

原发性头痛的发病机制研究进展

万琪

【关键词】 头痛症,原发性; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.010

原发性头痛包括紧张型头痛(TTH)、偏头痛、丛集性头痛、其他三叉神经自发性头痛和其他头痛。其中,紧张型头痛为人群中最常见的头痛类型,几乎不包含神经血管因素。偏头痛属于神经血管性疾病,全世界有8%~15%的患者受其困扰,仅在欧洲,每年约损失 600×10^3 个工作日^[1,2]。偏头痛多为中至重度头痛,可持续4~72 h,常为单侧的搏动性疼痛,并伴有畏光、畏声和(或)恶心、呕吐。有先兆的偏头痛,多于头痛发生之前出现短暂的同侧神经系统症状。丛集性头痛具有破坏性疼痛的临床特点,其某些临床特征常与其他原发性头痛相互重叠,疼痛多发生于眼部周围,即眶周或颞侧,提示与三叉神经第一支眼支相关;还有副交感神经过度兴奋体征,如流泪、鼻塞和眼球充血。具有自主症状的短时程头痛有时可与丛集性头痛相混淆。尽管原发性头痛的成因仍不明确,但利用正电子发射断层显像(PET)技术进行的一系列临床研究,正在逐渐阐明其病理生理学机制^[3]。对于易感个体,环境改变和生理状况的改变亦可诱发偏头痛。偏头痛的敏感性与中枢敏感性的调节机制相关,调控神经元兴奋性的系统包括内环境稳定机制和细胞内信号通路。约有50%罕见而严重的家族偏瘫性偏头痛表现为钙离子通道基因CACNA1A突变,也提示可能有更多普通类型的偏头痛存在分子遗传学方面的因素^[4]。

一、发作从哪里开始

偏头痛分为两种亚型,即有先兆和无先兆偏头痛。先兆常具有视野障碍之特征,有时也表现为其他躯体感觉异常。10年前Olesen等在患者大脑皮质观察到人工诱导偏头痛发作起始时出现的局部

血流量减少或血流灌注不足的连续性扩布,这种现象仅发生于伴有先兆症状与体征的偏头痛患者,血流灌注不足出现于头痛发生的同侧,而先兆症状则发生于对侧。一项利用PET检测大脑连续血流量的研究发现,大脑双侧血流灌注不足起始于枕叶,并可很快扩布至颞叶和顶叶。这为血流灌注不足的扩布性质与自发性偏头痛发作之间的关系提供了有力证据。这一现象还获得了通过氧输送和氧消耗所调节的血氧水平依赖(BOLD)信号改变的证据支持:在一例两次人为诱发的偏头痛患者先兆发作时观察到,视觉先兆时,对侧枕叶皮质的平均磁共振信号增强(5%),随后平均磁共振信号减弱(5%),此与局限性盲点的出现相符合。皮质血流灌注不足扩布的平均速度约为3.50 mm/min,与之前的实验结果一致。在先兆性偏头痛自行发作起始期,约有20 min的视觉症状,血氧水平依赖研究资料表明磁共振信号振幅增高。因此,该项研究支持了先前的扩布性抑制(CSD)研究的结论:起始皮质灰质具有特异性速率的充血并紧接着血流灌注不足^[5],同样也支持过去的研究结果,即动物血流灌注不足以相对恒定的速度从皮质表面向其他4支主要大脑动脉的血管支配区域扩布。偏头痛发作时扩布性抑制的速率与所观察到的症状扩布一致,并伴有血流量的减少。扩布性抑制可经胼胝体至对侧半球的相应区域,这种经胼胝体的扩布机制也可解释双侧对称性疼痛。另一重要问题是偏头痛与三叉神经血管反射系统激活是如何联系的?可能的关联途径是通过皮质扩布性抑制与感觉和自主反射所引起的脑膜血管的神经源性炎症相关联。然而,脑膜是脑外组织并被脑脊液与脑组织隔开,经颈外动脉获得营养支持,有许多资料支持脑内神经与脑血管之间具有密切的相关性。伴有偏头痛先兆发作的患者,这种情况更为复杂:当发作时,听觉

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院神经内科,
Email:qi_wan@126.com

与视觉皮质联合区及脑干区可观察到血流量小幅增加;注射舒马曲坦后这些变化趋于正常并可完全缓解头痛症状,包括畏声和畏光。Bahra 等^[6]采用硝酸甘油诱发偏头痛的研究显示,脑干背外侧区激活,而且脑膜血管舒张与疼痛过程中相关区域激活。一项丛集性头痛和辣椒碱诱发头痛的 PET 研究发现,前扣带回皮质被激活,疼痛对侧额叶皮质、岛叶和丘脑腹侧后部皮质也被激活。丛集性头痛唯一特异性被激活的区域是下丘脑,该区域对生理节律的调控和与丛集性头痛相关的神经激素的失调具有重要作用。自发的丛集性头痛除了与硝酸甘油诱发的脑血管舒张有关,也与神经疼痛的调控机制有关。颅内血管扩张并非是一些特殊头痛综合征的特异性表现,而是颅内神经血管激活的一般表现,包括感觉神经递质降钙素基因相关肽(CGRP)和副交感神经血管活性肠肽(VIP)的释放。应用 PET 检查丛集性头痛急性发作时脑代谢情况,结果显示同侧下丘脑灰质呈一侧性激活,提示间脑可能为始动过程的起搏点。尽管偏头痛和丛集性头痛在疼痛表现上有许多相似之处,但它们的起始机制却不尽相同。例如,由辣椒碱诱导的疼痛或偏头痛受试者在 PET 扫描中并未显示下丘脑激活,由辣椒碱引起的疼痛患者,其海绵窦和颈动脉的血流改变与丛集性头痛者的血流变化相同,虽然这并不能提示颈动脉的激活与丛集性头痛相关联,但至少倾向于与三叉神经血管的自主调节有关,这种血流改变可能是三叉神经激活的现象而非疾病发生过程的一部分。

二、离子通道

临床研究业已证明,偏头痛患者通常具有家族遗传史,但其遗传效应并不能用单纯的孟氏遗传模式解释,只有家族性偏瘫型偏头痛(FHM)是唯一符合孟德尔遗传学理论的偏头痛类型^[4]。首例基因定位于 19 号染色体,为编码 P/Q 型电压门控钙离子通道 $\alpha 1A$ 亚单位的基因,小脑症状与其 CACNA1A 基因突变相关联,因此,这一类型被称为家族性偏瘫型偏头痛 I 型(FHMI)基因。第二个基因定位于 1 号染色体,并被称为 FHM2,而在其他偏头痛患者中,提示 FHM3 基因的存在。在 18 个罹患偏瘫型偏头痛的家系和 2 例散发性偏瘫型偏头痛患者中,共鉴别出 8 种 CACNA1A 基因突变,该基因在小脑、大脑皮质、丘脑、下丘脑和脑干上部被特异性转录。电压门控型钙离子通道的开放和关闭,是由钙离子通

过细胞膜进入细胞所产生的电压改变来调控的。这些钙离子通道由于控制着神经递质的释放、神经元兴奋和神经元功能等,故在偏头痛发病过程中起重要作用。这些钙离子通道存在于轴突和树突,亦提示钙离子通道在细胞与细胞间的信息传递中对突触前和突触后均有影响。一般而言,家族性偏瘫型偏头痛患者存在 CACNA1A 基因的错义突变,且离子通道的门控特性发生改变。第一个 R192Q 基因突变存在于钙离子通道的电压传感域,第二个即为最普遍的突变类型 T666M,发现于钙通道第二个发夹环形孔的结构域;另外两种 V714A 和 I1811L 突变定位于影响钙离子通道失活的跨膜片段,因此阻断了钙离子的转运。资料表明,这种突变可以增加皮质过度兴奋的敏感性,并与偏头痛扩布性抑制及先兆症状相关^[7]。

三、分布于颅内血管壁的神经纤维

既然颅内血管是引起颅内疼痛,尤其是牵涉痛发生的唯一起源,因此,了解颅内自主神经和感觉神经分布,对于认识原发性头痛过程中所发生的疼痛是必须的前提条件。支配颅内血管的神经包括发自交感、副交感和感觉神经系统神经节细胞体的纤维。

1. 交感神经系统 发源于同侧的颈上神经节交感神经纤维分布于大脑的血管,发自颈下神经节和颈胸神经节的神经纤维分布于脊髓和基底动脉。这些神经纤维的激活可引起血管收缩、脑血管自身调节、颅内压降低,以及大脑血容量和脑脊液产生的减少。这种反应由去甲肾上腺素和神经肽 Y(NPY)所介导。神经元中神经递质的含量受多种因素影响:当交感神经系统受到刺激时可增加儿茶酚胺复合物和神经肽 Y mRNA 表达水平,而去神经作用则导致去甲肾上腺素和神经肽 Y 的减少。此外,交感神经元存在年龄相关性改变:成年鼠可见神经肽 Y 呈选择性降低,同时伴有脑血管周围血管活性肠肽和降钙素基因相关肽表达水平升高。在人类,神经肽 Y、血管活性肠肽、P 物质(SP)和降钙素基因相关肽水平可随着年龄的增长而显著降低。对这些神经递质的功能研究表明,去甲肾上腺素、神经肽 Y 和 ATP 共同储存于大的致密核心小泡。刺激交感神经导致神经递质的释放,刺激强度可决定去甲肾上腺素和神经肽 Y 的相对释放量。在静息状态下,几乎不释放神经肽 Y,交感神经的血管收缩作用主要是由肾上腺素受体和嘌呤受体受交感神经支

配所引起的。有研究提示,大脑表面小血管由含去甲肾上腺素的神经纤维所支配,例如发自大脑蓝斑和(或)下丘脑的神经纤维,破坏蓝斑可使脑血管去甲肾上腺素能神经纤维数量减少,而且,刺激下丘脑去甲肾上腺素神经元与下丘脑血流量增加有关,不受颈上神经节切除术和 β 肾上腺素能受体阻断剂普萘洛尔的影响^[8],提示皮质神经元激活和局部血流调节的耦联路径。

2. 副交感神经系统 副交感神经的经典递质是乙酰胆碱(ACh)和其细胞体内含有的乙酰胆碱酯酶(AChE)。脑血管的血管周围神经表达乙酰胆碱酯酶,且胆碱乙酰基转移酶(ChAT)呈阳性。在一些动物种属,乙酰胆碱可诱发剥离内皮组织的离体大脑动脉收缩,而对同一标本进行的跨壁神经刺激则主要诱发脑动脉血管舒张;同时,这种神经源性的动脉血管舒张作用不被阿托品所阻断,而受非胆碱能神经所支配^[9]。推测:可能有其他物质与乙酰胆碱共同释放而调节动脉血管扩张。其中,血管活性肠肽和一氧化氮均可介导血管扩张反应,业已经离体脑动脉或大脑血流测量等实验所证实。事实上,一氧化氮为胆碱能神经元传递的最终环节,绝大多数与脑血管相伴行的副交感神经纤维均起源于蝶腭神经节和耳神经节,已知血管活性肠肽即存在于脑血管周围的神经纤维中,此类神经纤维在 Willis 环和大脑中动脉分布最为丰富,以颈动脉系统神经丛密度最高。在人类,血管活性肠肽表达阳性神经主要分布于大脑动脉和静脉,蝶腭神经节存在富含血管活性肠肽和一氧化氮的神经元胞体,而且表达神经肽 Y1 和血管活性肠肽 1 受体 mRNA。在颅底大血管和脑膜等部位,于血管神经纤维组织同时观察到乙酰胆碱酯酶激活和血管活性肠肽诱发的免疫反应,提示乙酰胆碱酯酶和血管活性肠肽可能共存于副交感神经末梢。在蝶腭神经节和耳神经节可观察到垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)诱发的免疫反应,且 PACAP mRNA 表达阳性。富含垂体腺苷酸环化酶激活肽的外周神经纤维可见于大脑血管壁,而且可介导脑血管舒张作用^[10]。一氧化氮不仅是血管内皮细胞衍生舒张因子,而且还扮演着神经递质的角色,它并不储存于小囊泡,其释放也不依赖于膜受体的存在。人类颅内血管周围分布有大量的一氧化氮合酶(NOS)免疫反应性神经纤维,此类免疫反应性神经纤维主要源于蝶腭神经节的副交感神经纤维。

3. 感觉神经系统 中枢性感觉神经纤维来自三叉神经节,感觉神经节之胞体和脑血管周围神经纤维共同存在 P 物质和缓激肽(BK)。缓激肽免疫反应性神经纤维与富含 P 物质神经纤维具有相似的分布,经辣椒碱处理的三叉神经,其 P 物质和缓激肽释放显著减少。降钙素基因相关肽免疫反应性神经纤维主要分布于大脑主要动脉和皮质表面的小动脉,位于血管周围的降钙素基因相关肽神经纤维常与 P 物质和(或)缓激肽共存。三叉神经节中存在的降钙素基因相关肽免疫反应性神经元约占神经元的 40%,而 P 物质免疫反应性神经元相对较少,仅占 18%,原位杂交检测显示,约 40% 神经元胞体降钙素基因相关肽和 PACAP mRNA 表达阳性。在体及离体实验均已得到证实,降钙素基因相关肽和 P 物质为强有力的血管扩张剂,前者的扩张血管作用约为后者的 10~1000 倍。P 物质与原发性头痛发作时的硬脑膜毛细血管微静脉血浆外渗有关。尽管神经激肽受体阻断剂是最为有效的神经源性炎症抑制剂,但是临床研究却显示,其拮抗作用对急性偏头痛发作无任何改善作用。此外,在偏头痛发生的头痛期仅释放降钙素基因相关肽,而不释放 P 物质,说明 P 物质并不参与人类偏头痛的伤害感受。研究发现,由大脑中动脉血管周围刺激引起的血管扩张,可被降钙素基因相关肽拮抗剂所阻断,而神经激肽激活剂和拮抗剂对其无影响^[11]。免疫细胞化学研究显示,不仅副交感神经表达垂体腺苷酸环化酶激活肽,感觉神经节也有表达,提示垂体腺苷酸环化酶激活肽可能扮演着感觉系统神经调节的角色。大多数富含垂体腺苷酸环化酶激活肽的神经纤维来自蝶腭神经节,它具有扩张血管、增加脑血流量之功效。阿片类活性肽如内啡肽、脑啡肽和强啡肽均为对伤害感受和炎性反应具有调节作用的神经肽家族,其功能通过 3 种已知阿片类受体介导,分别为 μ 、 δ 和 κ 受体。该家族的另一受体阿片受体样(ORL1)受体也已被证实为痛敏肽。在细胞水平,痛敏肽的作用在于激活钾离子通道和调节电压依赖性钙离子电流。药理学研究证实,痛敏肽在疼痛的调节过程中起多种作用:在中枢神经系统,痛敏肽可致痛,与阿片类激活剂作用相反;在外周神经系统,阿片受体样受体的激活具有重叠效应。约 70% 三叉神经节神经元呈痛敏肽免疫反应性,双重免疫染色研究显示,在人类三叉神经节中,痛敏肽与降钙素基因相关肽、P 物质、一氧化氮合酶及垂体

腺苷酸环化酶激活肽共存。一氧化氮在偏头痛发作初始阶段起重要作用,内皮型、神经元型和诱导型一氧化氮合酶(eNOS、nNOS和iNOS)可激活平滑肌细胞上的鸟苷酸环化酶系统,使局部神经元胞内钙离子水平降低,脑血管周围疼痛敏感结构被三叉神经激活,阻断降钙素基因相关肽可显著减少脑血流量^[12]。激活副交感神经还可导致一氧化氮依赖性血流量增加,说明一氧化氮在副交感神经性血管扩张过程中发挥作用。瞬时受体电位香草醛亚家族1(TRPV1)通道蛋白为一整体膜蛋白,与钙通道家族具有同源性,其受体不仅可被辣椒碱刺激,还可被热或酸性刺激而诱发疼痛,提示无论化学还是物理刺激均可引起疼痛。辣椒碱为兴奋性神经毒性物质,可释放感觉神经递质并选择性地破坏表达TRPV1受体的初级传入神经元纤维,通过激活三叉神经血管系统并释放神经肽而诱发疼痛。免疫组化和原位杂交研究显示,背根神经节、三叉神经节和脑干神经元,均表达TRPV1 mRNA和蛋白^[13]。

4. 脑神经 代谢产物,如氢离子、二氧化碳、钾离子、钙离子及腺苷等可以介导伴有神经元激活的局部脑血流量改变。有假说认为,脑灌注引起的局部脑血流量改变受脑神经元控制,例如刺激小脑顶核、前脑基底部或脑干脊索核可引起特异性脑区发生血流改变,且不依赖于葡萄糖代谢,表明神经通路可能对微循环直接发挥作用。该假说还提示,控制微血管床的神经元机制可与血管代谢物质、离子梯度、血管壁内皮或肌源性反应等作用机制产生协同作用。说明,脑神经元发出投射纤维至目标区域微血管,可调节阻力血管和毛细血管直径,以及局部血流量^[14]。使用多巴胺于皮质血管,结果约50%微血管产生收缩反应,这些多巴胺能神经纤维与皮质内微动脉如毛细血管、超微动脉和穿通动脉相联系。因此,神经血管并行的定位提供了大脑神经元和三叉神经血管系统的解剖学联系的证据,亦是偏头痛中枢参与机制的重要基础。

四、原发性头痛的神经机制

1. 三叉神经节刺激 三叉神经系统是从颅内血管系统至中枢神经系统的重要疼痛传递联系通路。由于刺激三叉神经节可以通过释放降钙素基因相关肽而增加颅内血管血流量,因此,在人类单侧三叉神经节刺激可导致双侧大脑皮质血流量的增加,但刺激侧略高于对侧。此外,三叉神经痛患者刺激侧面部呈明显潮红,而停止刺激则这种反应

被阻断。

2. 偏头痛发作 有研究显示,偏头痛发作期间颈外静脉血清降钙素基因相关肽表达水平明显升高,头痛终止时降至基线水平,降钙素基因相关肽升高的水平与偏头痛发作时间和严重程度相关。应用舒马曲坦和利扎曲坦治疗,降钙素基因相关肽水平很快恢复至正常值范围,头痛症状也明显改善。对于硝酸甘油引起的偏头痛发作,舒马曲坦可同时降低血清降钙素基因相关肽并缓解疼痛。舒马曲坦使降钙素基因相关肽表达水平降低的药理学机制,可能与三叉神经节5-羟色胺(5-HT)1B和1D受体功能被激活有关。关于偏头痛发作过程中三叉神经末梢不释放P物质的原因,可能是由于三叉神经至颅内血管系统的P物质水平明显低于降钙素基因相关肽水平所致。

3. 丛集性头痛 丛集性头痛患者在头痛发作时,颅内静脉血清降钙素基因相关肽和血管活性肠肽水平升高,而神经肽Y和P物质水平无改变;经给氧或皮下注射舒马曲坦可快速使降钙素基因相关肽恢复至基线水平,而阿片制剂则不能改变血管活性肠肽水平^[15]。激活三叉神经可导致降钙素基因相关肽和血管活性肠肽释放,但这一反应可被5-羟色胺1B和(或)1D激动剂所阻断。刺激上矢状窦可激活三叉神经血管通路,并引起颈外静脉血清降钙素基因相关肽、血管活性肠肽和垂体腺苷酸环化酶激活肽释放,由此可见,三叉神经系统和颅内副交感神经系统激活在丛集性头痛发作中起关键作用。值得注意的是,血管活性肠肽与面部副交感症状相关,此与硝酸甘油诱发的丛集性头痛发作时血清降钙素基因相关肽释放的结果相一致。另外发现,降钙素基因相关肽诱发的丛集性头痛仅发生于易使副交感神经系统激活的潜伏期。丛集性头痛的发作过程提示脑干反射被激活,其传入神经是三叉神经,传出神经为颅内的副交感神经。

4. 三叉神经痛 临床观察显示,三叉神经痛患者与对照者颈静脉血清神经肽水平无显著差异。手术中刺激三叉神经节可引起颈静脉血清降钙素基因相关肽和P物质水平显著升高,伴单侧面部潮红;当刺激停止神经肽水平即降至正常值范围。血管活性物质与病因及疼痛程度密切相关,面部的局部刺激通过扣动疼痛扳机点而引起单侧面神经疼痛和潮红,此时血清降钙素基因相关肽水平显著升高,而P物质、神经肽Y和血管活性肠肽无改变^[16]。

5. 慢性发作性偏头痛 慢性发作性偏头痛 (CPH) 为一种综合征, 表现为频繁的发作性、持续时间较短的单侧疼痛, 疼痛部位多位于眶部、眶上或颞侧, 可持续发作 2~45 min, 发作频率可不同, 但通常 5 次/d 或更多。疼痛常伴有明显的自主症状, 如结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、睑下垂或眼睑水肿, 发作可被吲哚美辛迅速缓解。疼痛发作期间, 患者血清降钙素基因相关肽表达水平较未发作组升高 200%; 血管活性肠肽水平升至 32 pmol/L, 而经吲哚美辛治疗后可降至 7 pmol/L。提示: 颅内感觉和副交感神经纤维激活可诱发慢性发作性偏头痛^[17]。

6. 紧张型头痛 紧张型头痛是临床最为常见的原发性头痛, 颅外肌筋膜组织疼痛的敏感度增加是其主要表现, 但极少发生神经元递质的改变。罹患慢性紧张型头痛的患者, 静脉滴注硝酸甘油对血清降钙素基因相关肽水平无影响, 且脑脊液降钙素基因相关肽水平亦于正常值范围。无论是中枢还是外周, 紧张型头痛发作时血清降钙素基因相关肽、血管活性肠肽、P 物质和神经肽 Y 均无改变, 而且降钙素基因相关肽水平与肌肉因素亦无相关性。

五、头痛的中枢机制

三叉神经血管反射一旦启动, 即可导致包括降钙素基因相关肽释放在内的逆行性激活, 脑干三叉神经脊束核 (TNC) 及其在颈髓 (C₁~C₂) 的相应结构组织也被激活, 无论是刺激上矢状窦还是三叉神经节均可激活这一区域的神经元。

1. 三叉神经血管反射 早期的功能性研究表明, 去三叉神经不能改变局部脑血流量或大脑代谢, 脑血管是根据二氧化碳水平和自身调节作出反应。有假说提出, 血管收缩可使感觉神经递质逆行性释放, 使血管结构与功能恢复正常。通过观察感觉神经递质拮抗剂和去神经对三叉神经血管反射影响的动物实验显示, 在三叉神经血管系统激活反应过程中降钙素基因相关肽发挥重要作用, 酸性环境导致的皮质动脉血管舒张在三叉神经去除后无变化。推测: 若原发性头痛发作涉及皮质神经元的扩布性抑制和其后的脑血管收缩, 则三叉神经血管系统可能对脑血管功能恢复正常起平衡作用^[18]。

2. 三叉颈神经复合体 伤害性疼痛从脑血管和脑膜输出至脑干的第一级突触, 是由三叉神经眼支内的 A 类和 C 类纤维传入, 经三叉神经节至伤害性疼痛的第二级神经元或三叉颈神经复合体 (trigemino-cervical complex) 的延髓背侧角浅层和深

层, 这一系统自三叉神经脊束核的尾部延伸至颈髓 C₂~C₃ 节段。有证据表明, 在大脑的边缘层、三叉神经脊束核亚核尾部和颈髓 C₁~C₂ 平面的 Rexed I/II 层有富含 P 物质的神经纤维分布, 这些区域可见降钙素基因相关肽和垂体腺苷酸环化酶激活肽神经纤维呈中等密度分布, 但未发现一氧化氮合酶和血管活性肠肽神经纤维^[19]。偏头痛发作包括特征性疼痛和恶心, 这些症状与感觉系统和脑干中枢有关。对脑膜或颅内血管行机械或电刺激, 可复制偏头痛的疼痛特征。电刺激三叉神经节可以引起颈静脉血清降钙素基因相关肽和 P 物质表达水平的升高^[20]。电刺激猫的三叉神经节, 其同侧三叉神经脊束核降钙素基因相关肽和 P 物质免疫反应性较对侧减弱, 而电刺激猫的上矢状窦则引起三叉神经脊束核和颈髓 C₂ 区的代谢性活动增强。电刺激猫的脑膜中动脉、上矢状窦或三叉神经节可导致三叉神经脊束核 I、II 层, 以及颈髓 C₁~C₂ 区域浅层早期快反应基因 *c-fos* 表达水平显著升高, 但在刺激上矢状窦 2 h 过程中脑干神经肽表达水平无变化^[17]。*C-fos* 基因的应答反应程度可被抗偏头痛药物如曲普坦减弱。对人类曲普坦的中枢激动作用研究表明, 三叉神经脊束核尾部表层、颈背角、孤束核 5-羟色胺 1B 受体表达水平极低, 而表达的 5-羟色胺 1D 受体有近半数与舒马曲坦呈高亲和性^[21]。此外, 5-羟色胺 1F 受体的结合部位也十分显著, 利用特异性受体阻断剂 LY334370 检测 5-羟色胺 1F 受体的结合部位显示, LY334370 并无血管收缩效应且不抑制降钙素基因相关肽的释放; 然而, LY334370 可阻断三叉神经脊束核伤害性冲动的传输。这些资料说明, 改善偏头痛的部分症状可能是通过激活上述神经核团而发挥重要作用的。在人类, 降钙素基因相关肽、P 物质和垂体腺苷酸环化酶激活肽的免疫化学分布与三叉神经脊束核中 5-羟色胺 1B 和 (或) 1D 结合位点, 尤其与 5-羟色胺 1B 和 (或) 1D 受体的分布一致。提示: 曲坦类药物若能到达三叉神经脊束核和颈髓 C₁~C₂ 水平, 有可能在此部位抑制三叉神经感觉纤维在中枢的传导。而一氧化氮和血管活性肠肽在此环节可能没有作用。

3. 中枢致敏 偏头痛患者时常表现有枕叶皮质的高兴奋性, 事件相关电位 (ERPs) 的降低可能是有先兆和无先兆之间的唯一鉴别特征。偏头痛大脑皮质的高兴奋性和对重复刺激习惯性的降低, 可被 β 受体阻断剂、钙拮抗剂、阿司匹林和 5-羟色胺再摄

取抑制剂所纠正。对三叉神经和嗅觉事件相关电位的研究显示,偏头痛患者三叉神经具有兴奋性过高之特点,容易被一些环境事件所兴奋,支持中枢致敏理论和调控事件相关电位基因可能在偏头痛易感发病中起重要作用^[22]。

4. 外周致敏 长时程疼痛多与疼痛敏感系统相关,患者对伤害性神经纤维的脉冲信号易感,激活致敏神经纤维不仅增加疼痛还可扩大感受域。早年对头痛的研究即已观察到面部皮肤或头皮超敏反应、颈部肌肉的触痛和痛觉过敏等易感性。反复炎症或损伤可导致受累区域疼痛敏感性增加,对 C 类神经纤维的短时程反复刺激可使神经元感受域增加。众所周知,偏头痛发作既可以被物理因素亦可被心理因素所触发。有学者认为,偏头痛发作是支配脑膜和颅内血管的外周感觉神经纤维被激活所致^[19];也有人推测,偏头痛发作与疼痛信号易化处理的下行通路被激活,或脊髓下行通路阻止疼痛信号的过程被抑制有关。当脑膜暴露于炎症因子之前、之中和之后,对三叉神经节中脑膜初级传入神经纤维应答性质的观察显示,非机械敏感性神经纤维经化学刺激后可转变为机械敏感性神经纤维,而机械敏感性神经纤维于脑膜受到化学刺激后则反应十分微弱。在人类,机械性超敏反应可介导搏动性头痛,并于咳嗽、俯身或其他体力活动后加重。

六、小结

偏头痛(有先兆和无先兆)患者血清降钙素基因相关肽表达水平的显著升高为三叉神经系统被激活的标志,给予高效抗偏头痛药物曲普坦后其表达水平可恢复至正常水平,与此同时头痛症状趋于缓解。三叉神经脊束核被激活提供了与伤害感受、疼痛发展和相关症状之间的中枢性联系,中枢性疼痛路径的激活作用可能涉及上涎核,并引起副交感神经系统血管活性肠肽的释放,以及丛集性头痛患者所表现的颜面部症状。腺苷 A₁受体激动剂可以抑制感觉神经源性血管舒张、降钙素基因相关肽释放和三叉神经脊束核第二级神经元。阻断降钙素基因相关肽受体研究表明,降钙素基因相关肽拮抗剂对治疗急性偏头痛发作有效。中枢与外周神经系统对疼痛的致敏与调控机制,为偏头痛患者的急性期治疗提供了新的治疗策略。

参 考 文 献

[1] Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, et al. The global burden of

migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*, 2005, 6:429-440.

- [2] Stewart WF, Wood C, Reed ML, et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*, 2008, 28: 1170-1178.
- [3] Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*, 2005, 62:1270-1275.
- [4] Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, et al. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol*, 2007, 6:521-532.
- [5] Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, et al. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*, 2002, 59:72-78.
- [6] Bahra A, Matharu MS, Buchel C, et al. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 2001, 357:1016-1017.
- [7] Eikermann-Haerter K, Dilekoz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Invest*, 2009, 119:99-109.
- [8] Peroutka SJ. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*, 2004, 44:53-64.
- [9] Dora B. Migraine with cranial autonomic features and strict unilaterality. *Cephalalgia*, 2003, 23:561-562.
- [10] Boni LJ, Ploug KB, Olesen J, et al. The in vivo effect of VIP, PACAP-38 and PACAP-27 and mRNA expression of their receptors in rat middle meningeal artery. *Cephalalgia*, 2009, 29: 837-847.
- [11] Benemei S, Nicoletti P, Capone JA, et al. Pain pharmacology in migraine: focus on CGRP and CGRP receptors. *Neurol Sci*, 2007, 28 Suppl 2:89-93.
- [12] Viggiano E, Ferrara D, Izzo G, et al. Cortical spreading depression induces the expression of iNOS, HIF-1 α , and LDH-A. *Neuroscience*, 2008, 153:182-188.
- [13] Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide acts as a vasodilator of dural blood vessels in vivo by activating TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*, 2004, 142:1354-1360.
- [14] Wolthausen J, Sternberg S, Gerloff C, et al. Are cortical spreading depression and headache in migraine causally linked? *Cephalalgia*, 2009, 29:244-249.
- [15] May A. Cluster headache: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*, 2005, 366:843-855.
- [16] Edvinsson L. CGRP-receptor antagonism in migraine treatment. *Lancet*, 2009, 372:2089-2090.
- [17] Aurora SK. Spectrum of illness: understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*, 2009, 72(5 Suppl):8-13.
- [18] Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol*, 2009, 65:491-498.
- [19] Xiao Y, Richter JA, Hurley JH. Release of glutamate and CGRP from trigeminal ganglion neurons: role of calcium channels and 5-HT₁ receptor signaling. *Mol Pain*, 2008, 4:12.
- [20] 沈飞飞, 万琪, 季燕, 等. 电刺激三叉神经节诱导偏头痛大鼠脑膜非特异炎症. *神经病学与神经康复学杂志*, 2009, 6:47-51.
- [21] Sakai Y, Dobson C, Diksic M, et al. Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*, 2008, 70:431-439.
- [22] Stankewitz A, May A. Cortical excitability and migraine. *Cephalalgia*, 2007, 27:1454-1456.

(收稿日期:2010-01-13)