

2024 成人偏头痛的病理生理、临床表现和诊断

偏头痛是一种发作性疾病，核心症状为严重头痛，通常伴有恶心和/或畏光、畏声。其是神经科医师日常实践中最常遇到的主诉之一。本文将总结偏头痛的病理生理、临床表现、诊断和并发症。

病理生理

目前已知偏头痛产生于神经元的原发性功能障碍所致的颅内及颅外一系列改变，存在前驱症状期、先兆期、头痛期和头痛后期 4 个阶段。偏头痛血管机制学说一度盛行，提出偏头痛是由血管扩张所引起，而偏头痛先兆是由血管收缩所致，但这一学说如今不再被认可。若血管扩张在自发性偏头痛发作期间出现，很可能是中枢神经血管控制机制失稳造成的附带现象。

皮质扩散性抑制

有证据支持偏头痛先兆与头痛存在因果关系，即两者都与被称作 Leão 皮质扩散性抑制的现象相关。皮质扩散性抑制是神经元和神经胶质细胞产生的、沿着大脑皮层自行扩散的去极化波。现假设皮质扩散性抑制的作用如下：引起偏头痛先兆；激活三叉神经传入通路；通过基质金属蛋白酶的激活和上调而改变血脑屏障的通透性。

皮质扩散性抑制激活三叉神经传入通路，进而导致痛觉敏感的脑膜发生炎症性改变，再通过中枢和外周反射机制产生偏头痛性头痛。在皮质扩散性抑制激活痛觉敏感的三叉神经传入神经元的过程中，可能参与的分子级联

事件包括神经元泛连接蛋白-1 巨型通道开放、随后半胱天冬酶-1 激活，继而释放促炎性介质、激活星形胶质细胞中的核因子 κ -B，并将炎性信号转导至软脑膜血管周围的三叉神经纤维。因此，该通路将皮质扩散性抑制(该现象被认为是偏头痛先兆的机制)与三叉神经伤害性感受的延长激活(产生偏头痛的疼痛)联系起来。已有人提出，无先兆偏头痛可能与皮质扩散性抑制发生在那些去极化不被有意识接收的脑区域(如小脑)有关。

三叉神经血管系统

偏头痛的病理生理涉及三叉神经血管系统的激活，此系统由起自三叉神经节和上颈髓后根的小口径假单极感觉神经元组成。这些感觉神经元投射信号支配较大的脑血管、软脑膜血管、硬脑膜和大的静脉窦。脑前部结构大部分由三叉神经的眼支支配，而后部结构更多通过上颈髓神经根支配。上颈髓神经根和三叉神经纤维在三叉神经脊束核尾侧亚核汇聚。该种情况可解释偏头痛的累及区域为何常包括头的前部和后部区域以及上颈部。一旦中枢信号通过三叉神经轴突传递到三叉神经脊束核尾侧亚核，便可被三叉神经喙侧核、中脑导水管周围灰质、中缝大核的投射纤维以及下行皮质抑制系统调控。与疼痛定位相关的神经纤维，从三叉神经脊束核尾侧亚核发出，上行至丘脑(大部分至丘脑腹后内侧核)和感觉皮质。其他来自三叉神经脊束核尾侧亚核的二级神经元投射至许多皮质下位点，包括三叉神经核复合体更喙侧的节段、脑干网状结构、小脑、中脑和脑桥臂旁核、腹侧基底丘脑、后丘脑以及内侧丘脑。伤害感受性刺激信息从更喙侧的脑干核传递到与对疼痛情绪反应和植物神经反应有关的其他脑区(如边缘区)。

刺激三叉神经节会导致血管活性神经肽的释放，包括 P 物质、降钙素基因

相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和神经激肽 A。这些神经肽的释放与神经源性炎症过程相关。该无菌性炎症反应有 2 个主要组成部分,即血管舒张(CGRP 是一种强效血管扩张剂)和血浆蛋白渗出。神经源性炎症反应被认为对偏头痛的延长和加剧十分重要。目前已发现,慢性偏头痛患者的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中血管活性神经肽水平升高,提示这些患者三叉神经血管系统的长期激活。神经源性炎症可能导致疼痛的敏化过程。

敏化作用

敏化作用是指神经元对伤害性和非伤害性刺激的反应性逐渐增高的过程,即反应阈值降低、反应强度增加、感受野扩大以及出现自发性神经元活动。初级传入神经元的外周敏化以及三叉神经脊束核尾侧亚核内二级神经元和中枢神经系统内更高级神经元的中枢敏化,在偏头痛各次发作中起作用,并且还可能在偏头痛从发作性到慢性的转化过程中起作用。敏化作用可能是引起偏头痛许多临床症状的原因,包括疼痛的搏动性特征,疼痛随咳嗽、弯腰或头部突然移动而加重(在头痛后期常见),痛觉过敏(对痛性刺激的敏感性增加)和触诱发痛(由通常无害的刺激产生的疼痛)。通过功能性脑显像已发现,处于发作期和发作间期的偏头痛患者的上行和下行疼痛传导通路存在异常。已发现至背侧脑桥、大脑前扣带皮质、视皮层和听觉联合皮质的血流改变,而慢性偏头痛患者至背侧脑桥、大脑前扣带皮质和楔叶存在血流改变。

研究也发现脑部结构的改变。研究提示偏头痛患者的视觉运动处理区皮质厚度增加、中脑导水管周围灰质和背外侧脑桥的密度增加,以及前扣带皮

质和岛叶的灰质减少。也有研究发现发作性和慢性偏头痛患者的中脑导水管周围灰质中的铁含量升高。

5-羟色胺的作用

尽管已知 5-羟色胺受体的激活在偏头痛急性期治疗中有重要作用,但其在偏头痛产生过程中的作用仍不清楚。一些作者已提出,5-羟色胺(由脑干 5-羟色胺能核团释放)在偏头痛发病机制中发挥了一定的作用,这可能是通过它对颅血管系统的直接作用、对中枢疼痛控制通路的作用,或通过脑干 5-羟色胺能核团的脑皮质投射纤维而实现。阻断 5-羟色胺再摄取的三环类抗抑郁药是偏头痛有效的预防性用药,这一事实支持了 5-羟色胺的上述作用。然而,相比之下,选择性更高的 5-羟色胺再摄取抑制剂在偏头痛的预防中并不十分有效。另一个证据是低 5-羟色胺状态可能导致 5-羟色胺下行疼痛抑制系统出现缺陷,从而连同皮质扩散性抑制一起易化了三叉神经血管伤害性感受通路的激活。

降钙素基因相关肽的作用

CGRP 在偏头痛病理生理中发挥关键作用。CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的神经肽,在三叉神经节中表达,是脑血管和硬脑膜血管的强效扩张剂。CGRP 似乎介导三叉神经血管疼痛信号从颅内血管至中枢神经系统的传递,以及神经源性炎症中的血管舒张。刺激三叉神经节可诱导 CGRP 释放,并且输注 CGRP 可诱发偏头痛患者的偏头痛发作。一项研究发现,偏头痛发作期间颈外静脉血中 CGRP 水平升高。另一项研究发现,给予 5-羟色胺 1b/1d 受体激动剂舒马普坦后,偏头痛患者升高的 CGRP 水平恢复正常,这提示曲坦类药物可能至少部分程度上通过阻滞 CGRP 释放而发

挥控制偏头痛的作用。这些及其他数据确定了 CGRP 释放在偏头痛中发挥重要的调节作用。

心脏右向左分流

已发现有先兆偏头痛与心脏右向左分流有关，通常见于卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)，或在更罕见的情况下，见于房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)[52-54] 或遗传性出血性毛细血管扩张症(Osler-Weber-Rendu 综合征)中肺动静脉畸形。

关于偏头痛与 PFO 相关的证据不一致。心脏右向左分流与偏头痛的任何可能相关性的机制尚不明确。一种理论认为，遗传因素影响可能使某些患者发生房间隔异常和偏头痛的风险都易升高。其他理论则关注于分流通路。例如，一种假说认为静脉循环包含能够引发偏头痛的血管活性物质；正常情况下这些物质在肺内处于非激活状态，但有右向左分流的情况下可进入脑循环。另一种假说认为分流的存在为反常栓塞和随后的脑缺血提供了途径，进而可触发偏头痛。

遗传基础

偏头痛是一种在大多数情况下为遗传性的脑部综合征性疾病。与多数常见疾病一样，偏头痛的遗传基础可能十分复杂，且在某些个体中可能是基于多个遗传因素的加性作用。易患偏头痛的个体具有易致急性偏头痛发作的遗传阈值，取决于兴奋与抑制在神经系统各种水平上的平衡。已经发现细微的异常(包括膜通道、受体家族和酶系统)与某些群体和个体的偏头痛相关联。遗传在偏头痛中的重要性早已被认识到。一项基于一般人群的早期

研究发现，偏头痛患者的亲属发生偏头痛的风险是无偏头痛对照组亲属的 3 倍。然而，分离分析并未发现偏头痛的常见类型中存在任何一项孟德尔遗传规律。基于全国登记的大型双胞胎研究已证实，单卵双生子患偏头痛的同病率始终高于双卵双生子。一项采用多基因多因子模型的此类研究中，研究者估计遗传因素造成了个体偏头痛易感性的 40%-50%。

偏头痛常见类型的遗传学

尽管相关研究越来越多，但偏头痛常见类型(有先兆偏头痛和无先兆偏头痛)的遗传基础仍未被阐明。一些候选基因与偏头痛有关，其中包括编码 TRE SK(一种双孔钾通道)的 KCNK18 基因和编码酪蛋白激酶 I 亚型δ的 CSNK1D 基因。然而，偏头痛基因研究的发现在后续报告中一般没有被重现。因此，目前仍不确定哪些候选基因位点和基因真正地参与了偏头痛的发病机制。偏头痛常见类型可能是复杂的遗传性疾病，这意味着不同基因组位点上的多个基因与环境因素共同作用，使受累个体对此病易感并表现出相应的特征。对偏头痛基因研究缺乏可重复性的一种可能解释是，为数不多的一些基因多态性常常是在相对较小的人群中进行相关性检测，而这些人群中仅有部分受试者存在由所研究的基因变异型引起的偏头痛，而其他病例受试者的偏头痛则有不同的基础。这往往使许多这类研究在检出病例受试者与非偏头痛对照者之间有统计学意义的差异方面的效能降低。最终识别出患者个体的偏头痛发病相关基因极为重要，因其可能帮助预测患者将会对什么类型的预防性治疗有反应。

家族性偏瘫型偏头痛

偏瘫型偏头痛可能为家族发病或仅个别发病(散发性)。家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)的最初3种类型均为离子通道病。FHM1 由 CACNA1A 基因变异所致，FHM2 由 ATP1A2 基因变异所致，FHM3 由 SCN1A 基因变异所致。PRRT2 基因变异也可导致一些 FHM 病例。FHM 的已知类型仅占病例的一小部分。

流行病学

偏头痛是一种常见疾病，一般人群发生率为 12%-15%。女性较男性更常受累，每年高达 17%的女性和 6%的男性出现偏头痛发作。无先兆偏头痛是最常见的类型，约占 75%的病例。偏头痛最常见年龄段在 30-39 岁，该年龄段男性和女性的患病率分别达 7%和 24% (图 1)。偏头痛也有家族性倾向。

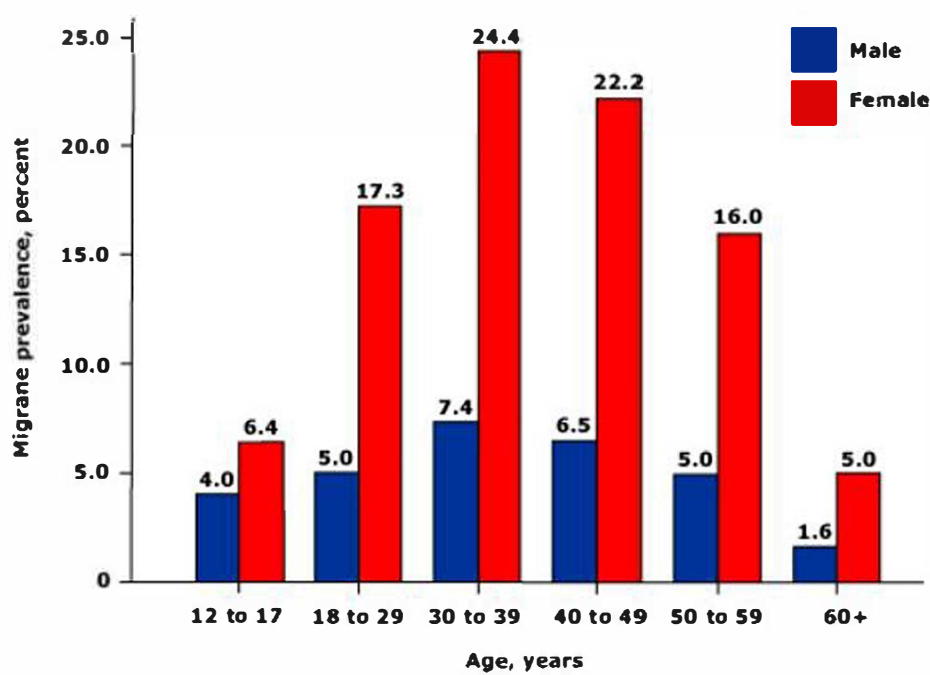


图 1 偏头痛的流行病学

偏头痛是失能的主要原因，就健康寿命损失年而言，偏头痛在全球所有疾病中仅次于腰痛、位列第二。中国台湾几项回顾性队列研究(均由同一组研究人员进行)的数据提示，偏头痛是 Bell 麻痹、感音神经性聋和动眼神经麻痹的潜在危险因素；仍需要独立的报告来证实这些关联。

触发因素和恶化因素

一些环境、饮食刺激可诱发偏头痛。一项循证评价得出结论认为，应激、月经、视觉刺激、天气变化、硝酸盐、禁食和饮酒均很可能是偏头痛的触发因素，而睡眠障碍和阿司帕坦可能是偏头痛的触发因素。除阿司帕坦外，所有这些偏头痛触发因素，也是一般头痛的触发因素。也有证据显示谷氨酸钠是一般头痛的触发因素，但尚未证实其为偏头痛的触发因素。吸烟、特殊气味、巧克力和酪胺并未被证明是偏头痛和一般头痛的触发因素。

一项纳入 1750 例偏头痛患者的回顾性研究中，约 75% 的患者报告了急性偏头痛发作的至少 1 种触发因素。按照发生率从高到低排列的触发因素包括如下：情绪应激(80%)、女性激素(65%)、饥饿(57%)、天气(53%)、睡眠障碍(50%)、特殊气味(44%)、颈部疼痛(38%)、光(38%)、酒精(38%)、吸烟(36%)、晚睡(32%)、热(30%)、食物(27%)、运动(22%)、性行为(5%)。许多酒精饮料可诱发偏头痛，但横断面研究中红葡萄酒似乎是最常见的诱发因素，可能与其中的类黄酮酚、亚硫酸酯类等化合物有关，可能还涉及其他因素，因为其他一些患者可在饮白葡萄酒、烈酒等酒精饮料后发生偏头痛。

睡眠障碍和偏头痛通常同时存在，但是这两种疾病在一般人群中均相当常见，而且同时出现可能只是巧合。不过，上文引用的研究提示睡眠障碍可

加重偏头痛。此外，睡眠质量差与偏头痛发作频率和失能增加有关。也已发现肥胖与偏头痛发作频率和严重程度的增加有关。快速头部运动、打喷嚏、用力排便、恒定运动或强体力活动常可加重偏头痛。

临床特征

偏头痛是一种反复发作的疾病。发作时出现历时数小时至数日的一连串事件。典型的偏头痛发作要经历 4 个阶段：前驱期、先兆期、头痛期和头痛后期。

偏头痛前驱症状

高达 77%的偏头痛患者可见前驱症状，包括在头痛发作前 24-48 小时出现的情感症状或植物神经症状。常报道的前驱症状包括打哈欠次数增多、欣快感、抑郁、易激惹、食物渴求、便秘以及颈僵硬。

偏头痛先兆

约 25%的偏头痛患者在第 2 阶段会出现一种或以上局灶性神经系统症状，这些症状称为偏头痛先兆。传统教学认为偏头痛先兆通常先于头痛出现。但是，前瞻性研究数据提示大多数偏头痛患者在先兆期即出现头痛。典型偏头痛先兆的特点是逐渐出现、持续不超过 1 小时、阳性特征和阴性特征合并出现，以及完全可逆。阳性症状提示中枢神经系统神经元主动放电。典型的阳性症状可以是视觉(如，明亮的线条、形状、物体)、听觉(如，耳鸣、噪音、音乐)、躯体感觉(如，烧灼感、疼痛、感觉异常)或运动症状(如，抽动或重复节律性运动)。阴性症状提示功能的缺乏或丧失，如视力丧失、

听力损失、感觉丧失或丧失移动一部分身体的能力。先兆最常为视觉先兆，但也可表现为感觉、言语或运动障碍。偏头痛先兆逐渐发展的过程通常大于 5 分钟。在少见情况下，先兆的发展更为迅速(即不到 5 分钟的时间)。若先兆急性发作，则更可能与短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或脑卒中相混淆。一项病例系列研究中，4 例患者(2%)仅出现急性发作的视觉先兆。

视觉先兆——视觉先兆通常始于小范围的视力丧失，常刚好位于注视点外侧。可能表现为亮点或一个区域的视力丧失。之后的 5 分钟至 1 小时期间，视力障碍扩展至累及视野的 1/4 或 1/2。沿着扩展的边缘常出现几何图形或之字形线。这些形状即是先兆的一个常用名“堡垒幻影(fortification spectrum)”的由来，因其与中世纪堡垒的城墙类似。阳性视觉现象可呈镰刀状或 C 形，逐渐向周围视野扩展，在其经过之处遗留暗点或视力完全缺失的区域。视觉先兆在逐渐移至周围视野的过程中常呈现出闪烁性或闪光性。随着先兆消失，最先受累的中心视野的视力通常首先恢复。

感觉先兆——感觉先兆也常见，通常在视觉先兆出现后数分钟内出现，但也可在无视觉先兆时出现。起始症状通常为一个肢体或一侧面部的麻刺感。随着麻刺感移行跨过一侧面部或沿肢体下行，其经过之处会留有麻木感，可持续长达 1 小时。感觉先兆也可在口腔内移行，累及颊黏膜和偏侧舌体。阳性症状(闪烁或麻刺感)缓慢扩展后接着出现阴性症状(暗点或麻木)是偏头痛先兆极具特征性的表现，但不是缺血性事件的典型表现。

语言先兆——语言或言语障碍先兆比视觉和感觉先兆少见。语言先兆会导致一些短暂问题，可轻可重，包括轻度措辞困难和明确的言语障碍合并

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/448136046076006024>