

• 综述 •

COVID-19 相关头痛的诊疗研究进展

陈雯雯 何婷婷 黄雅帝 刘永辉

【中图分类号】 R741.041

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.02.020

【文章编号】 1007-0478(2024)02-0217-04

2019 年 12 月以来新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 作为一场全球性的公共危机, 已造成全球性的严重经济损失及人员伤亡^[1-2]。COVID-19 的临床表现广泛, 其中以弥漫性肺泡损伤和急性呼吸衰竭为主要特征, 常表现为无症状或轻度肺部感染、发热、肌肉酸痛、咳嗽等呼吸道及全身症状, 同时可累及多器官引起并发症。神经系统是最常受累的系统之一, 可表现为头痛、肌痛、肌无力、嗅觉丧失及味觉减退。一项回顾性研究表明, 在纳入 646 例的新冠肺炎患者中有 466 例 (72.1%) 伴有神经系统症状; 106 例 (22.7%) 患者仅有神经系统症状^[3]。2020 年的一项研究表明 COVID-19 相关头痛是一种罕见的症状^[4], 但随着时间推移, 头痛发生频率越来越高, 影响了 10% 的新冠肺炎患者, 并且成为影响新冠肺炎预后的重要因素之一^[5]。因此, 本研究就 COVID-19 相关头痛的流行病学、危险因素、发病机制、病理学表现、治疗及预后作一综述, 旨在提升临床医师对 COVID-19 相关头痛的认识和理解, 增强对 COVID-19 相关头痛的积极预防和治疗, 有效改善患者的症状和预后状况。

1 COVID-19 相关头痛的流行病学

神经系统症状是 COVID-19 中常见的临床症状, 新冠病毒流行期间的研究表明 COVID-19 患者头痛的患病率约为 12%^[6], 尽管呼吸系统症状是新冠病毒导致的最明显症状^[7], 但 22% 的中重度 COVID-19 患者表示头痛是患病期间最不适的症状^[8-9]。头痛多发于青年人群^[10-11], 多数患者既往有头痛或偏头痛史^[12-13], 且女性多于男性, 同时可伴发嗅觉丧失、味觉减退和肌痛等神经系统症状。

头痛对 COVID-19 的预后具有重要意义, 头痛的发病率因疾病的严重程度而异, 门诊患者的头痛频率高于住院患者^[14]。然而, 不能排除住院患者未报告头痛的可能性。西班牙的一项病例对照研究未发现头痛发作和住院时长之间的关系, 但发现头痛患者病死率比无头痛患者低^[11]。另一项前瞻性队列研究亦发现头痛患者的病程较无头痛患者短^[12]。有及没有头痛患者的病死率或住院时间无明显差

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广运用项目 (S2019023); 广西中医药管理局自筹经费课题 (GXXYZ20210035); 广西中医临床优秀人才项目 (2022012-004)

作者单位: 2530001 南宁, 广西中医药大学 (陈雯雯 何婷婷 黄雅帝); 广西中医药大学第一附属医院 [刘永辉 (通信作者)]

异。巴西进行的一项旨在评估神经系统症状和并发症是否与预后相关的回顾性队列研究未发现头痛与住院时间或病死率之间存在关联^[15]。另一项来自西班牙的回顾性队列研究表明头痛与 COVID-19 住院患者的病死率较低有关^[10]。

2 COVID-19 相关头痛可能的病理生理机制

呼吸道病毒通常会引起神经系统症状, 其中最常见的是头痛以及癫痫发作。事实上, 根据国际头痛疾病分类 (The third edition of the international classification of headache disorders, ICHD-3)^[16], 全身性感染引起的头痛的确切机制尚未得到充分研究, 但可能归因于发烧和外源性或内源性热原、微生物本身的影响以及几种免疫炎症介质 (细胞因子、谷氨酸、环加氧酶-2 的激活/前列腺素 E2 系统、一氧化氮系统和活性氧)。

2.1 全身炎症

COVID-19 相关头痛的 1 个特定机制或许与发热和外源性或内源性热原、微生物本身引起的细胞因子释放综合征 (Cytokine release syndrome, CRS) 有关。头痛常伴随着流感样症状 (如寒战、发烧、咽痛、疲劳和肌痛), 这可能与激活或参与 T 细胞和/或其他免疫效应细胞^[17] 的免疫疗法后发生的超生理反应有关; 有研究发现严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 患者的血浆中测出高水平的促炎细胞因子 [白介素-6 (Interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1β (Interleukin-1β, IL-1B) 和干扰素 γ (Interferon-γ, IFN-γ)], 而在中度 COVID-19 住院的患者中头痛患者的细胞外高迁移率族蛋白 (High mobility group box-1, Box-1)、含有 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLPR3) 炎症小体和白细胞介素 6 (IL-6) 以及血管紧张素转换酶 II (Angiotensin converting enzyme II, ACE II) 的水平显著升高^[7], 而这些细胞因子会直接导致组织损伤和炎症反应。关于白细胞介素在头痛发生中的作用存在争议。一项研究发现 287 例患有中度 COVID-19 疾病的患者中有 83 例头痛患者白细胞介素的水平与头痛的强度呈正相关, 然而出现头痛与无头痛的患者血清 IL-6 水平没有明显差异^[18]。目前仍缺乏这类研究的标准化数据收集, 故对于具体的炎症因子还不能明确。

2.2 直接病毒损伤

根据研究推测, SARS-CoV-2 具有嗜神经特性, 可入侵周围神经末梢并通过跨突触通路连接中枢神经系统^[19]。病

病毒感染通过神经通路(尤其是嗅球,一项病例报道表明持续性头痛和嗅觉丧失的患者头颅MRI可见嗅球微出血^[20])直接损伤外周和中枢神经系统,可能也是最早期的神经系统症状的原因。嗅觉减退和味觉减退是COVID-19相关头痛独有的且是最早期的症状,表明病原体介导的三叉血管系统的外周激活可能与头痛存在共同的病理生理机制。

一般来说,嗅觉通路的损伤和鼻腔的炎症都会激活三叉神经并引起头痛,但并非所有患有嗅觉丧失的人都会头痛,也并非所有患有头痛的人都会有嗅觉丧失。因此,嗅觉通路损伤未能明确为COVID-19相关头痛的发病机制。

2.3 低氧血症

ICHD-3将“缺氧和/或高二氧化碳水平引起的头痛”作为缺氧引起的非特异性头痛,而SARS-CoV-2会引起内在免疫反应、细胞因子风暴、急性呼吸窘迫综合征和外周组织的损伤,同时侵入大脑,并参与低氧血症后的全身反应^[21]。头痛患者更需要使用高流量鼻导管,这可能表明了头痛由COVID-19引起的呼吸衰竭及低氧血症所致。

2.4 内皮细胞受累

有研究表明血管内皮的炎症也可能在COVID-19中发挥相关作用^[22],病毒与其中的受体血管紧张素转换酶Ⅱ(Angiotensin converting enzyme II, ACE II)之间的相互作用是炎症反应产生的条件。ACE II在脑循环小血管的内皮细胞中表达,而SARS-CoV-2通过血液传播导致脑膜外周致敏,从而激活了三叉神经血管系统引起头痛,应作为COVID-19头痛的潜在病理生理机制来进一步研究。

3 COVID-19 急性期头痛的临床表现

头痛是COVID-19二级症状中最常见的症状之一,西班牙一研究提示94.3%的COVID-19相关头痛的住院患者符合国际头痛协会(The third edition of the international classification of headache disorders, ICHD-3)^[16]中“归因于全身性病毒感染的头痛”的诊断标准^[23]。

6%~29%的患者以头痛为其首发症状^[12],且是部分患者COVID-19发病期间的唯一症状^[24],有39%~55%的头痛常在COVID-19初发时出现^[12,25],47%~80%的患者既往有头痛史,并与COVID-19感染期间的头痛不同,主要表现为隐匿起病,以双侧为主的中重度头痛^[25],并合并紧绷感,其中咳嗽、体力活动、头部及眼球运动可加重头痛的程度^[17,23]。多项研究表明,COVID-19相关头痛患者可伴随类似于偏头痛^[25]的症状如畏光(14%~49%)、畏声(5%~41%)及恶心和/或呕吐(14%~43%)等,且常与其他颅部症状、嗅觉/听力丧失等颅神经症状显著相关;亦有报道称COVID-19相关头痛表现为紧张型头痛的临床特征^[23]。由此说明,COVID-19急性期头痛多类似于偏头痛及紧张型头痛的临床特征。

4 COVID-19 急性期后头痛的临床表现

在COVID-19急性期头痛的患者(包括既往没有头痛史的患者)中有6%~45%的患者可发展成新发每日持续性头

痛(New daily persistent headache,NDPH),过去亦有其他病毒感染引起的每日持续性头痛^[26]。一项研究比较了那些不再出现头痛的患者与急性期6周后仍有头痛的患者,患有持续性头痛以女性多见,且大部分以既往有头痛史,具有更明显的持续性症状及强度更大的头痛为首发症状,并且均反映急性期头痛的治疗效果欠佳^[14];61%的患者表示头痛呈持续性发展^[14]。

一篇对36项关于COVID-19后症状的Meta分析提到,16.5%的患者头痛可持续长达60 d,10.6%的患者头痛可持续长达90 d,8.4%的患者从症状发作到出院持续超过180 d^[14]。由此可知,随着时间的推移,头痛的患病率有所降低。另一项研究对平均出院时间为7个月的患者的研究中既往有偏头痛史与出现持续头痛无关^[27],但在COVID-19症状后期既往的原发性头痛程度可能会加重^[28-29]。尽管COVID-19急性期后头痛可能会持续存在,但人们对这种头痛发作的认知甚少。因此,病毒感染可能是引发NDPH的诱因^[29-31]。

5 COVID-19 急性期头痛的治疗

目前依然没有针对COVID-19急性期头痛及急性期后头痛治疗的临床试验研究,多以临床实践及病例报道形式呈现。治疗方案多基于偏头痛及紧张型头痛的治疗方案。

5.1 药物治疗

5.1.1 非甾体抗炎药

西班牙一家医院进行的一项研究称,最常用于治疗头痛的药物是对乙酰氨基酚(75%)和其他非甾体类抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)、安乃近、曲坦类或这些药物的组合(25%)^[17]。共有26%的患者头痛完全缓解,54%的患者头痛部分缓解。在西班牙的另一项研究中95%的患者使用包括对乙酰氨基酚(93%)、布洛芬(17%)和安乃近(12%)进行治疗,效果良好^[32]。另一项土耳其的研究中59%中度COVID-19的住院患者在静脉注射1 g乙酰氨基酚后头痛有所改善^[18]。

一项包括37例在COVID-19急性期发生头痛或其他症状消退后持续存在的头痛患者的研究评估了口服吲哚美辛(50 mg/次,2次/d,持续5 d)的使用情况,36例患者头痛改善超过50%^[33]。

值得注意的是,肾脏是COVID-19的靶器官之一^[34],如果有必要使用非甾体抗炎药,则有必要监测肾功能;同时为减轻使用非甾体抗炎药引起的胃肠道反应^[35-36],既往有胃肠道疾病的患者应谨慎使用,并酌情调整用药方案。

5.1.2 皮质类固醇

使用皮质类固醇对COVID-19相关头痛的影响仍存在争议。埃及的一项研究评估了172例患有COVID-19和头痛的住院患者,皮质类固醇用于中度-重度COVID-19患者,头痛患者对皮质类固醇的治疗无效^[37]。另一项来自埃及的调研评估了782例住院的COVID-19患者,亦将皮质类固醇应用于中度-重度病例,80%的头痛患者表示疗效良好^[13]。在不良反应组中使用皮质类固醇的患者在统计学上显著减少。

5.1.3 肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)阻滞剂

RAS 阻滞剂目前广泛用作偏头痛预防性治疗^[8]。主要有血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂(卡托普利和利索普利)以及血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)坎地沙坦^[9]。鉴于 RAS 抑制剂可能会增加 COVID-19 感染的风险,突然中止 RAS 阻滞剂的预防性治疗可能会增加偏头痛患者的心血管风险,该治疗方案仍存在争议,且目前没有相关病例报道提示可作用于 COVID-19 相关头痛。但 RAS 阻断剂被证实可对 COVID-19 的高血压病患者疗效良好,建议继续对此类患者进行 RAS 阻滞剂治疗。根据目前的证据,依旧推荐使用 RAS 抑制剂治疗 COVID-19 相关头痛患者,但老年及合并高血压病等心血管疾病患者应谨慎考虑使用。

5.2 非药物治疗

1 个病例报道了 6 例 COVID-19 相关头痛患者在蝶腭神经节阻滞后有所改善^[38],然而尚不清楚是急性期头痛或是急性期后头痛,随访资料亦不完善,也不清楚患者随访了多长时间。土耳其的一项研究对对乙酰氨基酚没有改善的患者使用利多卡因进行枕大神经阻滞,85% 的病例有所改善^[18]。

6 COVID-19 急性期后头痛的治疗

NDPH 患者应先排除继发性头痛,治疗应包括评估这种头痛的类型(偏头痛表型与紧张型头痛表型),进行针对性治疗。如果这种头痛是由病毒感染引发的,也可以使用皮质类固醇冲击疗法^[32,39]。Dono 等^[30]描述了 1 例 NDPH 在甲基强的松龙冲击治疗(每天静脉注射 1 g,持续 3 d)后继续口服强的松(25 mg,持续 7 d)后有所改善;另 1 个病例报道了具有偏头痛特征的 NDPH 患者接受了文拉法辛治疗,且疗效良好^[29]。

Caronna 等^[31]人总结了 3 例具有偏头痛特征的 NDPH,其中 2 例在使用阿米替林和肉毒毒素 A 后有所改善,第 3 例患者在治疗后没有好转,该患者既往无头痛史,是在呼吸系统症状改善后才开始头痛;除头痛外,患者的主诉还包括失眠、疲劳以及认知功能和记忆障碍,该病例称“COVID-19 后综合症”;作者认为这例患者的头痛病理生理机制异于前二者。

7 总 结

头痛是 COVID-19 常见的神经系统症状,且是影响 COVID-19 预后的重要因素之一,目前的研究涵盖了急性期及急性期后的 COVID-19 相关头痛。本研究总结了 COVID-19 相关头痛的流行病学、病理生理、临床特征及治疗,例举了 COVID-19 相关头痛诊疗过程中的最新发现,旨在为 COVID-19 相关头痛的诊疗提供具有指导价值的参考信息,为以后建立完善 COVID-19 相关头痛的诊疗规范提供参考。由于 COVID-19 相关头痛病例数较少,对 COVID-19 相关头痛的研究存在着一定的局限性,大部分的研究主要以病例报道

及回顾为主,缺乏大样本的、多中心、前瞻性的、双盲的随机对照实验研究,随访信息不完善,使得所有用于治疗的证据基础相对不足。在以后的研究中应重点关注新型冠状病毒对神经系统的影响,关注既往有头痛的 COVID-19 相关头痛患者以及 COVID-19 原发性头痛患者的预防及治疗,为 COVID-19 相关头痛的诊疗提供更有力的科学实验证据。

参 考 文 献

- [1] World health organization. Novel coronavirus-2019 [EB/OL]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, 2020.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202005/f8d5621b55b7434ba452dcfa9fa1aae7.shtml>, 2020.
- [3] Miller S, Lagrata S, Matharu M. Multiple cranial nerve blocks for the transitional treatment of chronic headaches[J]. Cephalgia, 2019, 39(12): 1488-1499.
- [4] Kacem I, Gharbi A, Harizi C, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19 [J]. Neurol Sci, 2021, 42(1): 39-46.
- [5] Zhou LY, Zhang M, Wang J, et al. Sars-CoV-2; underestimated damage to nervous system[J]. Travel Med Infect Dis, 2020, 36: 101642.
- [6] Islam MA, Alam SS, Kundu S, et al. Prevalence of headache in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and Meta-Analysis of 14, 275 patients[J]. Front Neurol, 2020, 11: 562634.
- [7] Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia[J]. Cephalalgia, 2020, 40(13): 1443-1451.
- [8] Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry[J]. Neurology, 2020, 95(8): e1060-e1070.
- [9] Pinna P, Grewal P, Hall JP, et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline[J]. J Neurol Sci, 2020, 415(1): 116-117.
- [10] Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study[J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 94.
- [11] Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, et al. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(10): 3426-3436.
- [12] Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution[J]. Cephalgia, 2020, 40(13): 1410-1421.
- [13] Hussein M, Fathy W, Eid RA, et al. Relative frequency and risk factors of COVID-19 related headache in a sample of Egyptian population: a hospital-based study [J]. Pain Med, 2021, 22(2): 2092-2099.
- [14] Fernández-de-las-Penas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: a meta-analysis of the current lit-

- erature[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(11):3820-3825.
- [15] Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE, Fernandes Silva D, et al. Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: a retrospective cohort study[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(3):725-733.
- [16] Headache classification committee of the international headache society(IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [17] Membrilla JA, de Lorenzo I, Sastre M, et al. Headache as a cardinal symptom of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study[J]. Headache, 2020, 60(10):2176-2191.
- [18] Karadas Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, et al. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6[J]. Neurol Sci, 2021, 42(5):1665-1673.
- [19] Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(8):1028-1029.
- [20] Viana Vasco Aragão MDF, de Carvalho Leal M, Queiroga Cartaxo Filho O, et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI[J]. Am J Neuroradiol, 2020, 41(9):1703-1706.
- [21] Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(7):1548-1555.
- [22] Silva MTT, Lima MA, Torezani G, et al. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19[J]. Cephalalgia, 2020, 40(13):1452-1458.
- [23] López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: an ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients[J]. Cephalalgia, 2020, 40(13):1432-1442.
- [24] Toptan T, Aktan Ç, Başarı A, Bolay H. Case series of headache characteristics in COVID-19: headache can be an isolated symptom. Headache[J]. 2020;60(8):1788-1792.
- [25] García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):14674.
- [26] Mao L, Jin HJ, Wang MD, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, China[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(6):683-690.
- [27] Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, García-Azorín D, et al. Previous history of migraine is associated with fatigue, but not headache, as long-term post-COVID symptom after severe acute respiratory SARS-CoV-2 infection: a case-control study[J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15:678472.
- [28] Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study [J]. Cephalgia, 2021, 41(13):1332-1341.
- [29] Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19 [J]. Headache, 2020, 60(8):1797-1799.
- [30] Dono F, Consoli S, Evangelista G, et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases [J]. Neurol Sci, 2021, 42(10):3965-3968.
- [31] Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, et al. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: three migraine-like yet distinct scenarios[J]. Headache, 2021, 61(8):1277-1280.
- [32] Riddle EJ, Smith JH. New daily persistent headache: a diagnostic and therapeutic odyssey[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(5):21.
- [33] Krymchantowski AV, Silva-Néto RP, Jevoux C, et al. Indometacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 61(8):127-128.
- [34] Area KN, Smith JH, Chiang CC, et al. COVID-19 and headache medicine: a narrative review of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) and corticosteroid use[J]. Headache, 2020, 60(8):1558-1568.
- [35] Yang X, Jin Y, Li R, et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2020, 24(1):356-357.
- [36] Yang Q, Yang X. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: a meta-analysis of 10180 patients[J]. PLoS One, 2020, 15(11):11-12.
- [37] Magdy R, Hussein M, Ragiae C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: a cross sectional study[J]. Cephalalgia, 2020, 40(13):1422-1431.
- [38] Machado FC, Carone Neto G, Carone RSD. Sphenopalatine ganglion block for refractory COVID-19 headache: a descriptive case series[J]. Brazilian Journal of Anesthesiology, 2021, 71(6):667-669.
- [39] Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):80.

(2023-08-15 收稿)

欢迎征订

欢迎投稿

欢迎垂询广告业务