

偏头痛右向左分流患者与脑白质病变的关系研究

李朝霞, 赵性泉

首都医科大学附属北京天坛医院, 北京市 100050

摘要:目的 探讨偏头痛右向左分流患者与脑白质病变之间的关系。方法 自 2014 年 7 月至 2017 年 2 月就诊于北京天坛医院门诊, 诊断符合国际头痛诊断分类的偏头痛患者。收集基线信息及临床特征等相关资料。所有入组患者均进行经颅多普勒发泡试验及头颅磁共振检查。右向左分流定义为: 经颅多普勒发泡试验提示双侧大脑中动脉监测到至少一个及以上栓子信号。脑白质病变的评定为: 深部或皮质下白质 T2 加权像及 FLAIR 成像高信号。脑白质病变使用 Fazekas 量表评分。结果 最终纳入 254 个患者 (57.1% 为女性)。143 例受试者存在右向左分流 (56.3%)。149 例患者存在脑白质病 (58.7%)。与脑白质病变阴性组 ($n = 105$) 相比, 右向左分流在脑白质病变阳性组 ($n = 149$) 明显增高 (69.1% vs 38.1%, $P < 0.05$)。结论 偏头痛患者脑白质病变可能与右向左分流相关。

关键词: 偏头痛; 右向左分流; 脑白质病变

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.004

Association between right-to-left shunt and white matter lesions in patients with migraine

Li Zhao-Xia, ZHAO Xing-Quan. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding Author: ZHAO Xing-Quan, E-mail: zxq@vip.163.com

Abstract: Objective To investigate the association between right-to-left shunt (RLS) and white matter lesions (WML) in patients with migraine. **Methods** The patients with migraine who attended the outpatient service of Beijing Tiantan Hospital from July 2014 to February 2017 and met the International Classification of Headache Disorders (ICHD) criteria were enrolled, and related data including baseline data and clinical features were collected. All patients underwent transcranial Doppler (TCD) foaming test and magnetic resonance imaging (MRI). RLS was defined as at least one embolus signal in bilateral middle cerebral arteries on TCD foaming test, and WMLs were identified as hyperintense lesions on both T2-weighted and FLAIR imaging of deep or subcortical white matter. The severity of WMLs was evaluated based on the Fazekas scale. **Results** A total of 254 patients were enrolled, among whom 57.1% were female. Of all patients, 143 (56.3%) had RLS and 149 (58.7%) had WMLs. Compared with the WMLs-negative group with 105 patients, the WMLs-positive group with 149 patients had a significantly higher proportion of patients with RLS (69.1% vs 38.1%, $P < 0.05$). **Conclusions** WMLs may be associated with RLS in patients with migraine.

Key words: migraine; right-to-left shunt; white matter lesion

偏头痛是一种常见的致残性神经系统疾病, 在普通人群的发病率为 10% ~ 12%^[1, 2], 更多见于育龄期女性^[1], 常带来严重的社会及家庭经济负担。目前已有一些流行病学调查研究发现, 偏头痛会增加卒中发生风险^[3, 4]。与无偏头痛患者相比, 偏头痛患者脑白质病变 (white matter lesions, WML) 的风险

增加了 2 ~ 4 倍^[5]。同时也有越来越多的研究发现偏头痛与卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 相关^[6]。有研究提示, 在伴先兆的偏头痛患者中, 右向左分流 (right-to-left, RLS) 的发生率高达 62.9%, PFO 发生率为 54.8%^[7]。偏头痛与卵圆孔未闭的关系以及影响脑白质病变、卒中及卒中的机制是什么,

基金项目: 院苗圃计划 (2017MP06) 及院青年基金 (2017-YQN-18)

收稿日期: 2019-08-05; 修回日期: 2019-11-01

作者简介: 李朝霞 (1986-), 女, 博士, 长期从事脑血管病及 TCD 检查的工作。

通信作者: 赵性泉 (1967-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病、眩晕、脑血管病社区流行病学等的研究。E-mail: zxq@vip.163.com。

目前尚不明确。然而,对于青年性卒中患者来说,PFO和肺动静脉瘘(pulmonary arteriovenous malformations, pAVM)是常见的隐源性卒中风险因素。目前有一些研究发现微栓子可能在偏头痛、RLS、卒中中起着重要作用^[8,9]。因此,我们推测RLS可能与偏头痛患者的脑白质病变有一定联系。然而,目前有关的临床研究尚少。本研究旨在分析偏头痛患者RLS与脑白质病变的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性横断面研究,自2014年7月1日至2017年2月28日就诊于天坛医院门诊,临床诊断为偏头痛患者。

入组标准:①年龄>18岁;②偏头痛诊断符合国际头痛分类标准^[10];③获得知情同意。排除标准:①既往存在明确诊断的卒中病史;②不能完成经颅多普勒发泡试验及头颅磁共振检查。

1.2 临床资料收集

记录患者性别、年龄等一般资料,完成偏头痛量表登记,包括头痛起病年龄、持续时间、疼痛严重程度等,以及血管危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症、头痛家族史等。患者同意入组后均进行经颅多普勒发泡试验及头颅磁共振检查。

1.3 经颅多普勒发泡试验检查方法及RLS分流定义

按照国际头痛分类标准^[11],患者取平卧位,使用经颅多普勒机器(DWL-Doppler-Box,德国)监测双侧大脑中动脉血流信号,同时使用一支混合盐水(9 ml生理盐水+1 ml空气+少量静脉血),另一支空管,来回推注10次,经右侧肘正中静脉弹丸式注射。一共操作两次,第一次于平静呼吸状态下推注,第二次于推注后5 s行Valsalva呼吸,并持续10 s,2次检查间隔10 min。Valsalva呼吸必须充分配合。RLS定义:监测双侧大脑中动脉血流信号,如果出现1个及以上栓子高信号,提示结果RLS阳性。RLS分级:0级(阴性);I级(1~10个栓子);II级(>10个栓子但不是雨帘);III级:(雨帘)。

1.4 磁共振检查及脑白质评分标准

采用德国Siemens公司Magnetom Trio Tim 3.0 TMR扫描仪对所有研究对象行头部扫描。全部研究对象进行常规T1加权(T1-weight image, T1WI)、T2加权(T2-weight image, T2WI)和液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)成像数据。扫描所用参数分别为:①T1WI

参数为TR 2000 ms,TE 9.8 ms,层厚5 mm,层数24,层间距1 mm,矩阵256×256,视野(FOV)220 mm×220 mm,扫描时间90 s。②T2WI参数为TR 4500 ms,TE 84 ms,层厚5 mm,层间距1 mm,矩阵256×256,视野(FOV)220 mm×220 mm,扫描时间78 s。③FLAIR参数为TR 8000 ms,TE 94 ms,层厚5 mm,层间距1 mm,矩阵256×256,视野(FOV)220 mm×220 mm,扫描时间114 s。白质区显示T2WI和FLAIR为高信号,T1WI为等信号或低信号诊断为脑白质病变。

根据Fazekas量表^[12](0~6分),将脑室旁和深部白质病变分开评分。两部分分数相加计算总分。脑室旁高信号评分:①0分:无病变;②1分:帽状或者铅笔样薄层病变;③2分:病变呈光滑的晕圈;④3分:不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质。深部白质信号:①0分:无病变;②1分:点状病变;③2分:病变开始融合;④3分:病变大面积融合。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件包进行统计分析。连续变量符合正态分布,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量用频数和百分比 $[n(\%)]$ 表示。所有患者分为WML阳性或WML阴性两组。两组间比较连续变量采用 t 检验,分类变量采用卡方检验或Fisher精确检验。单变量分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素logistic回归分析,分析WML阳性的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入254例偏头痛患者,其中145例女性(57.1%)。年龄范围18~71岁,平均年龄 (43.9 ± 12.7) 岁。143例受试者存在RLS(56.3%)。152例患者存在WML(59.8%)。

2.2 WML阳性单因素分析

与WML阴性组相比,WML阳性患者年龄偏大($P < 0.05$);头痛持续时间相对越长($P < 0.05$)(表1)。与WML阴性组($n = 105$)相比,RLS在WMLs-阳性组($n = 149$)出现的百分比明显增高,差异具有统计学意义(69.1% vs 38.1%, $P < 0.05$)。这种差异仅见于RLS分流I级、分流II级组中(分别为36.9% vs 13.3%;11.4% vs 8.6%, $P < 0.05$);而RLS分流III级组则差异没有统计学意义(20.8% vs 16.2%, $P = 0.238$)。见表1。

表 1 根据 WMLs 分组患者的基线资料 [$n(\%)$; $\bar{x} \pm s$]

变量	WML 阴性 ($n = 105$)	WML 阳性 ($n = 149$)	χ^2/t 值	P 值
RLS 阳性	40(38.1)	103(69.1)	5.598	<0.05
分流 I 级	14(13.3)	55(36.9)	3.322	<0.05
分流 II 级	9(8.6)	17(11.4)	3.300	<0.05
分流 III 级	17(16.2)	31(20.8)	1.256	0.238
年龄(岁)	37.9 \pm 10.7	48.1 \pm 12.4	6.588	<0.05
性别(女)	64(61.0)	81(54.4)	0.888	0.410
高血压	8(7.6)	14(9.4)	-0.606	0.543
糖尿病	18(17.1)	22(14.8)	-0.288	0.712
高脂血症	1(1.0)	4(2.6)	-0.557	0.628
吸烟	8(7.6)	13(8.7)	0.137	0.525
偏头痛家族史	22(21)	29(19.5)	-0.642	0.243
头痛起病年龄(岁)	24.2 \pm 8.3	25.3 \pm 8.7	-0.288	0.613
头痛持续时间(h)	23.1 \pm 2.7	28.3 \pm 2.5	2.365	0.049

2.3 多因素 logistic 回归分析

多因素 logistic 回归分析显示,在校正年龄及头痛持续时间后,RLS 仍然是 WML 的独立危险因素($P = 0.018$, $OR = 1.036$, 95% CI 1.02 ~ 1.16)。

3 讨论

本研究发现,偏头痛患者中脑白质病变可能与 RLS 相关。与 RLS 阴性组相比,RLS 阳性患者组 WMLs 明显增高。同时,在多因素 logistic 回归分析中,RLS 是 WML 的独立风险因素。既往有研究发现,年龄及血管危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症等与 WML 相关^[13, 14]。但是本研究并没有发现这种关系。

本研究发现在中国偏头痛人群中,RLS 与 WMLs 明显相关。然而,让我们惊讶的是,偏头痛患者 WMLs 与小量分流及中量分流有关,而与大量分流没有关系。不过,这个结果与 Park 等的研究结果一致^[15]。他们的研究共纳入了 425 个头痛患者(242 个偏头痛,183 个紧张性头痛),结果发现小量 RLS 分流与 WML 相关,而非中量或大量分流,他们的分析也是基于小的反常栓塞可能通过诱发偏头痛而导致 WML,这与我们后面要讨论的偏头痛栓子来源也一致。但是仍需要更多大样本的研究来支持这个结论。

很多研究已证实偏头痛,尤其是伴先兆偏头痛与 WML、缺血性卒中及心血管事件相关^[1, 8, 12]。目前有关偏头痛机制的研究发现,微栓子信号可能与偏头痛患者 WML 及卒中有关^[9, 16]。微栓子引起的皮质播散性抑制可能是偏头痛与卒中的共同诱发机制^[9, 16]。微栓子堵塞微循环,诱发偏头痛反复发作,引起局部血流低灌注,如果栓子较大,停留时

间足够长,可能引起脑组织损伤,尤其是对缺血敏感的白质。Nozari 等^[9]通过动物实验证实,微栓子能够引起小的缺血性病灶,诱发皮质播散性抑制,且这与微循环血流减少程度和时程有关。局部脑血流量的显著减少,导致对缺血敏感的白质纤维束发生脱髓鞘改变,进而引起神经网络重构。那么,对于偏头痛患者来说,微栓子来源于哪里呢?我们的传统观念认为,微栓子常见于颅内动脉粥样硬化(不稳定斑块)、心脏来源(如房颤、心房粘液瘤、心肌梗死等)、深静脉血栓、脂肪及空气等。然而,目前有关偏头痛栓子来源的分析发现,偏头痛患者微栓子常见于原位血栓形成(如动脉夹层)^[16];血小板活化、凝血功能异常、内皮功能障碍及炎性改变促进微栓子形成^[16]。同时,偏头痛患者 RLS 发生率明显增高^[7]。RLS 增加了来自于静脉系统(双下肢、盆腔等)、未经肺毛细血管滤过的细菌、气栓的栓塞风险。同时有研究证实,右向左分流结构的异常也会产生一些易于溶解的富含纤维蛋白、红色软斑^[16]。这也能解释为什么有研究发现,偏头痛患者在进行经颅多普勒发泡试验检查时可能会诱发偏头痛^[17]。因为经颅多普勒发泡试验检查时需要使用微小气栓。同时,也能解释,为什么有些 PFO 的偏头痛患者在进行卵圆孔封闭术后头痛减轻^[18]。

尽管目前有关偏头痛患者 RLS 与 WML 的关系研究较少,但并不是所有的研究结果都和我们的结果一致。Park 等^[15]分析 425 例头痛的患者,发现 RLS 与青年偏头痛深部较小的 WML 相关,而紧张性头痛患者中并没有此关系。同时,Iwasaki 等^[19]分析了日本人群偏头痛 RLS 与 WML 的关系,同样发现,无论是伴先兆偏头痛还是不伴先兆偏头痛,RLS 明显增加了 WML 的发生率,RLS 是 WML 的独立风险因素。我们的研究与这些研究结论一致。然而,来自于中国偏头痛的多中心研究,邢英琦教授团队并没有发现 RLS 与亚临床缺血及 WML 的关系^[20]。

本研究仍存在一定的局限性,首先,并不是所有就诊于我院的偏头痛患者均进行了经颅多普勒发泡试验及 MRI 检查,因此,选择偏倚可能会影响我们的研究结果。其次,其它来源的栓子风险,如 D 二聚体增高、口服避孕药、怀孕史以及流产史等均可能是栓子产生的原因,但是我们的研究没有纳入分析这一部分信息,可能会部分影响 RLS 对

WML 的作用。因此,对于偏头痛患者 RLS 与 WML 关系的研究仍需要更大样本、更多中心的参与来阐述两者之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Burch RC, Loder S, Loder E, et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies [J]. *Headache*, 2015, 55(1): 21-34.
- [2] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey [J]. *Headache*, 2012, 52(4): 582-591.
- [3] Androulakis XM, Sen S, Kodumuri N, et al. Migraine Age of Onset and Association With Ischemic Stroke in Late Life: 20 Years Follow-Up in ARIC [J]. *Headache*, 2019, 59(4): 556-566.
- [4] Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(2): 165-181.
- [5] Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(9): 1366-1368.
- [6] Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(6): 493-503.
- [7] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. Prevalence of Right to Left Shunts in Japanese Patients with Migraine: A Single-center Study [J]. *Intern Med*, 2017, 56(12): 1491-1495.
- [8] Gryglas A, Smigiel R. Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? [J] *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3): 22.
- [9] Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 221-229.
- [10] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
- [11] Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(6): 490-496.
- [12] Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology [J]. *Neuroepidemiology*, 2005, 24(1-2): 51-62.
- [13] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study [J]. *Neurology*, 1994, 44(7): 1246-1252.
- [14] Purandare N, Oude Voshaar RC, McCollum C, et al. Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in dementia [J]. *British J Radiol*, 2008, 81(961): 30-34.
- [15] Park HK, Lee SY, Kim SE, et al. Small deep white matter lesions are associated with right-to-left shunts in migraineurs [J]. *J Neurol*, 2011, 258(3): 427-433.
- [16] Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(3): 309-317.
- [17] Caputi L, Usai S, Carriero MR, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: a trigger for migraine with aura? [J]. *Headache*, 2010, 50(8): 1320-1327.
- [18] Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39081.
- [19] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. The relationship between right-to-left shunt and brain white matter lesions in Japanese patients with migraine: a single center study [J]. *Headache Pain*, 2017, 18(1): 3.
- [20] Jiang XH, Wang SB, Tian Q, et al. Right-to-left shunt and subclinical ischemic brain lesions in Chinese migraineurs: a multicentre MRI study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 18.