

文章编号:1003-2754(2025)07-0594-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2025.0113

# 前哨性头痛在卒中患者急性期的发展演变及预后关系的研究

柳书涵<sup>1,2</sup>, 袁博博<sup>2</sup>, 徐越<sup>2</sup>, 罗国刚<sup>1</sup>, 卫萌<sup>1</sup>

**摘要:** 目的 前哨性头痛(SH)是指患者在发生脑卒中前7 d内出现的新发头痛或改变特征的原有头痛。本研究分析SH在卒中患者中的发生率、临床特征及其与预后相关性。方法 依据纳排标准收集并入选2022年8月—2023年4月因脑卒中在西安交通大学第一附属医院神经内科住院的患者145例,收集患者一般信息,根据是否出现SH分为头痛组与对照组,归纳分析SH的特点,在1年后随访分析SH与预后相关性。结果 共入选卒中患者145例,共30例出现SH(20.7%),其中,脑出血9例(25.7%),脑梗死15例(18.9%),TIA 3例(14.3%),SAH 3例(30.0%)。结论 所有卒中患者均可能出现SH,SH发生率为20.7%;SH的特点表现为:类偏头痛样头痛、类紧张型头痛、类丛集性头痛;目前结果尚未发现卒中患者的1年期预后与前哨性头痛的相关性,后续需要进一步深入研究。

**关键词:** 脑卒中; 前哨性头痛; 脑血管病; 临床特征; 预后

中图分类号:R741.041 文献标识码:A

**Progression of sentinel headache in patients in the acute stage of stroke and its association with prognosis** LIU Shuhan, YUAN Bobo, XU Yue, et al. (The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China)

**Abstract: Objective** Sentinel headache(SH) refers to new-onset headache or existing headache with altered characteristics that occurs within seven days before stroke in patients, and this study aims to investigate the incidence rate and clinical features of SH in stroke patients and its association with prognosis. **Methods** A total of 145 stroke patients who were admitted to Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, from August 2022 to April 2023 were enrolled based on inclusion/exclusion criteria, and general information was collected. According to the presence or absence of SH, they were divided into headache and control group. The features of SH were summarized, and follow-up was performed after 1 year to analyze the association between SH and prognosis. **Results** Among the 145 patients with stroke, 30(20.7%) developed SH, with the subtypes of intracerebral hemorrhage(9 patients, 25.7%), cerebral infarction(15 patients, 18.9%), transient ischemic attack(3 patients, 14.3%), and subarachnoid hemorrhage(3 patients, 30.0%). **Conclusion** SH may occur in all stroke patients, with a prevalence rate of 20.7%. The manifestations of SH include migraine-like headache, tension-type headache, and cluster-like headache. The results of this study do not establish an association between SH and 1-year prognosis in stroke patients, and further studies are needed in the future.

**Key words:** Stroke; Sentinel headache; Cerebral vascular disease; Clinical characteristics; Prognosis

前哨性头痛(sentinel headache, SH)是指患者在发生脑卒中前7 d内出现的新发头痛或具有改变特征的原有头痛,症状上可能包括严重程度增加、频率提高、持续时间延长、药物无效等。国际头痛疾病分类第三版(international classification of headache disorders, 3rd edition, ICHD-3)脑血管病相关性头痛属于第六大类,头颈部血管病导致的头痛(headache attributed to cranial or cervical vascular disorder)<sup>[1]</sup>。该头痛常被认为是发生卒中的前兆预警信号。关于SH的一些研究报道多集中在血管瘤相关疾病<sup>[2,3]</sup>。在一项前哨性头痛与动脉瘤性(subarachnoid hemorrhage, SAH)患者预后关系的研究中发现,在1 102例SAH患者中,有前哨性头痛者有152例,发病率14%<sup>[4]</sup>。而在一项前哨性头痛与缺血性脑梗死研究中发现,550例脑梗死患者中,94例患者在卒中前1周有头痛症状,发病率17.1%<sup>[5]</sup>。在一项前哨性头痛与短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者研究中发现,120例TIA患者中,有22例患者在发病前1周有新出现的头痛,发病率18.3%<sup>[6]</sup>。

表明SH不止出现在出血性卒中,与缺血性卒中亦相关<sup>[7]</sup>。有研究表明,以脑卒中发病前7 d内新出现的头痛或性质改变的旧的头痛作为警示信号,预测缺血性卒中,敏感性100%、特异性98%,故以发生脑卒中前7 d内出现的新发头痛或具有改变特征的旧的头痛定义SH<sup>[5,6]</sup>。

本研究拟归纳总结不同类型卒中患者的前哨性头痛一般特征及其与卒中预后是否相关,着重分析前哨性头痛的临床特点。为进一步了解该类型头痛与卒中的关系,为早期识别和预防卒中发生提供理论依据。

收稿日期:2025-05-01;修订日期:2025-06-30

基金项目:国家重点研发项目(2023YFC2508705);陕西省重点研发计划项目(2020SF-335)

作者单位:(1. 西安交通大学第一附属医院,陕西 西安 710054;2. 西安市第九医院,陕西 西安 710054)

通信作者:卫萌, E-mail: weimeng90401@xjtu.edu.cn;罗国刚, E-mail: lguogang@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究收集自2022年8月—2023年4月因脑卒中在西安交通大学第一附属医院神经内科住院治疗的患者,按照纳排标准入组病例145例。其中脑出血35例,脑梗死79例,TIA21例,SAH10例。

纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)急性起病,有神经功能缺损临床症状;(3)满足以下条件的其中一条:脑梗死组:头部CT、MRI有新发梗死病灶;脑出血组:头部CT、MRI有出血改变,或脑脊液有出血改变;TIA组:神经功能缺损症状在24 h内完全消失并无后遗症,影像资料未见责任病灶。(4)可以配合相关问卷调查;(5)知情并同意本研究。

排除标准:(1)明显的精神或言语障碍;(2)既往脑肿瘤、任何脑外科手术史、多发性硬化、癫痫、脑炎、脑膜炎等严重神经系统或躯体疾病。

### 1.2 研究方法

通过问卷调查,收集患者的病史、临床信息、疼

痛评分等,归纳不同类型卒中患者的临床特点。询问患者发病前7 d是否出现前哨性头痛及其性质,并在1年后电话回访卒中预后情况。根据是否出现前哨性头痛将其分为头痛组与非头痛组,分析前哨性头痛在不同卒中患者中的发生率、特点及其与卒中预后的关系(见图1)。记录头痛患者的评分及持续时间采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估患者头痛程度。1~3分为轻度疼痛;4~6分为中度疼痛;7~10分为重度疼痛。对于卒中常使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)来评估其严重程度,轻型卒中在临床中更为常见,轻型卒中中共有6种定义方法,目前多常用NIHSS评分 $\leq 5$ 分与 $\leq 3$ 分两种定义方法,有研究表明这两种定义方法对卒中在各方面评估未见明显差异<sup>[8]</sup>,本研究旨在研究所有类型脑卒中,样本量较小,以NIHSS评分5分为分层统计卒中患者的NIHSS评分。采用MRS评分评估脑卒中患者神经功能恢复情况。

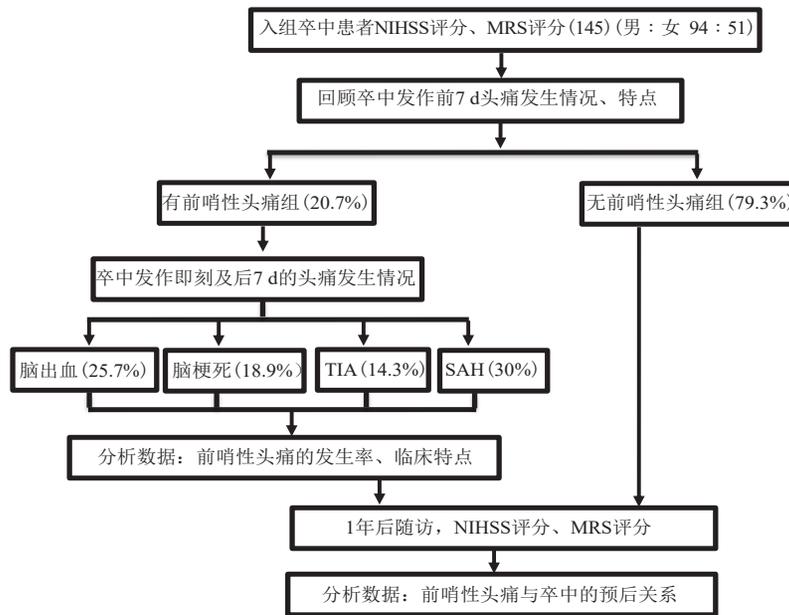


图1 研究技术路线图

### 1.3 统计学分析

数据分析采用统计软件SPSS 23.0进行。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用单因素方差分析。计数资料用频数百分比 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验或者Fisher精确检验。采用单因素Logistic回归分析计算比值比。广义估计方程进行预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

共纳入不同类型卒中患者145例,其中出血性脑卒中45例(脑出血35例,SAH10例),缺血性脑卒中100例(脑梗死79例,TIA21例)。男性94例

(64.8%),平均年龄为 $(60.99 \pm 13.81)$ 岁。既往有头痛病史的患者较少,共有9例。

### 2.2 不同类型卒中患者临床特征比较

对30例出现前哨性头痛的卒中患者进行进一步分析,表现为类偏头痛样头痛的17例(56.7%),类紧张型头痛的12例(40%),类丛集性头痛的1例(3.3%)。新发的头痛26例(86.7%)、改变特征的原有头痛4例(13.3%)。仅有1例患者出现视觉先兆;4组患者中46.7%患者(14例)出现轻度疼痛,重度疼痛患者见于以脑梗死(5例)和SAH(1例)。66.7%的患者头痛持续时间在30 min以内。4组患者头痛的VAS评分和持续时间未见明显差异 $(P > 0.05)$ (见表1)。

表1 有前哨性头痛患者的头痛程度及持续时间

项目	脑出血(n=9)	脑梗死(n=15)	TIA(n=3)	SAH(n=3)	总计(n=30)	P值
VAS评分						0.489
1~3分	5(55.6)	6(40.0)	2(66.7)	1(33.3)	14(46.7)	
4~6分	4(44.4)	4(26.7)	1(33.3)	1(33.3)	10(33.3)	
7~10分	0(0.0)	5(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	6(20.0)	
头痛持续时间						0.703
≤10 min	4(44.4)	7(46.7)	2(66.7)	0(0.0)	13(43.3)	
10~30 min	3(33.3)	3(20.0)	0(0.0)	1(33.3)	7(23.3)	
≤24 h	1(11.1)	4(26.7)	1(33.3)	2(66.7)	8(26.7)	
> 24 h	1(11.1)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	

按照类偏头痛样头痛、类丛集样头痛、类紧张样头痛来区分前哨性头痛的不同疼痛类型<sup>[6]</sup>,在30例前哨性头痛患者中,表现为类偏头痛样头痛的有17例(脑出血6例、脑梗死9例、TIA1例、SAH1例),类丛集性头痛的有1例(脑出血),类紧张性头痛的12例(脑出血2例、脑梗死6例、TIA2例、SAH2例)。

通过影像学检查,9例脑出血患者损伤部位分别为5例基底节区、2例脑干、1例脑叶、1例脑室;这也符合脑出血的好发部位特点。15例脑梗死患者中,13例为前循环损伤,2例为后循环损伤;3例TIA患者中,1例为前循环损伤,2例为后循环损伤,这符合缺血性脑卒中在前循环及后循环中的发病特点(见表2)。

2.3 前哨性头痛与非头痛组的临床特征比较

根据是否出现前哨性头痛,将145例患者分为

头痛组(30例)和非头痛组(115例)进行比较分析。有糖尿病史的卒中患者出现前哨性头痛的概率更低( $P=0.038, OR=0.265, 95\%CI 0.075\sim0.932$ )。而有前哨性头痛的卒中患者在发病时出现头痛( $P=0.000, OR=5.853, 95\%CI 2.469\sim13.878$ )及发病后7 d出现头痛的( $P=0.000, OR=10.778, 95\%CI 4.336\sim26.792$ )的概率更大(见表3)。

表2 不同类型卒中患者前哨性头痛的损伤部位

卒中类型	损伤部位	例数
脑出血(n=9)	基底节区	5
	脑干	2
	脑叶	1
	脑室	1
缺血性脑卒中(n=18)	前循环	14
	后循环	4

表3 前哨性头痛的单因素分析

项目	头痛组(n=30)	非头痛组(n=115)	OR(95%CI)	P值
性别			0.645(0.284~1.465)	0.295
男性	17(56.70)	77(67.00)		
女性	13(43.30)	38(33.00)		
年龄	62.15±12.90	56.57±16.37	0.971(0.942~1.000)	0.051
头痛史	4(13.30)	5(4.30)	3.385(0.849~13.487)	0.084
高血压	22(73.30)	82(71.30)	1.107(0.448~2.734)	0.826
糖尿病	3(10.00)	34(29.60)	0.265(0.075~0.932)	0.038
冠心病	7(23.30)	15(13.00)	2.029(0.743~5.544)	0.168
NIHSS			0.689(0.217~2.184)	0.526
0~5分	26(86.70)	94(81.70)		
6~15分	4(13.30)	21(18.30)		
MRS			0.845(0.591~1.210)	0.358
0分	1(3.30)	7(6.10)		
1分	15(50.00)	42(36.50)		
2分	7(23.30)	21(18.30)		
3分	3(10.00)	32(27.80)		
4分	4(13.30)	13(11.30)		
发病时头痛	17(56.70)	21(18.30)	5.853(2.469~13.878)	<0.001
发病后7 d头痛	20(66.70)	18(15.70)	10.778(4.336~26.792)	<0.001

### 2.4 出血性脑卒中和缺血性脑卒中预后评估

对出血性脑卒中( $n=45$ )和缺血性脑卒中( $n=100$ )患者进行预后评估(见图2),以患者入院时、出院时及1年期作为随访时间节点,前哨性头痛作为

组内变量,NIHSS评分和MRS评分作为因变量,分别纳入广义估计方程(GEE)进行主效应分析及分组-时间的交互效应分析(见表4),两类患者在1年期随访时NIHSS评分和MRS评分未见明显差异( $P>0.05$ )。

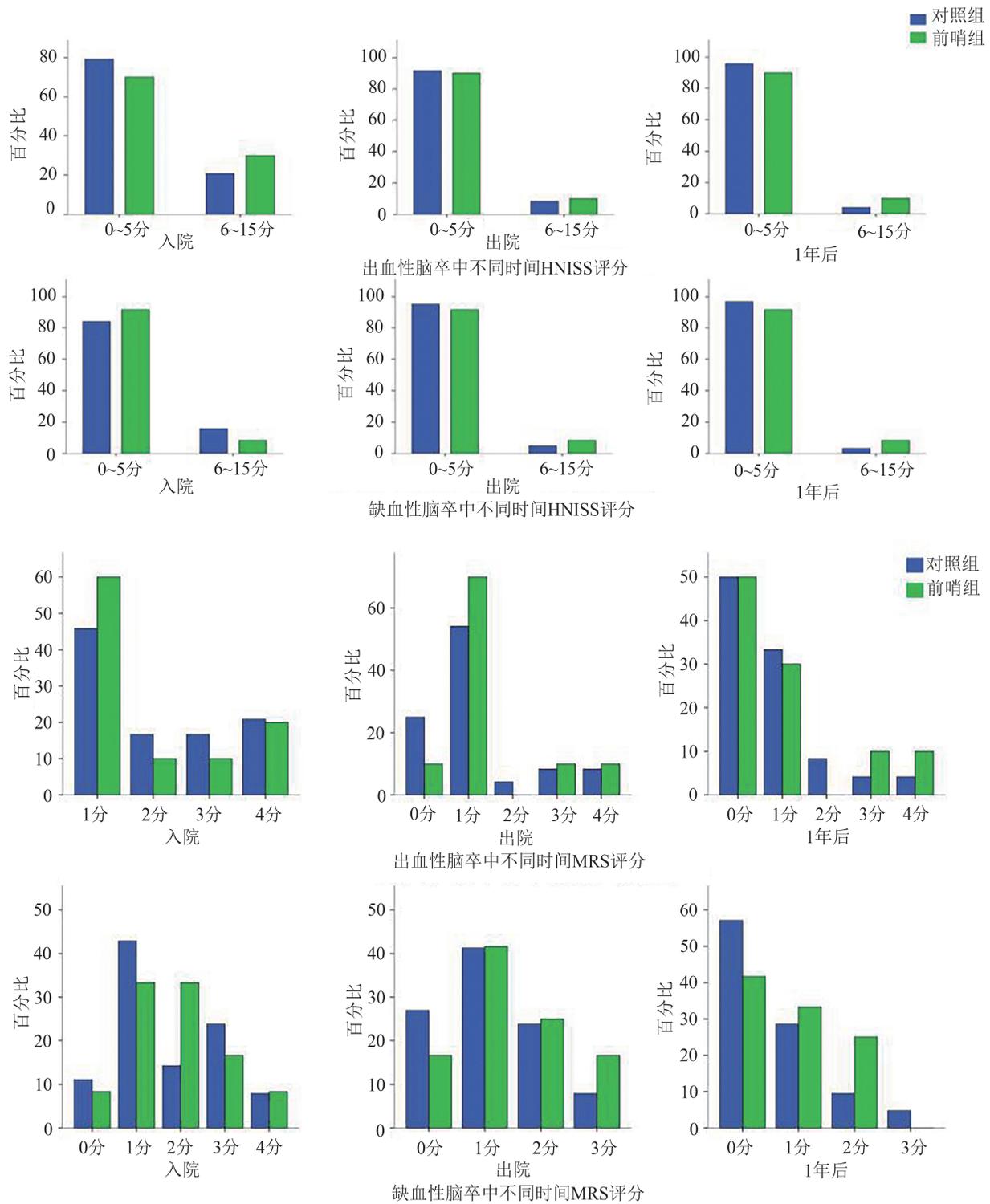


图2 缺血性和出血性卒中患者NIHSS、MRS评分分析

表4 1年期预后分析

变量	自由度	出血性脑卒中		缺血性脑卒中		
		Wald $\chi^2$	P值	Wald $\chi^2$	P值	
NIHSS评分	头痛分组	1	0.258	0.61	0.000	0.10
	随访时间	2	4.240	0.12	2.190	0.33
	交互效应	2	0.894	0.64	3.025	0.22
MRS评分	头痛分组	1	0.001	0.97	0.235	0.63
	随访时间	2	19.672	0.00	51.508	0.00
	交互效应	2	0.922	0.63	6.541	0.38

### 3 讨论

前哨性头痛(SH)在20多年前由Gorelick等<sup>[9]</sup>首次描述,早期的研究认为,该类头痛多发生于动脉瘤破裂前,具有类似“哨兵”的预警作用,能够提示患者出现出血性卒中事件,以蛛网膜下腔出血患者病例较为常见<sup>[10]</sup>。近年来,随着研究的深入,发现该类型头痛在缺血性脑卒中当中也存在积极的临床意义<sup>[6]</sup>。

本研究中共纳入卒中患者145例,30例患者出现前哨性头痛,总发生率为20.7%。出血性卒中占比较高,脑出血和SAH分别为25.7%和30.0%,这与既往研究结论较一致<sup>[4]</sup>。同时,观察到出血性卒中发病时头痛VAS评分和持续时间均高于缺血性卒中,可能与动脉瘤破裂前长时间局部低氧环境有关,低氧强化了局部的炎症反应及蛋白酶释放,使动脉瘤的稳定性和完整性被破坏<sup>[11]</sup>。在慢性病方面,71.7%的卒中患者存在高血压,这本身符合脑卒中的发病特点。

本研究还对患者入院时头痛特点及预后情况进行了总结归纳,发现SAH的头痛在严重程度、持续时间上,较其他类型卒中患者重且预后较差,这可能是急性SAH可导致血脑屏障破坏和促炎胶质细胞进入血浆和脑脊液中,这些胶质细胞释放各种细胞因子,包括白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子等<sup>[12]</sup>,使头痛症状明显且持久<sup>[13]</sup>。

研究者对4组患者中出现前哨性头痛的病例进行归纳,在头痛程度以及持续时间上进行比较,4组患者并未表现出明显差异( $P>0.05$ )。因此,研究者

认为,该类型头痛并非特异性出现在某一特定的卒中类型中。进一步将前哨性头痛患者与对照组进行单因素分析,发现糖尿病患者出现前哨性头痛概率较低( $P=0.038$ ,  $OR=0.265$ ,  $95\%CI 0.075\sim 0.932$ ),这可能因为糖尿病患者有周围神经损害对痛觉不敏感<sup>[14]</sup>。目前关于前哨性头痛与糖尿病的关系研究,既往研究较少,结论有待进一步扩大样本量验证,然而部分相关研究认为,糖尿病与偏头痛之间存在负相关关系<sup>[15,16]</sup>。研究还发现,出现前哨性头痛的卒中患者在发病时及发病后7 d内出现头痛的概率较非头痛组高,因此针对出现前哨性头痛的卒中患者,应更加注意患者发病及出院的预后康复管理,减少患者出现卒中相关性头痛的概率。对4组患者进行为期1年的随访观察,其中TIA及SAH患者由于样本量较少,故将脑出血和SAH合并为出血性脑卒中,脑梗死和TIA合并为缺血性脑卒中,对出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者进行分析。重点以是否存在前哨性头痛及不同时间点作为主效应,探索变量对预后的影响。研究表明,在以前哨性头痛为主效应的分析中,患者发病前出现前哨性头痛与患者预后改善没有明显相关性,但早期发现前哨性头痛,早期鉴别可能发生的卒中,早期干预,应该可能改善患者预后及远期生活质量。

当前关于前哨性头痛的研究较少,多局限于临床病例的统计分析,较少涉及病理机制。头痛与卒中的关系多数研究认为,头痛能够增加卒中发生的风险<sup>[17,18]</sup>,也有部分研究认为没有相关性<sup>[19]</sup>。这可能因为关于卒中的研究通常为回顾性,收集数据时患者容易产生回忆偏倚和概念偏倚,导致统计结果差异较大。本研究样本量较少,阳性患者仅有30例,研究内容存在一定局限性;针对阳性患者的跟踪随访时间较短,有待更加深入地了解预后情况。同时应在今后的研究中细化患者的影像学检查,探究前哨性头痛与病变部位是否具有相关性,进一步认识和明确该类型头痛在卒中事件中的机制和意义。

**伦理学声明:** 本研究方案经西安交通大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:XJTUIAF2023LSK-001),患者均签署知情同意书。

**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:** 柳书涵、袁博博、徐越负责论文设计、实验操作、研究过程的实施、数据收集、统计学分析、绘制图表、撰写论文;罗国刚、卫萌负责拟定写作思路、论文修改、指导撰写论文并最后定稿。

### [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] Hanna JP, Absher JR, Enyart DS. Spontaneous spinal epidural hemorrhage and sentinel headache-a case report [J]. *Headache*, 2021, 61(6): 969-971.
- [3] Chalal RA, Edjlali M, Ben Hassen W, et al. Teaching NeuroImages: High-resolution MRI before and during a sentinel headache demonstrates aneurysm wall hemorrhage [J]. *Neurology*, 2020, 95(2): e224-e225.
- [4] Viarasilpa T, Ghosh P, Gidwani S, et al. Prognostic significance of sentinel headache preceding aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2020, 139: e672-e676.
- [5] Lebedeva ER, Ushenin AV, Gurary NM, et al. Sentinel headache as a warning symptom of ischemic stroke [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 70.
- [6] Lebedeva ER, Gurary NM, Olesen J. Headache in transient ischemic attacks[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 60.
- [7] Hussein M, Ali M, Abdelghaffar M, et al. Frequency, characteristics, and predictors of headache attributed to acute ischemic stroke [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, 179(9): 1000-1007.
- [8] Xiong Y, Gu H, Zhao XQ, et al. Clinical characteristics and in-hospital outcomes of varying definitions of minor stroke: from a large-scale nation-wide longitudinal registry [J]. *Stroke*, 2021, 52(4): 1253-1258.
- [9] Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, et al. Headache in acute cerebrovascular disease[J]. *Neurology*, 1986, 36(11): 1445-1450.
- [10] de Falco FA. Sentinel headache[J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(S3): s215-s217.
- [11] 毛西京, 朱博驰, 于挺敏. 偏头痛发病机制及生物标志物研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 586-588.
- [12] Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, et al. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 20-25.
- [13] Sorrentino ZA, Laurent D, Hernandez J, et al. Headache persisting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a narrative review of pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Headache*, 2022, 62(9): 1120-1132.
- [14] Ye D, Fairchild TJ, Vo L, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Role of oxidative stress and central sensitisation[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(1): e14729.
- [15] Wu J, Fang J, Yuan X, et al. Associations of type 2 diabetes and the risk of migraine in Chinese populations[J]. *Diabetes Metab*, 2024, 50(2): 101518.
- [16] Ha WS, Nguyen VK, Chu MK. Epidemiological linkage between migraine and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 158.
- [17] Øie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(6): 593-604.
- [18] 么 瑶, 徐沙贝. 偏头痛与缺血性卒中关系的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(2): 94-97.
- [19] Hu X, Zhou Y, Zhao H, et al. Migraine and the risk of stroke: An updated meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(1): 33-40.
- 引证本文:柳书涵,袁博博,徐越,等.前哨性头痛在卒中患者急性期的发展演变及预后关系的研究[J].*中风与神经疾病杂志*,2025,42(7):594-599.