

偏头痛发病相关机制的研究

郝雨雁¹, 杨 琍², 肖哲曼³

摘要: **目的** 探究偏头痛患者头痛发作间期的痛觉阈值、电流感觉阈值以及痛觉耐受阈值,以明确其感觉敏感性。**方法** 收集自 2019 年 9 月–2021 年 6 月武汉大学人民医院神经内科就诊的 27 例偏头痛患者,以及年龄、性别、受教育程度相匹配的健康受试者,在偏头痛发作间期通过 Von Frey 纤维丝测量双侧三叉神经第一支及正中神经的痛觉阈值(PPT),通过感觉神经定量检测仪记录双侧三叉神经第一支和正中神经的电流感觉阈值(CPT)及双侧正中神经的痛觉耐受阈值(PTT)。**结果** 我们的研究并未发现 PPT 及 CPT 与健康对照有明显的统计学差异,但与对照组相比,PTT 值有明显的下降。**结论** 发作间期痛觉耐受阈值的下降可能与中枢敏化有关,这可能是由异常 A δ 纤维及 C 纤维感觉的输入导致的。

关键词: 偏头痛; 痛觉阈值; 电流感觉阈值; 痛觉耐受阈值

中图分类号: R747.2

文献标识码: A

The Study on the pathogenesis of migraine HAO Yuyan, YANG Li, XIAO Zheman. (Department of Neurology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore the pain threshold, current perception threshold and pain tolerance threshold of migraine patients in the interpartial period of headache, so as to clarify their sensory sensitivity. **Methods** From September 2019 to June 2021, 27 migraine patients and healthy subjects with matched age, gender and education level were collected in Department of Neurology, People's Hospital of Wuhan University. During the interpartial period of migraine, the pain perception threshold (PPT) of the bilateral first trigeminal nerve and median nerve was measured by the Von Frey fiber, and the current perception thresholds (CPT) of the bilateral first trigeminal nerve and median nerve and the pain tolerance threshold (PTT) of the bilateral median nerve were recorded by sensory nerve quantitative detector. **Results** In our study, no significant statistical differences were found between PPT and CPT and healthy controls, but PTT values were significantly decreased compared with the control group. **Conclusion** The reduced threshold of pain tolerance during interpartial period may be related to central sensitization, which may be caused by abnormal sensory inputs of A δ and C fibers.

Key words: Migraine; Pain perception thresholds (PPT); Current perception thresholds (CPT); Pain tolerance thresholds (PTT)

偏头痛是世界上第三大常见疾病,女性平均发病率为 20.2%,男性为 9.4%,女性发病率是男性的三倍。根据 2015 年全球疾病负担排名,偏头痛被列为六大致残疾病之一^[1]。偏头痛的发病机制尚不完全清楚。但最近研究的证据表明,疼痛通路的敏感可能在偏头痛的病理生理学和向这种疾病的慢性形式的过渡中发挥重要作用^[2]。

随着偏头痛的临床科学不断发展。偏头痛的病理生理学理论已经从早期的以血管为基础的理论发展到当前更为复杂的以神经元功能障碍为中心的理论。其中,中枢敏化的假说得到许多临床前及临床数据的支持。偏头痛是一种脑功能障碍疾病,其特征是发作性激活和敏化三叉神经痛觉传导途径,从而引起的头痛发作并伴有视觉、听觉和嗅觉过敏等感觉过敏相关症状^[3]。大多数偏头痛患者也主诉与躯体感觉过敏相关的症状,如众所周知的在光照后疼痛加重^[4],或皮肤异常性疼痛症状(由非伤害性刺激引起的疼痛,如梳头、戴眼镜等,是中枢敏化的一个较易识别的标志)^[5]。

关于偏头痛患者躯体感觉过敏这一现象进行了

许多的探索。由于方法学上的偏差,以及研究本身有一定的不确定性、局限性,但综合起来,几乎都支持偏头痛患者存在异常疼痛阈。然而可能是方法学的限制,有一些研究却差生了相互矛盾的结果^[6]。因此本研究的目的是探讨三叉神经第一支及正中神经的感觉阈值及痛觉阈值,以明确头痛发作间期偏头痛患者的躯体感觉状况。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 11 月–2020 年 9 月于武汉大学人民医院神经内科就诊的偏头痛患者,以及年龄、性别、受教育程度相匹配的健康对照组。本课题已获得武汉大学人民医院伦理委员会及患者同意(伦理号为 WDRY2019-K028,注册号为

收稿日期:2021-11-25;修订日期:2022-02-16

基金项目:国家自然科学基金(No. 81971055、No. 81471133)

作者单位:(1. 武汉大学人民医院神经内科,湖北 武汉 430060;2. 武汉大学人民医院神经内科,湖北 武汉 430060;3. 武汉大学人民医院神经内科,湖北 武汉 430060)

通讯作者:肖哲曼, E-mail: zmxiao@whu.edu.cn

ChiCTR1900024307), 入组患者均已签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准: 所有患者均为右利手, 神经系统检查正常, 并符合国际头痛学会第3版国际头痛疾病分类(The international classification of headache disorders 3rd edition beta version, ICHD-3)中偏头痛诊断标准^[7]的18~65岁的偏头痛患者。排除标准: 文盲、脑损伤、糖尿病、酗酒史、卒中、脊髓疾病、周围神经病变以及其他可能影响认知功能和躯体感觉的情况。

1.3 研究方法

1.3.1 基本信息采集 采集所有受试者的基本信息如姓名、年龄、性别、受教育程度、联系方式等; 疾病特征信息如: 头痛部位、病程、头痛发作频率、头痛程度(视觉模拟量表, Visual analogue scale, VAS)、头痛持续时间、有无先兆、有无伴随症状、头痛影响测定问卷(Headache impact test, HIT-6)、偏头痛残疾程度评估问卷(Migraine disability assessment scale, MIDAS)及异常性疼痛症状检查表(Allodynia symptom checklist, ASC-12)等。

1.3.2 量表评估 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA): 包含视觉空间能力、执行功能、注意力、计算力、语言、记忆力和定向力七个方面。得分越低, 表示认知功能越差。数字符号转换实验(Digital symbol substitutes test, DSST): 用于测试复杂持续的注意力、执行力和精神运动速度。得分越低, 表示认知功能越差。Rey复杂图形测验(Rey-osterrieth complex figure test, ROCF): ROCF-临摹主要测试视空间执行功能, ROCF-回忆主要测试视空间记忆功能。得分越低, 表示认知功能越差。焦虑/抑郁自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS/Self-rating depression scale, SDS): 评估情绪状态。得分越低, 表示情绪状态越好。

1.3.3 检测指标 痛觉阈值(pain perception thresholds, PPT)的测定采用 von Frey 纤维丝, 该方法是将一系列单丝分别于双侧前额(三叉第一支)和手背(正中神经)施加压力, 直到受试者刚刚感受到疼痛, 确定为 PTT。每个区域重复此过程三次, 三次的平均值为最终 PTT。

电流感觉阈值(current perception thresholds, CPT)和痛觉耐受阈值(pain tolerance thresholds, PTT)由 Neurometer CPT 仪测定。该设备是一种神经选择性经皮电刺激器, 通过 2000 Hz、250 Hz、5 Hz 三种不同强度的电流刺激分别引起 A β 、A δ 、C 类三种不同的神经的反应。将在感觉阈值测定模式下测得的能引起无痛感觉的最小值作为感觉阈值

(CPT), 在痛觉耐受模式下感到疼痛后继续以恒定的强度加大刺激至所能耐受疼痛的最大值作为疼痛耐受阈值(PTT)。该痛觉耐受测试设有保护机制, 系统设置有最大强度, 当强度达到所规定的最大强度时, 系统将停止刺激。CPT 是在双侧前额(三叉第一支)和双侧中指(正中神经)上测量的, 但 PTT 只在双侧中指上测量, 因为在面部进行 PTT 可能会引起面部痉挛。

1.3.4 统计分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行统计学分析, 对各组数据进行正态性检验, 正态分布数据采用独立样本 *t* 检验, 非正态分布数据采用秩和检验。性别分布采用卡方检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 视为具有统计学差异。

2 结果

2.1 对照组和偏头痛组的一般资料及偏头痛的疾病特征 对照组与偏头痛组的年龄、性别、受教育程度无明显统计学差异($P > 0.05$) (见表1)。

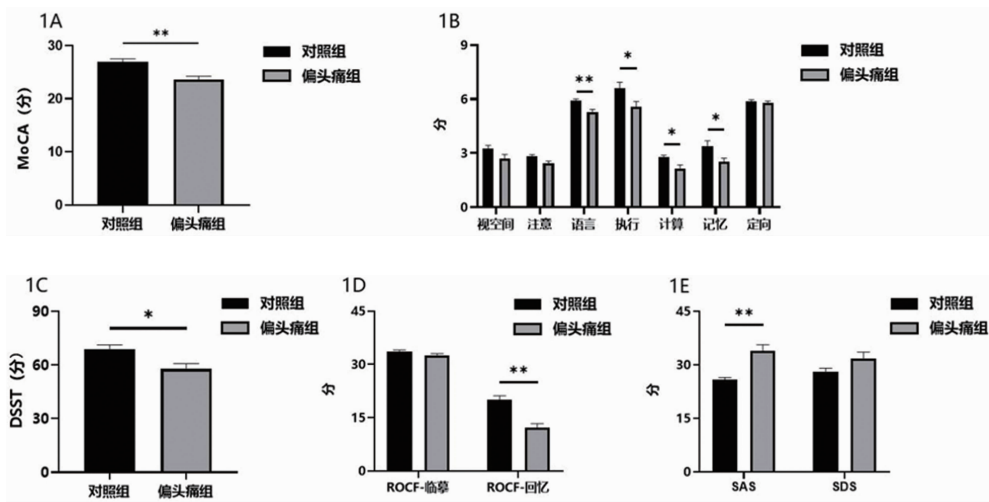
表1 对照组和偏头痛组的一般资料及偏头痛组的疾病特征

项目	对照组($n=25$)	偏头痛组($n=27$)	<i>P</i>
年龄(岁)	32.40 $\pm$ 11.965	36.74 $\pm$ 11.967	0.245
性别(女/男)	14/11	18/9	0.423
受教育程度(y)	13.84 $\pm$ 4.616	13.81 $\pm$ 3.282	0.98
头痛病程(y)	—	9.481 $\pm$ 8.2712	—
头痛发作持续时间(h)	—	20.409 $\pm$ 18.5771	—
头痛发作频率(次/y)	—	53.15 $\pm$ 54.79	—
VAS(分)	—	6.85 $\pm$ 1.634	—
HIT-6(分)	—	64.7 $\pm$ 6.503	—
MIDAS(分)	—	22.59 $\pm$ 32.135	—
ASC-12(分)	—	3.11 $\pm$ 3.203	—

注: VAS: Visual analogue scale, 视觉模拟量表; HIT-6: Headache impact test, 头痛影响测定问卷; MIDAS: Migraine disability assessment scale, 偏头痛残疾程度评估问卷; ASC-12: Allodynia symptom checklist, 异常性疼痛症状检查表

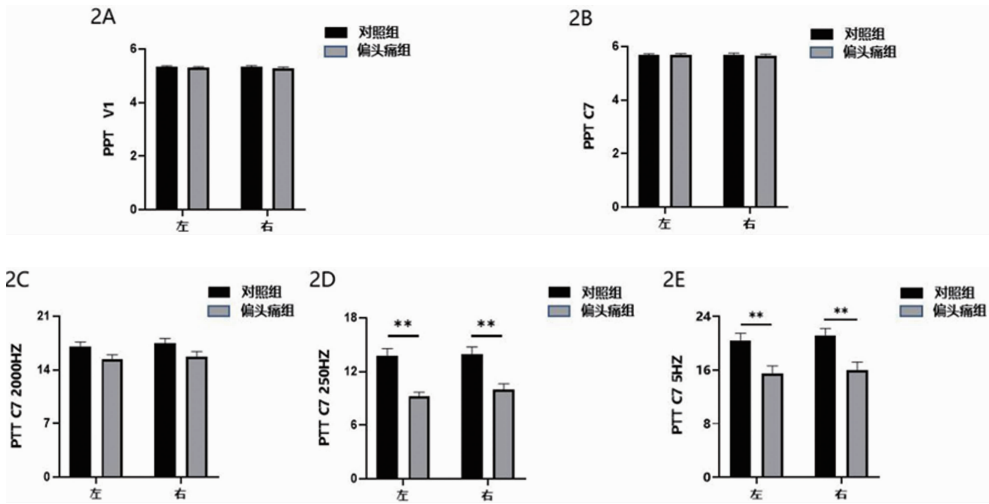
2.2 对照组和偏头痛组认知功能及情绪状态的比较 偏头痛患者的认知功能总体呈下降趋势($P < 0.05$), 尤其在语言、执行、计算及记忆方面($P < 0.05$)。偏头痛患者的焦虑评分较高($P < 0.05$), 而 SDS 与正常对照组受试者未见明显统计学差异(见图1)。

2.3 对照组和偏头痛组 PPT、CPT、PTT 的比较 与对照组相比, 偏头痛组的 PPT、CPT 值无明显变化, 而在 250 Hz 及 5 Hz 水平下, 双侧 C7 的 PTT 值较低($P < 0.05$) (见图2、图3)。



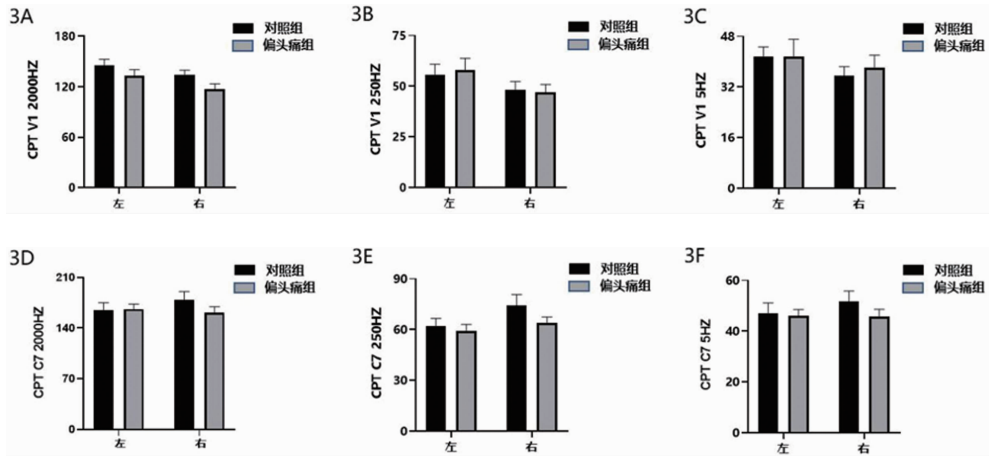
注:MoCA: Montreal cognitive assessment, 蒙特利尔认知评估量表; DSST: Digital symbol substitutes test, 数字符号转换实验; ROCF: Rey-osterrieth complex figure test, Rey 复杂图形测验; SAS: Self-rating anxiety scale, 焦虑自评量表; SDS: Self-rating depression scale, 抑郁自评量表; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图1 对照组及偏头痛组认知功能及焦虑、抑郁评分的比较



注:PPT:pain perception thresholds, 痛觉阈值; PTT:pain tolerance thresholds, 痛觉耐受阈值; * $P < 0.01$

图2 对照组及偏头痛组的 PPT 及 PTT 比较



注:CPT:current perception thresholds, 电流感觉阈值

图3 对照组及偏头痛组 CPT 的比较

3 讨论

长期的疼痛会导致抑郁、焦虑和认知功能障碍^[8]。我们的研究显示偏头痛患者的 SAS 得分高于健康对照组,而 SDS 得分没有显著性差异,这可能与我们的样本量小有关。虽然焦虑和抑郁不是诊断的核心标准,但却是可能导致偏头痛症状的常见共病。与疼痛引起的即时不适相比,继发性疼痛情绪对个人生活有更长期的负面影响。负面情绪、认知等心理因素总是伴随并影响着疼痛的整个过程,对疼痛本身的维持甚至加重有着巨大的推动作用。

疼痛对认知的影响表现在许多方面。慢性疼痛患者表现为有限的空间记忆、工作记忆、认知记忆和情景记忆^[9]。疼痛刺激具有较强的刺激显著性,可分散个体有限的注意力^[10],从而导致注意力缺陷和对注意力控制能力的受损,慢性疼痛患者反应时间较长,协调能力差,运动准确性差,自我调节能力下降,可导致执行功能下降^[11,12]。我们的研究发现与上述的研究结果相似,然而,也有研究表明偏头痛患者并无认知功能的受损^[13],这可能和样本量以及选择测试的时期有关,本研究是在头痛发作间期进行。

偏头痛发作时疼痛的区域有时甚至超出牵涉痛区域^[14],这可能正是由中枢敏化引起的。此外,即使在无痛(间歇期)期间也观察到痛觉改变^[15]。这一发现表明,即使在偏头痛发作间期,包括头外区域,偏头痛患者的中枢敏感性也会增强^[16]。在我们的研究中,采用了异常性疼痛症状检查表观察了这一现象,我们随访的 27 例偏头痛患者中,每个患者或多或少会有清单中的一项或者几项。

此外,与既往感觉定量的测试方法不同,本研究创新的通过电刺激的方式,使用 Neurometer CPT 仪在偏头痛发作间期测量其 CPT 值及 PTT 值,该法具有神经纤维选择性,可以明确具体神经纤维。伤害性感受器广泛分布于人体的感觉神经纤维中,主要包括 A δ 纤维和 C 纤维,与人体的体感有关,并具有不同的生理特征。A δ 纤维主要传递快速疼痛,又称“一次性疼痛”,是一种快速、尖锐的疼痛。C 纤维传递缓慢的疼痛,也被称为“继发性疼痛”,是快速疼痛之后的一种迟钝、模糊、持久的疼痛^[17]。认识到 PPT、CPT、PTT 的区别对于我们的研究至关重要,PPT 是指感受到疼痛的最小刺激,CPT 是指能引起最小感觉的刺激,PTT 是指使受试者无法忍受的最大刺激。我们的研究发现在 250HZ 和 5HZ 的情况下,偏头痛组的 PTT 值较健康对照组有显著的下降,这就表明在偏头痛发作间期,仍然存在异常的 A δ 纤维及 C 纤维感觉的输入,存在中枢敏化。我们并未发现偏头痛组的 PPT 及 CPT 值与健康对照组有明显的统计学意义,这可能与本实验方法的灵敏度有关,也可能是在头痛发作间期,虽存在中枢敏化,但却未达到改变体感阈值的程度。

虽然到目前为止,偏头痛患者对疼痛刺激的体感过敏机制仍不清楚。但是皮肤异常性疼痛的存在与否仍可以整合到偏头痛的常规临床评估中,并用作治疗的决定因素。未来关于中枢敏化的基础和临床研究可能对该领域具有持续的重要性,可能在偏头痛的治疗中具有独特的作用。

[参考文献]

- [1] Rizzoli P, Mullally WJ. Headache[J]. Am J Med, 2018, 131(1): 17-24.
- [2] Dodick D, Silberstein S. Central sensitization theory of migraine: clinical implications[J]. Headache, 2006, 46(Suppl 4): S182-S191.
- [3] Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain[J]. Pain, 2013, 154(Suppl 1): S44-S53.
- [4] Schwedt TJ. Multisensory integration in migraine[J]. Curr Opin Neurol, 2013, 26(3): 248-253.
- [5] Lovati C, D'Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence[J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(3): 395-408.
- [6] Russo A, Tessitore A, Bruno A, et al. Migraine Does Not Affect Pain Intensity Perception: A Cross-Sectional Study[J]. Pain Med, 2018, 19(8): 1657-1666.
- [7] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [8] Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review[J]. Eur J Pain, 2017, 21(5): 769-786.
- [9] Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance[J]. Clin J Pain, 2011, 27(1): 70-75.
- [10] Attridge N, Eccleston C, Noonan D, et al. Headache Impairs Attentional Performance: A Conceptual Replication and Extension[J]. J Pain, 2017, 18(1): 29-41.
- [11] Harman K, Ruyak P. Working through the pain: a controlled study of the impact of persistent pain on performing a computer task[J]. Clin J Pain, 2005, 21(3): 216-222.
- [12] Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Calandre EP, et al. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2009, 24(1): 113-122.
- [13] Wen K, Nguyen NT, Hofman A, et al. Migraine is associated with better cognition in the middle-aged and elderly: the Rotterdam Study[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(10): 1510-1516.
- [14] Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia[J]. Ann Neurol, 2000, 47(5): 614-624.
- [15] Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine[J]. Brain, 2000, 123(Pt 8): 1703-1709.
- [16] Weissman-Fogel I, Sprecher E, Granovsky Y, et al. Repeated noxious stimulation of the skin enhances cutaneous pain perception of migraine patients in-between attacks: clinical evidence for continuous sub-threshold increase in membrane excitability of central trigeminovascular neurons[J]. Pain, 2003, 104(3): 693-700.
- [17] Kunitomo M. The peripheral mechanism of physiological pain[J]. Brain Nerve, 2012, 64(11): 1205-1214.