

偏头痛脑白质病变与卵圆孔未闭相关性研究进展

张强 罗国刚

【摘要】 偏头痛是一种临床常见的原发性头痛,严重危害人类健康和患者生活质量。近年研究表明,偏头痛患者脑白质病变发生率高于正常人群,并独立于其他脑血管病危险因素。而卵圆孔未闭在偏头痛尤其是先兆性偏头痛患者中的发生率较高,二者关系密切,但是否存在因果关系尚存争议。卵圆孔未闭可引起反常栓塞,其在偏头痛发病机制中的作用尚不十分清楚。伴或不伴卵圆孔未闭的偏头痛患者脑白质病变是否存在差异,值得研究。

【关键词】 偏头痛; 脑白质病,进行性多灶性; 卵圆孔,未闭; 综述

A correlative study between white matter lesions of migraine and patent foramen ovale

ZHANG Qiang¹, LUO Guo-gang²

¹Department of Neurology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shanxi, China

²Department of Neurology, the First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shanxi, China

Corresponding author: LUO Guo-gang (Email: lguogang@163.com)

【Abstract】 Migraine is a kind of common primary headache, which seriously damages human health and quality of life. Recent studies show there is a high incidence of white matter lesions (WML) in migraineurs, which is independent of other risk factors for cerebrovascular diseases. The patent foramen ovale (PFO) in migraineurs, especially in migraineurs with aura, is more common than in general population. There is a close relationship between them, but it is controversial whether it is a causal link. Patent foramen ovale can cause paradoxical embolism, but its role in the pathogenesis of migraine is still unknown. It is worth exploring whether there is difference in white matter lesions between the migraineurs with and without patent foramen ovale.

【Key words】 Migraine; Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Foramen ovale, patent; Review

This study was supported by National Science and Technology Foundation during the "12th Five-Year Plan Period" (No. 2014BAI04B05).

偏头痛患病率约为全球人口的 10%,其终身患病率约为 14%^[1]。2012 年我国报告的一项原发性头痛的流行病学调查研究显示,国人偏头痛患病率为 9.30%^[2]。世界卫生组织 2010 年的统计资料表明,偏头痛居致残性疾病之第 19 位,严重影响患者生活质量,并给全球带来巨大的经济负担和生产损失。偏头痛患者脑白质病变(WML)发生率高于

正常人群^[3],其病理生理学机制尚未阐明。卵圆孔未闭(PFO)是成人常见的先天性心脏异常,正常人群患病率约为 25%^[4]。近年研究发现,偏头痛尤其是先兆性偏头痛(MA)患者卵圆孔未闭发生率明显高于正常人群^[5-6]。而偏头痛脑白质病变与卵圆孔未闭之间是否存在联系,以及二者的病理生理学机制均不明确,本文拟就二者之间关系的研究进展进行概述。

一、偏头痛脑白质病变

偏头痛反复发作可以导致脑白质病变和轻度脑损害^[7],文献报道不尽一致。脑白质病变以皮质下或深部白质为主,双侧对称,呈多灶性点状或小片状,类似脱髓鞘改变或腔隙性梗死。Schmitz 等^[8]的定量研究显示,偏头痛患者脑白质损害部位与病

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.015

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(项目编号:2014BAI04B05)

作者单位:710068 西安,陕西省人民医院神经内科(张强);
710061 西安交通大学第一医院神经内科(罗国刚)

通讯作者:罗国刚(Email:lguogang@163.com)

程和发作频率有关,好发部位依次为额叶、边缘系统、顶叶、基底节、脑干和小脑;其发生脑白质病变的风险是非偏头痛人群的 4 倍,先兆性偏头痛患者脑白质病变发生率高于无先兆性偏头痛(MO)^[9]。Fazekas 等^[10]报告,先兆性偏头痛之脑白质病变发生率为 53%,而无先兆性偏头痛为 18%,基底动脉型偏头痛为 38%。先兆性偏头痛患者发生脑白质病变风险较高,并随发作频率的增加而增加^[6],且病灶数目随着时间的延长而逐渐增加^[11]。

由于传统 MRI 场强低、偏头痛患者选择标准不统一、阅片主观性强、手动选择兴趣区(ROI)标准不统一等原因,限制了 MRI 在偏头痛脑白质病变中的应用。随着神经影像学技术的不断进步和发展,高场强(> 3.0T)MRI 检查技术大大提高了脑白质微小病灶的阳性检出率,扩散张量成像(DTI)可以定量显示白质纤维束走向、绕行、交叉、连接破坏情况,实现中枢神经网络精细成像。既往研究发现,岛叶、扣带回、前额叶皮质和丘脑等中枢性疼痛处理相关脑区,以及脑桥背外侧等偏头痛发生相关脑区在偏头痛发作期有神经元激活现象^[12]。Kim 等^[13]在一项脑结构影像学研究中发现,中枢性疼痛处理相关脑区存在灰质体积减小,且与病程和发作频率呈正相关。李现亮等^[14]采用 DTI 技术检测到胼胝体白质纤维束结构完整性损害,且随病程的延长和发作频率的增加更加明显。此与偏头痛患者中枢性疼痛处理相关脑区灰质异常的研究结果相一致。白质纤维束连接痛觉处理相关脑区,白质纤维束异常可能导致痛觉处理障碍,引发偏头痛。长期偏头痛可导致神经轴索变性和完整性损害,神经网络连接改变、重构、疼痛处理网络功能改变是对偏头痛发病机制的补充。

二、偏头痛合并卵圆孔未闭

卵圆孔未闭是心脏房间隔原发隔与继发隔未能自然粘连融合而形成的小孔裂隙,当右心房压力高于左心房时,出现右向左分流,可造成反常栓塞。既往研究显示,偏头痛与卵圆孔未闭关系密切,尤其在先兆性偏头痛患者中发生率更高。Anzola 等^[5]采用经颅多普勒超声(TCD)发泡试验对 113 例先兆性偏头痛、53 例无先兆性偏头痛患者和 25 例正常对照者进行的病例对照研究结果显示,先兆性偏头痛患者右向左分流发生率达 48%,明显高于无先兆性偏头痛患者的 23% ($OR = 3.130, P = 0.002$) 和正常对照者的 20% ($OR = 3.660, P =$

0.010)。Yang 等^[6]发现,先兆性偏头痛患者右向左分流和重度右向左分流比例均显著高于无先兆性偏头痛患者和正常对照者。

皮质传播性抑制(CSD)较好地阐释了先兆性偏头痛之先兆发病机制,皮质传播性抑制可由皮质急性缺血或外伤所致,亦可由微栓子栓塞引起。Nozari 等^[15]曾向小鼠颈内动脉注射微栓子,诱发全脑或局部血流低灌注,然后以一种直流电装置检测到大部分小鼠被诱导发生皮质传播性抑制,此为先兆性偏头痛之发病机制。据此,不难将卵圆孔未闭相关微栓子反常栓塞、皮质传播性抑制与偏头痛的发生相联系。此外,右向左分流时,血液中的 5-羟色胺(5-HT)可不经肺中的单胺氧化酶(MAO)代谢而再次进入体循环,使血液中的 5-羟色胺水平升高而诱发偏头痛;血液中其他与偏头痛相关的血管活性物质亦可通过类似途径参与偏头痛的发生。另外,卵圆孔未闭与偏头痛之间可能存在共同的遗传学背景。

偏头痛与卵圆孔未闭之间是否存在因果关系,目前仍存争议。一项纳入 37 项临床研究的 Meta 分析并未获得有关偏头痛与卵圆孔未闭之间存在因果关系的证据^[16]。而 Ueno 等^[17]的研究发现,卵圆孔未闭只有伴房间隔动脉瘤时才与偏头痛相关。多项非对照回顾性研究提示,伴卵圆孔未闭的偏头痛患者在实施卵圆孔封堵术后,其偏头痛发作频率和头痛持续时间均减少,提示伴卵圆孔未闭的偏头痛患者可以从外科治疗中获益^[18-19]。但也有一些研究发现,卵圆孔未闭患者于卵圆孔封堵术后新发偏头痛或原有症状加重^[20],并非所有偏头痛患者均能从卵圆孔封堵术中获益,故不支持卵圆孔未闭与偏头痛的因果关系。卵圆孔未闭引起的反常栓塞部位是随机的,而先兆性偏头痛,尤其是视觉先兆的发生部位多位于后循环,且月经性偏头痛具有可预见性。

由于回顾性研究的设计存在缺陷,因此尚需大样本前瞻性多中心随机双盲临床试验进一步证实二者之间的关系。

三、偏头痛脑白质病变与右向左分流

心脏右向左分流是否增加偏头痛脑白质病变发生率,二者之间是否存在关联性? Del Sette 等^[21]对 87 例先兆性偏头痛患者研究发现,右向左分流并不增加先兆性偏头痛脑白质病灶数目或体积。而 Park 等^[22]对 242 例偏头痛患者深部白质病变进行影

影像学观察,其结果提示,与不伴右向左分流(微栓子信号 > 11 个)的偏头痛患者相比,存在右向左分流的偏头痛患者出现深部白质病变的概率更高,且右向左分流与深部白质病变具有关联性($OR = 3.240$, $95\%CI: 1.560 \sim 6.720$; $P < 0.01$),右向左分流是小的深部白质病变的独立危险因素,表明反常栓塞可能引起偏头痛患者小的深部白质病变。Yoon 等^[23]的研究证实,偏头痛患者右向左分流与近皮质点状病灶具有独立相关性,可以用反常栓塞解释。流行病学资料显示,先兆性偏头痛患者发生脑卒中的风险可增加 4 倍,偏头痛与脑卒中之间存在明显相关性,偏头痛亚临床、无症状性白质梗死或病变也可能是缺血性卒中引起的^[24]。2013 年, Kim 等^[25]研究发现,卵圆孔未闭相关性缺血性卒中的 MRI 表现为单发皮质或多灶性散在小的缺血性病灶,常位于后循环,约半数患者位于皮质和皮质下,此与偏头痛的脑白质损害部位具有共同点。

与先兆发病相关的机制可能在偏头痛脑白质病变中起重要作用,一项关于偏头痛脑白质病变的纵向研究显示,先兆性偏头痛发作频率和先兆持续时间与新增白质病灶数目有关^[11]。微栓子堵塞微循环,引起局部血流低灌注,若持续时间足够长,可引起脑组织,尤其是对缺血敏感的白质损伤。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,且与微循环血流减少程度和时程有关,显微镜下观察,约不足半数的小鼠脑组织可见梗死灶^[18]。偏头痛反复发作可使局部脑血流量显著减少,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。有研究发现,前扣带回与背外侧前额叶皮质,以及前扣带回与眶额叶皮质神经网络连接增强可能参与了偏头痛痛觉异常处理^[26]。

目前研究证实,偏头痛尤其是先兆性偏头痛患者卵圆孔未闭阳性检出率明显高于正常人群,而卵圆孔未闭是否参与偏头痛发作及其作用机制,尚不清楚,二者之间是否存在因果关系也存有争议,右向左分流是否增加偏头痛脑白质病变仍需进一步研究。卵圆孔未闭封堵术可以降低偏头痛发作频率,缓解头痛症状。偏头痛患者应行卵圆孔未闭筛查,对于卵圆孔未闭阳性患者,尤其是合并隐源性脑卒中或右向左分流量较大的患者,是否需行卵圆孔封堵术尚待大样本多中心双盲随机对照临床试验加以证实。

参 考 文 献

- [1] Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, Bousser MG, Dufouil C, Tzourio C. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*, 2011, 342: C7357.
- [2] Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, Fang Y, Cao X, He M, Steiner T. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, 2012, 52: 582-591.
- [3] Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population - based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*, 2010, 30:129-136.
- [4] Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, Kuntz RE, Cook EF, Mauri L. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation*, 2010, 121:1406-1412.
- [5] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*, 1999, 52:1622-1625.
- [6] Yang Y, Guo ZN, Wu J, Jin H, Wang X, Xu J, Feng J, Xing Y. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients. *Eur J Neurol*, 2012, 19:1367-1372.
- [7] Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. A subjective cognitive impairment scale for migraine attacks. The MIG - SCOG: development and validation. *Cephalalgia*, 2011, 31:984-991.
- [8] Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkin EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, van Buchem MA. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*, 2008, 48:1044-1055.
- [9] Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol*, 2004, 61:1366-1368.
- [10] Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, Lechner H. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache*, 1992, 32:287-291.
- [11] Dinia L, Bonzano L, Albano B, Finocchi C, Del Sette M, Saitta L, Castellani L, Gandolfo C, Roccatagliata L. White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study. *J Neuroimaging*, 2013, 23:47-52.
- [12] Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*, 2004, 127(Pt 1): 220-230.
- [13] Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*, 2008, 28:598-604.
- [14] Li XL, Gao QC, Pan Y, Huang Y, Liu HG, Fu X, Zhang WJ, Fan J, Gao C. Dynamic investigations of white matter abnormalities in patients with migraine without aura before and after treatment with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2013, 12:714-718. [李现亮, 高庆春, 潘英, 黄勇, 刘海根, 傅贤, 张伟劲, 樊静, 高聪. DT-MRI 动态观察无先兆偏头痛患者治疗前后脑白质结构完整性的改变. *中华神经医学杂志*, 2013, 12:714-718.]
- [15] Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, Wang Y, Frosch MP, Waeber C, Ayata C, Moskowitz MA. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and

- patent foramen ovale. *Ann Neurol*, 2010, 67:221-229.
- [16] Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology*, 2013, 40:56-67.
- [17] Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Urabe T. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30:15-22.
- [18] Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: a case-control study. *Stroke*, 2006, 37:430-434.
- [19] Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, Olsen JV, Spencer MP, Krabill KA, Diehl L, Aurora S, Gray WA. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:493-495.
- [20] Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*, 2000, 356:1648-1651.
- [21] Del Sette M, Dinia L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC, Sivori G, Gandolfo C. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia*, 2008, 28:376-382.
- [22] Park HK, Lee SY, Kim SE, Yun CH, Kim SH. Small deep white matter lesions are associated with right-to-left shunts in migraineurs. *J Neurol*, 2011, 258:427-433.
- [23] Yoon GJ, Kim JT, Chang J, Kim DE, Cho BH, Lee JH, Jung HJ, Lee SH, Choi SM, Park MS, Cho KH. Right-to-left shunts as a cause of juxtacortical spots in patients with migraine. *Eur J Neurol*, 2012, 19:1086-1092.
- [24] Dong Z, Yu SY. Neuropathic pain and headache. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 9:752-754. [董钊, 于生元. 神经病理性疼痛与头痛. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 9:752-754.]
- [25] Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, Song JK, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke*, 2013, 44:3350-3356.
- [26] Moulton EA, Becerra L, Maleki N, Pendse G, Tully S, Hargreaves R, Burstein R, Borsook D. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*, 2011, 21:435-448.

(收稿日期:2014-05-02)

· 临床医学图像 ·

间变性脑膜瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.019

Anaplastic meningioma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

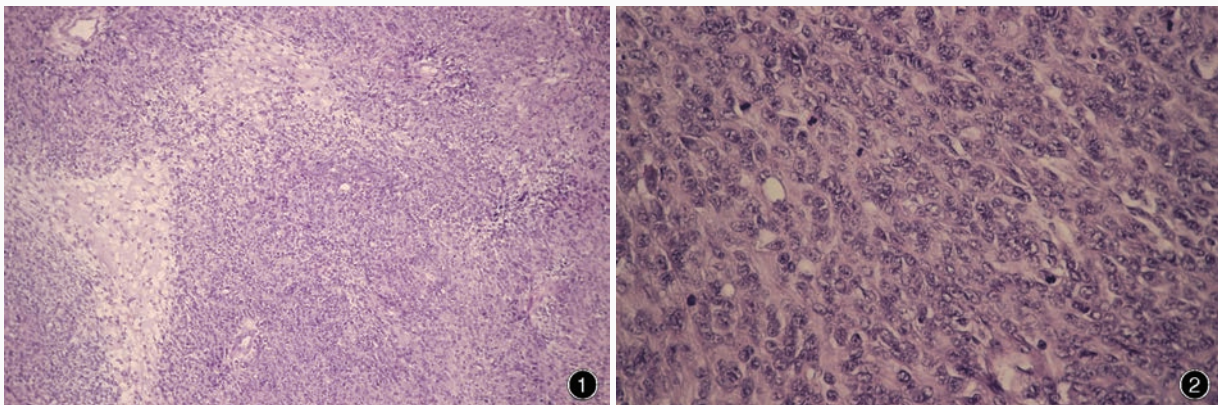


图1 光学显微镜观察显示,细胞明显恶变,失去典型脑膜瘤的组织学特点 HE染色 低倍放大 图2 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞呈片状排列,核分裂象多见 HE染色 高倍放大

Figure 1 Optical microscopy findings. The tumor cells showed obvious malignant transformation, losing the typical histological feature of meningioma. HE staining low power magnified **Figure 2** Optical microscopy findings. Sheet-like anaplastic meningioma cells with numerous mitoses could be seen. HE staining high power magnified

间变性脑膜瘤属于WHOⅢ级,其组织学特点与非典型脑膜瘤相比,呈现明显的恶性特点,表现为癌样、恶性黑色素瘤样或高级别肉瘤样改变(图1);核分裂象多见($\geq 20/10$ 个高倍视野),仅有肿瘤组织浸润脑组织一项指标不足以明确诊断。部分脑膜瘤可进展为非典型或间变性脑膜瘤,其在复发过程中逐渐失去脑膜上皮的典型特点。光学显微镜观察,肿瘤细胞胞核呈多形性,核仁明显,核分裂象多见、核/质比高(图2);一般不表达上皮膜抗原(EMA),可弱表达S-100蛋白(S-100)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)