

· 综述 ·

偏头痛与头面部自主神经症状

王栋, 陈春富

山东大学附属省立医院神经内科, 山东 济南 250021

摘要:头面部自主神经症状(CAS)是三叉神经自主神经性头痛(TACs)的典型症状,不是偏头痛的诊断标准,但其在偏头痛患者中并非罕见。伴有CAS的偏头痛(MwCAS)可能是介于偏头痛与丛集性头痛之间的临床亚型,与其他不伴CAS的偏头痛患者(MwoCAS)相比,二者临床特征存在一定的差异,这些差异反映了MwCAS可能发生了更高水平的神经敏化。MwCAS与TACs既有差异又有联系,三叉自主神经反射和下丘脑参与了二者的发病机制。 [国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(4): 406-409]

关键词:偏头痛;头面部自主神经症状;神经敏化;三叉自主神经反射;下丘脑

中图分类号:R747.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.018

Migraine with cranial autonomic symptoms

WANG Dong, CHEN Chun-Fu

Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: CHEN Chun-Fu, Email: chencf301@163.com

Abstract: Cranial autonomic symptoms (CAS), which are typical for trigeminal autonomic cephalalgias (TACs), are not used for the diagnosis of migraine but not rare in patients with migraine. Migraine with CAS (MwCAS) may be a clinical subtype between migraine and cluster headache, with different clinical features as compared to migraine without CAS. These differences suggest a higher level of neural sensitization in MwCAS. There are differences and connections between MwCAS and TACs. Trigeminal-autonomic reflex and the hypothalamus underlie the pathogenesis of both disorders.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 406-409.]

Keywords: migraine; cranial autonomic symptoms; neural sensitization; trigeminal-autonomic reflex; hypothalamus

偏头痛患者不仅有中重度头痛症状,还具有复杂的非头痛症状,如先兆、恶心、呕吐、畏光、畏声等。除上述典型偏头痛表现外,部分偏头痛患者还会出现头面部自主神经症状(cranial autonomic symptoms, CAS),包括结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、眼睑水肿、前额和面部出汗、瞳孔缩小、上睑下垂等。CAS是三叉神经自主神经性头痛(trigeminal autonomic cephalalgias, TACs)患者头痛发作时伴随的标志性特征,并被列为国际头痛疾患分类(international classification of headache disorders, ICHD)第三版的TACs的诊断标准之一^[1]。CAS虽然不是偏头痛诊断标准,但越来越多的研究开始关注偏头痛的CAS现象。偏头痛发生CAS的机制也有待于进一步研究。

1 偏头痛CAS的发生率

在土耳其的一项研究中,2862例偏头痛患者中89例(3%)存在至少一种CAS^[2]。在西班牙的一项研究中,100例慢性偏头痛患者中82例(82%)存在CAS^[3]。其他的研究结果揭示,CAS现象在偏头痛患者中的发生率大致为1/4~3/4(26.9%~73.1%)^[4-11]。在东亚人群中,中国台湾地区和日本的研究发现^[4, 8],CAS现象在偏头痛患者中的发生率分别为56%和42.4%。在儿童偏头痛的研究中,也证实40%~70%的患儿存在CAS^[12-14]。上述研究,有的基于社区;有的基于院内三级头痛诊疗中心;有的研究使用更严格的观念——单侧头面部自主神经症状(unilateral cranial autonomic symptoms, UCAS);有的研究使用泛化的

收稿日期:2020-12-11;修回日期:2021-03-31

作者简介:王栋(1995—),男,住院医师,在读硕士研究生,主要从事原发性头痛的研究。

通讯作者:陈春富(1963—),男,主任医师,博士后,主要从事原发性头痛的研究。Email:chencf301@163.com。

CAS一词。尽管研究方法存在差异,但结果均已证实偏头痛患者普遍存在CAS现象。偏头痛的CAS现象也是偏头痛被误诊的原因之一,有研究表明,偏头痛是最易被误诊为“窦性头痛”的原发性头痛类型^[15],并且占有相当大的比例^[16],这提醒临床人员需要重视伴有CAS的偏头痛(migraine with CAS, MwCAS)。

2 伴有CAS的偏头痛和TACs的差异与联系

CAS现象是TACs的特征性表现,当学者们谈论偏头痛CAS现象时,总是有2个很现实的问题,即偏头痛与TACs的CAS有何不同之处以及MwCAS和TACs有何联系。与常见TACs类型即丛集性头痛相比,偏头痛的CAS在表现程度上不如丛集性头痛那么明显,CAS种类要比丛集性头痛的少,历次头痛发作时偏头痛患者CAS的发生频率偏低,且并不严格局限于头痛侧^[8]。偏头痛和丛集性头痛差异和联系共存。偏头痛患者可以发生CAS现象,丛集性头痛患者中也有部分病例存在偏头痛样症状,如恶心、呕吐、畏光、畏声,甚至偏头痛样先兆^[17]。TACs是按三叉神经分布的偏侧头痛,固定偏侧头痛在MwCAS也更为常见^[2,6-7,10-11]。丛集性头痛的另一个显著特征是头痛发作存在丛集期,在一年的时间跨度里,许多丛集性头痛患者的头痛发作表现出季节性^[18]。研究发现,部分偏头痛患者的头痛发作也存在季节波动现象,且这部分患者CAS现象更为常见^[19]。MwCAS与丛集性头痛在危险因素方面也有共性,吸烟是丛集性头痛危险因素,吸烟的偏头痛患者比不吸烟的偏头痛患者CAS发生率更高^[20]。各种原发性头痛,包括偏头痛、丛集性头痛以及紧张型头痛等,可能并不是完全独立的疾病实体,而更像是连续的疾病谱系,MwCAS可能是介于偏头痛与丛集性头痛之间的过渡亚型。认识各个疾病之间的联系将有助于深入了解头痛疾病的本质。

3 伴有CAS的偏头痛的特征

MwCAS的许多临床特征有别于不伴CAS的偏头痛患者(migraine without CAS, MwoCAS)。与MwoCAS相比,MwCAS患者的病史往往更长^[6-7,9],头痛程度更重^[6,10-11],固定偏侧头痛更常见^[2,6-7,10-11],每次头痛发作的持续时间更长^[7,9],偏头痛残疾程度评估问卷(The Migraine Disability Assessment questionnaire, MIDAS)评分更高^[5],畏光、畏声、恐嗅、痛觉超敏等现象更为常见^[4,6,9],对曲普坦类药物的反应更好^[6,21-23]。此外,二者的诱发因素可能存在差异^[2,7]。鉴于MwCAS的临床特征,有学者推断偏头痛患者出现CAS与外周和中枢敏化有关^[4,6],搏动性头痛、偏侧头痛、严重而长时程头痛等特征提示存在外周敏化,而畏光、痛觉超敏现象等则提示存在中枢敏化^[24]。但以上结论目前仅限于理论上的推断,缺乏直接的客观证据。在基因学方面,研究发现偏头痛CAS可能和特定基因的多态性有关^[25]。尽管MwCAS并没有被现有的偏头痛分

类标准认定为一种独立的亚型,但MwCAS的很多特征不仅对临床工作有重要的指导意义,对探讨偏头痛和TACs病理生理学机制也有重要的启示作用。

4 CAS现象的发生机制

4.1 三叉自主神经反射

CAS现象的重要病理解剖学基础是三叉自主神经反射^[26]。三叉神经,尤其是三叉神经第一支眼支,其周围突接收来自头颈痛觉敏感结构如硬脑膜等传来的痛觉冲动,中枢突则进入脑干的三叉神经尾状核(trigeminal nucleus caudalis, TNC);三叉神经和C1、C2颈神经的冲动传入存在交叉和重叠,TNC和脊髓C1、C2水平的后角神经元共同构成一个功能复合体即三叉神经颈复合体(trigemino-cervical complex, TCC)^[27]。TCC作为二级神经元向上投射到丘脑进而再传至相应的大脑皮质区域,与此同时,一部分来自TCC的纤维与延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、蓝斑核(locus coeruleus, LC)、上涎核(superior salivary nucleus, SuS)、下丘脑等结构发生联系^[28]。其中,TCC与SuS的联系是发生三叉神经反射的解剖学基础,后者发出一部分面神经的副交感纤维成分。在发生三叉自主神经反射时,传入通路激活即三叉神经痛觉传导通路被激活,TCC与SuS发生联系,进而激活副交感神经传出通路,产生流泪、流鼻涕、鼻塞等自主神经症状^[29]。TCC与其他神经组织的联系往往是双向的,PAG、下丘脑、SuS等核团或结构的也会影响并调控TCC^[28]。有研究比较了利扎曲普坦应答和非应答组偏头痛患者间的差异,通过检测颈静脉中降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经激肽A(neurokinin A, NKA)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)3种与三叉神经和自主神经系统功能密切相关的生物学标志物的水平以及服药前后的变化,发现应答组患者存在更高水平的三叉神经和自主神经系统活性,而在所有受试的偏头痛患者中,1/4存在CAS现象,后者全部都是利扎曲普坦应答者(占应答组的1/2),提示MwCAS患者存在三叉神经和自主神经系统活性的改变,即存在三叉自主神经通路的过度激活^[23]。与MwoCAS相比,MwCAS不仅存在三叉自主神经反射传入通路的激活,也存在三叉自主神经反射传出通路的激活,且其传入通路是过度激活的,这与上文提到的外周敏化学说相吻合。

4.2 神经敏化

三叉神经痛觉传导通路的第一级神经元,即TCC以下传导通路发生的神经敏化称为外周敏化。TCC及TCC以上痛觉传导通路发生的神经敏化称为中枢敏化。部分文献报道根据MwCAS患者的临床特征,推断偏头痛CAS可能与神经敏化有关。在研究结果基础之上,意大利

Barbanti 等^[4]认为,对 MwCAS 患者而言,外周神经敏化导致三叉神经得到更强程度和更长时间的激活,并超过了引起三叉自主神经反射的阈值,进而产生副交感神经相关症状,引起 CAS 现象。与此同时,三叉神经的敏化可以对上级神经元如 TCC 等产生一定的影响,进而导致中枢神经敏化。皮肤痛觉超敏现象与二级神经元敏化有关,而偏头痛中的畏光现象等与丘脑相关神经元的敏化相关。日本学者 Danno 等^[6]比较了 373 例门诊偏头痛患者的临床特征,与 MwCAS 患者相比,MwCAS 患者除头痛程度更重以外,并未发现更明显的与外周敏化相关的其他临床特征,认为中枢敏化在偏头痛 CAS 的发生机制中扮演了更加重要的角色。以上 2 篇报道都认为神经敏化与偏头痛 CAS 的发生有密切关系,但具体结果和结论并不完全一致。前者论证了外周敏化与三叉自主神经反射及 CAS 的关系,而并没有阐明中枢神经敏化在 CAS 发生中的具体作用,令读者怀疑中枢敏化只是伴随的病理生理变化而非直接病因。后者则认为中枢敏化的作用更加重要,但并没有给出合理的解释和直接的证据。可以假设,如果神经敏化是偏头痛 CAS 的发生机制,那么 MwCAS 应该是由 MwCAS 发生神经敏化后演变而来,但目前并没有相关的研究证实这一猜想。如果上述假设不成立,那么神经敏化很可能只是伴随 CAS 出现的病理变化之一,与 CAS 有关,但并不是因果关系。综上所述,神经敏化与 CAS 的具体关系有待进一步研究论证。

4.3 下丘脑

三叉自主神经反射系统并不是产生 CAS 和头痛的必要条件。偏头痛是复杂的神经系统疾病,其异质性很大,临床表现远不是简单的痛觉传导通路和反射通路所能解释的,而是涉及到高级中枢神经系统功能的病理生理学改变^[30]。事实证明,单纯刺激头部外周自主神经系统可以引发 CAS,但不足以产生头痛^[31]。部分丛集性头痛患者在切断三叉神经根后仍有不伴头痛的周期性出现的 CAS 现象,而另一部分患者依然经历经典的丛集性头痛发作^[32]。下丘脑是重要的神经内分泌核团,在调控自主神经系统功能以及调节昼夜节律、体温、摄食、生殖、水盐平衡、情绪活动等方面发挥着关键作用,也参与痛觉调制过程,提示其在 TACs 和偏头痛的病理生理学机制中扮演了重要角色。功能影像学研究发现,无论是硝酸甘油诱发的丛集性头痛还是自发的丛集性头痛,头痛发作时都可以观察到头痛侧的下丘脑被激活^[33-35]。在偏头痛前驱期,患者会出现疲劳感、注意力涣散、打哈欠、颈部僵硬、易激惹等症状,这些表现与下丘脑相关,已经逐步被功能影像学研究所证实^[36]。不仅如此,在偏头痛的头痛维持期,下丘脑也同样被激活^[37]。以上研究结果表明,下丘脑是偏头痛和 TACs 发生机制共性中的一个环节。下丘脑与 SuS、TCC 等结构相互作用,不仅参与头痛的痛觉

传导与加工过程,而且在包括 CAS 在内的非头痛症状的发生中发挥了重要作用,甚至是头痛全程的发生器^[38]。Redon 等^[39]报道了 4 例伴有打喷嚏症状的原发性头痛患者(2 例丛集性头痛和 2 例 MwCAS),通过打喷嚏与头痛的时间关系,作者推断三叉神经系统由下丘脑直接激活,而非由外周刺激激活。下丘脑在 TACs 和 MwCAS 的病理机制中发挥了重要作用,在今后的研究中可以挑选 MwCAS 患者作为研究对象,进一步探索 CAS 现象在偏头痛和 TACs 发病机制中的作用。

5 展望

MwCAS 或可作为一种独立亚型出现在未来的偏头痛分类标准中,以此指导头痛的临床诊疗实践。偏头痛 CAS 发生机制的探索有待更多的临床实验和基础研究。

参 考 文 献

- [1] ANON. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] ULUDUZ D, AYTA S, ÖZGE A, et al. Cranial autonomic features in migraine and migrainous features in cluster headache[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2018, 55(3): 220-224.
- [3] RIESCO N, PÉREZ-ALVAREZ AI, VERANO L, et al. Prevalence of cranial autonomic parasympathetic symptoms in chronic migraine: usefulness of a new scale[J]. Cephalalgia, 2016, 36(4): 346-350.
- [4] DANNON D, WOLF J, ISHIZAKI K, et al. Cranial autonomic symptoms of migraine in Japan: prospective study of 373 migraine patients at a tertiary headache center[J]. Headache, 2020, 60(8): 1592-1600.
- [5] CEYLAN M, YALCIN A. Coexistence of symptoms associated with trigeminal pathways in chronic and episodic migraine and the effects on quality of life[J]. Pain Med, 2019, 20(1): 172-179.
- [6] BARBANTI P, AURILIA C, DALL'ARMI V, et al. The phenotype of migraine with unilateral cranial autonomic symptoms documents increased peripheral and central trigeminal sensitization. A case series of 757 patients[J]. Cephalalgia, 2016, 36(14): 1334-1340.
- [7] GUVEN H, ÇILLILER AE, ÇOMOĞLU SS. Unilateral cranial autonomic symptoms in patients with migraine[J]. Acta Neurol Belg, 2013, 113(3): 237-242.
- [8] LAI TH, FUH JL, WANG SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(10): 1116-1119.
- [9] GUPTA R, BHATIA MS. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs[J]. Cephalalgia, 2007, 27(1): 22-28.
- [10] OBERMANN M, YOON MS, DOMMES P, et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study[J]. Cephalalgia, 2007, 27(6): 504-509.
- [11] BARBANTI P, FABBRINI G, PESARE M, et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine[J]. Cephalalgia, 2002, 22

- (4): 256-259.
- [12] HAYTOGLU Z, HERGUNER MO. Cranial autonomic symptoms, neck pain: challenges in pediatric migraine[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22(3): 282-285.
 - [13] JOHNSON HF, GOADSBY PJ, GELFAND AA. Predictors of triptan response in pediatric migraine[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 58: 37-40.
 - [14] GELFAND AA, REIDER AC, GOADSBY PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception [J]. *Neurology*, 2013, 81(5): 431-436.
 - [15] PATEL ZM, SETZEN M, POETKER DM, et al. Evaluation and management of "sinus headache" in the otolaryngology practice [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2014, 47(2): 269-287.
 - [16] FOROUGHPOUR M, SHARIFIAN SM, SHOEIBI A, et al. Causes of headache in patients with a primary diagnosis of sinus headache[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(11): 1593-1596.
 - [17] SCHÜRKS M, KURTH T, DE JESUS J, et al. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment [J]. *Headache*, 2006, 46(8): 1246-1254.
 - [18] OFTE HK, BERG DH, BEKKELUND SI, et al. Insomnia and periodicity of headache in an arctic cluster headache population[J]. *Headache*, 2013, 53(10): 1602-1612.
 - [19] SHIN YW, PARK HJ, SHIM JY, et al. Seasonal variation, cranial autonomic symptoms, and functional disability in migraine: a questionnaire-based study in tertiary care[J]. *Headache*, 2015, 55(8): 1112-1123.
 - [20] ROZEN TD. A history of cigarette smoking is associated with the development of cranial autonomic symptoms with migraine headaches[J]. *Headache*, 2011, 51(1): 85-91.
 - [21] BARBANTI P, FOFI L, DALL'ARMI V, et al. Rizatriptan in migraineurs with unilateral cranial autonomic symptoms: a double-blind trial[J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(5): 407-414.
 - [22] BARBANTI P, FABBRINI G, VANACORE N, et al. Sumatriptan in migraine with unilateral cranial autonomic symptoms: an open study[J]. *Headache*, 2003, 43(4): 400-403.
 - [23] SARCHIELLI P, PINI LA, ZANCHIN G, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(3): 257-265.
 - [24] BERNSTEIN C, BURSTEIN R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology[J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2): 89-99.
 - [25] PALMIROTTA R, BARBANTI P, DE MARCHIS ML, et al. Is SOD2 Ala16Val polymorphism associated with migraine with aura phenotype?[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(3): 275-279.
 - [26] MAY A, GOADSBY PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(2): 115-127.
 - [27] GOADSBY PJ, HOSKIN KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain macaca nemestrina: a c-fos immunocytochemical study[J]. *J Anat*, 1997, 190(Pt 3): 367-375.
 - [28] CHAN C, WEI DY, GOADSBY PJ. Biochemical modulation and pathophysiology of migraine[J]. *J Neuroophthalmol*, 2019, 39(4): 470-479.
 - [29] MAY A, SCHWEDT TJ, MAGIS D, et al. Cluster headache[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18006.
 - [30] QUBTY W, PATNIYOT I. Migraine pathophysiology[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 107: 1-6.
 - [31] MÖLLER M, HAJI AA, HOFFMANN J, et al. Peripheral provocation of cranial autonomic symptoms is not sufficient to trigger cluster headache attacks[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(8): 1498-1502.
 - [32] LIN H, DODICK DW. Tearing without pain after trigeminal root section for cluster headache[J]. *Neurology*, 2005, 65(10): 1650-1651.
 - [33] MAY A, BAHRA A, BÜCHEL C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks[J]. *Lancet*, 1998, 352(9124): 275-278.
 - [34] SPRENGER T, BOECKER H, TOLLE TR, et al. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack [J]. *Neurology*, 2004, 62(3): 516-517.
 - [35] MORELLI N, PESARESI I, CAFFORIO G, et al. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache[J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(1): 11-14.
 - [36] MANIYAR FH, SPRENGER T, MONTEITH T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 1): 232-241.
 - [37] DENUELLE M, FABRE N, PAYOUX P, et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks[J]. *Headache*, 2007, 47(10): 1418-1426.
 - [38] SCHULTE LH, MAY A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 1987-1993.
 - [39] REDON S, DONNET A. Sneezing in primary headaches with cranial autonomic symptoms: pathophysiological considerations. a series of case reports[J]. *Headache*, 2018, 58(2): 298-303.

责任编辑: 龚学民