

伴畏光的头痛

邱涛 王雅娟 方玉婷 肖哲曼

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)06-0705-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.06.022

畏光是许多神经系统疾病的常见症状,但其病理生理学仍不清楚,甚至这个术语都是模棱两可的。畏光并不是偏头痛的专属症状,对于伴有畏光的头痛患者也应考虑到其它类型的头痛。本研究讨论了畏光的病理生理机制,回顾了伴畏光的头痛疾病,包括原发性头痛、继发性头痛和痛性颅神经病。

畏光是一种由光引起的疼痛或不舒服的感觉,是神经科和眼科疾病中常见的症状。畏光在头痛患者的临床评估中具有重要的诊断意义。根据国际头痛疾病分类,偏头痛的病理特征和主要标准之一是存在畏光^[1]。总的来说,畏光可表现为对光的异常敏感性、光信号引起的眼部疼痛或由光引起的头痛加剧。

1 畏光的病理生理机制

1.1 视网膜节细胞

在过去已经提出了许多关于畏光机制的理论。目前对“畏光”这一临床现象的兴趣主要来自于内在光敏感视网膜节细胞(Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)的发现。ipRGC 是一种表达视黑质的新型光感受器,在非成像功能中起着重要作用^[2]。在视杆和视锥细胞发育不完全的新生啮齿动物中光刺激诱导了强烈的回避行为,而在缺乏视黑质感光器的小鼠中这种反应完全消失了^[3];在人类由于视杆和视锥细胞退化而失明的偏头痛患者仍有畏光^[4]。这些发现表明了 ipRGC 在没有视锥细胞和视杆细胞支持的情况下仍旧可以引起畏光。

通过对偏头痛患者进行彩色选择性视网膜电图和视觉诱发电位检查,发现与白色、蓝色、琥珀色和红色比较,绿色光在偏头痛患者的彩色选择性视网膜电图中能产生最小的 a 波信号^[5]。这些结果表明,通过视锥或视杆细胞驱动的视网膜通路的激活,光谱选择性地调节了光引起的头痛强度。

1.2 脑干

导致偏头痛畏光的机制可能与中脑回路控制瞳孔光反射的视网膜通路功能障碍有关。Brennan 等人对偏头痛患者和健康对照者进行瞳孔光反射(Pupillary light reflexes, PLR)定量测量,研究显示瞳孔光反射异常与间歇性低畏光阈值相关,并且这种异常与偏头痛的严重程度相关。慢性偏

头痛和经历最严重偏头痛的患者畏光阈值最低。瞳孔光反射涉及通过视锥/视杆-ipRGC 光感受器将光信息传递到中脑顶盖前区域,并通过睫状神经节和颈上神经节分别传递到控制虹膜运动的节前副交感神经和交感神经^[6]。在这种情况下过多的光线可能会导致光性眼痛。强光可以通过激活视网膜-橄榄顶盖前区通路来诱导眼痛,该通路驱动脉络膜血管的扩张^[7]。眼痛可能是三叉神经伤害性感受器支配眼血管扩张引起的。这些三叉神经伤害性感受器的激活可以通过三叉神经自主神经反射和下丘脑促进三叉神经活动进一步放大畏光。

1.3 丘脑

Burstein 等人发现丘脑后部有硬脑膜伤害性和视网膜光信号的汇聚,丘脑后部内的三级神经元对光刺激眼睛和机械刺激硬脑膜均有反应。这些三级神经元可以接受视网膜神经节细胞的直接输入,并将信号投射发送到广泛的皮质区域,包括但不限于视觉皮质、“疼痛矩阵”的区域以及参与调节注意力的区域^[4]。在原发性眼睑痉挛患者的临床研究中与不畏光的患者或对照组比较,只有畏光的患者才显示出丘脑的过度活动^[8],这更进一步支持丘脑与畏光相关。

1.4 下丘脑

最近的研究表明,下丘脑后部的去抑制作用抑制了三叉神经二级神经元的光诱发活动,提示该区域可能在光敏感性和自主神经光反应的负调节中起一定作用^[9]。下丘脑与偏头痛的先兆密切相关,且下丘脑内侧的细胞对光有反应,这可能暗示下丘脑与畏光有关系。

1.5 枕叶皮质

许多研究表明,视觉皮层与光敏感和畏光的调节有关。功能磁共振成像研究显示偏头痛患者发作间期和对照受试者的光刺激强度与视觉皮质激活之间存在相关性,且偏头痛患者的皮层激活程度更高^[10]。此外,Boulloche 等人发现在没有伴随疼痛刺激的情况下对照组受试者仅在较高的光强(1800 Cd/m²)下皮层表现出显著的活动增强,但在疼痛刺激下 600 Cd/m²的光强也表现出显著的活动^[11]。这些研究表明,皮层过度兴奋、缺乏习惯性或者两者兼而有之都可能导致畏光。

2 伴畏光的原发性头痛

2.1 偏头痛

80%以上的偏头痛患者存在畏光,这一比例高于其他原发性头痛。有视觉先兆的偏头痛患者畏光比无先兆的偏头痛患者更明显^[12],在功能磁共振成像研究与无先兆偏头

基金项目:国家自然科学基金(81971055)
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[邱涛 王雅娟 方玉婷 肖哲曼(通信作者)]

痛患者比较,有先兆偏头痛患者的枕皮质对视觉刺激的兴奋性更强^[13]。偏头痛的先兆与皮层扩散性抑制(Cortical spreading depression, CSD)密切相关, CSD 也许促进了畏光的发展。最近的一项研究表明,在 KCl 诱导了 CSD 后小鼠表现出了对光的厌恶,支持了 CSD 似乎是导致畏光的原因。

降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)和垂体腺苷酸环化酶激活肽(Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)可能在视觉和三叉神经通路的多个水平上对畏光起作用。Mason 等人研究发现,小鼠腹腔注射或侧脑室注射 CGRP 后可引起小鼠的畏光^[14]。此外,缺乏 PACAP 基因的小鼠在硝酸甘油诱导后不会产生畏光或三叉神经敏化^[15]。CGRP 和 PACAP 可能是治疗畏光的重要靶点^[16]。

偏头痛患者的畏光也被认为是通过将光信号传输到三叉神经血管系统的非成像途径产生的。几项研究在验证了有视觉通路缺陷的盲人偏头痛患者也会产生畏光,更加支持这个结论。那些接受眼球摘除的偏头痛患者在暴露于光线时没有出现头痛加剧的症状,但是那些眼睛完整的患者存在畏光,这证实了偏头痛患者可能通过非成像途径产生畏光^[17]。光刺激可能有助于偏头痛患者疼痛通路的中枢敏化及偏头痛进展为慢性形式。偏头痛患者对不同颜色的光敏感性也不同,蓝光可能是偏头痛类畏光的重要刺激,而遮挡蓝光的眼镜可以最大限度地减轻光线对头痛的加重^[18]。

2.2 紧张型头痛

紧张型头痛患者也有畏光,但不与畏声同时出现^[1],患有紧张型头痛的受试者比对照组具有更高的光敏感性。紧张型头痛患者对白光的不适阈值低于对照组,但比偏头痛患者的阈值更高。这可能解释了为什么偏头痛患者的畏光比紧张型头痛患者更显著^[18]。Vingen 等人对紧张型头痛患者畏光的一项调查发现发作性和慢性紧张型头痛的畏光阈值相似,但紧张型头痛患者在头痛期间畏光比无发作时更多^[19]。紧张型头痛患者的畏光是单侧还是双侧尚无定论。

2.3 三叉神经自主性头痛

畏光可能出现在丛集性头痛发作间期,但通常在丛集期出现。据报道,女性丛集性头痛患者的畏光更常见。此外,这些人更为年轻,发作时间更长^[20],伴有畏光等表型的丛集性头痛患者更易发展为慢性^[21]。吸氧是丛集性头痛患者的有效治疗手段,而对吸氧治疗明确无反应者在丛集性头痛期间更常伴有畏光^[22],畏光可能预测了丛集性头痛患者病情的严重程度。不同头痛畏光的程度也存在一定差异,丛集性头痛患者畏光评分介于偏头痛和紧张性头痛之间,偏头痛患者的畏光程度最高^[12]。多数丛集性头痛患者饮酒后会诱发头痛发作,但在日本的一项关于丛集性头痛患者的回顾性观察研究中与不喝酒的人比较,饮酒者畏光却明显减少^[23],具体机制尚待进一步研究。畏光是否单侧存在不同头痛中表现也不同,在偏头痛中即使头痛是单侧的,畏光也多表现为双侧^[24];另一方面,持续性偏侧头痛、丛集性头痛和其他三叉神经自主性头痛则多为单侧畏光,畏光症状是否为单侧对头痛疾病的鉴别具有一定作用。

3 伴畏光的继发性头痛

3.1 蛛网膜下腔出血

畏光也是蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH)的重要症状之一^[25]。SAH 或脑膜炎患者可发生睫状神经节去神经支配,这种去神经支配导致睫状神经节神经元变性,随后瞳孔扩大^[26];更多的光线可能通过扩大的瞳孔传达到大脑,导致畏光的发生。在 SAH 畏光的原因中应考虑脑膜刺激的因素。SAH 通常有剧烈的头痛,然而也有患者仅表现为畏光而没有头痛,因此在诊断时应考虑孤立性畏光这种不典型的症状。

3.2 脑膜炎

在脑膜炎患者中头痛和畏光是常见的症状。感染性脑膜炎如隐球菌性脑膜炎、细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、伤寒立克次体脑膜炎,非感染性脑膜炎如化学性脑膜炎、癌性脑膜炎、自身免疫引起的脑膜炎或使用免疫抑制剂引起的无菌性脑膜炎都可以伴有畏光^[27-28]。在脑膜炎患者中畏光在有脑膜刺激征的患者中更为常见,这一发现提示脑膜刺激和畏光可能有共同病理生理成分,或者脑膜刺激可能调节畏光的病理生理机制,从而降低痛觉光敏感的阈值^[29]。

3.3 创伤性脑损伤

创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)与包括畏光在内的许多视觉症状有关。50%~74%的 TBI 患者存在视觉症状,其中约 55%的患者有畏光^[30]。光敏感不仅发生在脑损伤的急性期,也发生在慢性期,并且伴有畏光、畏声等偏头痛表型的 TBI 恢复时间明显长于不伴偏头痛表型的 TBI^[31]。此外,有研究显示随着时间的推移,大约一半的患者报告光敏感性降低(即第 1 年 10%,第 1 年后 40%),而 42%保持不变,3%增加,5%有增有减^[32]。光敏感性的降低可能是神经修复、神经适应或补偿机制的结果。虽然 TBI 患者的畏光严重程度分数随着时间的推移而下降,但仍有较多患者脑损伤后持续恐光超过 1 年,这种持续性的畏光是中枢神经系统永久性变化的一种表现^[32]。

3.4 青光眼

青光眼患者可表现为头痛、恶心、呕吐、畏光等,但畏光在原发性先天性青光眼患者中更常见,通常在 3 岁以前发病,眼压升高,表现为眼球增大或两眼球明显大小不等、角膜增大、患儿喜欢埋头以避免畏光刺激、流泪以及眼睑痉挛等^[33]。青光眼患者的畏光可能与瞳孔扩大和巩膜发育异常有关。

3.5 干眼症

干眼症可出现一系列临床表现,包括眼部干燥、不适和痛感等症状,以及泪液蒸发增加或分泌量减少等。干眼症是畏光最常见的眼部原因,并且干眼症也容易和偏头痛共病。患者眼部痛感可能是自发产生的,也可能是由风或光等刺激引起的^[34]。一些检查技术有助于排除干眼症,这些技术包括泪液分泌试验、泪膜破裂时间、眼表染料染色等。

4 伴畏光的痛性颅神经病

4.1 三叉神经痛

三叉神经痛是最常见的颅神经痛,根据以前的一项病例

分析显示 27/99 的三叉神经痛患者伴有畏光^[35],三叉神经痛畏光的机制尚不清楚。在疼痛发作时三叉神经通路的激活可能与视觉通路汇合,从而降低视觉冲动的阈值,或者激活视觉通路导致光被过量感知。带状疱疹病毒感染后的三叉神经痛患者同样有报道伴随畏光,通过星状神经节阻滞术切除交感神经可以治疗带状疱疹病毒感染后神经痛的畏光症状^[36]。交感神经激活引起强烈血管收缩导致神经缺血性损伤,可能是患者畏光的机制。

5 结束语

畏光是许多神经疾病的常见症状,虽然畏光的潜在机制仍然难以捉摸,但 ipRGC、丘脑、下丘脑、中脑以及枕叶皮质对畏光作用的阐述,对于我们理解畏光有了一定的帮助。畏光表型多种多样,视觉系统、三叉神经和自主神经系统的相对贡献可能取决于它所发生的疾病。畏光在偏头痛患者中较为常见,与偏头痛联系密切,但其他的头痛(如紧张性头痛、丛集性头痛、其它继发性头痛和痛性颅神经病)亦可伴有畏光,应鼓励医生使用畏光或亲光评估工具来检测症状。

参 考 文 献

- [1] Anon. 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] Zele AJ, Dey A, Adhikari P, et al. Melanopsin hypersensitivity dominates interictal photophobia in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(2): 217-226.
- [3] Delwig A, Larsen DD, Yasumura D, et al. Retinofugal projections from Melanopsin-Expressing retinal ganglion cells revealed by intraocular injections of Cre-Dependent virus[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149501.
- [4] Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(2): 239-245.
- [5] Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 1971-1986.
- [6] Cortez MM, Na RA, Hunter LA, et al. Altered pupillary light response scales with disease severity in migrainous photophobia[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(8): 801-811.
- [7] Okamoto K, Tashiro A, Thompson R, et al. Trigeminal interpolaris/caudalis transition neurons mediate reflex lacrimation evoked by bright light in the rat[J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 36(11): 3492-3499.
- [8] Emoto H, Suzuki Y, Wakakura M, et al. Photophobia in essential blepharospasm—a positron emission tomographic study [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(4): 433-439.
- [9] Katagiri A, Okamoto K, Thompson R, et al. Posterior hypothalamic modulation of light-evoked trigeminal neural activity and lacrimation[J]. *Neuroscience*, 2013, 246: 133-141.
- [10] Martín H, Sánchez DM, De SC, et al. Photoreactivity of the occipital cortex measured by functional magnetic resonance imaging-blood oxygenation level dependent in migraine patients and healthy volunteers: pathophysiological implications [J]. *Headache*, 2011, 51(10): 1520-1528.
- [11] Bouloche N, Denuelle M, Payoux P, et al. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(9): 978-984.
- [12] Anagnostou E, Vikelis M, Tzavellas E, et al. Photophobia in primary headaches, in essential blepharospasm and in major depression[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 673-679.
- [13] Datta R, Aguirre GK, Hu S, et al. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(6): 365-374.
- [14] Mason BN, Kaiser EA, Kuburas A, et al. Induction of Migraine-Like photophobic behavior in mice by both peripheral and central CGRP mechanisms[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(1): 204-216.
- [15] Markovics A, Kormos V, Gaszner B, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1): 633-644.
- [16] Ament M, Day K, Stauffer VL, et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 6.
- [17] Nosedá R, Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia [J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24(3): 197-202.
- [18] Main A, Vlachonikolis I, Dowson A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks[J]. *Headache*, 2000, 40(3): 194-199.
- [19] Vanagaite VJ, Stovner LJ. Photophobia and phonophobia in tension-type and cervicogenic headache[J]. *Cephalalgia*, 1998, 18(6): 313-318.
- [20] Taga A, Russo M, Manzoni GC, et al. Cluster headache with accompanying Migraine-Like features: a possible clinical phenotype[J]. *Headache*, 2017, 57(2): 290-297.
- [21] Song TJ, Lee MJ, Choi YJ, et al. Differences in characteristics and comorbidity of cluster headache according to the presence of migraine[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(3): 334-338.
- [22] Haane DY, De Ceuster LM, Geerlings RP, et al. Cluster headache and Oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A prospective cross-sectional correlation study [J]. *J Neurol*, 2013, 260(10): 2596-2605.
- [23] Imai N, Kitamura E. Differences in clinical features of cluster headache between drinkers and nondrinkers in Japan[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224407.
- [24] Vanagaite J, Pareja JA, Støren O, et al. Light-induced discomfort and pain in migraine[J]. *Cephalalgia*, 1997, 17(7): 733-741.
- [25] Kairys N, J MD, Garg M. Acute subarachnoid hemorrhage [A]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing Copyright © 2021, Stat Pearls Publishing LLC, 2021.
- [26] Aydin MD, Onder S, Ulvi H, et al. Histopathological alterations in ciliary ganglions in meningitis: an experimental study [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2005, 48(5): 297-301.
- [27] Cantu RM, J MD. Viral meningitis [A]. In: Stat Pearls.

Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing Copyright © 2021, Stat Pearls Publishing LLC, 2021.

- [28] Recio R, Perez-Ayala A. Cryptococcus neoformans Meningo-encephalitis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 281.
- [29] Fellner A, Goldstein L, Lotan I, et al. Meningitis without meningeal irritation signs: What are the alerting clinical markers? [J]. J Neurol Sci, 2020, 410: 116663.
- [30] Bulson R, Jun W, Hayes J. Visual symptomatology and referral patterns for Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom veterans with traumatic brain injury[J]. J Rehabil Res Dev, 2012, 49(7): 1075-1082.
- [31] Kamins J, Richards R, Barney BJ, et al. Evaluation of posttraumatic headache phenotype and recovery time after youth concussion[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(3): e211312.
- [32] Truong JQ, Ciuffreda KJ, Han MH, et al. Photosensitivity in

mild traumatic brain injury (mTBI): a retrospective analysis [J]. Brain Injury, 2014, 28(10): 1283-1287.

- [33] Ko F, Papadopoulos M, Khaw PT. Primary congenital glaucoma[J]. Prog Brain Res, 2015, 221: 177-189.
- [34] Diel RJ, Mehra D, Kardon R, et al. Photophobia: shared pathophysiology underlying dry eye disease, migraine and traumatic brain injury leading to central neuroplasticity of the trigeminothalamic pathway[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(6): 751-760.
- [35] Gutrecht JA, Lessell IM. Photophobia in trigeminal neuralgia [J]. J Neuroophthalmol, 1994, 14(2): 122-123.
- [36] Sinofsky A, Sharma T, Wright T. Stellate ganglion block for debilitating photophobia secondary to trigeminal, postherpetic neuralgia[J]. Pain Pract, 2016, 16(7): E99-E102.

(2021-04-08 收稿)

(上接第 692 页)

- [11] 徐金梅,赵燕环,梅俊华,等. 伴松果体囊肿的 Mollaret 脑膜炎一例[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(33): 2631-2632.
- [12] Kinnman J, Kam-Hansen S, Link H, et al. Studies on the humoral and cell-mediated immune response in a patient with Mollaret's meningitis[J]. J Neurol Sci, 1979, 43(2): 265-275.
- [13] Börnke C, Przuntek H, Postert T, et al. Atypical multiple sclerosis presenting as chronic-progressive encephalomyelitis with polyneuritis and recurrent aseptic meningitis[J]. J Neurol, 1999, 246(2): 136-139.
- [14] Mikdashi J, Kennedy S, Krumholz A. Recurrent benign lymphocytic (mollaret) meningitis in systemic lupus erythematosus[J]. Neurologist, 2008, 14(1): 43-45.
- [15] Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis[J]. J Am Board Fam Pract, 2004, 17(4): 303-305.
- [16] Lowe E. Mollaret's meningitis: a case report[J]. Acta Cytol, 1982, 26(3): 338-340.
- [17] Gledhill RF, Lewis PD, Marsden CD, et al. Letter: is mollaret's meningitis another periodic disorder responsive to colchicine? [J]. Lancet, 1975, 2(7931): 415.
- [18] Stoppe G, Stark E, Patzold U. Mollaret's meningitis; CSF-im-

munocytological examinations[J]. J Neurol, 1987, 234(2): 103-106.

- [19] Evans H. Cytology of mollaret meningitis[J]. Diagn Cytopathol, 1993, 9(4): 373-376.
- [20] Teot LA, Sexton CW. Mollaret's meningitis: case report with immunocytochemical and polymerase chain reaction amplification studies[J]. Diagn Cytopathol, 1996, 15(4): 345-348.
- [21] Ohmichi T, Takezawa H, Fujii C, et al. Mollaret cells detected in a patient with varicella-zoster virus meningitis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7): 1086-1087.
- [22] Acosta AM, Antoon JW, Kempe M, et al. Tracing the footprints: A case of chronic meningitis with unusual mononuclear cells in the cerebrospinal fluid[J]. Diagn Cytopathol, 2017, 45(5): 433-435.
- [23] Ikari H, Kuzuya M, Yoshimine N, et al. [A case of indomethacin-inhibited recurrent periodical attacks of Mollaret's meningitis][J]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 1993, 30(3): 216-221.
- [24] Kawabori M, Kurisu K, Niiya Y, et al. Mollaret meningitis with a high level of cytokines in the cerebrospinal fluid successfully treated by indomethacin[J]. Intern Med, 2019, 58(8): 1163-1166.

(2021-04-12 收稿)