



可能与偏头痛相关的周期综合征

张 鹏, 张满天, 王 玮综述, 王永刚审校

摘要: 可能与偏头痛相关的周期综合征(episodic syndromes that may be associated with migraine)多见于儿童,在后续病程中很可能会演变为偏头痛,其包括良性阵发性斜颈(benign paroxysmal torticollis, BPT)、良性阵发性眩晕(benign paroxysmal vertigo, BPV)、反复胃肠道功能障碍(recurrent gastrointestinal disturbance, RGD)等几种亚型。了解上述综合征对儿童偏头痛的诊断有重要的临床意义。

关键词: 可能与偏头痛相关的周期综合征; 良性阵发性斜颈; 良性阵发性眩晕; 周期性呕吐综合征; 腹型偏头痛

中图分类号:R747.2 文献标识码:A

Episodic syndromes that may be associated with migraine ZHANG Peng, ZHANG Mantian, WANG Wei, et al. (Department of Neurology, Headache Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract: Episodic syndromes that may be associated with migraine are commonly seen in children and are likely to evolve into migraine in the subsequent course of the disease, including several subtypes such as benign paroxysmal torticollis, benign paroxysmal vertigo, and recurrent gastrointestinal disturbance. Understanding the above syndromes has an important clinical significance in the diagnosis of migraine in children.

Key words: Episodic syndromes that may be associated with migraine; Benign paroxysmal torticollis; Benign paroxysmal vertigo; Cyclical vomiting syndrome; Abdominal migraine

偏头痛是一种常见的神经系统疾病,其中,儿童偏头痛患者的临床表现与成人有所不同,比如,儿童偏头痛发作时间较成人短,且头痛通常为双侧。在儿童偏头痛中,部分患儿可能出现非偏头痛典型的临床表现:良性阵发性斜颈(benign paroxysmal torticollis, BPT)主要在婴儿期间患病,BPT通常影响学龄前儿童,RGD通常影响6岁或7岁左右的学龄儿童。在国际头痛疾病分类第三版(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3)中,上述症状和综合征被统称为可能与偏头痛相关的周期综合征^[1]。这篇综述中,我们总结了一些可能与偏头痛相关的周期综合征的最新进展,希望能帮助临床医生更好地认识和理解偏头痛。

1 良性阵发性斜颈

BPT是一种阵发性运动障碍,其确切发病率尚不明确,但它可能是最罕见的周期性综合征^[2]。一项基于塞浦路斯儿科医生的调查研究发现,BPT的罕见性可能是由于临床诊断不足,因为仅有2.4%的儿科医生对该疾病有所了解^[3]。诊断标准见表1。

BPT的特征表现为头部异常倾斜或旋转反复和刻板发作,可能伴有易激惹、嗜睡、脸色苍白、呕吐、共济失调或骨盆扭转等症状。该病的起病时间通常

为婴儿出生后的5~6个月,患儿的症状一般在2岁时开始改善、在3岁或4岁时消失^[3,4]。BPT一次发作可持续几分钟,但通常持续数小时到数天,并且一般固定间隔发病^[4];在发作结束后,患者症状完全消失,无其他异常症状,且患儿生长发育正常^[5]。

表1 良性阵发性斜颈诊断标准^[1]

良性阵发性斜颈

- 符合B和C,儿童期反复发作
- 头转向一侧,可伴或不伴轻微旋转,数分钟或数天后自行缓解
- 至少存在下列5项中的1项:
 - (面色)苍白
 - 易激惹
 - 精神萎靡
 - 呕吐

关于BPT的病理生理学机制尚不清楚,目前认为可能与偏头痛有关。BPT患儿的家庭中多数有偏头痛家族史^[4-6]。此外,2018年的一项回顾性研究报道了大约42%的BPT患儿后续患偏头痛的风险增

收稿日期:2023-12-01;修订日期:2023-12-18

作者单位:(首都医科大学附属北京天坛医院头痛科,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京 100070)

通信作者:王永刚, E-mail:w100yg@gmail.com

加^[7],且多个研究表明它与家族性偏瘫型偏头痛相关的一些基因,如 *CACNA1A*、*PRRT2* 密切相关^[8-10]。BPT 与一些其他的周期综合征之间也有关系。据研究报告,9% 的 BPT 患儿可发展为周期性呕吐综合征(cyclic vomiting syndrome, CVS); 5% 的 BPT 患儿可发展为 BPV^[7]。

2 良性阵发性眩晕

良性阵发性眩晕(benign paroxysmal vertigo, BPV)通常发生在 2~5 岁的儿童中^[11,12],尽管有一些患者在 5~6 岁时就不再发病^[11,13],但是仍有一些患者的症状却可能持续到青春期或青年期^[11]。1995 年的一项研究发现,在 5~15 岁儿童中,BPV 的患病率为 2.6%^[14]。

依据 ICHD-3, BPV 患儿经常会出现突发性眩晕,每次眩晕发作可以持续数秒至数小时^[11],但每次发作通常不超过 5 min^[12,15]。发作频率可以从每日一次到每 1~3 个月一次不等^[16]。患儿在发病时可能伴有眼球震颤、共济失调、恶心、呕吐、面色苍白、恐惧等症状,但没有意识丧失^[13,17]。诊断标准见表 2。在发作间期,患儿的神经系统查体、听力及前庭功能检查正常^[1]。

表 2 良性阵发性眩晕诊断标准^[1]

良性阵发性眩晕
A. 符合 B 和 C 发作至少 5 次
B. 没有预兆的眩晕,发作即达峰,数分钟至数小时后可自行缓解,无意识丧失
C. 至少存在下列症状或体征中的 1 项: <ol style="list-style-type: none"> 1. 眼球震颤 2. 共济失调 3. 呕吐 4. 苍白 5. 恐惧
D. 发作间期神经系统检查与听力、前庭功能检查正常
E. 不能归因于其他疾病

据报道, BPV 和偏头痛之间存在相关性。与一般健康儿童相比, BPV 患儿偏头痛的患病率增加了 2 倍^[14]。一项长期观察性研究表明, 70% 的 BPV 患儿有偏头痛家族史,而这些儿童中有 33% 在成年后发展为偏头痛。而且,这些成年后发展为偏头痛的患者在儿童时期经历 BPV 的平均持续时间比没有患偏头痛的人所经历 BPV 的平均持续时间更长^[13]。此外,在一项人口统计学研究中, 159 例患有偏头痛的儿童中, 136 例儿童患有 BPV 或既往有 BPV 病史。相比之下,在 159 例无偏头痛的儿童中,仅有 3 例既往有 BPV 病史^[18,19]。值得注意的是,曾有 1 例患者

的 *CACNA1A* 基因发生突变,其临床症状不断变化,在婴儿期表现为 BPT,儿童时期表现为 BPV,后又发展为偏瘫型偏头痛^[20]。

3 反复胃肠功能障碍

反复胃肠功能障碍(recurrent gastrointestinal disturbance, RGD)是可能与偏头痛相关的发作性综合征的一种亚型。临床上表现为反复发作的腹痛和/或腹部不适、恶心和/或呕吐,可以少频次的、周期性的或慢性发作^[1]。RGD 包括两种亚型: CVS 及腹型偏头痛(abdominal migraine, AM)。

3.1 周期性呕吐综合征 CVS 是一种以反复恶心、呕吐为特征的自限性发作性疾病。其发作具有刻板性和周期性,发作间期症状完全缓解。根据 ICHD-3 诊断标准(见表 3),每小时至少恶心、呕吐 4 次,每次发作大于 1 h,发作期不超过 10 d,且发作间隔大于 1 周^[1,21]。

表 3 周期性呕吐综合征诊断标准^[1]

周期性呕吐综合征
A. 至少发作 5 次符合标准 B 和 C 的严重恶心和呕吐
B. 发作形式刻板,周期性反复发作
C. 符合下列 3 项: <ol style="list-style-type: none"> 1. 每小时至少恶心、呕吐 4 次 2. 每次发作大于 1 h,发作期不超过 10 d 3. 发作间隔大于 1 周
D. 发作间期症状完全缓解
E. 不能归因于其他疾病

CVS 通常出现在儿童期,成人发病较为罕见。一项在苏格兰及土耳其的队列研究表明,儿童 CVS 的患病率约为 2%^[22,23]。有 Meta 分析结果提示,儿童的平均发病年龄为 5.2 岁,而成人的平均发病年龄为 25.4 岁^[24]。40%~60% 的儿童在 10 岁左右 CVS 症状会消失,大约 35%~50% 的 CVS 患儿会出现偏头痛^[25-27]。

一次 CVS 发作持续时间不等,儿童的中位数为 44 h,而成人的中位数为 6 d。依据症状表现不同,一次发作可以分为 4 个阶段:前驱期、呕吐期、恢复期及发作间期^[28]。前驱期可持续数分钟到数小时,几乎所有的儿童与成人均会出现特定的前驱症状,如恶心、出汗、腹痛、乏力、体温变化和失眠等。呕吐期会表现为持续性的恶心及反复呕吐,可伴有面色苍白,浑身无力、腹泻及眩晕等症状^[29]。其中,67%~80% 的患儿及 58%~71% 的成人患者会出现腹痛症状,大约一半的患者会出现偏头痛症状。儿童的呕吐期通常可持续 24 h。大多数患者在休息或睡眠之

后就能突然恢复正常,进入恢复期^[28]。

现在认为,CVS是一种脑-肠相互作用的特发性疾病。研究认为,CVS的发病是由多种机制共同导致的,可能与能量代谢(线粒体DNA功能障碍)、大麻素受体及阿片肽类受体基因表达、下丘脑-垂体-肾上腺轴的高反应性以及自主神经系统功能障碍等因素有关^[30,31]。CVS在临床上与偏头痛非常相似,因此CVS被认为是一种等同于偏头痛的疾病^[28]。一个世纪之前,人们就发现了CVS与偏头痛之间的联系。1993年,Fleisher等研究发现,CVS、偏头痛及肠易激综合征之间存在重合关系^[32]。1998年,Li等通过比较两组偏头痛相关和非偏头痛相关CVS患儿亚群,发现有82%的患儿归类为偏头痛相关CVS。相较于非偏头痛CVS亚组,偏头痛相关亚组的呕吐严重程度较轻,且对抗偏头痛治疗的反应率更高^[33]。有研究表明,给CVS发作的患者皮下注射舒马曲普坦后,54%的发作可以缓解^[34]。一项影像学研究比较了CVS及偏头痛患者岛叶皮层的功能连接,发现CVS和偏头痛患者的感觉运动网络的功能连接均减低,这可能提示CVS与偏头痛在发病上有着共同的病理生理学机制^[35]。

3.2 腹型偏头痛 AM是一种常见于儿童期的综合征,其特征为发作性的严重腹痛,伴有血管舒缩症状、恶心和呕吐。腹痛常伴有偏头痛症状,包括畏光、畏声、恶心及呕吐。症状一般持续2~72 h,发作间期完全正常^[1,36],诊断标准详见表4。一些因素如劳累、压力、旅行以及生活方式的改变均可以导致腹型偏头痛。

表4 腹型偏头痛诊断标准^[1]

腹型偏头痛
A. 符合B-D的腹痛至少发作5次
B. 疼痛至少符合下列3项中的2项:
1. 位于中线、脐周或难以定位
2. 性质为钝痛或“只有酸痛”
3. 中重度疼痛
C. 发作时至少符合下列4项中的2项:
1. 食欲减退
2. 恶心
3. 呕吐
4. (面色)苍白
D. 未治疗或治疗无效的情况下持续2~72 h
E. 发作间期完全缓解
F. 不能归因于其他疾病

AM通常影响3~12岁的儿童^[25]。在英国的两项儿童研究中,AM的患病率分别为4.1%和2.4%^[37,38]。在一项针对英国学童的研究中,发现AM患病率在6~12岁达到峰值,在12岁时患病率最高为8%,14岁时降至1%^[38]。

AM的病理生理学机制尚未明确。目前认为,其发病可能与脑-肠轴功能障碍、血管失调等因素有关^[39]。此外,研究发现,遗传因素在偏头痛及肠易激综合征中发挥作用,AM的家族发病率很高^[40],这表明有遗传因素影像其发病^[41],但是对于AM是否为遗传综合征尚不清楚。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张鹏、张满天负责文献查阅收集、拟定写作思路及撰写文章;王玮负责论文修改;王永刚负责对论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] Tarantino S, Capuano A, Torriero R, et al. Migraine equivalents as part of migraine syndrome in childhood[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(5): 645-649.
- [3] Hadjipanayis A, Efstathiou E, Neubauer D. Benign paroxysmal torticollis of infancy: an underdiagnosed condition [J]. *J Paediatrics Child Health*, 2015, 51(7): 674-678.
- [4] Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, et al. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(2): 155-160.
- [5] Moavero R, Papetti L, Bernucci MC, et al. Cyclic vomiting syndrome and benign paroxysmal torticollis are associated with a high risk of developing primary headache: a longitudinal study[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(10): 1236-1240.
- [6] Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal torticollis of infancy[J]. *Brain Dev*, 2000, 22(3): 169-172.
- [7] Brodsky J, Kaur K, Shoshany T, et al. Benign paroxysmal migraine variants of infancy and childhood: transitions and clinical features [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 667-673.
- [8] Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44(7): 490-493.
- [9] Dale RC, Gardiner A, Antony J, et al. Familial *PRRT2* mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine [J]. *Develop Med Child Neurol*, 2012, 54(10): 958-960.

- [10] Greene KA, Lu V, Luciano MS, et al. Benign paroxysmal torticollis: phenotype, natural history, and quality of life [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(5):1044-1051.
- [11] Krams B, Echenne B, Leydet J, et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(4):439-443.
- [12] Batu ED, Anlar B, Topçu M, et al. *Vertigo* in childhood: a retrospective series of 100 children [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(2):226-232.
- [13] Batuecas-Caletrío Á, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, et al. Is benign paroxysmal *Vertigo* of childhood a migraine precursor? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013, 17(4):397-400.
- [14] Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal *Vertigo* as a migraine equivalent in children: a population-based study [J]. *Cephalalgia*, 1995, 15(1):22-25.
- [15] Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal vertigo of childhood [J]. *Brain Dev*, 2001, 23(1):38-41.
- [16] Lindskog U, Ödkvist L, Noaksson L, et al. Benign paroxysmal *Vertigo* in childhood: a long-term follow-up [J]. *Headache*, 1999, 39(1):33-37.
- [17] Ralli G, Atturo F, de Filippis C. Idiopathic benign paroxysmal vertigo in children, a migraine precursor [J]. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(S1):S16-S18.
- [18] Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren [J]. *BMJ*, 1994, 309(6957):765-769.
- [19] Abu-Arafeh I, Gelfand AA. The childhood migraine syndrome [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(7):449-458.
- [20] Cuenca-León E, Corominas R, Fernández-Castillo N, et al. Genetic analysis of 27 Spanish patients with hemiplegic migraine, basilar-type migraine and childhood periodic syndromes [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(10):1039-1047.
- [21] Frazier R, Li BUK, Venkatesan T. Diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome: a critical review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(7):1157-1167.
- [22] Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(10):896-898.
- [23] Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children [J]. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21(4):454-458.
- [24] Lee LYW, Abbott L, Mahlangu B, et al. The management of cyclic vomiting syndrome [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(9):1001-1006.
- [25] Irwin S, Barmherzig R, Gelfand A. Recurrent gastrointestinal disturbance: abdominal migraine and cyclic vomiting syndrome [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3):1-9.
- [26] Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, et al. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(11):1001-1004.
- [27] Dignan F. The prognosis of cyclical vomiting syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 2001, 84(1):55-57.
- [28] Kovacic K, Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: a narrative review and guide to management [J]. *Headache*, 2021, 61(2):231-243.
- [29] Abell TL, Adams KA, Boles RG, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults [J]. *Neurogastroenterology Motil*, 2008, 20(4):269-284.
- [30] Hindiyeh N, Aurora SK. What the gut can teach us about migraine [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2015, 19(7):33.
- [31] Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder [J]. *Adv Pediatr*, 2000, 47:117-160.
- [32] Fleisher DR, Matar M. The cyclic vomiting syndrome [J]. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 1993, 17(4):361-369.
- [33] Li BUK, Murray RD, Heitlinger LA, et al. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? [J]. *J Paediatr*, 1999, 134(5):567-572.
- [34] Hikita T, Kodama H, Kaneko S, et al. Sumatriptan as a treatment for cyclic vomiting syndrome: a clinical trial [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(4):504-507.
- [35] Ellingsen DM, Garcia RG, Lee J, et al. Cyclic Vomiting Syndrome is characterized by altered functional brain connectivity of the insular cortex: a cross-comparison with migraine and healthy adults [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(6):e13004.
- [36] Angus-Leppan H, Saatci D, Sutcliffe A, et al. Abdominal migraine [J]. *BMJ*, 2018, 360(2):k179.
- [37] Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice [J]. *Develop Med Child Neuro*, 1993, 35(3):243-248.
- [38] Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache [J]. *Arch Dis Child*, 1995, 72(5):413-417.
- [39] Angus-Leppan H. Migraine: mimics, borderlands and chameleons [J]. *Pract Neurol*, 2013, 13(5):308-318.
- [40] Nielsen CS, Knudsen GP, Steingrimsdóttir Ó. Twin studies of pain [J]. *Clin Genet*, 2012, 82(4):331-340.
- [41] Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders [J]. *Headache*, 2017, 57(4):537-569.

引证本文:张鹏,张满天,王玮,等.可能与偏头痛相关的周期综合征[J].*中风与神经疾病杂志*,2023,40(12):1059-1062.