该类肌病发病机制未明确,用于临床诊断的特异性抗体缺乏。使用蛋白组学研究数据虽然较少,但有所发现。皮肌炎主要与氧化应激相关蛋白有关,多发性肌炎多与炎症、线粒体功能障碍和氧化磷酸化通路异常相关,而散发性包涵体肌炎不仅与氧化应激、线粒体功能障碍、炎症相关,还与变性相关。本文就蛋白质组学在特发性炎性肌病目前的研究做一综述。

关键词:蛋白组学;特发性炎性肌病;皮肌炎;多发性肌炎

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.022

特发性炎性肌病是一组免疫介导的非化脓性炎性骨骼肌肉疾病,其发病机制主要与免疫因子相关。长期以来人们在研究其发病机制中发现,参与

特发性炎性肌病的免疫物质多为蛋白质样物质,而对这些免疫性相关的蛋白样物质的深入研究极少。近年来,蛋白组学的研究及其技术的广泛应用在蓬

收稿日期:2017-02-08;修回日期:2017-04-19

作者简介:王慧芳(1980-),女,主治医师,在读博士研究生,主要从事神经肌肉病方面的研究。

通讯作者:蒲传强(1958-),男,主任医师,医学博士,博士研究生导师,主要从事神经肌肉病方面的研究。