

· 综 述 ·

偏头痛与脑卒中:复杂的关联*

潘飞豹 综述,周冀英,谭 戈[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:偏头痛;脑卒中;关联

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.038

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)22-2665-03

偏头痛与脑卒中是两种常见的、不同病因的神经血管性疾病,二者均引起患者生活质量下降并带来沉重的负担。最近的一项基于人群的流行病学调查显示,在中国,偏头痛的年患病率为 9.3%,年花费可达 3 317 亿元人民币^[1];而脑卒中在中国城市与农村地区年发病率分别为 219/10 万、185/10 万,在人口死因顺序中居第 1 位^[2]。文献表明,一些血管疾病可以诱发有先兆偏头痛(migraine with aura, MA)及缺血性脑卒中,而脑缺血也是诱发偏头痛的先兆;临床实验则显示 MA 患者患缺血性脑卒中的风险增加了 1 倍。学术界认为偏头痛与脑卒中之间有很多关联,但其机制未明。因此,本文就偏头痛与脑卒中的关联作一简要综述。

1 偏头痛及脑卒中风险

1.1 流行病学研究 在过去的 40 年里,许多基于临床及基于人群的研究和荟萃分析已评估了偏头痛与缺血性脑卒中风险的关联。这些研究表明,偏头痛使缺血性脑卒中的风险增加了约 1 倍^[3-5]。在大多数研究中,特别是在那些前瞻性设计研究中,该关联是明显的,主要表现为 MA 患者患缺血性脑卒中的相对危险度是 2.16,这种风险对于那些偏头痛发作频率更高的患者也更大^[4]。

1.2 偏头痛患者患缺血性脑卒中的危险因素 很多因素可能会增加偏头痛患者脑卒中的风险。Schurks 等^[4]研究发现,同时吸烟和使用口服避孕药的年轻女性 MA 患者,患缺血性脑卒中的风险明显增高,达到了 10 倍。偏头痛不仅与各种增加心血管疾病的危险因素相关,与遗传因素也有关。有研究表明,亚甲基四氢叶酸还原酶基因的多态性会增加 MA 患者患缺血性脑卒中的风险^[6]。偏头痛和血管性疾病也都被认为与遗传因素有关,例如,与血管紧张素转换酶 I(angiotensin-converting enzyme I, ACEI)的多样性相关^[7]。最新的全基因组关联研究的结果表明,MA 与缺血性脑卒中的关联与细胞外基质磷酸糖蛋白基因(MEPE 基因)的多态性相关^[8],但仍需进一步研究,以明确 MA 使脑卒中风险增加的根本机制。

1.3 神经影像学研究 多项神经影像学研究表明,偏头痛患者大脑白质高信号的患病率增高。在 Swartz 等^[9]的研究中,偏头痛患者脑白质异常的风险增加了 4 倍。而 Kruit 等^[10]则认为,脑白质高信号的风险随偏头痛发作的频率增加而增加,提示是剂量-反应关系,该研究还认为 MA 与主要位于小脑和脑干的梗死样病灶有关联。但最近一项来自法国的基于人群(65 岁及以上年龄的个体)的研究表明 MA 与主要位于小脑和

脑干外的梗死病灶相关^[11]。

2 有先兆偏头痛和脑卒中相关联的可能机制

2.1 皮层扩散性抑制和先兆 偏头痛的先兆是偏头痛-脑卒中关联的关键,因为只有 MA 患者才出现缺血性脑卒中的风险增加了 1 倍。现有的临床和实验证据表明,先兆的生物学基础是皮层扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)。CSD 指刺激脊椎动物的大脑皮质后产生电活动抑制带,以 2~5 mm/min 的速度缓慢向邻近皮质移动,在其后残留有几分钟的抑制并减弱^[2]。它通常与以下变化相关,即先出现一阵短暂的、持续约 1~2 min 的广泛充血,随后是广泛的血流量减少,持续 1~2 h,相对应的脑血流量减少 20%~30%,远高于脑缺血的阈值^[12]。此外,已证实 CSD 激活了三叉神经血管系统,而三叉神经血管系统在偏头痛患者的头痛中有着极为重要的作用。

2.2 MA 和 CSD 易感性增加 有许多因素影响人类大脑出现 CSD 的易感性,如性别、激素水平、神经元的活动以及遗传因素等。在家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM, 一种罕见的、基因决定的 MA)患者基因中,存在 3 个已知的突变(分别在 CACNA1A, SCN1A 和 ATP1A2 基因上)。他们影响了离子环境的稳定,这就导致了神经元兴奋性升高并伴有大脑 CSD 阈值的降低,这一过程已在 FHM 的转基因小鼠上得到了证实^[13]。在携带有 NOTCH3 人类基因一种突变型的转基因小鼠中,也有类似的发现,NOTCH3 基因突变可导致伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL),其特征是缺血性卒中、血管性痴呆,并在 40% 的患者中表现为 MA^[14]。在 FHM 和 CADASIL 这 2 种疾病中,均有 CSD 易感性的增加, FHM 没有基本的结构性疾病,其诊断主要依赖于 MA 发作时的表现,而 CADASIL 主要是一种原发性血管疾病,它的 MA 发作方式多样。根据国际头痛协会(international headache society, IHS)头痛分类,头痛可分为原发性和继发性。在 FHM 患者中,MA 可以视为原发性头痛,而在 CADASIL 患者中,MA 样发作则可认为是继发性的^[15]。推而广之,可以认为 MA 是原发于相关神经元兴奋性的改变,或继发于不同的结构性疾病,这二者之间的鉴别是解读 MA-脑卒中关联的一个先决条件,因为许多可引起 MA 样发作的疾病是血管疾病,他们可能本身就会增加脑卒中的风险。

* 基金项目:教育部博士点基金资助项目(20115503120008)。

作者简介:潘飞豹(1981~),医师,硕士研究生,主要从事偏头痛的研究工作。

[△] 通讯作者:Tel:15923358116;E-mail:titot@sina.com。

2.3 MA 和缺血性脑卒中 目前, MA 可增加缺血性脑卒中风险的机制尚未明确, 主要有以下假说: (1) 偏头痛梗死的发生是由于与先兆相关的血流量减少达到了缺血水平^[12]; (2) 有先兆偏头痛是可引起脑梗死的某些疾病的危险因素, 如动脉夹层和卵圆孔未闭^[16-17]; (3) 在迅速中止偏头痛发作的治疗中, 特别是血管收缩剂的使用, 增加了脑卒中的风险^[18]; (4) MA 患者自身的血管危险因素增加, 除了遗传因素和传统的心血管疾病危险因素外, Schillaci 等^[19]提出了新的危险因素, 如获得性或遗传性促血栓形成因子, 血管壁功能障碍标记物, 临床血管标记物如网状青斑等; (5) MA 患者大脑的特征性变化——CSD 的阈值降低也降低了脑缺血的阈值^[13]。MA 患者患脑梗死的风险增加很可能是受多方面因素影响的, 既取决于皮层发生 CSD 的易感性, 也取决于可以改变这种易感性或可以触发 CSD 的许多因素。

3 偏头痛-脑卒中关联的干预

偏头痛与脑卒中之间的复杂关联在临床的诊断和治疗实践中都具有重要的意义。首先, 就诊断而言, 临床医生应该非常小心, 不要把患有其他类型头痛的患者诊断为偏头痛。因为这些患者虽然也可能有脑卒中的风险, 但他们的检查和治疗方案与偏头痛是有区别的。同样, MA 和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 也需谨慎进行鉴别诊断。当诊断不清或当患者年龄大于 50 岁, 第一次出现闪烁的暗点时, 应推荐进行全面的眼科、神经科、神经影像学以及血管方面的检查, 如果发现动脉粥样硬化的任何表现, 建议予小剂量阿司匹林进行心血管疾病预防^[20]。

其次, 对于脑梗死患者, 不管他们是否有偏头痛病史, 都应进行全面检查和治疗。这尤其适用于年轻患者, 需对他们进行特别广泛的病因排查, 并密切随访。二级预防措施是常用的, 包括: 管理血管性危险因素、戒烟、停止服用雌-孕激素及每天服用抗血栓药物, 并在高胆固醇血症时, 服用降血脂药物。考虑到麦角胺衍生物和曲坦类药物的禁忌证, 缺血性脑卒中后急性偏头痛发作的治疗以镇痛药和非甾体类抗炎药为主。

第三, 偏头痛患者患缺血性脑卒中的风险增加, 并可能存在潜在的血管性疾病。对于无先兆偏头痛 (migraine without aura, MO) 患者而言, 无证据表明脑卒中风险增加。因此, 除了常用的偏头痛急性治疗及最终预防措施外, 无需特殊治疗。对于 MA 患者而言, 值得关注的是可引起 MA 样发作并最终引起脑卒中的疾病。如果存在其他脑缺血症状, 必须进行大量的病因排查。有以下情况者, 则建议行 MRI 检查: MA 患者出现非典型 MA 发作、MA 的先兆延长、最近发作频率增加或发作时一直表现为单侧先兆和对侧头痛——提示单侧脑功能障碍^[21]。

对于 MA 患者, 尤其是年轻女性患者, 应该进行预防血管疾病措施。除了检测和治疗传统的血管危险因素外, 应当鼓励患者戒烟, 尤其是当她们同时服用口服避孕药时, 应建议仅口服雌激素代替雌-孕激素避孕药, 并鼓励患者规律进行体育锻炼。绝经后, MA 本身并不是使用激素替代疗法的禁忌证, 但需要考虑与这种治疗相关的脑卒中风险。大多数 MA 患者发作频率低, 因此, 很少需要预防性药物治疗; 此外, 预防性偏头痛治疗是否会影未来脑卒中的发生尚不清楚, 虽然通常建议服用 β -受体阻滞剂, 但最好避免使用, 因为他们可能会增加先兆发生的频率。曲坦类药物可用于急性先兆发作的治疗, 但因

为在先兆发作时服用并没有阻止头痛的出现, 反而有可能加重与先兆相关的脑血流量减少, 所以, 应该推迟到先兆结束后且头痛已开始才服用^[15]。对于没有其他血管危险因素的 MA 患者, 考虑到脑卒中的绝对风险低以及阿司匹林有出血危险性增加的不良反应, 并不推荐使用低剂量阿司匹林预防脑卒中。

4 展 望

偏头痛与脑卒中存在着许多共同而又复杂的病理、生理改变, 这或许是二者之间关联的基础。无先兆偏头痛 (MO, 偏头痛中最常见的类型) 不是脑卒中的危险因素, 但对于 MA 患者而言, 特别是年轻女性患者, 缺血性脑卒中的风险增加 1 倍, 其增加的风险究竟是来自于 MA 本身, 还是来自于由其他急、慢性血管疾病引起的 MA 样发作, 仍有待进一步研究。总之, 更好地识别偏头痛和脑卒中的发病机制, 是加深理解偏头痛-脑卒中复杂关联的先决条件。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [3] Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *BMJ*, 2005, 330(7482): 63-66.
- [4] Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2009, 339: b3914-3925.
- [5] Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2010, 123(7): 612-624.
- [6] Schurks M, Zee RY, Buring JE, et al. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease[J]. *Neurology*, 2008, 71(7): 505-513.
- [7] Schurks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Headache*, 2010, 50(4): 588-599.
- [8] Schurks M, Buring JE, Ridker PM, et al. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22106-e22114.
- [9] 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.
- [10] Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions[J]. *JAMA*, 2004, 291(4): 427-434.
- [11] Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study [J]. *BMJ*, 2011, 342: c7357-c7366.
- [12] Dreier JP. The role of spreading depression, spreading de-

- polarization and spreading ischemia in neurological disease [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 439-447.
- [13] Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, et al. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 85-98.
- [14] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 643-653.
- [15] Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(1): 92-100.
- [16] Rist PM, Diener HC, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(8): 886-896.
- [17] Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(5): 531-540.
- [18] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 635-645.
- [19] Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study[J]. *Neurology*, 2010, 75(11): 960-966.
- [20] Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, et al. Crescendo transient auras attacks; a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 3725-3729.
- [21] Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging[J]. *JAMA*, 2006, 296(10): 1274-1283.

(收稿日期: 2013-03-12 修回日期: 2013-04-20)

· 综 述 ·

右旋美托咪啉在功能神经外科手术中的应用进展

谭 赢 综述, 谢廷风[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

关键词: 右旋美托咪啉; 脑电; 功能神经外科

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2667-03

右旋美托咪啉(dexmedetomidine, DEX)是一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,因具有剂量依赖性镇静、抗焦虑和止痛作用;镇静的同时对患者的神经功能、意识水平、呼吸功能进行评估^[1]。自1999年美国药品与食品管理局(FDA)批准DEX应用于成人重症监护病房短时间(<24 h)的镇静与镇痛起,在各个临床领域已有大量关于DEX有效性和实用性的研究,如危重患者的镇静、侵入性操作的麻醉监测、术后镇痛等方面^[2-3],其中,DEX在功能神经外科手术的应用中占有独特优势,并逐渐成为功能神经外科手术中极具吸引力的镇静药物。

1 右旋美托咪啉作用机制

DEX是一种高选择性、高特异性 α_2 肾上腺素能受体激动剂;起效快,在肝脏内生物转化,95%的代谢产物经肾排泄;分布半衰期为6 min,清除半衰期为2 h。

1.1 中枢神经系统 脑内 α_2 受体主要分布在脑干的蓝斑区,而蓝斑是调节觉醒与睡眠的关键部位。因此,DEX作用于中枢产生镇静、抑制交感神经活动的效应。而脊髓的 α_2 受体分布在脊髓背角的突触后膜,激活后可抑制伤害性因子释放,产生镇痛作用。Coull等^[4]研究证实,在DEX镇静时的血流信号与自然睡眠状态时的血流信号类似,而且镇静期间患者易于唤醒。殷文渊等^[5]研究表明DEX会抑制人类脑电的高频率波段活动,增加低频率波段活动,产生明显的镇静作用。此外, Huupponen等^[6]研究显示,DEX镇静时出现中度慢波活动和

多量睡眠梭状波,与生理性II相睡眠类似。Mason等^[7]在研究DEX镇静对儿童脑电波的影响时,也发现DEX镇静时患者脑电波与生理性II相睡眠类似。Cosar等^[8]在动物模式中也证实DEX具有神经保护作用。另外,清醒时应用DEX镇静可以预防瞻望^[9]。

目前,常用的镇静药物都在一定程度上作用于 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)系统,从而干扰了大脑正常电脉冲活动^[10]。而DEX作用于皮层下,并不涉及GABA系统,因此,不损害患者认知功能,当输注小剂量DEX时,完全不影响语言交流^[11]。这就是DEX与作用于GABA系统的镇静药物的最大区别。

1.2 循环系统 血流动力学的稳定是手术成功的保证,如血压过高,有可能导致术区出血、水肿^[12]。最近的研究^[13]发现,将DEX应用于颅脑手术中可以很好地维持血流动力学稳定,减少术区细胞损伤。也有报道^[14-15]称DEX可以减少脑血流,降低脑灌注,降低颅内压,且患者容易唤醒,利于病情的观察。

DEX对血流动力学的影响因给药剂量和速度不同而改变^[16]。心动过缓和血压降低是其常见的不良反应。但这种效应可以通过补液、使用血管活性药物得到及时纠正。

1.3 呼吸系统 功能性神经外科手术中术中唤醒,除了保证患者在行电生理监测、功能区定位时意识清醒,同时要维持患者呼吸通畅,不产生高 CO_2 血症。临床常用的大多数镇静、