

偏头痛与抑郁症共病的研究

樊尚华 陈康 卢祖能 肖哲曼

【中图分类号】 R747.2 R749 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)02-0147-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.02.025

偏头痛与抑郁症共病现象经常被报道,然而二者共病的神经生物学机制仍未完全明确。研究显示,背外侧前额叶皮层、5-羟色胺、中枢敏感化作用、丘脑边缘系统的激活、鼻窦缺氧性一氧化氮理论及遗传因素等可能与其发病机制相关。探讨偏头痛与抑郁症共病的危险因素对于预防和治疗偏头痛与抑郁症共病有重要作用。研究显示,偏头痛与抑郁症共病的危险因素包括偏头痛初次发作的头痛强度、偏头痛的前驱症状、偏头痛家族史和偏头痛残疾。无论是慢性偏头痛还是发作性偏头痛患者,均应做抑郁症的筛查,避免使用虽然可以治疗偏头痛,但是会加重抑郁症的药物。

1 偏头痛与抑郁症共病的研究背景

依据国际头痛学会诊断标准 3 β 版(International Classification of Headache Disorders, 3 β edition (ICHD-3 β)[¹],偏头痛是一种常见的神经紊乱性疾病,虽然有不同的表型,但其共同点为头痛阈值低,反复发作,发作间隔不定,且常被固定的刺激因素所诱发,例如睡眠障碍,饥饿及精神紧张。偏头痛的患病率在欧洲为 12%~15%,每年需花费 270 亿欧元。在美国偏头痛成年人患病率 $\geq 11\%$,美国 2001 年的调查显示 90%的人经历过至少 1 次的头痛,每年因偏头痛大约花费 200 亿美元。日本偏头痛的发病率为 8.4%~12%,就诊率 36%~38%,发作频率(2.1 \pm 3.1)回/月,持续时间(9.3 \pm 7.6)小时/次。在神经紊乱性疾病中偏头痛的疾病伤残损失健康寿命年是最多的,而在所有人类疾病中其疾病伤残损失健康寿命年排名第 8[²]。

抑郁症是指某种不愉快的心境和一定身体器官的功能紊乱,其程度可以从轻度的忧伤到重度的绝望、自杀企图等;是一种常见的精神病理状态或综合征。据 WHO 统计,目前全球约有 1.21 亿抑郁症患者,每年有 850,000 人的死亡与抑郁相关。

当偏头痛与其它神经及精神疾病共病时会表现出异质性,流行病学发现偏头痛和抑郁症有相关性,在偏头痛患者中抑郁症的患病率 18.8%~42%[³]。偏头痛患者罹患抑郁症的风险是对照组的 5 倍,而抑郁症患者罹患偏头痛的风险

为对照组的 3 倍。有资料显示偏头痛的发作强度和频率越高,与抑郁症共病的概率更大,而成功的治疗偏头痛可以改善抑郁症症状。Breslau 指出偏头痛与抑郁症共病可能是由于两者相互影响,相互转化,当患有其中一种疾病时均可以增加初次罹患另外一种疾病的风险[⁴]。偏头痛和抑郁症共病可以明显地降低患者生活质量[³],导致预后不佳,慢性病及治疗效果不理想,会使发作性偏头痛转化为慢性偏头痛,这种转化会使治疗更为艰难。偏头痛与抑郁症共病会比单纯患偏头痛需要更多的医疗费用。偏头痛与抑郁症共病时患者自杀意向增加。因此,探索偏头痛与抑郁症的共病机制,进而得到有效的治疗方法十分必要。

2 偏头痛与抑郁症共病的机制

2.1 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)机制

5-羟色胺是抑制性神经递质。有大量证据显示,5-HT 及其受体在头痛的病理生理学中有重要意义。5-HT 受体家族包括介导突触前及突触后抑制的 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} 和 5-HT_{1F} 受体;与血管收缩有关的 5-HT₂ 受体及与兴奋效应有关的 5-HT₃ 受体。尽管 5-HT 与偏头痛的机制尚未完全清楚,但有以下相关证据得到重视:(1)偏头痛患者的血浆 5-HT 水平发生了变化偏头痛发作间期时 5-HT 水平较对照组降低,而 5-羟基吲哚乙酸(5-HT 生成的无活性的酸性代谢终产物,5-HIAA)增高;偏头痛发作期 5-HT 水平增高,而 5-HIAA 降低;(2)无先兆偏头痛患者的 5-HT 水平降低,而血小板是血中 5-HT 的贮存库,但是这种现象在先兆偏头痛患者中没有被发现;(3)偏头痛发作时患者尿液中 5-HIAA 水平增高;(4)偏头痛患者大脑 5-HT 的合成增多。在偏头痛患者的脑脊液中 5-HIAA 水平增高,提示中枢神经系统 5-HT 降解增加。此外,曲普坦类药物(选择性 5-HT 激动剂)可以有效地治疗偏头痛[⁵]。而在抑郁症中 5-HT 也有重要作用。早期抗抑郁药物如异烟酰异丙胍、丙咪嗪和选择性 5-HT 再摄取抑制剂都提示了一元胺的作用,而它们的受体和转运体都与抑郁症的发病有关。5-HT 合成减少导致中枢 5-HT 受体(例如 5-HT_{1A},5-HT_{2C},5-HT₃ 受体)的激活减少,进而引起与抑郁发作相关的 5-HT 能活性减少。疼痛传导需要通过三叉神经血管系统投射到能够产生偏头痛和抑郁症的大脑区域,偏头痛和抑郁症共病可能是由于 5-HT_{1B} 受体、5-HT_{1D} 受体、多巴胺 D₃、多巴胺 D₄ 受体异常所致。

2.2 中枢敏感化作用

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号为 81471133,30900459);国家教育部新教师基金资助项目(编号为 200804861046);湖北省自然科学基金(编号为 ZRY2014000081)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[樊尚华(共同第一作者) 陈康(共同第一作者) 卢祖能(通信作者) 肖哲曼(通信作者)]

临床证据显示,抑郁症在疼痛的发作和进展中起着重要作用,抑郁症患者更容易出现疼痛症状。皮肤异常性疼痛是对皮肤的非有害性热刺激和机械刺激的疼痛或不适的感知,是中枢敏化作用的一个临床指标,在慢性偏头痛和频繁发作的偏头痛中非常常见。在抑郁症中皮肤异常性疼痛也很常见,意味着抑郁症患者出现了中枢敏化作用。此外,偏头痛和抑郁症共病的患者也会同时罹患其他的疾病,如肠易激综合征、慢性疲劳综合征及纤维组织肌痛等,这些疾病均出现了中枢敏化作用,有共同的临床相关现象如异常性疼痛及痛觉过敏^[6]。

2.3 丘脑、边缘系统的激活

偏头痛与抑郁症共病且偏头痛发作时起源于三叉血管通路的疼痛信号必须到达且改变下丘脑和边缘系统的兴奋性,而下丘脑和边缘系统是整合感觉、生理及认知信号的部位,这些信号会产生行为、情感的以及自主的反应。执行这些反应的大脑区域包括臂旁复合体、中脑导水管周围灰质、下丘脑、杏仁核、伏核、纹状核以及基底节。这些大脑区域大多直接接收位于颈部及脊髓灰质后脚的腹外侧区的片层 I - II 和 V 的神经元的传入信号,而这个区域含有大量三叉血管系统的二级神经元。Burstein 认为这些上行传导通路可以产生偏头痛发作时的易怒、冷漠、食欲不振、失眠、疲惫、抑郁、寻求孤独和嗜睡等情感障碍^[7]。例如偏头痛发作时的食欲不振、失眠和易怒是通过三叉血管系统投射到外侧下丘脑,这些区域神经元分泌黑色素、食欲素等通过广泛投射到大脑皮层、脑干和脊髓来调控食物和水的摄入、失眠和觉醒。偏头痛相关的应激反应可能通过三叉血管系统投射到下丘脑室旁核,下丘脑室旁核包含的神经元分泌促肾上腺皮质激素释放激素和食欲素,这些激素调控应激反应,而应激反应在抑郁症中有重要作用^[8]。

2.4 背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)

背外侧前额叶皮层即布罗德曼大脑皮层分区(Brodman's areas)的9区和46区,调节认知和执行功能,在抑郁症中起至关重要的作用^[9]。抑郁症患者的DLPFC出现了代谢异常、血流减少、以及灰质体积减少^[10]。抑郁症患者尸检发现DLPFC的神经元和神经胶质的密度减少。肌醇是肌醇磷酸酶使磷酸肌醇基去磷酸化的产物,储存于神经胶质细胞,但被转运到神经元中,在神经元中肌醇是4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)的前体并参与PIP2的信号转导系统。因此,肌醇可以作为神经胶质功能的临床指标。研究发现,抑郁症患者的左侧、右侧或者双侧DLPFC出现肌醇/总肌酸比率(mI/tCr ratio)的增加或者降低、N-乙酰天冬氨酸/总肌酸比率(NAA/tCr ratio)的降低,或者胆碱/总肌酸比率(Cho/tCr ratio)的增加^[11]。有研究显示,重复经颅磁刺激能够增加DLPFC的肌醇/总肌酸比率,改善抑郁症^[12]。磁共振波谱成像显示,偏头痛患者枕叶、颞顶叶和部分小脑的乳酸/N-乙酰天冬氨酸(lactate/NAA)增高,而N-乙酰天冬氨酸/总肌酸(NAA/tCr)、胆碱/总肌酸(Cho/tCr)、肌醇/总肌酸(mI/tCr)、谷氨酸盐降低^[13]。偏头痛与抑郁症共病的病人较单纯偏头痛病人的双侧DLPFC的肌醇/总肌酸比率升

高,表明在DLPFC区域可能有潜在的神经胶质功能障碍,进而可能引起偏头痛和抑郁症共病^[14]。

2.5 鼻窦缺氧性一氧化氮理论(the sinus hypoxic nitric oxide theory, SHNOT)

鼻窦缺氧性一氧化氮理论是指低氧导致一氧化氮(NO)弥散到副鼻窦、鼻腔和鼻粘膜,进而引起三叉神经的激活;同时可以导致鼻粘膜血管舒张和剪应力增加,然后更多的颅内血管会产生类似的变化。三叉神经的激活和颅内血管的变化均会引起偏头痛。当鼻窦三叉神经冲动传导至中枢神经系统后引起中枢神经递质功能障碍和皮层扩散性抑制,进而引起偏头痛与抑郁症等精神疾病的共病^[15]。

3 偏头痛与抑郁症共病的遗传学基础

MTHFR基因位于常染色体1p36.3上,编码叶酸和同型半胱氨酸代谢的关键酶。MTHFR 677C 到 MTHFR677T 的点突变导致该酶发生缬氨酸替代丙氨酸的转变,这种转变(TT 基因型)会导致血浆同型半胱氨酸增加。同型半胱氨酸作为兴奋性氨基酸会对偏头痛产生影响。先兆偏头痛患者的血液也发现有同型半胱氨酸水平的增加。许多研究均发现 TT 基因型和偏头痛特别是先兆偏头痛有明显相关性。有研究显示 MTHFR 基因的 C677T 多态性与抑郁症有关,但并未得到广泛证实。Samaan 的抑郁症研究显示,MTHFR C677T 与先兆偏头痛相关^[16]。

Peroutka 指出,位于外显子 6(His313His)上的多巴胺 D2 受体(DRD2)NcoI 基因中发生胞嘧啶(C)替代胸腺嘧啶(T)的基因多态性,与 CT 基因型和 TT 基因型相比,CC 基因型与偏头痛、焦虑和抑郁症相关性更高。可见,DRD2 基因中 NcoI 多态性与先兆偏头痛和抑郁症共病相关^[17]。

4 偏头痛与抑郁症共病的危险因素

了解偏头痛与抑郁症共病的相关危险因素,有助于提高二者共病的诊断率,预防和治疗偏头痛与抑郁症共病。研究显示,以下4个因素与偏头痛与抑郁症共病有关:(1)偏头痛初次发作的头痛强度。与重度和轻度的偏头痛初次发作的头痛强度相比,中度的危险因素更高;(2)偏头痛的前驱症状主要包括情绪波动、嗜睡、活动减少、打呵欠。偏头痛患者感知到偏头痛的先兆症状可以预测头痛发作,而这种感知却可以诱发患者对头痛的恐惧和抑郁症;(3)偏头痛家族史。研究显示,先证者和亲属出现偏头痛和抑郁症与偏头痛与抑郁症共病有明显相关性。Na Yong 的研究^[18]显示,如果患者有偏头痛家族史,则其患抑郁症概率更高^[18];(4)偏头痛残疾。头痛相关残疾是抑郁症的风险因子,严重的头痛相关残疾作为独立的风险因子,与抑郁症密切相关。偏头痛与抑郁症共病时头痛发作频率越高,抑郁症越严重,而抑郁症的存在会使发作性头痛转化为慢性头痛,这种转变会使治疗更为复杂。偏头痛与抑郁症共病时女性患病率高于男性,但无统计学意义^[18]。

5 偏头痛与抑郁症共病的治疗

偏头痛与抑郁症共病时二者相互影响,治疗更为复杂。

偏头痛与抑郁症共病的药物治疗的选择需要考虑以下几个因素,例如(1)对精神症状和躯体症状均有疗效;(2)安全性、相关的副作用及与疾病自身的相互作用;(3)耐受性包括药理学相互作用和患者对治疗的满意程度以及严格地遵守治疗方案。只有完全满足上述所有因素,才能有效地治疗偏头痛与抑郁症共病^[19]。

尽管抗抑郁药可以有效地治疗抑郁症,但它们对偏头痛的疗效却不尽相同。考虑到偏头痛的预防和治疗,大部分三环类抗抑郁药都通过促进去甲肾上腺素等 5-HT 类神经递质的传递及阻滞三叉血管系统的激活来达到预防和治疗偏头痛的作用。三环类抗抑郁药物特别是阿米替林,与安慰剂相比,可以更有效地减少偏头痛的发作频率,而且预防性应用还可以延长治疗的持续时间^[20]。与 5-HT 再摄取抑制剂相比,三环类抗抑郁药物的治疗抑郁症的优越性并没有被广泛认可。但三环类抗抑郁药物的副作用限制了其达到有效剂量,从而治疗抑郁症:低剂量可以有效地治疗偏头痛和疼痛,但不能阻止抑郁症和疼痛之间的恶性循环。例如低剂量阿米替林可以有有效的预防偏头痛,但却不能改善抑郁症,阿米替林预防偏头痛的药理作用是与其抗抑郁作用无关^[21]。5-HT 再摄取抑制剂对偏头痛的疗效尚存在争议。有研究显示,5-HT 再摄取抑制剂与安慰剂使用 2 个月 after 比较,对偏头痛治疗的差异无统计学意义,不过长期治疗的研究尚缺乏。此外,在一些偏头痛患者中急性使用 5-HT 再摄取抑制剂能够使偏头痛症状恶化,可能是其血管扩张作用所致。5-HT 再摄取抑制剂也可用于偏头痛与抑郁症共病中,例如文拉法辛可以有效地阻止偏头痛的发作,与阿米替林相比,其镇痛作用更为明显,而且副作用小。度洛西汀也属于 5-HT 再摄取抑制剂,治疗慢性偏头痛非常有效。有研究显示,度洛西汀对偏头痛与抑郁症共病的患者起效快,耐受性高。

重复经颅磁刺激通过增加 DLPFC 的肌醇/总肌酸比率,对偏头痛与抑郁症共病患者可能有治疗作用,而 DLPFC 可能会成为偏头痛与抑郁症共病的 1 个新的治疗靶点^[14]。

综上所述,临床上偏头痛与抑郁症共病是不可忽视的现象,虽然其共病机制仍未完全明确,但继续探索其共病机制及遗传学基础,适当地规避危险因素,有助于找到合理的治疗偏头痛与抑郁症共病的方法。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33(9):629-808.
- [2] Yavuz BG, Aydinlar EI, Dikmen PY, et al. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine[J]. Journal of Headache and Pain, 2013, 14(1):53.
- [3] Jette N, Patten SB, Williams JV, et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders: A National population-based study [J]. Headache, 2007, 47(5):745.
- [4] Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression[J]. Neurology, 2003, 60(8):1308-1312.
- [5] Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications[J]. Cephalalgia, 2007, 27(11):1293-1300.
- [6] Finocchi C, Villani V, Casucci G. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence[Z], 2010; S95-S98.
- [7] Burstein R, Jakubowski M. Neural substrate of depression during migraine[Z], 2009; S27-S31.
- [8] Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A, et al. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes[J]. Cephalalgia, 2000, 20(1):15-19.
- [9] Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex[J]. Behav Brain Res, 2009, 201(2):239-243.
- [10] Chang CC, Yu SC, Mcquoid DR, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in Late-Life depression[J]. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2009, 17(3, 1):A62.
- [11] Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, et al. Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. American Journal of Psychiatry, 2002, 159(4):630-636.
- [12] Zheng HR, Zhang L, Li LJ, et al. High-frequency rTMS treatment increases left prefrontal myo-inositol in young patients with treatment-resistant depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(7):1189-1195.
- [13] Reyngoudt H, Achten E and paemeleire K[J]. Magnetic resonance spectroscopy in migraine; What have we learned so far? Cephalalgia, 2012, 32(11):845-859.
- [14] Lirng JF, Chen HC, Fuh JL, et al. Increased myo-inositol level in dorsolateral prefrontal cortex in migraine patients with major depression[J]. Cephalalgia, 2014, 0(0):1-8.
- [15] Rathnasiri BS. Migraine and psychiatric disorders co-morbidity explained by sinus hypoxic nitric oxide theory-A new hypothesis on the Sino rhinogenic theory[J]. Med Hypotheses, 2014, 82(3):257-265.
- [16] Samaan Z, Gaysina D, Cohen-Woods S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genevariant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis[Z], 2011:66.
- [17] Sen S BM, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2004, 127B(1):85-89.
- [18] Yong N, Hu H, Fan X, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety among outpatient migraineurs in mainland China[J]. J Headache Pain, 2012, 13(4):303-310.
- [19] Torta R LV. Depression Comorbidity: Antidepressant Option. Neurol Sci[Z], 2012; S117-S118.
- [20] Molyneux PD. Tricyclic antidepressants reduce frequency of tension-type and migraine headaches compared with placebo, and intensity of headaches compared with SSRIs, but cause greater adverse effects[J]. Evid Based Med, 2011, 16(3):75-76.
- [21] Moon JS, Smith JH, Lahr BD, et al. Longitudinal associations of migraine and depressive symptoms: a cohort analysis[J]. Psychosomatics, 2013, 54(4):317-327.