

- tion using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(10):1475-1481.
- [6] Katoh Y, Nakazato Y. Can we predict electroanatomical remodeling of left atrium in patients with Non-Valvular atrial fibrillation by transforming growth factor-beta and tissue inhibitor of metalloproteinase-1? [J]. Circ J, 2011, 75(3):536-537.
- [7] Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease[J]. Heart, 2004, 90(4): 400-405.
- [8] Aupperle H, Baldauf K, Maerz I. An immunohistochemical study of feline myocardial fibrosis[J]. J Comp Pathol, 2011, 145(2/3):158-173.
- [9] 陈蓉, 谢梅林. TGF- β /Smads 信号通路在心肌纤维化发生和治疗中应用前景的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9):1189-1192.
- [10] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(22): 3056-3062.
- [11] Lan HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation[J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(7): 1056-1067.
- [12] Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF- β family proteins in development and disease [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(9):1000-1004.
- [13] He XY, Gao XR, Peng LY, et al. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific arkadia-mediated downregulation of Smad2/3 [J]. Circ Res, 2011, 108(2):137-164.
- [14] 张超, 刘旭. 心房颤动与心房纤维化机制的研究[J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(4):213-216.
- [15] Yeh YH, Kuo CT, Chan TH, et al. Transforming growth factor-beta and oxidative stress mediate tachycardia-induced cellular remodelling in cultured atrial-derived myocytes[J]. Cardiovasc Res, 2011, 91(1):62-70.
- [16] Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation[J]. Circulation, 2009, 119(13):U123-1758.
- [17] Kania G, Blysaczuk P, Stein S, et al. Heart-infiltrating prominin-1⁺/CD133⁺ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis [J]. Circ Res, 2009, 105(5):462-470.
- [18] Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, et al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation [J]. J Cell Mol Med, 2008, 12(1):189-208.
- [19] Miyazawa K, Shinozaki M, Hara T, et al. Two major Smad pathways in TGF-beta superfamily signalling[J]. Genes Cells, 2002, 7(12):1191-1204.
- [20] Choi EK, Chang PC, Lee YS, et al. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF-beta 1[J]. Circ J, 2012, 76(6):1354-1362.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-10)

· 综述 ·

托吡酯预防偏头痛发作的研究*

秦冬梅, 邹 撰, 周超然, 母发亮 综述, 欧阳颖[△] 审校
(四川省人民医院儿科, 成都 610072)

关键词: 托吡酯; 儿童; 成人; 偏头痛; 预防

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)18-2371-03

偏头痛在儿童中发生的年龄一般在 5~15 岁,患病后会严重影响儿童正常生活和学习质量,并且最终还可能导致残疾;成人偏头痛大多数发生在青壮年时期。儿童偏头痛与老年偏头痛的不同之处在于:儿童偏头痛是以头痛为主要表现,头痛持续时间较短,并且大部分为双侧性疼痛^[1];然而,老年偏头痛患者最先出现的症状是视觉与感觉的异常,一般头痛症状往往发生在入睡前^[2]。常用的预防治疗偏头痛的选择性用药有抗抑郁剂(代表药为阿米替林)、 β -受体阻断剂(代表药为普萘洛尔)、钙离子拮抗剂(代表药物为氟桂利嗪)、5-羟色胺(5-HT)受体激动剂(代表药为苯噻啶)、非甾体类抗炎药等,这些药物

均有一定疗效,但其中某些药物所带来的不良反应也很明显^[3-5]。况且,赛庚啶、阿米替林等药物在预防偏头痛发作方面还没有十分可靠充足的疗效证据,尼莫地平和可乐定针对预防偏头痛发作已有研究证实无效^[3]。近年来,随着大脑皮层高敏性机制和 γ -氨基丁酸(GABA)/谷氨酸盐失衡机制在偏头痛发病学说中的提出,使得托吡酯逐渐成为儿童及成年人偏头痛防治的一线用药。托吡酯预防治疗偏头痛的作用机制可能包括以下几方面:(1)阻断电压门控钠离子通道;(2)使 GABA 作用增强并使 GABA 受体大量激活;(3)可以阻断钙离子通道,减少谷氨酸等神经递质释放;(4)可以调节三叉神经血管的信

* 基金项目:四川省卫生厅课题(3030502504)。 作者简介:秦冬梅(1986—),硕士,住院医师,主要从事儿童神经系统疾病研究。 △ 通讯作者, Tel:18981838021; E-mail:ouy1900@sina.com。

号传导,降低神经元兴奋性^[6]。另外,还可以抑制皮层扩散性抑制(CSD)的产生和扩展^[7]。

1 托吡酯阻断电压门控钠离子通道,减少谷氨酸释放,使 GABA 作用增强并使 GABA 受体大量激活

有学者提出^[8]:已经被诊断为偏头痛患者中 50% 属于家族遗传偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM),其中 20% FHM 患者是因为腺苷三磷酸酶 A2(ATPA2)基因突变所导致,这种基因编码 Na^+/K^+ 腺苷三磷酸酶(即钠泵),它的突变导致 Na^+ 电化学梯度减小,这个变化就减少或者阻止了谷氨酸转运蛋白的活性,同时使突触内谷氨酸堆积,谷氨酸增加,从而使抑制性氨基酸 GABA 的作用减弱,故会使细胞膜兴奋性增强,对疼痛刺激敏感,少量的外界刺激即会引起偏头痛的发生。另外,Fernandez 等^[9]提出:GABA 是主要的抑制性神经递质,它在偏头痛病理生理机制中有着重要的作用,含有儿茶酚胺、血清素和谷氨酸的神经元都受 GABA 的调控。GABA 受体激动剂(包括丙戊酸钠、加巴喷丁、托吡酯)是预防偏头痛发作及减少偏头痛发作频率和疾病持续时间的主要药物。托吡酯能够通过减少神经细胞膜上 Na^+ 的电化学梯度,减少快钠通道中 Na^+ 内流产生的快速动作电位,从而引起神经细胞膜电压改变,进而调节了氨基甲酸(AmPA)/红藻氨酸受体介导的兴奋性氨基酸的释放,导致兴奋性氨基酸减少,使得抑制性氨基酸 GABA 诱发的电流效应放大,许多离子通道开放频率增加或者持续时间延长,进一步使神经细胞膜超极化,疼痛阈值提高,外界环境和各种刺激就不会使机体对疼痛敏感,所以就能减轻疼痛的发生和发展。

2 托吡酯阻断钙离子通道,减少谷氨酸等神经递质释放

事实已经证实^[10]:托吡酯能够调节锥体神经细胞碳酸酐酶 I 中 N 型和 L 型高电压钙离子(Ca^{2+})通道,从而导致神经递质释放减少,并能维持细胞膜去极化。然而,托吡酯对碳酸酐酶同工酶 II(CA II)和碳酸酐酶同工酶 IV(CA IV)的抑制作用很小,这两种酶也能够减少兴奋性神经递质,增强抑制性神经递质的作用,激活 K^+ 介导的细胞膜超极化,并且使神经细胞膜维持稳定。如家族遗传偏瘫性偏头痛 I 型(FHM-I),这种类型占据所有 FHM 的 50%,是由位于 19 号常染色体 p13 位点上的 CACNA1A 基因突变引起的,其生物学基础是 Cav2.1 即 P/Q 型电压门控钙离子通道 CACNA1A 基因突变,这种突变则引起神经细胞内谷氨酸浓度增加并堆积,托吡酯预防偏头痛发生机制也可能正是通过阻断钙离子通道,减少谷氨酸等神经递质释放。

3 托吡酯调节三叉神经血管的信号传导,降低神经元兴奋性

内源性血管舒张因子降钙素基因相关肽(CGRP)的释放和花生四烯酸级联反应的启动,是偏头痛的重要发生机制,活化的伤害性传入纤维将各种痛觉信号通过三叉神经传到三叉神经脊束核,再上升到丘脑,最后到达大脑皮层,这种周围痛觉机制和中枢痛觉整合,就导致了偏头痛的发生^[11]。托吡酯可以通过抑制三叉神经节前纤维的降钙素基因相关肽的释放,从而减轻硬膜血管扩张^[12]。另外,谷氨酸是神经疼痛传导途径中主要的中枢兴奋性神经递质,在偏头痛动物模型中,谷氨酸在三叉神经中大量的增加,这说明谷氨酸含量与偏头痛发作密切相关,因此谷氨酸受体也就成为抗偏头痛药物潜在的靶点,N-甲基 D 天冬氨酸受体(NMDA)受体是一种谷氨酸的离子型受体,属于非常重要的中枢神经系统兴奋性神经递质受体,可通过条件性 Ca^{2+} 内流调节突触传导、长时程增强、突触可塑性和神经细胞变性^[13]。谷氨酸受体是由 G 蛋白耦联受体(如代谢型谷氨酸受体亚群 I ~ III)和离子型谷氨酸受体;如 NM-

DA, α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶-4-丙酸受体,以及红藻氨酸共同组成^[8]。故通过谷氨酸抑制剂以减少三叉神经中的谷氨酸浓度,可降低神经元兴奋性,其中托吡酯也能通过降低神经元的兴奋性,从而预防和减轻偏头痛发作带来的严重影响。此外,一些新的研究表明^[14]:偏头痛动物模型中,某些基因突变也与谷氨酸或者谷氨酸受体的活性有密切的关系。在组织中,MTDH PGCP 基因在调节细胞外谷氨酸浓度中起着关键性作用^[15]。在 2011 年,又有学者提出关于偏头痛的 3 个敏感基因位座^[16],这 3 个基因的转录阅读框架是相邻的,这 3 个基因是:LRP1、PRDM16 和 TRPM8。并提出 LRP1 和 TRPM8 表达于三叉神经元中,与 NMDA 受体有密切联系,或许托吡酯通过减少兴奋性谷氨酸的浓度或者降低 NMDA 受体的活性,能为预防基因突变引起的偏头痛带来巨大的贡献。

4 托吡酯能够抑制 CSD 的频率

CSD 是由于大脑神经元自发性去极化引起,并且这些去极化在大脑皮层中能够以 3 mm/min 的速度缓慢传播,极度活跃的神经细胞将冲动传递到血管,此时血管收缩,再通过一系列级联反应,一些扩血管炎症介质释放(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NO、ATP 等),最终导致血管舒张^[17]。舒张的脑血管一方面释放出前列腺素、5-羟色胺和其他炎症性物质,增强血管神经的敏感性,最终导致偏头痛。另一方面硬脑膜血管舒张使血浆蛋白渗出,也是导致神经无菌性炎症的基础,最终导致包括蓝斑和导水管周围灰质等脑干神经结构功能紊乱,因为蓝斑和导水管周围灰质是皮层功能和传导通路的主要组成部分,所以它们的功能紊乱不仅可以解释偏头痛患者中出现的躯体感觉障碍,还可以解释其视觉、听觉、嗅觉功能缺失现象。另外,蓝斑功能紊乱还可以解释偏头痛患者注意力分散和焦虑症状。然而,托吡酯被认为可以抑制 CSD 的频率,长期服用能产生更大的抑制效应,它不仅能减小神经细胞的异常兴奋性,还直接或者间接地减少谷氨酸的释放和对谷氨酸受体 NMDA 的阻止效应^[17]。

5 托吡酯预防性治疗偏头痛的临床效果

有临床病例分析对已经诊断明确的 98 例成年偏头痛患者进行随机双盲分组,分别用托吡酯和安慰剂连续应用 4 个月进行预防性治疗,结果对患者用药前后发病情况进行比较发现:托吡酯组治疗前的发病频率为(4.6±1.3)次/月,发病天数为(9.0±2.1)d,发病程度为(7.8±1.8) h;使用托吡酯治疗 2 个月的发病频率为(2.0±1.7)次/月,发病天数为(4.1±2.4)d,发病程度为(3.8±2.6) h,差异有统计学意义($P<0.05$),与治疗前比较,各指标均明显下降,说明药物起效快、效果好^[18]。还有学者进行了托吡酯的药物实验,所得数据证实该药可对偏头痛进行预防治疗,推荐剂量小于 100 mg/d,因为剂量过大易产生耐受,而剂量过小无法达到最佳效果^[19]。各种临床病例相关分析及数据有力地证明了托吡酯预防性治疗偏头痛的效果十分显著,为临床广泛使用托吡酯作为一线药物预防性治疗偏头痛打下坚实基础。

特别是用于儿童偏头痛的防治,托吡酯可以减少头痛发作频率,并能预防儿童残疾,增加患儿对疼痛的耐受力。托吡酯针对预防偏头痛发作给患者带来的主要不良反应为体重减轻、厌食、腹痛、感觉异常,这些不良反应持续时间比较短暂,但也是托吡酯在预防偏头痛患者发作时的局限性。有研究表明^[4]:偏头痛儿童服用托吡酯后,辍学率显著减低,故托吡酯已逐渐成为预防治疗儿童偏头痛的一线用药。Fallah 等^[5]对托吡酯和心得安预防儿童偏头痛临床对照实验证明:平均年龄为(10.34±2.31)岁的 50 个女孩和 48 个男孩中,服用托吡酯的

偏头痛儿童每月头痛频率、严重程度及持续时间分别由(13.88±8.4)次发作减少到(4.13±2.26)次发作,(6.32±1.93)h降低到(2.8±2.12)h,(2.36±1.72)h减少到(0.56±0.5)h;然而,用普萘洛尔预防的偏头痛儿童每月头痛频率由(16.2±6.74)次发作减少到(8.8±4.55)次发作,严重程度由(6.1±1.54)降低到(4.8±1.6)及持续时间由(2.26±1.26)h减少到(1.35±1.08)h,这些数据充分说明托吡酯在预防儿童偏头痛发作中效果优于普萘洛尔。

6 托吡酯预防偏头痛的不良反应

以上是通过托吡酯对偏头痛的预防作用机制来重点突出它的主要功效,但是在预防偏头痛发作的同时,它也给患者带来了许多不良反应,这也是它局限性的一面,通过随机双盲临床试验认为^[20]:托吡酯预防偏头痛发作有显著的效果,以100mg/d的剂量服用,可以减少偏头痛发作的频率以及减少其他偏头痛药物的使用。但是,目前最常见的不良反应就是偏头痛患者服用一段时间托吡酯后出现短暂的四肢和嘴唇感觉丧失。也有报道认为^[21]:托吡酯的不良反应还包括语言困难、认知障碍及情绪紊乱,能使肾结石发生率提高4倍,增加发生急性青光眼的危险,患者体质量减轻,还能导致解离性障碍^[22]。此外,还有一种特殊的不良反应是偏头痛患者服用托吡酯后出现梦游症^[23]。所以,鉴于托吡酯的这些不良反应,专家们在临床使用药物预防偏头痛患者时还需谨慎。

7 总 结

儿童偏头痛和成人偏头痛均没有特殊的检测手段,临床诊断主要依靠临床症状和排除其他疾病,现在国际疼痛疾病分类对偏头痛的各种类型已制定出明确的诊断标准^[24],为预防和急性发作期治疗带来了巨大的贡献,为寻求最佳的特异性的预防及治疗药物打下基础。虽然,托吡酯已逐渐成为预防治疗儿童偏头痛的一线用药,但是儿童偏头痛的发病原因和机制尚未完全明确,托吡酯通过何种途径来对偏头痛的预防发挥作用以及多大的剂量适合治疗偏头痛尚不完全清楚。或许,随着研究人员研究的不断深入,可以将偏头痛的发生机制了解透彻,并能研发更好的预防和治疗儿童偏头痛药物,使偏头痛儿童获得重生。

参考文献:

- [1] Lewis DW. Pediatric migraine[J]. Neurol Clin, 2009, 27(2):481-501.
- [2] Hershey LA, Bednarczyk EM, Edward M, et al. Treatment of headache in the elderly[J]. Curr Treat Options Neurol, 2013, 15(1):56-62.
- [3] Ferraro D, Di Trapani G. Topiramate in the prevention of pediatric migraine: literature Review [J]. J Headache Pain, 2008, 9(3):147-150.
- [4] Toldo I, De Carlo D, Bolzonella B, et al. The pharmacological treatment of migraine in children and adolescents: an overview[J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(9):1133-1142.
- [5] Fallah R, Divanizadeh MS, Karimi M, et al. Topiramate and propranolol for prophylaxis of migraine[J]. Indian J Pediatr, 2013, 2:15.
- [6] 刘祖强. 托吡酯对抽动-秽语综合征患儿血浆多巴胺和兴奋性氨基酸含量的影响[J]. 中国基层医药, 2010, 17(11):1559-1560.
- [7] Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura[J]. Neuroreport, 2005, 16(12):1383-1387.
- [8] Burch R, Wells R. Pathophysiology of migraine[J]. Headache, 2013, 53(2):420-422.
- [9] Fernandez F, Esposito T, Lea RA, et al. Investigation of Gamma-aminobutyric acid(GABA) A receptors genes and migraine susceptibility[J]. BMC Med Genet, 2008, 9:109.
- [10] Carmona S, Bruera O. Prophylactic treatment of migraine and migraine clinical variants with topiramate: an update [J]. Ther Clin Risk Manag, 2009, 5(3):661-669.
- [11] Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine[J]. Neurol Clin, 2009, 27(2):417-427.
- [12] Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(1):7-14.
- [13] 郭张华,陈建平. NMDA 受体在神经病理性疼痛中作用的研究进展[J]. 中国疼痛医学,2013,19(3):173-176.
- [14] Weir GA, Cader MZ. New directions in migraine[J]. BMC Med, 2011, 9:116.
- [15] D'Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond[J]. Neurol Sci, 2010, 31(suppl 1):S1-S7.
- [16] Chasman DI, Schürks M, Anttila V, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population[J]. Nat Genet, 2011, 12(7):695-698.
- [17] Maurizio P, Gianluca S, Marco I, et al. Patient outcome in migraine prophylaxis: the role of psychopharmacological agents[J]. Patient Relat Outcome Meas, 2010, 7(1):107-118.
- [18] 周永生. 托吡酯预防性治疗偏头痛的临床效果分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2012,20(4):692-693.
- [19] 胡益民,吕莹,张新庆,等. 托吡酯预防偏头痛-Meta 分析[J]. 国际病理科学与临床杂志,2009,25(9):374-377.
- [20] Bussone G, Diener HC, Pfeil J, et al. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: A pooled analysis of double-blind randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(8):961-968.
- [21] Miller S. The acute and preventative treatment of episodic migraine[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2012, 15(1):S33-39.
- [22] Sarwar SR, McGinnis RA. Topiramate-induced Dissociative Disorder[J]. Innov Clin Neurosci, 2011, 8(8):14-16.
- [23] Mathew T, Sarma GR, Nadig R, et al. Topiramate induced somnambulism in a migraineur: a probable idiosyncratic adverse effect[J]. J Clin Sleep Med, 2012, 8(2):197-198.
- [24] Zaza K, Dawn C, Buse, et al. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine[J]. Curr Pain Headache Rep, 2012, 16(1):86-92.