

# 神经病理性疼痛与头面痛

董钊 于生元

**【摘要】** 神经病理性疼痛为躯体感觉系统病变或疾病直接导致的疼痛,其中头面部常见神经病理性疼痛包括三叉神经痛、舌咽神经痛、枕神经痛、带状疱疹后遗神经痛等,其疼痛性质多呈刀割样、烧灼样、过电样,表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常性疼痛等临床特征。偏头痛为常见的原发性头痛,发作时伴恶心、呕吐或畏光、畏声、畏嗅,活动后症状加重;慢性每日头痛包括慢性偏头痛、慢性紧张型头痛、新发持续每日头痛等,每月头痛时间超过 15 天,持续时间 3 个月以上。上述两类头痛的发病机制中均存在中枢敏化,而这也是神经病理性疼痛的重要发病机制之一。

**【关键词】** 神经痛; 偏头痛; 综述

## Neuropathic pain and headache

DONG Zhao, YU Sheng-yuan

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: YU Sheng-yuan (Email: yusy1963@126.com)

**【Abstract】** Neuropathic pain (NP) of head or face commonly consists of trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, occipital neuralgia, and postherpetic neuralgia, which is often reported as having lancinating, burning or lightning pain and is often associated with the appearance of abnormal sensory signs such as spontaneous pain, allodynia or hyperalgesia. Migraine is a common primary headache, characterized by usually throbbing pain, often unilateral in distribution and often associated with nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, osmophobia and aggravation after physical activities. Chronic daily headache (CDH) is defined as a primary headache which occurs at least 15 d per month and more than 3 months, including chronic migraine, chronic tension-type headache, and new daily persistent headache, et al. The pathogenesis of these two types of headache can be explained partially by "central sensitization", which is also important to the pathogenesis of neuropathic pain mechanisms.

**【Key words】** Neuralgia; Migraine disorders; Review

神经病理性疼痛(NP)为临床十分常见的一类慢性疼痛,国际疼痛研究协会(IASP)将其定义为:“由躯体感觉系统病变或疾病直接导致的疼痛”<sup>[1]</sup>。神经病理性疼痛与许多影响中枢和周围神经系统的疾病有关,除常见的三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛(PHN)、糖尿病痛性神经病(DPN)等周围神经系统疾病所致外,亦可见于脑卒中、各类脊髓病变、帕金森病(PD)及多发性硬化(MS)等中枢神经系统疾病后。其疼痛性质多呈针刺样、烧灼样、刀割样,表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等临床特征。头痛是神经内科较为常见的

症状和主诉之一,可占神经内科门诊患者的 20% 左右<sup>[2]</sup>。根据目前国际头痛协会(IHS)制定的头痛疾病分类标准第 2 版(ICHD- II)<sup>[3]</sup>,头痛可分为 14 大类一级诊断,其中偏头痛为一类重要的原发性头痛,发作时常因日常活动而加重头痛,故有明显的致残性(表 1)。慢性每日头痛(CDH)是一大类数种头痛的总称,一般需满足每月头痛时间超过 15 天,持续时间 3 个月以上,因其发作时间长、程度剧烈而给患者带来较为严重的后果。本文拟对上述头痛类型与神经病理性疼痛之间的关系进行概述。

### 一、头面部神经痛与神经病理性疼痛

头面部神经痛如三叉神经痛、舌咽神经痛、枕神经痛、带状疱疹后遗神经痛,参照 ICHD- II 标准应归于神经痛及其他中枢性面痛。其共同发病特点为疼痛呈发作性,性质多为过电样、针刺样、烧灼

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.09.004

作者单位: 100853 北京,解放军总医院神经内科

通讯作者: 于生元 (Email: yusy1963@126.com)

表 1 无先兆偏头痛的诊断标准<sup>[3]</sup>Table 1. Diagnostic criteria for migraine without aura<sup>[3]</sup>

Diagnostic criteria
A. At least five attacks fulfilling criteria B-D
B. Headache attacks lasting 4-72 h (untreated or unsuccessfully treated)
C. Headache has at least two of the following four characteristics:
a. unilateral location
b. pulsating quality
c. moderate or severe pain intensity
d. aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g. walking or climbing stairs)
D. During headache at least one of the following:
a. nausea and/or vomiting
b. photophobia and phonophobia
E. Not attributed to another disorder

样,每次持续数秒,疼痛间歇期正常,面部相应区域可有痛觉过敏、异常疼痛等症状。因此上述类型的疼痛已被公认为是周围性神经病理性疼痛<sup>[4]</sup>。

## 二、偏头痛与神经病理性疼痛

偏头痛为一类反复发作的神经系统功能异常性疾病,主要表现为单侧、搏动性中至重度头痛,可伴恶心、呕吐或畏光、畏声,活动后症状加重。除上述症状,在偏头痛发作过程中部分患者还可伴头部某些区域的痛觉过敏、异常疼痛等症状,即非致痛性刺激均可诱发疼痛。而这种对非伤害性刺激的过度反应,即是神经病理性疼痛的重要临床特点之一。因此偏头痛与神经病理性疼痛之间应存在某种内在联系。

中枢敏化是神经病理性疼痛的重要发病机制之一。这种敏化机制可能部分是由于兴奋性氨基酸释放,从而启动 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和非 NMDA 受体。NMDA 受体的启动可导致神经元长时期兴奋性改变,引起突触活动频率持续升高,表现为自发性和诱发性神经元放电增加和感受阈扩大,临床上可表现为痛觉过敏、异常性疼痛、自发性疼痛等<sup>[5]</sup>。

偏头痛的发病机制也存在中枢敏化。从偏头痛的发病机制来看,既往曾认为其为颅内外血管舒缩功能障碍所致,目前虽然仍未能完全阐明其发病机制,但普遍认为偏头痛存在中枢神经系统兴奋性变化并为其主要原因,由此导致神经血管功能异常,而血管扩张并不是偏头痛的始动因素,而仅是疾病过程的一部分。目前认为,偏头痛的发作及其伴随症状是三叉神经血管反射系统的启动和致敏作用。三叉神经血管反射系统的神经血管接头发

生两种变化:硬脑膜血管扩张和神经源性炎症反应;扩张的血管刺激神经末梢释放神经肽,如降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质和神经激肽 A 等。这些神经肽均为血管活性多肽,可进一步扩张血管,引起快速的炎症反应,后者包括血浆外渗、血管周围区域肥大细胞变化,引起血管扩张、肿胀和炎症反应,并将疼痛传导至三叉神经末梢;再通过三叉神经(初级神经元)传导至脑干的二级神经元。血管扩张和神经源性炎症使初级神经元在 30 分钟内快速致敏,引起搏动性头痛,并可被非伤害感受性刺激所加重。例如体育锻炼、弯腰、咳嗽和打喷嚏等增加颅内压的活动。启动的初级神经元将疼痛传导至三叉神经核内的二级神经元,启动的二级三叉神经感觉神经元与其他重要的脑干神经核团有功能联系,尤其是恶心和呕吐中枢如孤束核,后者启动恶心、呕吐反应。治疗偏头痛的特异性药物为曲普坦类,可结合于三叉神经尾核和与其有功能联系的核团如孤束核,因此这些药物除了减轻疼痛尚可改善恶心和呕吐症状。三叉神经脊束核的启动有时可以导致颈部疼痛,这些症状可能与紧张型头痛相混淆。三叉神经系统的进一步启动和致敏发生于从丘脑到大脑皮质的三级神经元,可导致偏头痛的其他症状,如畏光、畏声和畏嗅,以及痛觉超敏。痛觉超敏可发生于偏头痛的发作期,通常累及头皮、面部,有时亦可累及肢体。皮肤痛觉超敏可能表现为梳头时不适,头皮触痛和不愿戴眼镜或隐形眼镜等。总之,三叉神经血管系统包括初级、二级和三级神经元的启动和致敏,可以解释大多数偏头痛症状。例如体力活动加重搏动性疼痛,恶心、呕吐,畏光、畏声、畏嗅,以及痛觉超敏。

从临床表现看,偏头痛发作时可伴感知觉增强,呈现畏光、畏声和畏嗅,寻求黑暗、安静的房间。发作期患者可发生行为改变,表现为易怒,希望单独处于一黑暗、安静的房间;亦可伴言语表达困难、记忆力减退、注意力不集中;还可伴认知功能障碍,抑郁、疲劳、焦虑、紧张、易怒和注意力不集中,是常见的伴随症状。更重要的是,有相当一部分偏头痛患者在发作期会出现头皮或头部以外的部位如肢体痛觉超敏,后者系指患者对正常的非疼痛性刺激感到不适或疼痛的现象,这是三叉神经通路中枢敏化的结果。头皮的痛觉超敏症状包括疼痛和高敏感性,难以梳头、扎辫子和使用橡皮筋,由于头皮疼痛和触痛,患侧不愿意接触枕头。头部以

外的痛觉超敏症状包括麻刺感和高敏感性,表现为不愿意戴项链、身体触及毛毯时有不适感等<sup>[6-7]</sup>。有学者指出,痛觉超敏具有实际应用价值,例如应用曲普坦类药物止痛的最佳时机是在中枢敏化和痛觉超敏形成之前服用<sup>[8]</sup>。因此,在痛觉超敏形成前尽早应用曲普坦类药物极为重要。目前认为,评价痛觉超敏等症状应该成为临床评价偏头痛的重要组成部分。

### 三、慢性每日头痛与神经病理性疼痛

慢性每日头痛系指平均每月发作超过 15 天,连续 3 个月以上且非器质性疾病引起的头痛,人群患病率为 1%~5%<sup>[9-10]</sup>。慢性每日头痛在头痛专病门诊中十分常见,国内一项基于头痛门诊的大样本临床研究显示,慢性每日头痛占有所有就诊头痛患者的 14.92%(275/1843)<sup>[11]</sup>,远高于各种继发性头痛。虽然国际头痛研究协会 2004 年的头痛诊断标准并未对慢性每日头痛进行单独分类,但还是描述了其不同分类,包括慢性偏头痛、慢性紧张型头痛、新发持续性每日头痛、慢性丛集性头痛、持续偏侧头痛。慢性每日头痛大多由各种发作性原发性头痛转化而来,过度服药是转化为慢性每日头痛的重要危险因素,其他危险因素还包括头部外伤、抑郁与焦虑症状、生活应激事件等。

目前,慢性每日头痛的病理生理学机制尚不十分明确,可能的机制包括 5-羟色胺能伤害性感受异常、低 $\beta$ -内啡肽水平、NMDA 受体功能异常、中枢敏化、中脑导水管周围灰质(PAG)功能障碍等。目前认为,慢性每日头痛可能与三叉神经脊束核、丘脑,以及感觉皮质神经元致敏或敏化具有密切关系。慢性偏头痛为慢性每日头痛的主要类型,除具有偏头痛的特点及伴随症状外,其疼痛程度和致残性较发作性偏头痛更为严重,且疼痛时间更长、发作更频繁。许多研究表明,反复发作的偏头痛是中枢神经系统结构和功能发生变化的结果<sup>[12-15]</sup>。而且,这种持续的长期伤害性传入不但能够导致中枢痛觉通路敏化,还可导致神经元可塑性变化,从而使头痛由发作性向慢性转化。上述理论在治疗上的意义在于:及时减轻偏头痛的发作程度,使用预防性药物减少头痛的发作频率,减少神经元的可塑性变化及向慢性难治性偏头痛转化的概率。而一旦慢性偏头痛形成,即使在头痛发作间期,也可在临床上发现异常疼痛或痛觉过敏的现象。

综上所述,无论是偏头痛还是慢性每日头痛,尽管不等同于神经病理性疼痛,但至少上述头痛都存在中枢敏化机制,从而证明了在某些发病机制中头痛与神经病理性疼痛存在着共性。

### 参 考 文 献

- [1] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008, 70:1630-1635.
- [2] Wang Y, Zhou J, Fan X, Li X, Ran L, Tan G, Chen L, Wang K, Liu B. Classification and clinical features of headache patients: an outpatient clinic study from China. *J Headache Pain*, 2011, 12:561-567.
- [3] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, 24(Suppl 1):9-160.
- [4] Yu TM, Qi JJ. Clinical characteristics of neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:608-610. [于挺敏, 齐晶晶. 神经病理性疼痛的临床特点. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:608-610.]
- [5] Shi XB, Yu SY. Pathogenesis of neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:602-603. [时霄冰, 于生元. 神经病理性疼痛的发病机制. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:602-603.]
- [6] Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2000, 47:614-624.
- [7] Chou CH, Fuh JL, Wu JC, Wang SJ. Comparison of self-reported cutaneous allodynia and brushing allodynia during migraine attacks. *Cephalalgia*, 2010, 30:682-685.
- [8] Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2004, 55:19-26.
- [9] Couch JR. Update on chronic daily headache. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13:41-55.
- [10] 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.
- [11] Dong Z, Di H, Dai W, Liang J, Pan M, Zhang M, Zhou Z, Li Z, Liu R, Yu S. Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China. *PLOS one*, 2012, 7:E50898.
- [12] Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*, 2001, 41:629-637.
- [13] Kruij 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.
- [14] Lai TH, Fuh JL, Lirng JF, Lin CP, Wang SJ. Brainstem 1H-MR spectroscopy in episodic and chronic migraine. *J Headache Pain*, 2012, 13:645-651.
- [15] Schwedt TJ, Schlaggar BL, Mar S, Nolan T, Coalson RS, Nardos B, Benzinger T, Larson - Prior LJ. Atypical resting - state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache*, 2013, 53:737-751.

(收稿日期:2013-08-20)