

药物过量性头痛的病理机制及研究进展

吴旭 林尧 肖哲曼

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)06-0755-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.035

药物过量性头痛是一种由于过量使用麻醉剂或者头痛的治疗药物所引起的慢性头痛。偏头痛是原发性头痛中最易导致药物过量性头痛的疾病,此类患者中 2/3 是偏头痛患者,1/4 是紧张型头痛,<1/10 为混合型头痛。临床表现为难治性头痛,每日或接近每日发作,头痛程度、类型、部位可变,常合并焦虑、抑郁、记忆力和注意力减退等症状。

1 概述

药物过量性头痛 (Medication-overuse headache, MOH) 是一种由于过量使用麻醉剂、曲普坦类药物或其他头痛治疗药物所造成的慢性头痛,严重影响了患者的生活质量,对社会造成巨大经济负担。该疾病曾被称为麻醉剂诱导性头痛 (analgesia-induced headache)、药物维持性头痛 (medication-maintained headache)^[1]。国际头痛分类 3-beta 版将其定义为(1)伴有前驱头痛病史的患者,每月超过 15 d;(2)过量使用头痛治疗药物(急性药物,症状性药物)超过 3 个月;(3)无法用其他 ICHD-3 分类解释。根据 ICHD-3beta,不同的药物过量使用频率见表 1^[2]。

表 1 药物过量性头痛的亚型

药物过量性头痛 的亚型	阈值 (d/月)
麦角胺类药物过量性头痛	10
曲普坦类药物过量性头痛	10
麻醉剂过量性头痛	15
扑热息痛(对乙酰氨基酚) 过量性头痛	
乙酰水杨酸过量性头痛	
其他非甾体抗炎药过量性头痛	
阿片类药物过量性头痛	10
联合使用麻醉剂过量性头痛	10
归因于过量使用多级别药物的 MOH	10
归因于过量使用未经证实的多级别药物的 MOH	10
归因于其他药物的 MOH	10

2 流行病学

全球不同国家药物过量性头痛的发病率基本相同。

基金项目:国家自然科学基金(No. 81471133,30900459);湖北省自然科学基金(No. 2014CFB7434)
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[吴旭 林尧 肖哲曼(通信作者)]

MOH 的 6 个月发病率为 1%,男女比例为 1:3,发病率可随着年龄增长而有所增加,平均发病年龄是 53 岁^[3]。在周期性偏头痛研究中慢性头痛年发病率是 14%,基线头痛频率更高或止痛药剂量更高时慢性头痛发作的风险更高^[4]。MOH 患者在低收入(男性)、低教育、低职业水平家庭更为常见,虽然发病率较周期性头痛低,但是这类患者的生活质量却比周期性头痛患者要差^[5]。

3 病因和病理生理机制

目前导致 MOH 的机制尚不十分清楚,许多机制可能在其中起到了重要作用。

3.1 遗传倾向

有研究显示,偏头痛患者使用麻醉剂将显著增加 MOH 出现几率。而与偏头痛患者不同的是,慢性过度使用麻醉剂并不会增加关节炎、丛集性头痛等疾病的发病率,这可能与遗传基因等因素有关,也可能和偏头痛比关节痛更严重有关^[5]。

3.2 受体和酶的调节

频繁或者长期暴露于某种物质之下可以改变受体的表达、敏感性及激活阈值,而改变的程度和速度取决于受体的类型(如离子通道或 G 蛋白耦联受体)和药物暴露时的浓度^[6]。

曲普坦类药物的滥用导致 MOH 的速度较镇痛药物更快,但撤药症状更轻微,耗时更短。文献指出,导水管周围灰质(含有传导至三叉神经核的 5-羟色胺能上行抑制通路)涉及伤害性信号的传递或调节,其 5-羟色胺受体或前列腺合成酶下调,可导致镇痛活性削弱,永久性感受到头痛^[7]。

但是,酶的调节速度缓慢,需要长时间暴露于高浓度药物之中才会出现相应的改变,该机制也可用于解释阿司匹林和布洛芬对环氧合酶 I 和 II 的调控。

3.3 心理和行为学机制

许多患者由于对于疼痛的不耐受和恐惧,或者担心错过重要的社会活动,常常会在头痛的先兆期或头痛期开始时即服用止痛药物,以期望预防或者减缓头痛发作。

推荐早期治疗有可能导致患者服用超过必要剂量的药物,甚至在不需要治疗的头痛发作时即盲目的服用止痛药物来缓解症状。这种行为有一定的家族倾向性,父母降低服用止痛药的门槛会影响儿童的对服药行为的认知^[8]。

撤药性头痛可能是另一诱发因素。当患者试图减少或

停止使用止痛药时,前驱头痛会在短期内恶化。止痛药或偏头痛的刺激及其心理副作用(镇静或欣快)可导致患者产生药物依赖,巴比妥、可待因以及其他阿片类药物易引起成瘾,其中巴比妥类药物用于紧张型头痛的治疗,其成瘾性已被明确证实^[9]。咖啡因有增加警觉、减轻疲乏、增加执行力和情感的作用。咖啡因撤药的典型症状包括易激惹、神经质、坐立不安、“咖啡因撤药性头痛”可能会持续数天,反而会导致患者重新并且过量地使用咖啡因^[10]。

有研究显示,使用明尼苏达多项人格问卷评估潜在成瘾性,MOH患者的人格特点与健康对照组相比并无明显差别^[11]。由于患者服用的导致疾病的药物(如苯巴比妥、阿片类药物、咖啡因等)均具有精神活性,所以有学者认为 MOH 是药物成瘾的一种亚型^[10]。但是,尚无确切的证据表明曲普坦类药物或单纯止痛药具有成瘾性。因此,成瘾机制不能作为发病机制来解释 MOH。

此外,虽然情感症状并不能预测患者对止痛药或阿片类药物是否产生依赖性,但头痛与抑郁共病被认为是导致 MOH 的重要因素^[9]。

3.4 躯体依赖

头痛患者可对可待因、其他阿片类药物、麦角胺类/二氢麦角胺类药物产生躯体依赖,超过 10% 的可待因在人体内代谢为吗啡,这可能增加了依赖性。麦角胺类药物滥用时酪胺诱导的瞳孔散大效应将增强,而麦角胺类药物撤退时却不会出现瞳孔散大效应,这提示药物滥用时可能出现了瞳孔交感活动的中枢性抑制^[12]。有研究显示,过量使用麦角胺类药物组患者的脑血流量相比于止痛药过量性头痛组和健康对照组明显增加^[12]。

一项关于电生理的研究发现,MOH 患者可出现皮肤交感反应潜伏期的延长^[13],而另一研究则表明仅在 MOH 和抑郁等心理疾病共病的情况下会出现皮肤交感反应潜伏期的延长^[14]。实验性外周疼痛刺激可导致 MOH 患者中枢敏化。疼痛相关皮层电位研究发现,脊髓上疼痛的易化过程在撤药治疗后会消失,该易化过程可见于三叉神经和躯体性疼痛,并未见于伤害性瞬目反射,提示其可能涉及脊髓疼痛反应的过程之中^[15]。

3.5 内分泌和神经递质功能

MOH 患者脑脊液的食欲肽和促皮质素释放因子水平升高,水平的升高与服用药物的剂量呈正相关^[16]。临床研究显示,过量使用曲普坦类药物的 MOH 组患者的脑脊液谷氨酸盐水平显著低于其他未过量使用曲普坦类药物的偏头痛组患者,而这 2 组患者谷氨酸盐水平又显著高于健康对照组^[17]。内分泌刺激试验中 MOH 患者生长激素和促甲状腺素反应性降低,而促肾上腺皮质激素和皮质醇水平则会升高^[18]。

MOH 组患者相比于健康对照组 5-羟色胺(5-HT)受体表达上调,这种上调在血小板表面更为明显^[7]。与对照组相比,MOH 患者内源性大麻素和血小板 5-HT 水平更低,这可

能与 5-HT 转运体活性的增加有关。MOH 患者的血小板 5-HT 水平低,提示药物过量使用抑制了 5-HT 的摄取,可能为 MOH 的机制之一^[7]。

其他不同激素和神经递质血浆水平的相关研究显示,MOH 患者 β -内啡肽和阿片水平降低,去甲肾上腺素和血小板磷酸肌醇水平升高,这些内分泌激素和神经递质的改变可能均参与了 MOH 的疾病过程^[10]。

3.6 功能影像学

灰质分析显示,慢性紧张型头痛患者多部位的皮层均明显参与疼痛过程,而 MOH 患者只存在右侧额眶皮层无统计学差异的减少^[19]。

18F-FDG PET 研究也显示,MOH 患者撤药后双侧丘脑、前扣带回、岛叶/腹侧、右颞叶内侧纹状体代谢恢复正常,而额眶皮层撤药前后并无变化,提示 MOH 可能是药物滥用易感性的结果^[20]。

4 临床表现

根据国际头痛分类,MOH 的诊断并不需要任何额外检查,仅需病史及临床表现(表 2)即可诊断,但 MOH 常常被忽略。MOH 的评价表格包括一般健康问卷-28、SF-36 生活质量量表、偏头痛残疾程度评估问卷等。

表 2 MOH 头痛及合并症状的临床特征

头痛特征	合并症状特征	麦角胺类药物过量使用的特殊症状
头痛为难治性,每日发作或接近每日发作		
头痛的严重程度、类型、部位可变化	无力、恶心、胃肠道症状	肢体冰冷、心动过速、麻木、肠易激综合征、心率减慢、低血压、头晕目眩、肢体肌肉疼痛、下肢无力
体力或脑力劳动可致头痛发作(即头痛阈值降低)	易激惹、焦虑、坐立不安、抑郁、记忆力及注意力减退	
当患者突然停用止痛药物时可出现撤退症状		
头痛停止数天后可自发出现		

总的来说,MOH 患者更常见于女性,常常与低教育水平、已婚、无业、怀孕期间偏头痛缓解、更年期、便秘、不使用口服避孕药、较多使用医疗资源(特别是神经影像、住院治疗、头痛中心治疗)、多种药物治疗(特别是镇静催眠药、抗高血压病药物)等因素有关^[21]。

偏头痛是原发性头痛中最易导致 MOH 的疾病。2/3 MOH 患者是偏头痛患者,1/4 是紧张型头痛,<1/10 为混合型头痛。

MOH 患者每月用药的平均数量是 50.9 单位(10~180 单位),频繁服药的平均时间为 10.3 年,而导致头痛的平均时间为 5.9 年。患者头痛日记显示,每日口服止痛药物的平均数量是 4.9 片(0.25~25),而平均同时口服 2.5~5.8 种(1~

14种)药物,其中曲普坦类药物每日服用剂量远小于其他药物^[22]。但是,专家推荐不要计算每个月的药物数量而要计算每月口服急性药物天数。高频服药不一定提示患者患有MOH,也可能反映患者患有某种慢性头痛或正处于向MOH阶段转换时期。诊断性头痛日记有益于精确监测服药数量,反映药物过量程度。

曲普坦类药物可能是导致MOH最常见的原因,而且曲普坦类药物从开始用药到发展为每日头痛的间隔时间,在所有相关药物中是最短的(1.7年),麦角胺类稍长(2.7年),一般止痛药则更长(4.8年)^[23]。因此,曲普坦类药物和联合使用止痛药物出现MOH的风险最高。MOH患者曲普坦类药物服药频率(每月单药治疗剂量)最低,麦角胺类稍高,止痛药最高^[23]。因此,曲普坦类药物不仅会诱导出不同类型的MOH临床症状,并且会加速MOH的进程,同时诱发MOH的药物剂量也较其他药物更低。与麦角胺和其他止痛药诱发的MOH不同,曲普坦类药物诱发的头痛通常表现为偏头痛样每日头痛发作(单侧搏动性头痛伴有自主神经功能障碍)或显著增加偏头痛发作的频率^[24]。

MOH可导致许多躯体合并症,其中许多症状为过量使用药物的副作用所导致。在此,本研究只描述并非由药物过量所致的MOH合并症。使用麦角胺类药的MOH患者可出现感觉神经损伤、中枢认知功能损害、减少颅脑动脉壁结构的延展性、出现心理功能异常(如严重的痛苦感)^[12]。有研究显示,不同类型的MOH患者均会出现外周自主表面电位的潜伏期增加^[13]。

5 鉴别诊断

所有每月头痛时间超过15 d的头痛都要和MOH相鉴别(表3)。

表3 MOH重要的鉴别诊断

原发性头痛疾病	继发性头痛性疾病
慢性偏头痛	
慢性紧张型头痛	脑静脉及静脉窦血栓形成
偏侧颅痛持续状态	巨细胞动脉炎
新发每日头痛	

5.1 慢性偏头痛

慢性偏头痛的诊断需要患者有明确的周期性偏头痛发作病史,随着时间的进展,头痛发作频率增加,发作频率每月超过15 d。有时候,仅凭临床标准很难诊断,需要借助撤退疗法加以鉴别。

5.2 慢性紧张型头痛

弥漫性、定位不明确的钝痛,伴或不伴少量自主神经特征,这是慢性紧张型头痛的特点。该疾病的头痛程度比偏头痛要轻,患者一般很难描述疼痛的特点,有时可能表现为头部紧箍感或压力感。慢性紧张型头痛患者的自主神经症状包括恶心、畏光或畏声。国际头痛学会定义慢性紧张型头痛

为头痛每月至少15 d,至少持续6个月。慢性紧张型头痛的发病率为2%~3%。当患者口服止痛药超过每月15 d,或联合使用止痛药超过10 d,则只能通过药物撤退或药物假日来诊断慢性紧张型头痛合并药物过量性头痛^[25]。

偏头痛和紧张型头痛常常很难鉴别。这类患者推荐至少使用3次曲普坦,以观察头痛对曲普坦类药物的反应性。

5.3 持续性偏侧颅痛

持续性偏侧颅痛患者可出现每日中度头痛,逐渐加重的严重头痛,单侧的自主神经症状如眼睑下垂、瞳孔缩小、流泪、流汗等,部分患者可出现畏光、畏声或恶心,疼痛可换侧。疼痛的持续性可鉴别持续性偏侧颅痛和丛集性头痛、慢性阵发性颅痛。此外,持续性偏侧颅痛患者疼痛加重时自主神经症状较丛集性头痛、慢性阵发性颅痛要少。阵发性半侧颅痛或持续性半侧颅痛都可用吲哚美辛来治疗。

5.4 新发每日持续性头痛

部分患者突然出现慢性头痛,可明确地叙述头痛起病时的具体时间。这些患者一般没有偏头痛或阵发性紧张型头痛的病史,病毒感染可能是此类头痛的致病因素。该头痛对曲普坦类、麦角胺类以及其它止痛药的反应性较差。

5.6 其他鉴别诊断

至少两类继发性头痛需要与MOH相鉴别。

静脉窦血栓形成可急性或慢性出现(数周或数月),因为静脉压迫症状多变,会出现如头痛、癫痫发作、局灶神经功能缺损等表现,诊断有一定难度。70%~90%患者可出现全头部的疼痛,且经典头痛治疗药物无效,随着时间的推移症状会逐渐加重^[26]。

巨细胞动脉炎为中等大小血管的节段性肉芽肿性炎症,是老年患者中最常见的血管炎。巨细胞动脉炎临床表现多样,最常见的症状为单侧头痛,其他相关的临床症状如颞动脉变硬、搏动减弱、红细胞沉降率增高等有助于鉴别诊断,经典头痛治疗药物对于该疾病同样无明显疗效^[27]。

6 结束语

近年来,随着头痛疾病口服药物的普及,药物过量性头痛的发病率也逐渐上升,对于该疾病的研究也逐渐成为热点,本研究希望通过对于该疾病在流行病学特点、病因病理机制、临床表现和鉴别诊断等方面的系统回顾,更好地理解药物过量性头痛,并为其研究和预防找到新的方向。

参 考 文 献

[1] Lai TH, Wang SJ. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache[J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22 (1): 1.

[2] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based morphometry—the methods[J]. Neuroimage, 2000, 11 (6): 805-821.

[3] Maksimova MY, Chochlova TY, Mota LA. Medication overuse headache [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117 (9): 99-102.

- [4] Benz T, Nüssle A, Lehmann S, et al. Health and quality of Life in patients with medication overuse headache syndrome after standardized inpatient rehabilitation: A cross-sectional pilot study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8493.
- [5] Martelletti P. The journey from genetic predisposition to medication overuse headache to its acquisition as sequela of chronic migraine[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 2.
- [6] Grazzi L, Damico D, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis have comparable effect on biomarkers of inflammation and clinical indexes in chronic migraine with medication overuse: results at 12 months after withdrawal[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1): 173-175.
- [7] Fang J, Zhang Y, Chen N, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on the prognosis of patients with medication overuse headache[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(12): e0193.
- [8] D'Amico D, Grazzi L, Curone M, et al. Cost of medication overuse headache in Italian patients at the time-point of withdrawal: a retrospective study based on real data[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1): 3-6.
- [9] Pompili M, Innamorati M, Lamis DA, et al. Depression and insomnia are independently associated with satisfaction and enjoyment of Life in medication-overuse headache patients[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2016, 51(5): 442-455.
- [10] Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, et al. Methylprednisolone plus diazepam i[J]. v. as bridge therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci*, 2017, 38(11): 2025-2029.
- [11] Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, et al. Lasting improvement of medication-overuse headache after brief intervention - a long-term follow-up in primary care[J]. *European Journal of Neurology*, 2017, 24(7): 883-891.
- [12] Cevoli S, Giannini G, Favoni V, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 56.
- [13] Raggi A, Grazzi L, Ayadi R, et al. Clinical and psychosocial features of frequent relapsers[J]. among patients with chronic migraine and medication overuse. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1): 169-171.
- [14] Wanasuntronwong A, Jansri U, Srikiatkachorn A. Neural hyperactivity in the amygdala induced by chronic treatment of rats with analgesics May elucidate the mechanisms underlying psychiatric comorbidities associated with medication-overuse headache[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 1.
- [15] Chen Z, Chen X, Liu M, et al. Texture features of periaqueductal gray in the patients with medication-overuse headache[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 14.
- [16] Meyer M, Di Scala G, Edde M, et al. Brain structural investigation and hippocampal tractography in medication overuse headache: a native space analysis[J]. *Behav Brain Funct*, 2017, 13(1): 6.
- [17] Grazzi L, Sansone E, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 15.
- [18] Chen Z, Chen X, Liu M, et al. Volume gain of periaqueductal gray in medication-overuse headache[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 12.
- [19] Chen Z, Chen X, Chen Z, et al. Alteration of gray matter texture features over the whole brain in medication-overuse headache using a 3-dimensional texture analysis[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 112.
- [20] Chen Z, Jia Z, Chen X, et al. Volumetric abnormalities of thalamic subnuclei in medication-overuse headache[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 82.
- [21] Scher AI, Rizzoli PB, Loder EW. Medication overuse headache: An entrenched idea in need of scrutiny[J]. *Neurology*, 2017, 89(12): 1296-1304.
- [22] Riederer F, Schaer M, Gantenbein AR, et al. Cortical alterations in Medication-Overuse headache[J]. *Headache*, 2017, 57(2): 255-265.
- [23] De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *J Pain*, 2017, 18(6): 615-627.
- [24] Krymchantowski AV, Tepper SJ, Jevoux C, et al. Medication-Overuse headache: protocols and outcomes in 149 consecutive patients in a tertiary Brazilian headache center[J]. *Headache*, 2017, 57(1): 87-96.
- [25] Jay GW, Barkin RL. Primary headache disorders- part 2: tension-type headache and medication overuse headache[J]. *Dis Mon*, 2017, 63(12): 342-367.
- [26] Liang J, Chen H, Li Z, et al. Cortical vein thrombosis in adult patients of cerebral venous sinus thrombosis correlates with poor outcome and brain lesions: a retrospective study[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 219.
- [27] Brekke LK, Diamantopoulos AP, Fevang BT, et al. A 1972-2012 retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. Incidence of giant cell arteritis in Western Norw[S], 2017: 278.

(2018-08-16 收稿)