

# 偏头痛与脑卒中关联及机制的研究进展

方玉婷 肖哲曼

【中图分类号】 R747.2 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)01-0089-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.020

偏头痛是临床上常见的原发性头痛,被列为最严重的慢性功能障碍性疾病之一。既往有许多研究发现偏头痛与脑卒中风险增加存在显著的关联。本研究将对偏头痛与脑卒中的关联和潜在机制进行综述。

偏头痛是一种临床常见的原发性头痛,影响高达 20% 的普通人群,女性多见,根据是否出现先兆症状可分为有先兆偏头痛(Migraine with aura, MA)与无先兆偏头痛(Migraine without aura, MO)<sup>[1]</sup>,主要表现为发作性中重度、搏动样头痛。根据 2017 年全球疾病负担调查(Global burden of disease study, GBD),偏头痛在全球致残性疾病中排第二位<sup>[2]</sup>,在 2019 年神经系统疾病负担排名中同样位列第二,仅次于脑卒中,严重影响患者生活质量。脑卒中是造成我国过早死亡损失寿命年(Years of lost with premature mortality, YLLs)高的首要原因<sup>[2]</sup>,同样给患者和社会带来较重的负担。近年不断有临床研究发现偏头痛与脑卒中风险增加之间存在显著的关联性,并提出了可能的潜在机制。

## 1 偏头痛与缺血性脑卒中的临床关联

既往多项 Meta 分析报道了偏头痛与缺血性脑卒中风险增加的关联<sup>[3-7]</sup>,并且提示 MA 患者发生缺血性脑卒中的风险增加,MO 患者的风险尚不确定<sup>[3,5,8]</sup>。Kurth 等人通过两项前瞻性队列研究发现偏头痛患者发作频率的增加以及处于头痛发作期均与缺血性脑卒中的风险增加有关,但头痛的严重程度与脑卒中之间的关系尚不确定<sup>[8-9]</sup>。

在性别上偏头痛与缺血性脑卒中的临床关联存在差异,MA 患者中年轻女性(<45 岁)发生缺血性脑卒中的风险更高<sup>[4,9]</sup>。尚未发现男性偏头痛患者与缺血性脑卒中风险明显关联,这或许与男性偏头痛患者人数较少,其相关性未能达到统计学意义有关<sup>[10]</sup>。

此外,偏头痛患者口服避孕药或吸烟也会增加发生缺血性脑卒中的风险<sup>[3,11-12]</sup>。

### 1.1 围手术期脑卒中

围手术期脑卒中是一种有潜在致命性的手术并发症,使手术患者的生活质量及生存率明显降低,严重影响患者预后。2017 年的一项前瞻性外科患者登记研究结果显示,有偏头痛史的外科手术患者发生围手术期缺血性脑卒中的风险增加,且 30 d 内再入院率增高<sup>[13]</sup>。Platzbecker 等人对有偏头痛的外科手术患者术后 30 d 再入院率进行了进一步的研

究,结果显示偏头痛与术后 30 d 再入院率之间存在显著相关性<sup>[14]</sup>。考虑到是否有必要将有偏头痛病史纳入患者的术前评估,外科手术与偏头痛患者发生脑卒中的风险的关联值得进一步研究<sup>[15]</sup>。

### 1.2 短暂性脑缺血发作

在一项病例对照研究中患有 MO 的女性与非偏头痛的女性相比,短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attacks, TIA)的风险增加了 2 倍<sup>[16]</sup>。与而世界健康调查(World health survey, WHS)的数据分析结果提示 MA 患者 TIA 的风险增加,MO 与 TIA 的风险无明显关系<sup>[17]</sup>。目前部分研究认为偏头痛与 TIA 间存在关联,但尚无足够的证据支持<sup>[18]</sup>。

### 1.3 颈动脉夹层

颈动脉夹层(Cervical Artery Dissection, CeAD)是一种由多基因遗传变异及环境因素引起的复杂性疾病,被认为是导致年轻人缺血性脑卒中的主要原因之一。一项意大利青年卒中中登记研究分析了 334 例 CeAD 所致脑卒中患者与 2 151 例非 CeAD 所致的脑卒中患者,结果显示在 CeAD 所致的脑卒中患者中偏头痛患者更常见,且 MO 与 CeAD 呈独立相关<sup>[19]</sup>。但在 CeAD 患者中偏头痛病史对脑卒中的发生、颈动脉夹层类型、夹层血管的数量、临床结局以及并发症的发生没有影响,并且对大多数有缺血表现的 CeAD 患者的随访研究发现偏头痛的发作可能会有所改善甚至不再出现。有学者认为这可能是由于给予 CeAD 患者阿司匹林进行预防性治疗的同时产生了对偏头痛的潜在预防作用<sup>[20]</sup>。

### 1.4 卵圆孔未闭

卵圆孔未闭(Patent foramen ovale, PFO)是目前成人中最常见的先天性心脏异常,约有 25% 的普通人卵圆孔不完全闭合。根据近年的临床研究发现, PFO 与隐源性卒中中显著相关,且有研究发现合并有 PFO 的偏头痛患者可达 40%~60%<sup>[21]</sup>。但 Garg 等人的一项病例对照研究的结论却表明偏头痛与 PFO 的存在不相关<sup>[22]</sup>。虽然有部分研究结论认为偏头痛与 PFO 关联性不强,但多数研究仍支持二者存在关联,且目前研究发现实施卵圆孔封堵术可有效降低偏头痛发作频率或减少头痛天数,显著改善了偏头痛症状,进一步证明了二者的关联性<sup>[23-24]</sup>。

## 2 偏头痛与出血性脑卒中的临床关联

已有一些研究表明二者存在联系,比如 2018 年一项 Meta 分析表明 MA 女性患者口服避孕药可能会使出血性脑卒中的风险轻微增加<sup>[25]</sup>。2020 年的一项 Meta 分析结果显

示,偏头痛可增高出血性脑卒中的发病风险,且与性别及有无先兆症状无关<sup>[26]</sup>。虽然既往有部分研究没有找到二者间的联系<sup>[4,6,27]</sup>,但近年几项关于偏头痛与出血性脑卒中风险的Meta分析均提示二者存在关联<sup>[25-26]</sup>。

蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH)占出血性脑卒中的20%。Xu等人发现有偏头痛病史的口服避孕药者出血性脑卒中的风险增加,且主要与SAH有关,与脑出血无关<sup>[25]</sup>,提示性激素的使用或许与偏头痛患者发生蛛网膜下腔出血有关。但相关研究证据较少,仍需进一步研究支持。

### 3 偏头痛与脑卒中风险的潜在机制

#### 3.1 偏头痛与缺血性脑卒中的相关机制

偏头痛,尤其是MA,与缺血性脑卒中的关联受到广泛的关注,根据现有的研究结果考虑其可能相关的机制有多种,包括皮层扩散性抑制、内皮功能障碍、血液高凝状态、遗传因素和环境因素等。

##### 3.1.1 皮层扩散性抑制学说

目前,有一些学者认为偏头痛的先兆是偏头痛和脑卒中风险之间联系的核心点,因为在现有的多数临床证据中MA患者与缺血性脑卒中风险增加的关联相较于MO患者更加显著<sup>[3-7]</sup>。而皮层扩散性抑制(Cortical spreading depression, CSD)是指大脑皮质受到刺激后神经元或神经胶质细胞出现强烈去极化并以每分钟2~4 mm的速度缓慢由刺激部位沿着皮层向邻近区域传播,被认为是MA背后的电生理机制<sup>[28]</sup>,故而CSD与缺血性脑卒中的关联得到了广泛重视。在CSD中神经元激活伴随着持续1~2 min的短暂高灌注,随后是持续1~2 h的神经元抑制和低灌注,相当于大脑血流量减少20%~30%<sup>[29]</sup>。Santos等人的研究也说明了MA患者可能由于CSD导致脑组织低灌注,从而引起缺血性脑卒中<sup>[30]</sup>。此外,有研究指出偏头痛先兆的发生与CSD的触发阈值较低有关,这或许说明MA的易感人群也更容易受到脑缺血的影响,更容易发生脑组织损伤<sup>[31]</sup>。

##### 3.1.2 内皮功能障碍

内皮功能的改变是偏头痛和血管疾病之间的重要联系点,也是动脉粥样硬化和心血管疾病的易感因素。有研究人员对59 674例偏头痛患者和316 078名健康对照人员进行了全基因组测序,确定了编码血管和平滑肌组织的新的偏头痛易感位点,这表明内皮功能在偏头痛的病理生理学中起重要作用<sup>[32]</sup>。此外,内皮微粒(Endothelial microparticles, EMP)水平的升高已被证明与内皮功能降低有关,可作为内皮功能障碍标志,而有研究表明EMP水平在MA中显著升高。这些证据均提示偏头痛患者存在外周内皮功能障碍,这可能与偏头痛患者易患脑卒中有关<sup>[33]</sup>。

##### 3.1.3 血液高凝状态

现有研究表明,偏头痛,尤其是MA患者的雌激素水平(如口服避孕药、怀孕)、血小板活化状态和红细胞增多、血管性血友病因子抗原、纤维蛋白原、组织型纤溶酶原激活剂抗原、EMP和同型半胱氨酸水平升高有关,这些改变可以引起血液高凝<sup>[34]</sup>。一项针对55岁以下脑缺血患者的前瞻性研

究发现偏头痛组中高凝状态的比例较非偏头痛组显著增高,在<50岁的脑卒中患者中MA与高凝状态独立相关<sup>[35]</sup>。血液高凝状态易导致血小板聚集,血栓形成,这可能是偏头痛患者缺血性脑卒中的风险增加的潜在机制。

#### 3.1.4 房颤

2018年一项丹麦的队列研究指出,偏头痛与脑卒中、心肌梗死、心房颤动和心房扑动之间存在关联,并且这些关联性在MA患者中表现得更为显著<sup>[36]</sup>。另一项基于社区的队列研究表明,MA与房颤事件之间存在显著的相关性,其中女性的患病率和发生血栓栓塞事件的风险更高<sup>[37]</sup>。基于这些提示偏头痛与房颤关联的临床证据,有学者提出偏头痛患者可能因房颤造成心源性脑卒中的发生,并认为这可能是MA与缺血性脑卒中的关联机制<sup>[38]</sup>。

#### 3.1.5 遗传因素

全基因组分析研究(Genome wide association study, GWAS)报道了偏头痛和脑卒中的共同遗传易感性,其中MO与缺血性脑卒中及其亚型重叠程度明显高于MA,MO与大动脉闭塞所致的脑卒中和心源性脑卒中的重叠程度比其他亚型高<sup>[39]</sup>。GWAS的研究使人们更加关注多基因偏头痛风险中的血管成分,但目前的证据尚不足以支持MA和脑卒中之间存在显著的遗传联系。此外,存在几种以偏头痛和脑卒中同时发生为特征的遗传综合征,比如伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作和遗传性出血性毛细血管扩张,这为二者存在遗传联系提供了证据。

#### 3.1.6 环境因素

药物及生活方式等外界因素可能通过间接作用参与偏头痛与脑卒中的关联机制。有部分研究结果显示偏头痛特效药包括曲普坦和麦角类药物,这些血管收缩剂可以使血压升高,从而增加缺血性脑卒中的风险<sup>[40]</sup>。此外,Verrotti等人发现偏头痛的患病率、频率和严重程度随着体重指数(Body mass index, BMI)的增加而增加<sup>[41]</sup>,也有另一项证据显示虽然偏头痛的患病率与身体质量指数无关,但头痛的发作频率和严重程度会随BMI增加而增加<sup>[42]</sup>。肥胖早已是公认的脑卒中的危险因素,这些提示偏头痛与BMI相关的证据或许说明肥胖可能在偏头痛与脑卒中风险增加的关联中有意义。

#### 3.2 偏头痛与出血性脑卒中的相关机制

偏头痛与出血性脑卒中联系的相关研究较少,潜在机制暂不明晰,可能与颅内动脉瘤、CSD及药物使用相关。颅内动脉瘤的破裂是主要病因。2013年Lebedeva等人研究发现未破裂的囊状颅内动脉瘤会导致MO的发生率显著增高<sup>[43]</sup>,2019年Dandurand等人对既往关于未破裂颅内动脉瘤治疗后头痛的严重程度的相关研究进行了系统评价,结果显示颅内动脉瘤治疗术后头痛严重程度显著减轻<sup>[44]</sup>,提示颅内动脉瘤与MO存在一定的关联性。但仍需要进一步研究支持<sup>[26]</sup>。有研究提示脑出血及蛛网膜下腔出血患者均出现了CSD,而CSD被认为是MA的电生理机制,其是否参与了偏头痛和出血性脑卒中风险的关联还有待进一步研究<sup>[28]</sup>。此外,2018年一项Meta分析提示非甾体抗炎药与

出血性脑卒中的风险存在相关性<sup>[45]</sup>,提示偏头痛患者使用的部分药物可能会增加发生出血性脑卒中的风险。

#### 4 小 结

大量的研究表明偏头痛与缺血性脑卒中的风险增加有关,其中 MA、年轻女性发生缺血性脑卒中的风险更高,一些行为因素如口服避孕药与吸烟也会使风险增加。偏头痛与围手术期脑卒中、心源性脑卒中、隐源性脑卒中以及 CeAD 均有相关性。偏头痛与出血性脑卒中风险之间存在一定相关性,但仍需更多研究来证实。CSD、脑血管反应性、房颤、内皮功能障碍、血液高凝状态、遗传因素以及环境因素等可能为偏头痛与缺血性脑卒中相关的机制。偏头痛与出血性脑卒中的相关机制尚不明晰,可能与颅内动脉瘤破裂、CSD 以及非甾体类药物的使用相关。

#### 参 考 文 献

- [1] Silberstein S D. Migraine[J]. The Lancet, 2004, 363(9406): 381-391.
- [2] Global, regional. And National burden of neurological disorders. a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. The Lancet. Neurology, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] Etminan, M. Risk of ischaemic stroke in People with migraine; systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. BMJ, 2005, 330(7482): 63.
- [4] Schürks, M. Migraine and cardiovascular disease; systematic review and meta-analysis[Z], 2009; b3914.
- [5] Spector, J. Migraine headache and ischemic stroke risk; an updated meta-analysis[J]. Am J Med, 2010, 123(7): 612-624.
- [6] Hu, X. Migraine and the risk of stroke; an updated meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Neurol Sci, 2017, 38(1): 33-40.
- [7] Mahmoud, A. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events; a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects[J]. BMJ Open, 2018, 8(3): e020498.
- [8] Kurth, T. Migraine and risk of cardiovascular disease in women[J]. JAMA, 2006, 296(3): 283-291.
- [9] Kurth, T. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women[J]. Neurology, 2009, 73(8): 581-588.
- [10] Tietjen GE, Maly EF. Migraine and ischemic stroke in women [J]. A Narrative Review. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2020, 60(5): 843-863.
- [11] MacClellan, L. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke; the stroke prevention in young women study [J]. Stroke, 2007, 38(9): 2438-2445.
- [12] Monteith, T. Migraine and risk of stroke in older adults: Northern Manhattan Study[J]. Neurology, 2015, 85(8): 715-721.
- [13] Timm, F. Migraine and risk of perioperative ischemic stroke and hospital readmission; hospital based registry study[Z], 2017; i6635.
- [14] Platzbecker, K. The association between migraine and hospital readmission due to pain after surgery; A hospital registry study [J]. Cephalalgia, 2019, 39(2): 286-295.
- [15] Oie, R L. Migraine and risk of stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(6): 593-604.
- [16] Carolei AM, Matteis GD. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults[J]. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. Lancet (London, England), 1996, 347(9014): 1503-1506.
- [17] Rist, P. Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women[J]. Circulation, 2010, 122(24): 2551-2557.
- [18] Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(9): 524.
- [19] Giulì D, V. Association between migraine and cervical artery dissection; the Italian project on stroke in young adults[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(5): 512-518.
- [20] Mawet, J. The Link between migraine, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection[J]. Headache, 2016, 56(4): 645-656.
- [21] 孟凤珠, 罗国刚, 刘蕊, 等. 偏头痛患者伴发心脏卵圆孔未闭脑血管反应性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(6): 1-2.
- [22] Garg, P. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale; results of a case-control study[J]. Circulation, 2010, 121(12): 1406-1412.
- [23] Lip P, Lip G. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review[J]. Am J Med, 2014, 127(5): 411-420.
- [24] Zhang, Q. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine; a Meta-Analysis of randomized controlled trials and observational studies[Z], 2021; 6643266.
- [25] Xu, Z. Association between oral contraceptives and risk of hemorrhagic stroke; a meta-analysis of observational studies [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(5): 1181-1191.
- [26] 左家财, 杨琪, 唐宇凤, 等. 偏头痛与出血性卒中发病风险的 meta 分析[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28(7): 522-529.
- [27] Gaist, D. Migraine and risk of hemorrhagic stroke; a study based on data from general practice[Z], 2014; 74.
- [28] Ayata C, Lauritzen M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature[J]. Physiological reviews, 2015, 95(3): 953-993.
- [29] Kurth TC, Bousser MG. Migraine and stroke; a complex association with clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(1): 92-100.
- [30] Santos, E. Spreading depolarizations in a case of migraine-related stroke[J]. Cephalalgia, 2012, 32(5): 433-436.
- [31] Eikermann-Haerter E, K. Migraine prophylaxis, ischemic depolarizations, and stroke outcomes in mice[J]. Stroke, 2015, 46(1): 229-236.
- [32] Gormley, P. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine[J]. Nat Genet, 2016, 48(8): 856-866.
- [33] Liman, T. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura[J]. Cephalalgia, 2015, 35(2): 88-94.
- [34] Tietjen G, Collins S. Hypercoagulability and migraine[J]. Headache, 2018, 58(1): 173-183.
- [35] Martínez-Sánchez M, P. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke[J]. Cephalalgia, 2011, 31(16): 1609-

1617.

[36] Adelborg, K. Migraine and risk of cardiovascular diseases; Danish population based matched cohort study[Z],2018;k96.

[37] Sen, S. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: A cohort study[J]. Neurology, 2018, 91 (24): e2202-e2210.

[38] Sposato L, Peterlin B. Cardioembolism as the unsuspected missing Link between migraine and ischemic stroke[J]. Neurology, 2016, 87(24): 2504-2505.

[39] Malik, R. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke:A genome-wide analysis of common variants[J]. Neurology, 2015, 84(21): 2132-2145.

[40] Laurell K, Lundström E. Migrainous infarction: aspects on

risk factors and therapy[J]. Curr Pain Headache Rep, 2012, 16(3): 255-260.

[41] Verrotti, A. Obesity and headache/migraine;the importance of weight reduction through lifestyle modifications [Z], 2014: 420858.

[42] Bigal ML, Lipton R. Obesity and migraine;a population study [J]. Neurology, 2006, 66(4): 545-550.

[43] Lebedeva, E. Migraine before rupture of intracranial aneurysms[Z],2013;15.

[44] Dandurand, C. Headache outcomes after treatment of unruptured intracranial aneurysm;a systematic review and Meta-Analysis[J]. Stroke, 2019, 50(12): 3628-3631.

(2021-06-03 收稿)

(上接第 88 页)

[40] Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Obes (Lond). 2013;37(8):1036-1043. doi:10.1038/ijo.2012.177.

[41] Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, et al. Depressive feelings in children with narcolepsy[J]. Sleep Med, 2014, 15(3): 309-314.

[42] Huang TC, Tseng PT, Wu MN, et al. Periodic limb movements during sleep are associated with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. J Sleep Res, 2019,

28(3): e12720.

[43] Chenini S, Rassu AL, Guiraud L, et al. Blood pressure profile and endothelial function in restless legs syndrome[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):15933.

[44] Filardi M, Demir N, Pizza F, et al. Prevalence and neurophysiological correlates of sleep disordered breathing in pediatric type 1 narcolepsy[J]. Sleep Med, 2020, 65: 8-12.

[45] Wyman L, Crum RM, Celentano D. Depressed mood and cause-specific mortality: a 40-year general community assessment[J]. Ann Epidemiol, 2012, 22(9): 638-643.

(2021-07-08 收稿)

• 消 息 •

2022 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行武汉紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。