

偏头痛畏光的研究进展

周艳杰 肖哲曼

【中图分类号】 R747.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)02-0195-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.02.022

偏头痛是一种常见的中枢神经系统疾病。畏光是指由光引起的感觉障碍,是眼科和神经系统疾病中常见的一种使人衰弱的症状。偏头痛是引起畏光的最常见的神经系统疾病。偏头痛患者畏光的临床表现多种多样,机制较为复杂,目前认为视网膜神经节细胞、枕叶和视觉皮层以及下丘脑在偏头痛畏光机制中发挥重要作用。探究偏头痛的畏光机制有助于对该疾病进行针对性的预防与治疗,对改善患者的生活质量具有重要意义。

偏头痛是一种严重的大脑致残性疾病。最新的全球疾病负担调查(Global burden of disease 2019,GBD2019)显示,偏头痛的伤残损失健康生命年在神经系统疾病中位列第二^[1]。偏头痛以单侧、搏动性、反复发作头痛为特征且常伴有其他自主神经症状如恶心、畏光、畏声、畏嗅和疲乏,也可影响精神、感官和运动功能,其中畏光是偏头痛最常见的感觉先兆之一^[2]。但偏头痛畏光的具体表现及其机制尚不清楚。本研究将从偏头痛畏光的流行病学、临床表现、发病机制、预防与治疗等方面进行综述。

1 流行病学

最新统计显示全球约 4660 万青少年患有头痛,其中 88.2%可归因于偏头痛^[2]。畏光是指由光引起的感觉障碍,偏头痛是引起畏光的最常见的神经系统疾病^[3]。偏头痛患者在发作期和发作间期都会出现畏光^[4],但在发作期的出现频率高于发作间期,在发作期有畏光症状的偏头痛患者高达 80%^[5]。最近的研究表明只有慢性偏头痛患者才会出现畏光与疼痛之间的明显联系^[6-7]。光刺激可能有助于偏头痛患者疼痛通路的中枢敏化,使偏头痛进展为慢性形式。

2 临床表现

偏头痛患者畏光的临床表现多种多样,主要有以下几个特征:(1)偏头痛患者的光敏感性增加。患者接受光照后头痛会加剧,通常为悸动性疼痛,有时伴有恶心^[8];(2)偏头痛患者对所有颜色的光均敏感,但敏感度不同。相对于绿光而言,患者对白、蓝、琥珀或红光更加敏感^[9];(3)偏头痛发作期可表现出视线受损^[10];(4)偏头痛的畏光表现还会以视觉障碍的形式表现出来。视觉先兆和闪光暗点是常见的视觉障

碍,典型的视觉先兆表现为一种锯齿状的图形,由视野的中心向外扩展,并留下可变区域的视觉缺损^[11-12]。闪光暗点一般呈“c”形或新月形、边缘闪闪发光(闪烁)、有或没有颜色。有时也可见简单的闪光(磷光)、豆状的白色或彩色点、明亮的条状光等。根据这些主要的临床表现,再加上偏头痛的病史,可以诊断为偏头痛的畏光症状,从而为其预防与治疗提供依据。

3 发病机制

偏头痛畏光的机制较为复杂,多年来的研究也是众说纷纭,目前认为主要与以下几点有关。

3.1 视网膜神经节细胞发挥重要作用

由于光是畏光的主要刺激因素,因此偏头痛的畏光必须有光感受器的参与^[5]。人体中的视锥细胞和视杆细胞的轴突通过视神经投射到视觉皮层、外侧膝状体和上丘来调控脊椎动物的成像功能,而调节生物钟、使瞳孔大小适应感光以及抑制褪黑素释放等非成像功能主要由表达黑视蛋白的视网膜神经节细胞(Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)介导^[13],其轴突通过视神经投射到视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)、内膝状小叶(Inner geniculate leaflet, IGL)和橄榄顶盖前核来调节硬脑膜敏感的丘脑神经元的活动^[14-21]。

有研究发现视杆细胞和视锥细胞严重退化的盲人(光感受通路完整)仍能感知光线,且光线会引起偏头痛的加剧^[22],但罗德里戈等人对患有偏头痛的盲人进行统计发现双眼摘除或视神经受损的患者光敏性并没有增加^[23-24],这表明 ipRGC 在光致偏头痛恶化的机制中发挥重要作用。目前认为至少有 3 种途径可以将 ipRGC 细胞感知的光信号传递给大脑:1)光通过视网膜中的光感受器(视锥细胞、视杆细胞或视网膜神经节细胞)来激活三叉神经脑干神经元,从而引起眼血管扩张和血管疼痛感知神经元的激活^[25];2)ipRGC 细胞通过与丘脑核之间的联系来影响躯体的感觉与疼痛。由于丘脑是感觉统合的重要中枢,并且与皮层的躯体感觉中心有重要联系^[26],因此该条路径的发现尤为重要;3)在虹膜的 ipRGCs 和/或 ipRGC 状含黑视蛋白的神经元可以绕过视神经向三叉神经传入,进而加剧头痛^[27-28]。

3.2 偏头痛畏光与与皮质兴奋性改变有关

偏头痛患者存在皮质兴奋性改变。诸多研究表明,视觉皮层、躯体感觉皮层和枕叶等兴奋性改变与偏头痛畏光机制相关。Denuelle 等人使用正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)检查偏头痛患者在头痛发作期、

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[周艳杰 肖哲曼(通信作者)]

发作间期和接受舒马曲坦治疗后对光的反应发现,畏光刺激会引起偏头痛患者在头痛发作期而不是发作间期皮质血流量的显著增加,这表明皮质的神经血管反应性在发作期更敏感^[29]。在另一项研究中研究人员只对发作期的偏头痛患者进行检查,结果显示与对照组相比,即使是在发病初期患者枕叶对视觉刺激的激活区域也更大,而且伴随着疼痛的加重视觉刺激区域也随之增加^[30]。Martin 等人使用功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)也证明了类似的发现,即偏头痛发作时枕叶激活区域增加^[31]。这都表明了畏光与枕叶激活和血流灌注的增加相关。

此外,偏头痛畏光患者相比于无偏头痛人群视觉皮层有更强的激活信号且不同颜色的光引起的视觉皮层的兴奋性不同^[32-35]。Petter 等人用高频重复经颅磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)调节皮质兴奋性,研究其对偏头痛视觉诱发电位(Visually evoked potentials, VEPs)的影响,发现与无痛对照组相比,偏头痛患者的视觉皮层对 rTMS 的响应性增加,且 rTMS 降低了偏头痛发作前期的适应能力,但对偏头痛发作后和无头痛偏头痛患者的适应性影响很小^[36],这表明偏头痛畏光可能与视觉皮层的兴奋性改变有关^[31-32]。

3.3 偏头痛畏光与视皮层和躯体感觉区域结构改变有关

有视觉障碍的偏头痛患者可能存在视皮层和躯体感觉区域的增厚。David 等人在对 166 例患有先兆偏头痛的女性的大型磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)研究发现与没有偏头痛病史的女性相比,患有先兆偏头痛的女性视觉区域和躯体感觉皮层较厚,主要表现在 V2 皮层的增厚。但有先兆偏头痛患者的视觉皮层和躯体感觉皮层并未比无先兆偏头痛患者的相应皮层厚^[37]。这表明较厚的皮层是疾病的特征而非皮质扩散性抑制反复发作的结果,这可能与视觉先兆的起始有关。

3.4 下丘脑介导的自主光反应的畏光机制

偏头痛患者畏光不仅与光线会加剧头痛有关,还可能与下丘脑介导的自主功能的改变有关。Rodrigo 等人通过对偏头痛患者和对对照组的对比研究发现,在偏头痛头痛发作期灯光会引发更多的自主功能变化和负面情绪^[24,38]。这也许可以解释为什么偏头痛患者头痛即使没有加重,也会避免光照。临床前研究表明视网膜神经节细胞的轴突会聚在多巴胺能/去甲肾上腺素能、组胺能、食欲能和血管加压素能下丘脑神经元上,这为研究偏头痛下丘脑介导的功能(自主和非自主)改变奠定了解剖学基础^[24]。光对这些肽能下丘脑神经元的调节可能会触发一些情感症状、自主症状和下丘脑症状,引起偏头痛患者的畏光。

3.5 分子机制

目前研究认为降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)与偏头痛畏光的关系最为密切^[39]。在人类中输注 CGRP 引发偏头痛患者头痛发作^[40],腹膜内或脑室注射 CGRP 会在野生型小鼠中产畏光^[39]。此外,最近的研究表明血管活性肠肽和垂体腺苷酸环化酶激活多肽也与偏头痛的畏光有关^[39,41]。

4 预防与治疗

目前,偏头痛畏光的治疗方法可分为非药物治疗和药物治疗。

4.1 非药物治疗

4.1.1 对患者进行有关该疾病的教育及生活方式的干预^[42]。生活方式干预缓解偏头痛是治疗该疾病长期有效的方法,规律的睡眠、饮食、锻炼、避免压力过高和过于放松以及避免饮食诱发因素都是有益的^[43]。

4.1.2 正确使用有色镜片。患有严重畏光症的患者往往会佩戴深色镜片,然而长期的黑暗会增加对光线的敏感度和患者的痛苦^[38]。有色眼镜作为一种治疗慢性畏光症的症状疗法,由于患者错误的使用而有长期的负面作用^[38]。但有些颜色的太阳镜对偏头痛很有效。有证据表明,患有眼睑痉挛的患者使用一种名为 FL-41 的镜片可以很好地缓解畏光,它可以阻挡 480 nm 左右的波长,应鼓励这些患者过渡到使用 FL-41 或其他色彩的镜片来避免偏头痛发作^[5,38]。

4.2 药物治疗

目前发现以下药物可用于偏头痛患者畏光症状的治疗:

4.2.1 偏头痛预防或特定用药(如 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、抗惊厥药、CGRP-P)通过治疗头痛来改善偏头痛相关的畏光^[3,49]。麦角胺、二氢麦角胺和曲坦类药物等疗法对治疗神经血管性头痛的畏光(如偏头痛和丛集性头痛)有效,但对治疗其他类型的疼痛的畏光无效^[43]。

4.2.2 减少三叉神经过敏的镇静剂(如巴比妥酸盐)通过延长睡眠时间和帮助闭眼,也可改善偏头痛患者的畏光症状^[38]。

4.2.3 系统性药物(如加巴喷丁和褪黑素)可以减轻与畏光有关的疼痛。另外,抗抑郁药物也能够减轻偏头痛与抑郁症共病患者的畏光症状^[38]。

4.2.4 积极治疗干眼症^[38]。白内障手术后抗炎滴剂的应用可改善畏光。

5 小结与展望

偏头痛与畏光都是顽固性疾病,二者在流行病学、临床表现和发病机制及治疗上有很强的关联,但其具体机制尚需继续探究。探究清楚偏头痛患者畏光的机制有助于对该疾病进行针对性的治疗与预防,对改善患者的生活质量具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019[J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 137.
- [2] Lau CI, Chen WH, Walsh V. The visual system as target of non-invasive brain stimulation for migraine treatment: Current insights and future challenges[J]. Prog Brain Res, 2020, 255(5): 207-247.
- [3] 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.
- [4] Hanson LL, Ahmed Z, Katz BJ, et al. Patients with migraine have substantial reductions in measures of visual quality of Life [J]. *Headache*, 2018, 58(7): 1007-1013.
 - [5] Wu Y, Hallett M. Photophobia in neurologic disorders [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6(20): 26.
 - [6] Lovati C, Mariotti C, Giani L, et al. Central sensitization in photophobic and non-photophobic migraineurs; possible role of retino nuclear way in the central sensitization process [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 (Suppl 1): S133-S135.
 - [7] Baykan B, Ekizoglu E, Karli N, et al. Characterization of migraineurs having allodynia; results of a large population-based study [J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(7): 631-635.
 - [8] Wilkins AJ, Haigh SM, Mahroo OA, et al. Photophobia in migraine: A symptom cluster? [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41 (11/12): 1240-1248.
 - [9] Nir RR, Lee AJ, Huntington S, et al. Color-selective photophobia in ictal vs interictal migraineurs and in healthy controls [J]. *Pain*, 2018, 159(10): 2030-2034.
 - [10] Nguyen BN, Vingrys AJ, Mckendrick AM. The effect of duration post-migraine on visual electrophysiology and visual field performance in People with migraine [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(1): 42-57.
 - [11] Foroozan R. Visual dysfunction in migraine [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2009, 49(3): 133-146.
 - [12] Marzoli SB, Crisculi A. The role of visual system in migraine [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1): 99-102.
 - [13] Zele AJ, Dey A, Adhikari P, et al. Melanopsin hypersensitivity dominates interictal photophobia in migraine [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(2): 217-226.
 - [14] Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society [J]. *Cephalalgia*, 1991, 11(3): 129-134.
 - [15] Vingen JV, Pareja JA, Stovner LJ. Quantitative evaluation of photophobia and phonophobia in cluster headache [J]. *Cephalalgia*, 1998, 18(5): 250-256.
 - [16] Pescador RM, De Jesus O, Irimia P, et al. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(6): 626-630.
 - [17] Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 7): 1973-1986.
 - [18] Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 10): 2746-2760.
 - [19] Hallett M, Evinger C, Jankovic J, et al. Update on blepharospasm - Report from the BEBRF International Workshop [J]. *Neurology*, 2008, 71(16): 1275-1282.
 - [20] Adams WH, Digre KB, Patel BC, et al. The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(1): 82-87.
 - [21] Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, et al. Clinical features of patients with blepharospasm; a report of 240 patients [J]. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(3): 382-386.
 - [22] Arunagiri G, Santhi S. Migraine: an ophthalmologist's perspective [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003, 14(6): 344-352.
 - [23] 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.
 - [24] Nosedá R, Lee AJ, Nir RR, et al. Neural mechanism for hypothalamic-mediated autonomic responses to light during migraine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(28): E5683-E5692.
 - [25] Okamoto K, Thompson R, Tashiro A, et al. Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem [J]. *Neuroscience*, 2009, 160(4): 858-864.
 - [26] Nosedá R, Constandil L, Bourgeois L, et al. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks; a Link for the endogenous modulation of migraine pain [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(43): 14420-14429.
 - [27] Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways; another mechanism for photophobia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(11): 7852-7858.
 - [28] Xue T, Do MT, Riccio A, et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina [J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 67-73.
 - [29] Denuelle M, Bouloche N, Payoux P, et al. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks [J]. *Neurology*, 2011, 76(3): 213-218.
 - [30] 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.
 - [31] 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.
 - [32] Brennan KC, Pietrobon D. A systems neuroscience approach to migraine [J]. *Neuron*, 2018, 97(5): 1004-1021.
 - [33] Drummond PD. Photophobia and autonomic responses to facial pain in migraine [J]. *Brain*, 1997, 120 (Pt 10)(Pt 10): 1857-1864.
 - [34] Drummond PD, Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers [J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(5): 321-324.
 - [35] Kowacs PA, Piovesan EJ, Werneck LC, et al. Influence of intense light stimulation on trigeminal and cervical pain perception thresholds [J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(3): 184-188.
 - [36] Strigaro G, Cerino A, Falletta L, et al. Impaired visual inhibition in migraine with aura [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(10): 1988-1993.
 - [37] Gaist D, Hougaard A, Garde E, et al. Migraine with visual aura associated with thicker visual cortex [J]. *Brain*, 2018, 141(3): 776-785.
 - [38] Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia [J]. *J Neuroophthalmol*, 2012, 32(1): 68-81.
 - [39] Mason BN, Wattiez AS, Balczak LK, et al. Vascular actions of peripheral CGRP in migraine-like photophobia in mice [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(14): 1585-1604.
 - [40] Ashina M, Hansen JM, Á DO, et al. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 713-724.
 - [41] Kuburas A, Mason BN, Hing B, et al. PACAP induces light aversion in mice by an inheritable mechanism Independent of CGRP [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(21): 4697-4715.
 - [42] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy [J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 343-349.
 - [43] Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 257-270.