

深入认识偏头痛及中枢敏化综合征*

Advanced understanding of migraine and central sensitization syndrome

余力生¹ 马鑫¹

[关键词] 偏头痛;中枢敏化综合征;前庭疾病

Key words migraine;central sensitivity syndromes;vestibular diseases

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.02.001

[中图分类号] R764.3 [文献标志码] C



专家简介:余力生,教授、主任医师、博士生导师。现任北京大学人民医院耳鼻咽喉科主任、北京大学言语听觉研究中心副主任。担任《中华耳科学杂志》副主编,《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》《中国耳鼻咽喉头颈外科》《听力学及言语疾病杂志》《中国听力语言康复科学杂志》等多本专业杂志编委。中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会常务委员;北京医学会耳鼻咽喉头颈外科学会副主任委员;德国耳鼻咽喉头颈外科学会会员;国际耳内科学会中国分会候任主席;医促会耳内科分会副主任委员,青委会主任委员;Collegium Oto-Rhino-Laryngologium Amicitiae Sacrum 会员。擅长耳显微手术、人工耳蜗植入、耳聋、耳鸣、眩晕诊疗。

2012年Bárány学会提出确定的前庭型偏头痛(vestibular migraine, VM)与可能的VM的定义及诊断标准^[1],作为最常见的发作性头晕疾病^[2],VM引起国内广泛关注,先后出版了两个版本有关VM的专家共识。其中,既往存在偏头痛病史,数年后出现反复发作的伴或不伴头痛的中重度前庭症状;或既往无偏头痛病史,50%中重度前庭症状发作时合并偏头痛样症状(不一定为头痛)均被列为可能的VM,甚至在ICHD-3中将无偏头痛背景的以眩晕为主要表现的良性阵发性眩晕(benign paroxysmal vertigo)列为偏头痛的等位症。VM从属于偏头痛还是一个独立的疾病尚有争议,同时,临床中大量不符合VM诊断标准的良性复发性眩晕患者,机制一直有争论。更好地理解偏头痛机制才能更好地理解VM。偏头痛的发病机制经过了长时间的争论,最早认为偏头痛是一种神经风暴,之后血管扩张理论占据了一席之地,也有观点认为偏头痛是一种无菌性炎症。随着对脑功能障碍认识的深入,目前认为偏头痛是一种原发性、可逆的脑功能障碍性疾病,是超敏的大脑^[3],这个概念和

中枢敏化综合征(central sensitivity syndromes, CSS)关系密切,偏头痛也是CSS家族中的主要疾病之一。本文简要介绍CSS的概念及其相关疾病,进一步深化和扩展对偏头痛的认识,从而更加深入地认识一些原因不明的头晕、耳闷、耳痒、咳嗽等常见症状。

1 CSS的历史

1981年,Yunus等^[4]首次提出纤维肌痛症(fibromyalgia syndrome, FMS)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、紧张性头痛(tension-type headache, TTH)、偏头痛密切相关,并认为这四种疾病的关联点是肌痉挛。1984年,Yunus首次描述FMS、IBS、TTH和原发性痛经之间的临床重叠,并在维恩图中清楚地描述了它们之间的相互关系。但这个观点饱受争议,最突出的一个问题是:骨骼肌和内脏平滑肌如何联系^[5-6]? 1989年,Woolf等在大鼠实验中,发现外周组织损伤引起的脊髓神经元的超兴奋性,首次提出中枢敏化这个概念。1993年,Woolf和Chong第一次将此概念用于临床。早期研究中,Bennett综述了FMS中中枢敏化的证据。2000年,Yunus认为多种疾病的病理机制可能都与中枢敏化有关,并将这类疾病归为一个家族,第一次提出central sensitivity syndromes的概念。2007年,Yunus^[5]更明确地提出CSS的概念并将这一系列以中枢敏化为主要发病

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82071034);首都卫生发展科研专项项目(No:2020-2-4083);国家重点研发计划(No:2020YFC2005203)

¹北京大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100044)
通信作者:余力生, E-mail:13910750400@163.com

机制的疾病进行扩展,包括 FMS、IBS、颞下颌关节紊乱症、偏头痛、肌面疼痛综合征等。

2 中枢敏化的发病机制

并非所有 CSS 成员对所有刺激都表现出相同的敏感性,这种差别可能提示 CSS 成员间的异质性,也提示中枢敏化可能不是 CSS 疾病的唯一病理生理机制。其他可能与中枢敏化相关的因素包括遗传、交感神经过度活跃、内分泌功能紊乱(如肾上腺皮质功能相对低下和生长激素下降)、病毒感染、外周持续痛觉刺激(如关节炎)、睡眠不佳、环境刺激(天气、噪声、化学物质、不良的童年经历)和心理压力等。CSS 不仅受多因素影响,更有多因素倍增效应,即若干因素合力通过其相互作用和协同作用可放大和维持中枢敏化和/或引起的各种综合征。因此中枢敏化的发病机制主要是在遗传基础上,外周持续疼痛刺激下,外伤和病毒感染促使免疫系统释放细胞因子,共同作用,使疼痛上升(激活)通路的活性增强,下降(抑制)通路的活性降低,由此产生的过度敏感反应在临床上表现为对正常的非疼痛刺激如触摸产生痛觉(allodynia),以及对正常的疼痛刺激产生过度敏感的痛觉(hyperalgesia),下行抑制功能障碍也意味着抑制疼痛扩散的正常过程丧失,导致继发性痛觉过敏(邻近皮肤的过敏)和广泛性痛觉过敏(远端痛觉过敏)^[5-6]。

3 中枢敏化机制相关的疾病

3.1 肠道功能性疾病

肠道菌群是一个复杂的群落,有助于维持动态的生态平衡。据估计,成人体内约有 100 万亿个细菌,胃肠道的微生物占人体微生物总量的 78.162% 以上。肠道微生物的组成并不固定,随年龄增长而变化,同时受各种应激因素影响,不同个体之间的微生物基础水平及动态变化明显不同,不同性别间肠道菌群的发展也有很大不同。肠道菌群与大脑间通过复杂的神经网络、内分泌网络及神经递质网络进行双向联系。神经网络通路包括在消化道全程壁内广泛分布的有“肠脑”之称的肠神经系统,连接肠道菌群和大脑之间的迷走神经及中枢神经系统。神经系统主要对内、外传入信息进行整合,调控胃肠道功能,并完成内脏感觉。脑-肠轴的这种神经双向通路是神经解剖学和神经生理学的应用基础^[7]。

包括功能性消化不良(functional dyspepsia)、IBS、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和腹腔疾病的多种功能性和器质性胃肠道紊乱涉及黏膜刺激和/或慢性炎症,涉及有害神经冲动从胃肠道向中枢神经系统的频繁传递,反复的刺激和传入神经的频繁放电使其敏化,称为外周敏化。频繁的疼痛传递到中枢神经系统,最终导

致中枢敏化和随后的胃肠道痛觉过敏,这是产生功能性胃肠道疾病的机制。IBS 患者和消化不良患者常报告痛觉过敏和内脏感觉过敏,这是中枢敏化的结果^[5-6,8]。

3.2 耳闷

耳闷胀感(aural fullness)可表现为耳胀满感、阻塞感、压迫感,为耳鼻咽喉科常见症状。研究表明,约 1.4% 的耳鼻咽喉科门诊患者以耳闷为原发症状就诊^[9-10],耳闷患者常伴有自听过响、听力下降、眩晕、耳鸣等症状,亦可无明显伴随症状。除外耳道、中耳、内耳病变相关耳闷外,仍有约 13.4% 的耳闷患者未能找到明确病因,即特发性耳闷^[9]。耳闷本质上为一种主观感觉症状,耳闷的产生机制可能有三种:第一种发病机制是由于耳部病变对神经末梢产生过度刺激,如耵聍栓塞或分泌性中耳炎都是通过对外周感觉神经纤维过度刺激上传到中枢,产生耳闷的感觉;如分泌性中耳炎及咽鼓管功能障碍引起中耳负压,压力刺激中耳感受纤维传递到中枢,产生耳闷的感觉;当内耳积水,或者内耳出现偏头痛导致的无菌性炎症,也有可能过度刺激内耳三叉神经眼支,从而出现耳闷。第二种发病机制则是外耳中耳内耳并没有过度刺激,而是因为神经及中枢皮层对本不引起异常感觉的刺激产生过度反应,从而解释为耳闷,类似英文中的“allodynia”(异常性疼痛),即原本不会引起感觉的轻微刺激或无害刺激最终诱发了疼痛的感觉,这一发病机制或许可以解释部分特发性耳闷的存在,此类患者没有或仅伴有轻微耳部病变,但由于神经传导通路的过度敏感,最终出现了耳闷症状,这种发病机制目前在临床中没有受到关注^[11]。第三种发病机制可能为以上两种机制的混合型。2017 年 Moshtaghi 等^[12]对 11 例平均耳闷病史 4 年(3~6 年)并除外任何其他可能病因的反复迁延性耳闷患者进行了相关研究,对其严格执行偏头痛作息和饮食规定,并配合维拉帕米及阿米替林治疗,接受治疗平均 5 周后(2~6 周),其中 8 例(72.7%)患者的耳闷程度明显缓解,然而,仅 6 例(54.5%)患者符合偏头痛诊断标准,但是文中没有说明是否符合中枢敏化的标准。

3.3 顽固性瘙痒

近年研究表明痒信号在脊髓中枢主要通过上行途径兴奋脊髓背角神经元,包括伤害性感受特异性神经元、宽动力范围(wide dynamic range)神经元及机械不敏感神经元,分泌相关神经肽或递质传递痒,此外,传导痛觉的脊髓中枢兴奋性氨基酸递质谷氨酸也参与痒觉中枢敏化机制,因此对一些慢性瘙痒特别是神经病理性瘙痒,通过使用作用于电压门控钙离子通道 $\alpha 2\delta$ 亚单位药物如加巴喷丁和普瑞巴林,减少神经末梢钙离子内流引起的去极

化,降低神经传导兴奋性,同时调节突触前神经递质如谷氨酸释放,进而调节神经活性,从而显著控制慢性瘙痒特别是神经病理性瘙痒症状。此外,通过下行通路也可调节痒传导,这与临床上应用靶向调节下行通路的5-羟色胺肾上腺素再摄取抑制剂及其他抗抑郁药物治疗慢性瘙痒有效一致。临床中部分患者表现为特别明显的耳部瘙痒、不适,或许也与此机制有密切关系^[13]。

3.4 血管运动性鼻炎和变应性鼻炎

血管运动性鼻炎是指和特异性过敏原无关的鼻腔高敏反应,血管运动性鼻炎和偏头痛之间有共同的神经通路,均与疼痛调节通路异常有关^[14]。变应性鼻炎和偏头痛之间的关系研究很多,不同的研究都表明,无论是变应性鼻炎患者中偏头痛的发生率还是偏头痛患者中变应性鼻炎的发生率,都显示两者存在密切关联。甚至早期研究给予偏头痛患者饮食限制,去除可能的过敏原后,偏头痛完全缓解,并有观点认为“偏头痛其实是免疫疾病”^[15]。变应性鼻炎是一种IgE介导的疾病,通过肥大细胞和嗜碱粒细胞的激活而释放,常导致鼻窦头痛。组胺是变应性鼻炎发病的关键递质,在伴有一氧化氮的偏头痛发病中也起着重要作用^[16]。研究还证实,纤维肌痛和变应性鼻炎以及其他非变应性鼻炎间关系密切,免疫异常释放各种炎症因子在CSS的发生中起重要作用,疼痛处理异常和免疫异常之间相互影响^[17]。

3.5 反复发生的突发性聋

偏头痛和耳蜗症状的关系也非常密切,畏声(听觉过敏?)一直在偏头痛的诊断中占有重要位置,已经列在诊断标准之内,耳鸣、耳聋尤其是突发性聋这些耳蜗症状和偏头痛虽然文献很多,但和偏头痛的关系却一直不明朗。2018年,耳蜗型偏头痛的提出,为反复发作的突发性聋和偏头痛的关系做了明确的解读^[18]。近期几项大数据研究都显示了突发性聋和偏头痛的密切关系,偏头痛组出现突发性聋的概率是对照组的1.8倍、1.22倍和1.34倍^[19-21]。早期研究认为偏头痛机制引起内耳血管痉挛,从而出现突发性聋的表现^[22-23]。目前认为,虽然偏头痛发病过程中会有血管机制参与,但是偏头痛是一种以三叉神经血管系统受累为主的脑功能障碍性疾病,三叉神经透过分支中的眼支支配内耳迷路动脉,异常活化的三叉神经轴突会释放出神经递质降钙素基因相关肽与P物质导致内耳血管扩张,引发血浆蛋白溢出、组织水肿等一系列无菌性炎症表现,影响内耳的功能,出现突发性聋的症状^[24],也正是因为这是一种偏头痛机制下的内耳功能性改变,因此这部分突发性聋患者预后较好^[25]。

因此有关偏头痛的认识也应该扩展,可能部分

不符合偏头痛的诊断标准(非国际头痛协会偏头痛),但是具有中枢敏化的其他表现,因此认识中枢敏化的概念对临床诊断有重要的意义。国外已有中枢敏化的问卷^[26],涉及身体多部位慢性疼痛、焦虑、抑郁、睡眠、对外界刺激过度敏感、不宁腿综合征、慢性疲劳综合征、颞和关节综合征、IBS等方面,这提示作为一种脑病,偏头痛及背后中枢敏化机制的表现可能是全身多系统的,不同个体在不同的时期表现可能完全不同,头痛、头晕、耳聋、耳鸣、腹泻等都可能其个体化症状。因此在该病的诊断中只有多学科联合,才能从不同的视角更加全面地认识同一病理机制在不同系统的表现^[27]。临床中面对反复头晕、突发性聋、耳闷、耳痒等症状的患者,即使不符合目前偏头痛的诊断标准,也要放宽视角,全面评价患者是否符合中枢敏化的标准,在疾病诊断和治疗中可能提供更加整体观的思维。耳鼻喉科相关的CSS相关症状见表1。

表1 CSS相关症状(耳鼻喉科)

分类	临床表现
A:过度敏感	对视觉刺激过度敏感 对运动过度敏感 对声音和光线过度敏感 对气味过度敏感 对天气变化过度敏感 对药物过度敏感 ^{a)}
B:家族史	偏头痛家族史 梅尼埃病家族史 晕动症家族史 反复眩晕家族史
C:痛觉敏感	慢性身体疼痛 窦性头痛病史 反复发作颈部僵硬史
D:耳部情况	反复发作突发性聋 慢性耳部闷胀感,麻木感
E:胃肠道疾病	IBS GERD
F:鼻部过敏症状	血管运动性鼻炎 变应性鼻炎

注:^{a)}对多种药物低剂量敏感,出现副作用。

参考文献

- [1] Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. [Vestibular migraine; diagnostic criteria; consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society][J]. *Nervenarzt*, 2013, 84(4): 511-516.
- [2] Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo [J]. *J Neurol*, 2016, 263 Suppl 1: S82-S89.
- [3] Colombo B, Teggi R. Vestibular Migraine and Related

- Syndromes[M]. New York:Springer,2014:11-21.
- [4] Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia(fibrositis):clinical study of 50 patients with matched normal controls[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1981,11(1):151-171.
- [5] Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes [J]. *Semin Arthritis Rheum*,2007,36(6):339-356.
- [6] Yunus MB. Central sensitivity syndromes:a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37(6):339-352.
- [7] Jašarević E, Morrison KE, Bale TL. Sex differences in the gut microbiome-brain axis across the lifespan[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,2016,371(1688):20150122.
- [8] 张磊,宋军,侯晓华. 脑-肠轴失调在肠易激综合征发病中作用的研究进展[J]. *胃肠病学*,2014,19(11):688-691.
- [9] Park MS, Lee HY, Kang HM, et al. Clinical manifestations of aural fullness[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(5):985-991.
- [10] 周恩,肖旭平. 耳闷胀感的病因及其机制探讨[J]. *中华耳科学杂志*,2016,14(6):828-832.
- [11] Beran R. Paraesthesia and peripheral neuropathy[J]. *Aust Fam Physician*,2015,44(3):92-95.
- [12] Moshtaghi O, Ghavami Y, Mahboubi H, et al. Migraine-Related Aural Fullness: A Potential Clinical Entity[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(1):100-102.
- [13] 谢志强. 慢性瘙痒发生机制研究进展[J]. *中国医学文摘-皮肤科学*,2015,32(6):579-585.
- [14] Pattanaik D, Lieberman P. Vasomotor rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*,2010,10(2):84-91.
- [15] Güvenç IA, Acar M, Muluk NB, et al. Is there an association between migraine and allergic rhinitis? [J]. *Ear Nose Throat J*,2017,96(6):E18-E23.
- [16] Ozturk A, Degirmenci Y, Tokmak B, et al. Frequency of migraine in patients with allergic rhinitis[J]. *Pak J Med Sci*,2013,29(2):528-531.
- [17] Frieri M, Argyriou A. Is there a relationship between fibromyalgia and rhinitis? [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2012,33(6):443-449.
- [18] Lai JT, Liu TC. Proposal for a New Diagnosis for Cochlear Migraine[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*,2018,144(3):185-186.
- [19] Chu CH, Liu CJ, Fuh JL, et al. Migraine is a risk factor for sudden sensorineural hearing loss:a nationwide population-based study[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(2):80-86.
- [20] Hwang JH, Tsai SJ, Liu TC, et al. Association of Tinnitus and Other Cochlear Disorders With a History of Migraines[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018,144(8):712-717.
- [21] Kim SY, Kim MK, Lim JS, et al. Migraine increases the proportion of sudden sensorineural hearing loss:A longitudinal follow-up study[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019,46(3):353-359.
- [22] Viirre ES, Baloh RW. Migraine as a cause of sudden hearing loss[J]. *Headache*,1996,36(1):24-28.
- [23] Lee H, Lopez I, Ishiyama A, et al. Can migraine damage the inner ear? [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(11):1631-1634.
- [24] 赖仁淙,刘琼临. 内耳型偏头痛:前庭性偏头痛与耳蜗性偏头痛[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2019,33(3):200-203.
- [25] Arslan Y, Arslan İB, Aydin H, et al. The Etiological Relationship Between Migraine and Sudden Hearing Loss[J]. *Otol Neurotol*,2017,38(10):1411-1414.
- [26] Mayer TG, Neblett R, Cohen H, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory[J]. *Pain Pract*, 2012, 12(4):276-285.
- [27] Luzeiro I, Luís L, Gonçalves F, et al. Vestibular Migraine: Clinical Challenges and Opportunities for Multidisciplinarity [J]. *Behav Neurol*, 2016, 2016:6179805.

(收稿日期:2020-10-21)