·综 述·

偏头痛临床现状再思考

宋小燕[1]，王晓平[2*]
（1. 上海市第一人民医院神经内科，上海 200080；2. 上海市第一人民医院嘉定分院神经疾病诊疗中心，上海 201804）

摘要：偏头痛（migraine）是一种临床常见的慢性疾病，主要表现为可引起失能的发作性头痛，且可伴先兆症状等其他症状。病因相对不明确，目前已发现 4 个少见的相关基因。偏头痛的发病机制可能与扩散去极化有关，去极化引起先兆症状并启动三叉神经疼痛通路的激活，最终引发头痛。血管收缩可能只是一种继发现象。偏头痛的治疗根据发病严重程度不同而有所区别。降钙素基因相关肽受体拮抗剂和选择性 5- 羟色胺 1_F 受体激动剂有望成为有效的急性期治疗药物。针对降钙素基因相关肽通路的单抗以及受体拮抗剂因其良好的有效性和耐受性有望用于预防偏头痛；肉毒毒素肌肉注射可用于慢性偏头痛。由于新药的不断开发，偏头痛治疗的前景越来越光明。

关键词：偏头痛；诊断；治疗；预防
中图分类号：R747.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）06-0527-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.002

Rethinking clinical status of migraine

SONG Xiaoyan[1], WANG Xiaoping[2*]
（*1. Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China;*
2. Neurological Disease Diagnosis and Treatment Center, Shanghai General Hospital Jiading Branch, Shanghai 201804, China）

Abstract: Migraine is a common and chronic disease that is characterized by episodic headache that can cause disability, accompanied by aura and other symptoms. The etiology is relatively unknown, and four rare related genes have been identified. The pathogenesis of migraine may be related to spreading depolarization, which probably causes aura and initiates activation of trigeminal pain pathway, ultimately triggering headache. Vasodilation is possibly a secondary phenomenon. The treatment of migraine varies according to the severity of the attack. Calcitonin gene related peptide（CGRP）receptor antagonists and selective 5-hydroxytryptamine 1_F receptor agonist are expected to be effective in acute phase. Monoclonal antibodies targeting CGRP pathways and receptor antagonists are expected to prevent migraine because of their good efficacy and tolerance. Intramuscular injection of botulinum toxin A can be a treatment option for chronic migraine. The emergence of new medications indicates the bright future for migraine management.

Key words: migraine; diagnosis; treatment; prevention

偏头痛（migraine）是一种常见的、反复发作性慢性疾病，对患者日常工作和生活造成不良影响，甚至造成失能。约 15% 的普通人群受偏头痛困扰，其中 1/3 曾经历短暂性局灶性神经系统受累的先兆症状[1]。偏头痛的发作过程包括多个阶段，在发作前 2 ～ 48 小时即可出现前驱症状，然后经历头痛发作，而头痛缓解后的其他不适症状可持续数小时至数天。因此，单次偏头痛发作即可以从生理、心理对患者造成长时间困扰。偏头痛在临床上十分常见，但疗效往往不尽如人意，推测可能与患者本身对疾病的认知偏差、药物治疗的局限性以及临床医生对疾病的治疗、预防重视程度欠缺都有一定关系。本

收稿日期：2023-01-16
作者简介：宋小燕，主治医师，研究方向：脑血管病。
通信作者：王晓平，主任医师，博士生导师，研究方向：神经退行性疾病、肝豆状核变性、头痛等。

文就偏头痛相关知识进展作一简单述评，着重介绍近年来新兴的用于急性期偏头痛治疗和预防的手段，指出目前临床诊疗的不足之处，以期对偏头痛临床诊疗有一定助益。

1 发病机制

偏头痛的确切发病机制目前仍未完全明确，先兆症状的发生可能与扩散性去极化有关。局部脑组织细胞同时去极化，并以波的形式向周围扩散，从而引起一系列血流动力学和病理生理改变[2]，其中包括三叉神经疼痛通路的激活[3]。三叉神经疼痛通路的激活可能是引起疼痛的潜在机制[4]。此前所认为的血管收缩、扩张可能只是偏头痛发生时的一种继发现象，而非始动因素。

偏头痛发病与遗传相关。目前全基因组关联研究已发现 38 种偏头痛易感基因位点[5]。4 种少见的单基因偏头痛综合征也已明确，包括常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy）、视网膜血管病变伴白质脑病和多系统损害（retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations）、家族性睡眠时相提前综合征（familial advanced sleep phase syndrome）及家族性偏瘫型偏头痛（familial hemiplegic migraine）。研究这些基因相关偏头痛可能有助于理解偏头痛的病理生理机制。

偏头痛发病机制的研究很大程度上受限于偏头痛发作的不可预见性，相应的，偏头痛动物模型开发困难。虽然某些药物可以诱发偏头痛发作，但是更多的发作没有明确诱因。将来，偏头痛病理生理机制的明确需要依赖于基因学、神经生理学、功能影像学以及药物学研究领域的共同合作。

2 流行病学

普通人群中偏头痛的患病率为 8% ～ 15%，累积终身患病风险非常高，男性约 18%，而女性可达 33%[6]。各年龄段均可发病，初始发病以青少年居多。55% 的患者平均每月发作超过 1.5 次，25% 的患者每周发作超过 1 次，而 5% 的患者存在慢性偏头痛[7]。目前国人偏头痛患病率偏低，可能与就诊率低、诊断不规范及基因差异有关。临床专业人员需对国人加强偏头痛相关科普宣传，提升知晓率，方能进一步推动就诊率，从而提高最终控制率。

3 诊断

近日，董钊教授牵头主持的《中国偏头痛诊治指南（2022 版）》[8] 发布，进一步规范了偏头痛的诊断，将其分为有先兆偏头痛、无先兆偏头痛、慢性偏头痛、偏头痛并发症、很可能的偏头痛、与偏头痛相关的周期综合征以及其他类型（如月经型偏头痛、前庭性偏头痛）。

需要注意的是，不同患者个体间临床表现差异可以很大，同一患者的发作形式也可以不同。部分患者可能同时存在有先兆偏头痛发作和无先兆偏头痛发作，这种情况下两种头痛都应该作诊断。

少见情况下，偏头痛先兆症状可伴随头痛一起发生，甚至在头痛之后发生，给诊断带来一定干扰。偏头痛先兆有时需要与短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack）或者癫痫（epilepsy）发作鉴别，尤其在缺乏头痛症状时。支持偏头痛先兆的特点包括相对缓慢起病、缓慢进展（数分钟）、完全可逆（典型在 1 小时以内）、有阳性视觉症状及感觉异常等[9]。

慢性偏头痛是指每月发作至少 15 天，且至少持续 3 个月。值得注意的是，所谓慢性偏头痛，仍指发作性头痛，意味着发作相当频繁，而非持续的慢性每日头痛。慢性偏头痛的发展常与止痛药物滥用有关。危险因素包括高频发作、急性期止痛效果不理想、头痛引起明显失能、肥胖、焦虑、痛觉过敏及抑郁等[8]。临床上遇到有一种或多种危险因素的患者，需要警惕发展为慢性偏头痛的可能。

此外，偏头痛常与卒中（stroke）、癫痫、抑郁症（depression）、焦虑症（anxious neurosis）及心肌梗死（myocardial infarction）共病。共病的存在不仅会增加偏头痛相关失能，也会影响治疗选择，故同时治疗相关共病对于缓解偏头痛很重要。

总之，偏头痛虽较常见，临床一线医生却不能满足于“不求甚解”，对每例患者精进分析，不断充实自己的病例库，方能游刃有余。此外，尚需要警惕继发性头痛的可能，需要注意相关警示征象，包括突然发生的头痛，伴随神经系统局灶体征的头痛，55 岁以上人群新发头痛，合并发热或者系统性疾病等 [9]。

4 治疗

目前国内的偏头痛治疗现状是重用药和轻预防，而患者生活方式的调整是偏头痛管理的根本 [10]，因此患者健康教育很重要。需告知患者偏头痛可防可治但是不能根除，规律作息、定期锻炼、均衡营养、充足睡眠、寻找并避免诱发因素以及合理的压力管理对于预防偏头痛发作极为重要。鼓励患者作头痛日记，以协助医生调整治疗方案。应强调避免镇痛药物的过度使用，警惕部分患者头痛加重的原因与撤药性头痛有关。建议非甾体类抗炎药物每月应用不超过 15 天，阿片类、曲普坦类和含咖啡因的复方制剂每月应用不应超过 10 天。考虑到有效性、安全性和耐受性，麦角类药物目前在很多国家已较少应用。

此外，由于抑郁症和焦虑症常与偏头痛共病，很多患者服用 5- 羟色胺选择性再摄取抑制剂及 5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂类药物，这类患者应避免过度应用曲普坦类药物，以降低 5- 羟色胺综合征（serotonin syndrome）的发生风险。

降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide，CGRP）受体拮抗剂 gepants[11] 和 5- 羟色胺 1_F 受体激动剂拉米地坦（lasmiditan）[10]，有望成为偏头痛急性期的有效治疗药物。与曲普坦类药物相比，这些药物没有收缩血管的活性，对心血管疾病患者较友好。该类药物对偏头痛有效，从某种程度上说，证明血管收缩并非引起偏头痛的惟一因素。近期发布的关于 zavegepant 鼻喷雾剂的III期临床研究已明确其在急性期偏头痛治疗中的有效性，且具有良好的耐受性和安全性 [11]。

是否需要预防性药物治疗，不仅应该根据疾病发作次数，更重要的是根据失能程度判断。欧洲指南 [12] 建议每月发作 2 次明显影响工作生活，且急性期治疗效果不佳者应用预防性药物治疗；而美国指南 [13] 建议每月发作 4 次及以上或超过 8 天者接受预防性药物治疗。进行预防性药物治疗时需要与患者明确，预防性药物治疗需要等待效果，2 ～ 3 个月的足够疗程是必要的，且无明确不良反应应避免自行早期停药。遗憾的是，临床上不超过 1/3 的患者应用预防性药物有明确效果 [12]。至于药物的选择，临床医生可能需要反复尝试。

针对 CGRP 通路的单克隆抗体也开始在临床应用，由于半衰期长，1 ～ 3 个月给药 1 次即可，这些药物及 CGRP 受体拮抗剂均具有良好的耐受性，有望成为新型的预防药物。Eptinezumab 用于预防治疗的安全性和有效性亦在III期临床研究中得到验证 [14]。

肉毒毒素注射也有望成为慢性偏头痛的有效防治手段，虽然确切的机制尚不完全明确，但是无论是临床研究还是真实世界研究均证实了其有效性 [15]，且肉毒毒素注射治疗相对更加安全，患者接受度高于传统预防性药物 [16]。

虽然偏头痛的治疗手段已较多，但仍有较多患者对目前的所有治疗无反应或无法耐受治疗相关不良反应。理想的偏头痛治疗药物应该能够缓解头痛并具有预防作用，且耐受性良好，滥用风险低。对偏头痛发病机制的深入研究，将有助于药物的研发。例如，1/3 偏头痛患者对针对 CGRP 通路的单克隆抗体反应良好，1/3 却毫无反应，提示部分偏头痛的发病机制不依赖于 CGRP 通路。

偏头痛研究最重要的问题仍然是阐明引起偏头痛发作的真正激发因素及一系列病理生理机制 [17]。女性性激素水平波动与偏头痛的关系也是未来研究的重点。此外，结合基因学，预测哪些患者会对哪类药物反应良好以及是否容易出现不良反应，将有助于药物治疗方案的个体化制定，这也是未来研究的发展方向。中医药宝库也能推动偏头痛诊疗的发

展，包括中草药、推拿、针灸及中成药治疗等，极大地拓宽偏头痛治疗的群体，且相当一部分获得良好疗效[18]。

总之，针对目前国内偏头痛的治疗，首先，患者教育需要提到重中之重；其次，药物滥用的局面需要扭转；再次，预防性药物的足疗程需要保证，良好的沟通是提高依从性的基础；最后，个体化的治疗方案是未来研究的重点。

5 结语

由于发作的不可预见性，以及单次发作的前驱期、发作期和后期症状较长的持续时间，偏头痛对患者的日常工作生活影响巨大。临床医生需要重点关注偏头痛的诊断标准，认识到患者教育的重要性，避免患者出现止痛药物滥用，进行个体化的急性期发作治疗和预防治疗。随着研究的深入，相信偏头痛诊疗前景会越来越光明。

参考文献：

[1] Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study[J]. Neurology, 1999, 53(3): 537-542.

[2] Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, *et al*. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(5): 1595-1625.

[3] Zhang X, Levy D, Kainz V, *et al*. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression[J]. Ann Neurol, 2011, 69(5): 855-865.

[4] Ashina M, Hansen JM, Do TP, *et al*. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(8): 795-804.

[5] Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, *et al*. Meta-analysis of 375 000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine[J]. Nat Genet, 2016, 48(8): 856-866.

[6] Stewart WF, Wood C, Reed ML, *et al*. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men[J]. Cephalalgia, 2008, 28(11): 1170-1178.

[7] Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, *et al*. Chronic migraine – classification, characteristics and treatment[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(3): 162-171.

[8] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898.

[9] Dodick DW. Pearls: headache[J]. Semin Neurol, 2010, 30(1): 74-81.

[10] Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, *et al*. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine[J]. Brain, 2019, 142(7): 1894-1904.

[11] Lipton RB, Croop R, Stock DA, *et al*. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(3): 209-217.

[12] Evers S, Afra J, Frese A, *et al*. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an efns task force[J]. Eur J Neurol, 2009, 16(9): 968-981.

[13] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, *et al*. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the american headache society[J]. Neurol, 2012, 78(17): 1337-1345.

[14] Ailani J, McAllister P, Winner PK, *et al*. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial[J]. Bio Med Central Neurol, 2022, 22(1): 205.

[15] Baraldi C, Lo Castro F, Ornello R, *et al*. Onabotulinumtoxina: still the present for chronic migraine[J]. Toxins(Basel), 2023, 15(1): 59.

[16] Maasumi K, Thompson NR, Kriegler JS, *et al*. Effect of onabotulinumtoxina injection on depression in chronic migraine[J]. Headache, 2015, 55(9): 1218-1224.

[17] 陈晨, 王晓平. 对偏头痛临床现状的一些思考[J]. 世界临床药物, 2013, 34(7): 385-388.

[18] 王亚辉, 董宏利. 偏头痛的中医药治疗进展综述[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022, 1: 171-173.

(编辑：王 佳)