

# 偏头痛先兆的发病机理

李凤鹏<sup>1</sup>, 于生元<sup>1</sup>, 吴士文<sup>2</sup>, 邱恩超<sup>1</sup>

[摘要] 近年来,越来越多的研究结果显示,皮质扩布性抑制可能是偏头痛先兆的病理生理学基础。笔者对偏头痛先兆与皮质扩布性抑制之间的关系进行综述。

[关键词] 偏头痛先兆;皮质扩布性抑制;综述

**Pathogenesis of Migraine Aura (review)** LI Feng-peng, YU Sheng-yuan, WU Shi-wen, et al. The Department of Neurology, the General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**Abstract:** In recent years, many investigations manifested that cortical spreading depression was probably the physiologic foundation of migraine aura. The authors reviewed the relationship between migraine aura and cortical spreading depression.

**Key words:** migraine aura; cortical spreading depression; review

[中图分类号] 741.041 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)02-0157-02

[本文著录格式] 李凤鹏,于生元,吴士文,等.偏头痛先兆的发病机理[J].中国康复理论与实践,2008,14(2):157-158.

偏头痛先兆见于有先兆偏头痛患者,大约 20% 的偏头痛患者经历过先兆症状<sup>[1]</sup>。典型偏头痛先兆包括视觉和/或感觉和/或言语症状。先兆特征为,逐渐发展持续时间不超过 1 h,既可表现为阳性症状(兴奋性症状),也可表现为阴性症状(抑制性症状),可完全恢复<sup>[2]</sup>。关于偏头痛先兆的发生机理有两种学说先后占主导地位,一种是血管源性学说,一种是皮质扩布性抑制学说<sup>[3]</sup>。近年来,越来越多的临床和基础研究表明,皮质扩布性抑制可能是偏头痛先兆的病理生理学基础。笔者对偏头痛先兆的临床特点、有关其发病机理的两种学说进行回顾性总结。

## 1 偏头痛先兆的临床特征

典型先兆包括视觉和/或感觉和/或言语症状。视觉先兆是先兆性偏头痛中最常见的先兆,约 10% 的偏头痛患者有此先兆<sup>[4]</sup>。典型视觉先兆发展过程为,注视点附近出现之字形闪光,可逐渐向左右扩展,并逐渐扩大,随后可表现为具有特征性的锯齿形暗点,边界呈现出闪光的几何型线条,线条相互之间夹角为 60°。因为其形状酷似巴洛克风格的城墙,早期研究者称之为“城墙样”视觉先兆。视觉先兆边缘起初闪烁频率为 10~15 Hz,随后逐渐降低,扩布到周边时降为 3~4 Hz,继之为暗点。一般经过 20~25 min 后,随着视觉先兆的消失,患者的视力可完全恢复。某些病例可能仅有暗点,而无闪光<sup>[4]</sup>。感觉障碍是第二位常见的先兆类型,针刺感从起始点开始缓慢移动,可影响一侧身体和面部的更大或更小的部分,之后会出现麻木,有时麻木可能是唯一的症状。偏头痛先兆症状偶尔可表现为言语障碍,如言语困难,但发生率较低。以上偏头痛先兆症状可以单独出现,也可以相继出现。相继出现的先兆症状往往以视觉症状开始,然后是感觉症状和言语困难,但也有相反或其他顺序的记录<sup>[5]</sup>。

基金项目:全军“十一五”计划课题(No. 06MA256)

作者单位:1. 解放军总医院神经内科,北京市 100853;2. 武警总医院,北京市 100039。作者简介:李凤鹏(1977-),男,河南新乡市人,主治医师,博士研究生,主要从事偏头痛的临床和基础研究。通讯作者:于生元(1963-),男,江苏扬州市人,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事头面痛的临床和基础研究。

## 2 偏头痛先兆的血管源性学说

血管源性学说认为,先兆的渐进出现是由于血流量降低,越来越多的神经元功能受到影响,而视觉皮质的神经元对缺血最敏感,因此视觉先兆最先出现,然后逐渐出现手指发麻等其他症状<sup>[6]</sup>。早期临床研究者使用 133-氩观察先兆性偏头痛患者先兆期脑血流的变化,发现脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)均减少<sup>[7]</sup>,故支持血管源性学说。然而,1991 年 Olesen 等对先兆性偏头痛患者进行研究,发现视觉先兆出现同时大脑皮质存在扩布性脑血流灌注不足<sup>[8]</sup>。脑血流灌注不足首先出现在枕叶,在 30~60 min 内,以 2~3 mm/min 的速度向大脑前部扩布,持续 2~6 h。值得注意的是,这些脑血流灌注不足区域与颅内动脉供血区不一致,因此对血管源性学说提出了严重质疑。此后,关于 rCBF 的几项研究也支持这些观察结果<sup>[9,10]</sup>。现代影像技术,包括功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),其研究结果不支持偏头痛先兆是由缺血所致<sup>[11]</sup>。fMRI 观察发现,视皮质灰质在 T<sub>2</sub> 加权相信号增高,说明氧合作用增强而不是减弱,但白质无此种改变,故支持偏头痛先兆是一种皮质扩布抑制样事件。

## 3 偏头痛先兆的皮质扩布性抑制学说

1944 年,Leao 发现皮质扩布性抑制,即多个神经元和胶质细胞的去极化,伴随神经电活动在一段时期内的抑制,可导致多种神经功能障碍<sup>[12]</sup>。

关于皮质扩布性抑制产生和扩散的具体机制,目前尚不十分明确。对多种动物大脑皮质、海马以及小脑等部位的灰质进行局灶刺激均可产生皮质扩布性抑制,机制可能与细胞内外离子浓度的急剧改变有关,即 K<sup>+</sup> 和 H<sup>+</sup> 向细胞外移,Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 和 Cl<sup>-</sup> 向细胞内移<sup>[13]</sup>。皮质扩布性抑制在受刺激区域出现,以 2~3 mm/min 的速度向各个方向扩散,受刺激较远的皮质经过一定的潜伏期后也可出现类似的抑制。皮质扩布性抑制扩散目前认为主要与兴奋性氨基酸释放到细胞外间隙、Ca<sup>2+</sup> 信号传递以及皮质细胞构筑和胶质细胞功能有关<sup>[14]</sup>。

早期对偏头痛先兆研究的文献,主要来源于患有先兆偏头痛的研究者,他们往往通过自身体验研究先兆。Lashley 根据自己偏头痛视觉先兆症状由视野中心扩布到视野周边所用的

时间扩散速度不断加快,范围不断扩大这一特点,以及视野不同部位在相应枕叶皮质的代表区域,推测有一种强烈的兴奋性神经电活动,继之这种电活动完全受到抑制,并且这种电活动以 3 mm/min 左右的速度在枕叶扩布<sup>[15]</sup>。这种脑内由兴奋到抑制的缓慢而持续的扩布现象,目前只能用皮质扩布性抑制来解释<sup>[16]</sup>。皮质扩布性抑制由活化波和其后的抑制波组成,可以很好地解释偏头痛视觉先兆先兴奋后抑制的特性<sup>[17]</sup>。皮质扩布性抑制以稳定速度(3 mm/min)沿初级视觉皮质扩布,可以解释视觉先兆症状扩散速度不断加快的特点。这是因为距视觉中心越远的视野其皮质代表区越小。视觉先兆的边缘通常具有闪光频率逐渐降低这一特点,表明视觉先兆反映的神经功能由刺激性变为抑制性。与此相似,感觉先兆缓慢地在肢体扩布,常常首先表现为麻刺感,继之为麻木感,表明感觉先兆反映的神经功能由刺激性变为抑制性。如果先兆症状不止一种类型,如视觉和感觉症状,它们往往相继发生,这也可以用皮质扩布性抑制解释。视觉先兆发生率高的原因可能在于,与视觉相关枕叶皮质神经元的兴奋阈值较其他功能相关皮质神经元低,更容易发生皮质扩布性抑制<sup>[18]</sup>。

动物实验的结果也支持偏头痛先兆症状与皮质扩布性抑制有关。有研究者在大鼠一侧皮质诱发出皮质扩布性抑制,观察其行为学表现,发现大鼠更多地在诱发出皮质扩布性抑制侧空间内活动,提示一侧大脑皮质扩布性抑制产生类似偏头痛先兆的对侧视野缺损<sup>[7]</sup>。

目前,由于记录电极及伦理学的限制,临床上仅在脑外伤患者的皮质直接记录到皮质扩布性抑制。对偏头痛患者皮质扩布性抑制方面的研究主要采用 fMRI 和脑磁图方法,其中尤以 fMRI 的结果令人信服。研究者通过 fMRI 观察有先兆偏头痛患者视觉先兆期血氧合浓度(blood oxygenation level dependent, BOLD)的改变,发现:①BOLD 信号首先在纹状体外皮质出现增强改变(反映脑血流增加),并且以(3.5 ± 1.1) mm/min 的速度在枕叶皮质扩布,持续 3 ~ 4.5 min,这种 BOLD 信号增强改变与视觉先兆的闪光亮点相一致;②继之出现 BOLD 信号下降(反映脑血流下降),持续 1 ~ 2 h,这与视觉先兆的“盲点”相一致;③先出现 BOLD 信号改变的区域,也先出现 BOLD 信号的恢复<sup>[19]</sup>。fMRI 虽然不能直接记录皮质的电活动,但 BOLD 信号变化与皮质扩布性抑制非常相似,并且不能用其他神经血管现象解释。

以上研究结果表明,有先兆偏头痛患者的先兆症状可能与皮质扩布性抑制有关。那么,为什么有先兆偏头痛的患者表现出皮质扩布性抑制,无先兆偏头痛患者有无皮质扩布性抑制现象?可能的解释是,无论是有先兆偏头痛的患者,还是无先兆偏头痛的患者,与正常人群相比,其脑内神经元的兴奋性较高。神经心理学研究者发现,偏头痛患者与对照组相比,更容易通过视觉刺激诱发出偏头痛,并且伴有视觉不适感<sup>[20]</sup>。对偏头痛患者进行经颅磁力刺激实验,大多数结果表明偏头痛患者脑神经元兴奋性较正常人群高。当有先兆偏头痛患者或无先兆偏头痛患者出现精神或生理应激时,具有较高兴奋性的脑感觉神经元受到过度刺激或脑内抑制性神经通路调节过程受到影响,导致细胞外液 K<sup>+</sup> 浓度增高,从而产生皮质扩布性抑制,有先兆偏头痛患者继之出现先兆症状<sup>[15]</sup>;无先兆偏头痛患者虽然也可能产生皮质扩布性抑制,但未达到产生临床症状的阈值,所以

不出现先兆症状<sup>[21]</sup>。

总之,越来越多的基础和临床研究结果表明,偏头痛先兆的发病机理可能与皮质扩布性抑制有关。相信随着皮质扩布性抑制自身产生和扩布机制的明确,以及 fMRI 和脑磁图技术在偏头痛患者中更广泛地应用,有可能最终明确皮质扩布性抑制与偏头痛先兆之间的关系,并可能为偏头痛的防治提供理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura [J]. *Neurologist*, 2007, 13: 118—125.
- [2] Agostoni E, Aliprandi A. The complications of migraine with aura [J]. *Neuro Sci*, 2006, 27: S91—95.
- [3] Gupta VK. Migrainous scintillating scotoma and headache is ocular in origin: A new hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66: 454—460.
- [4] Schott GD. Exploring the visual hallucinations of migraine aura: the tacit contribution of illustration [J]. *Brain*, 2007, 130: 1690—1703.
- [5] Teive HA, Kowacs PA, Maranhao FP, et al. Leão's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle [J]. *Neurology*, 2005, 65: 1455—1459.
- [6] Olsen TS. Migraine with and without aura: the same disease due to cerebral vasospasm of different intensity, a hypothesis based on CBF studies during migraine [J]. *Headache*, 1990, 30: 269—272.
- [7] Ali G. Spreading depression: a review of the clinical relevance [J]. *Brain Res Rev*, 2001, 38: 33—60.
- [8] Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications, cerebrovasc [J]. *Brain Metab Rev*, 1991, 3: 1—28.
- [9] Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1689—1692.
- [10] Anderson AR, Muhr C, Valind S, et al. Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura [J]. *Cephalalgia*, 1997, 17: 570—579.
- [11] Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migraine aura [J]. *Ann Neurol*, 1998, 43: 25—31.
- [12] Scheckenbach KEL, Dreier JP, Dirnagl U, et al. Impaired cerebrovascular reactivity after cortical spreading depression in rats: Restoration by nitric oxide or cGMP [J]. *Exp Neurol*, 2006, 202: 449—455.
- [13] Lu XCM, Williams AJ, Wagstaff JD, et al. Effects of delayed intrathecal infusion of an NMDA receptor antagonist on ischemic injury and perinfarct depolarizations [J]. *Brain Res*, 2005, 2: 200—208.
- [14] Richter F, Mikulik O, Ebersberger A, et al. Noradrenergic agonists and antagonists influence migration of cortical spreading depression in rat—a possible mechanism of migraine prophylaxis and prevention of postischemic neuronal damage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25: 1225—1235.
- [15] Dahlem MA, Chronicle EP. A computational perspective on migraine aura [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 74: 351—361.
- [16] Lauritzen M. Pathophysiology of migraine aura: the spreading depression theory [J]. *Brain*, 1994, 117: 199—210.
- [17] Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005 [J]. *J Headache Pain*, 2005, 6: 105—111.
- [18] Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention [J]. *Headache*, 2005, 45: S25—32.
- [19] Rio MS, Linera JA. Functional neuroimaging of headaches [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 645—651.
- [20] Wilkins A, Nimmo SI, Tait A, et al. A neurological basis for visual discomfort [J]. *Brain*, 1984, 107: 989—1017.
- [21] Dalkara T, Zervas NT, Moskowitz MA, et al. From spreading depression to the trigeminovascular system [J]. *Neuro Sci*, 2006, 27: S86—90.

(收稿日期: 2007-07-16)