

卒中后持续性头痛的研究进展

张祎,渠文生,骆翔

摘要 卒中后持续性头痛(PSPH)作为归因于脑卒中的头痛类型,被列入国际头痛疾病分类(ICHD-3)。PSPH影响接近23.3%的卒中患者,多具有类紧张型头痛的特征,呈中等强度。其危险因素包括低龄、女性、心源性栓塞、后循环卒中、 $>15\text{ mm}$ 梗死和小脑梗死等。PSPH可导致生活质量和日常生活能力的下降,然而其诊断、治疗和危害在临床上并未被充分认识。本文回顾了现有PSPH及卒中相关头痛的研究,综述了PSPH的诊断、流行病学、临床特征及可能的病理生理机制等,以期临床诊疗提供依据。

关键词 头痛;卒中后持续性头痛;国际头痛分类

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210676

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81070962)

收稿日期

2022-08-06

通讯作者

骆翔

flydotj@163.

com

卒中是中国居民的头号死亡原因^[1]。卒中幸存者可能出现多种并发症,如肢体功能障碍、抑郁状态、认知障碍和卒中后疼痛(post-stroke pain, PSP)^[2,3]等,严重降低卒中患者的生活质量。卒中后临床关注的重点是促进神经功能恢复和减少复发的风险,卒中相关性头痛等并发症往往被忽视和治疗不足。

PSP是指脑血管意外后中枢神经系统受损引起的神经病理性疼痛,是卒中常见的后遗症之一,卒中相关性头痛是PSP常见的一类^[4]。2018年国际头痛疾病分类第3版(ICHD-3)更新了头颈部血管疾病引起的头痛标准^[5],更明确地表述了头痛与卒中之间的时间关联。在6.1.1.2和6.2.4项中定义了归因于缺血性卒中和非创伤性颅内出血的持续性头痛,这组头痛被称为“卒中后持续性头痛”(persistent headache attributed to past stroke, PSPH),即缺血性卒中和非创伤性颅内出血相关的头痛,常常在卒中早期出现,但症状在病情稳定后仍持续存在超过3月甚至数年^[6]。

迄今为止,PSPH的流行病学、临床特征、潜在的病理生理学和治疗方法等并没有形成统一的共识。本文综述了PSPH相关概念和研究现状,通过与卒中后急性头痛等的对比,进一步认识PSPH,为今后该病的临床研究和诊疗提供思路。

1 PSPH的诊断要点和鉴别

ICHD-3(6.1.1.2+6.2.4项及附件)标准中给出了PSPH的诊断要素:①已知脑卒中可以导致头痛。②证据表明头痛的发生和脑卒中之间有因果关系(至少满足以下中的两条):a)头痛和脑卒中的发生有锁时关系;b)头痛随着脑卒中的恶化而恶化,改善而改善;c)头痛的性质符合脑卒中导致的特征;d)存在其他支持此因果关系的证据;e)不能被ICHD-3其他诊断很好地解释。③在脑卒中中被充分救治或者自发缓解后,头痛仍然持续,时间超过3个月。④不能被ICHD-3其他诊断很好地解释。

头痛是新发脑卒中常见的症状,卒中相关性头

痛通常可出现在卒中前兆期、发生时或者发生后,即二者有密切的锁时关系。ICHD-3将伴随卒中其他症状早期出现,但是在3月内消失的头痛,定义为“卒中相关急性头痛”。通常这种头痛在卒中72 h内发生^[7]。卒中症状发生前72 h内出现的头痛,称之为“前哨头痛”;前哨头痛也可以出现在卒中前7 d内^[8]。对于PSPH,多数研究建议将发生时间窗锁定在卒中症状出现前的72 h,至卒中发生后7 d内^[9]。对于“持续性”,3个月的症状持续期是通行的规则。PSPH的头痛表现可以持续至卒中后数月甚至数年,往往在卒中功能损害症状改善后依然存在。

晚发的(例如卒中发生7 d后)新的持续性头痛并不少见,是否认定为PSPH仍有很大争议。当患者存在既往头痛病史时,常常会造成诊断混淆。如果卒中后发生的头痛在强度、频率和特征上与既往头痛不同,倾向于诊断PSPH。一些可以归因为其他头颈部血管障碍的头痛类型,不诊断为PSPH。这些疾病包括:颈动脉夹层、可逆性脑血管收缩综合征和脑静脉系统血栓形成等^[9]。

除了锁时关系外,脑卒中引发的头痛性质有一定的特点。例如,卒中相关的急性头痛,倾向于在局灶性神经功能损害的同时出现,表现为紧张型特征,持续约3~4 d,强度为轻度至中度^[9]。PSPH的头痛约50%呈现类紧张型头痛,31.3%呈现类偏头痛样症状;超过半数患者经历轻度至中度疼痛^[10]。

2 PSPH的流行病学数据和临床特征

2.1 发病率

一项多中心研究观察了卒中后不同时期的疼痛情况,在卒中90 d后仍有1.82%的患者存在头痛^[11]。Hansen等^[12,13]的研究发现,在卒中3年内,11.7%的患者经历过新发的持续性头痛;既往存在头痛的患者更容易出现新发的头痛;在出现新发头痛的患者中,以“脑出血”为诊断的患者比例更高;在3个月和6个月时,分别有23%和23.4%的患者存在持续性头痛,15.3%和13.1%的患者新近出现持续性头痛。也

有研究发现 10% 的患者在卒中 16 个月后出现新发头痛^[14]。另一项研究在卒中后的 6 个月至 2 年,随访调查卒中后相关疼痛,发现持续出现的头痛发生率为 10.8%,头痛症状可能会随着随访时间延长,发病率会下降^[15,16]。具体的流行病学数据,需要在确定的疾病诊断框架下进行,因此 PSPH 的准确发病率尚不明确。综上文献,在随访 3 个月 ~ 3 年的多项研究中,卒中后出现持续性头痛的发生率大约为 1.82% ~ 23.3%^[11-16]。

2.2 危险因素

在卒中相关头痛的研究中,卒中发作后出现的新型头痛与低龄、女性、心源性栓塞、后循环卒中、>15 mm 梗死、小脑梗死、发病时美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分较低、大动脉粥样硬化比率低有关。这些可作为发生卒中后头痛的预测因素^[2,10,11,15]。睡眠不足,较少的体力活动,既往有紧张型或血管性头痛病史,也与卒中后新发头痛有关^[8,17]。抑郁、疲劳和睡眠呼吸暂停的存在,也提示卒中相关性头痛的高发^[18]。

2.3 临床表现

Hansen 等^[13]的研究详细地探讨了 PSPH 的临床特征,在卒中后 3 个月和 6 个月时,平均头痛严重程度为中度(严重程度为 5/10 级);3 年后,在那些有 PSPH 的患者中,62% ~ 70% 报告中度至重度头痛(>4/10 级)。这表明,PSPH 可能比卒中后急性头痛发作更频繁,症状更严重。此外,研究还发现 PSPH 的严重程度与临床脑卒中的严重程度无统计学关联^[11]。根据国际头痛学会标准进行特征分类,PSPH 更多表现为类紧张型头痛(43% ~ 49%),少部分是类偏头痛(28% ~ 42%),经常伴有恶心(44%)、呕吐(23% ~ 40%)、畏光和畏声(25%)^[8,17,19]。

2.4 与卒中部位及 TOAST 分型的关系

脑梗死病灶的位置与头痛的产生有关。缺血性卒中引发的头痛更容易出现在前循环梗死的同侧和后循环梗死的枕部。后循环卒中的头痛明显多于前循环。在卒中急性期使用病变映射方法研究缺血性卒中的位置与头痛的发生关系,结果显示,病变位于岛叶皮质、小脑和躯体感觉皮质的卒中患者最常出现卒中相关性头痛^[20,21]。

腔隙性脑梗死患者中头痛的发生率为 5% ~ 23%^[22,23],与其他病因相比,这种卒中引起头痛的频率较低^[24]。大动脉狭窄或闭塞性脑卒中和心源性脑卒中引起头痛的概率较高^[25]。

2.5 与 PSPH 并存的其他症状

卒中相关性头痛是 PSP 中较为常见的一类临床症状。除头痛外,肌肉骨骼疼痛(包括肩膀半脱位)、痉挛相关疼痛等常常与 PSPH 合并出现,影响卒中患者的长期预后及生活质量^[12,26,27]。卒中后情绪障碍、睡眠障碍和卒中后疲劳常常与卒中后疼痛有关^[28,29],但却少有文献能够阐明这些卒中并发症与卒中后头痛之间的关系。一项研究发现,卒中后疲劳是卒中后 6 个月头痛的重要危险因素^[15]。这些并发症与卒中后头痛共同影响卒中患者的生活质量,临床上需要更进一步的评估和研究。

3 可能的病理生理学机制

PSPH 的独特发病机制目前尚缺乏研究。依据急性脑卒中后头痛产生的潜在机制,推测 PSPH 的发生和发展主要与以下 3 个方面相关:

3.1 炎症反应

卒中斑块或栓子可引起血管内皮的无菌性炎症,释放相应的细胞因子,包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、一氧化氮(nitric oxide, NO)等,致血管扩张,通过机械牵拉刺激血管周围神经末梢,引起痛觉^[30]。有研究发现进展型卒中患者脑脊液中谷氨酸、IL-6 和 NO 浓度显著高于非进展型卒中患者,伴有头痛的患者中这些生物标记物的浓度显著高于非头痛患者^[31]。炎症因子对中枢或周围的伤害性感受器产生刺激,致其激活甚至敏感化,从而导致卒中相关头痛的持续性。

3.2 关键脑区结构的损害

大多数研究发现,后循环卒中更多地引发卒中后头痛,是因为该部位有密集的血管周围神经支配。三叉神经核团及丘脑等痛觉敏感区域都是由大脑后动脉供血。三叉神经核缺血导致三叉神经系统功能障碍和异常激活,脑干 5-羟色胺能神经核团缺血和功能障碍,甚至硬脑膜(一种疼痛敏感的结构)缺血。这些过程都被假定参与了卒中后头痛的发生^[32]。

脑梗死可破坏中枢疼痛调节相关的脑结构,特别是脑干、岛叶或体感皮质^[33]。值得注意的是,这些区域的结构和功能改变,以及扣带和眼窝前额皮质,都与慢性偏头痛和慢性紧张型头痛有关^[34]。痛觉通路的中枢敏化也可能导致卒中相关性头痛的持续性存在或者慢性化^[35]。

3.3 感觉控制系统功能紊乱

中枢卒中后疼痛(central post-stroke pain, CPSP)可被认为是一种神经传入障碍和神经元高兴奋性引起的神经性疼痛综合征,由中枢感觉系统卒中引起的 CPSP 的特征是脊髓丘脑束的改变和丘脑、岛叶和前扣带皮质的兴奋性或去抑制。这些区域与运动皮质有丰富的联系和相互作用,可能干扰运动皮质内的兴奋性,导致皮质去抑制(spreading depolarization, SD)的发生,以及短间隙皮质内抑制(short-interval intracortical inhibition)的减少^[4,36]。脑卒中后的痛觉感受信息输入导致中枢敏感化,从而引发疼痛的持续^[35]。

4 临床治疗

PSPH 的治疗目前还缺乏循证指南。根据头痛特征治疗 PSPH 可能是合理的,尽管这种方法缺乏证据。

4.1 药物治疗

具有偏头痛特征的 PSPH 可采用类似的治疗策略,例如急性期的非甾体类药物;曲普坦类和二氢麦角碱类药物由于其存在收缩血管的作用,可能存在禁忌;应用托吡酯、丙戊酸、 β 受体阻滞剂和阿米替林等,是可以考虑的维持性治疗方案^[37]。药物的选择需要结合患者的药物使用禁忌和相互作用等,进行必要的调整和探索。A 型肉毒毒素用于慢性偏头痛^[38],有时也用于难治性紧张性头痛,是否可以用于 PSPH 的治疗尚需探索。

4.2 非药物治疗

可能有效的非药物治疗策略,包括运动、认知行为治疗和生物反馈,是治疗 PSPH 的低风险策略^[18]。认知行为疗法,被证明对心理健康和某些慢性疼痛状况的管理有益。生物反馈疗法通过控制心率和肌肉张力等,帮助患者建立好的自主神经功能状态,从而达到放松和减少头痛的效果^[39]。中医学针刺疗法和其他的神经调节方法,也可能帮助患者获益^[40]。

5 未来展望

PSPH 作为独立的头痛类型,仍然需要强化的证据;这种类型头痛的临床特点相对明确,但是特征性的表现仍不明确,需要进一步的前瞻性队列研究来探讨其临床特点和对卒中患者的影响;PSPH 的发病机制还缺乏统一的认知,通过动物实验、功能影像学 and 电生理等方法可以帮助研究者进一步明确 PSPH 的发病机制,找到针对此种头痛的干预策略。

参考文献

[1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.

[2] Westerlind E, Singh R, Persson HC, et al. Experienced pain after stroke: a cross-sectional 5-year follow-up study[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20: 4.

[3] Dyer S, Mordaunt D A, Adey-Wakeling Z. Interventions for Post-Stroke Shoulder Pain: An Overview of Systematic Reviews[J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13: 1411-1426.

[4] Tang S, Lee L J, Jeng J, et al. Pathophysiology of Central Poststroke Pain: Motor Cortex Disinhibition and Its Clinical and Sensory Correlates[J]. *Stroke*, 2019, 50: 2851-2857.

[5] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38: 1-211.

[6] Lai J, Harrison R A, Plecash A, et al. A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache - A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition[J]. *Headache*, 2018, 58: 1442-1453.

[7] Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. Headache at Stroke Onset in 2196 Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *Stroke*, 2005, 36: e1-3.

[8] Arboix A, Massons J, Oliveres M, et al. Headache in Acute Cerebrovascular Disease: A Prospective Clinical Study in 240 Patients[J]. *Cephalalgia*, 1994, 14: 37-40.

[9] Verdelho A, Ferro JM, Melo T, et al. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28: 346-354.

[10] Lebedeva E R, Ushenin A V, Gurary N M, et al. Headache at onset of first - ever ischemic stroke: Clinical characteristics and predictors[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 852-860.

[11] Paolucci S, Iosa M, Toni D, et al. Prevalence and Time Course of Post-Stroke Pain: A Multicenter Prospective Hospital-Based Study[J]. *Pain Med*, 2016, 17: 924-930.

[12] Hansen A P, Marcussen N S, Klit H, et al. Pain following stroke: A prospective study[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16: 1128-1136.

[13] Hansen A P, Marcussen N S, Klit H, et al. Development of persistent headache following stroke: A 3-year follow-up[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35: 399-409.

[14] Jonsson A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 590-595.

[15] Naess H, Lunde L, Brogger J, et al. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study[J]. *J Neurol*, 2010, 257: 1446-1452.

[16] Osama A, Abo Hagar A, Elkholy S, et al. Central post-stroke pain: predictors and relationship with magnetic resonance imaging and

somatosensory evoked potentials[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54: 40.

[17] Carvalho Dias M, Martins T, Basílio G, et al. Headache at the Chronic Stage of Ischemic Stroke[J]. *Headache*, 2020, 60: 607-614.

[18] Klit H, Finnerup N B, Overvad K, et al. Pain following stroke: a population-based follow-up study[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27607.

[19] Evans R W, Mitsias P D. Headache at Onset of Acute Cerebral Ischemia[J]. *Headache*, 2009, 49: 902-908.

[20] Seifert C L, Schönbach E M, Zimmer C, et al. Association of clinical headache features with stroke location: An MRI voxel-based symptom lesion mapping study[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38: 283-291.

[21] Seifert C L, Schönbach E M, Magon S, et al. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study[J]. *Brain*, 2016, 139: 217-226.

[22] Arboix A, Grau-Olivares M, Garcia-Eroles L, et al. Clinical Implications of Headache in Lacunar Stroke: Relevance of Site of Infarct. [J]. *Headache*, 2006, 46: 1172-1180.

[23] Arboix A, Estevez S, Rouco R, et al. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in young adults[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15: 825-831.

[24] Arboix A, García-Trallero O, García-Eroles L, et al. Stroke-Related Headache: A Clinical Study in Lacunar Infarction[J]. *Headache*, 2005, 45: 1345-1352.

[25] Jørgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, et al. Headache in stroke: the Copenhagen Stroke Study[J]. *Neurology*, 1994, 44 :1793-1797.

[26] Sommerfeld D K, Welmer A K. Pain following stroke, initially and at 3 and 18 months after stroke, and its association with other disabilities[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1325-1330.

[27] Harrison R A, Field T S. Post Stroke Pain: Identification, Assessment, and Therapy[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39: 190-201.

[28] Naess H, Lunde L, Brogger J, et al. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 312: 138-141.

[29] Bovim M R, Indredavik B, Hokstad A, et al. New-onset pain in the early phase and three months following stroke – data from a multicenter study[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1869-1876.

[30] Gipponi S, Venturelli E, Rao R, et al. Hypertension is a factor associated with chronic daily headache[J]. *Neurol Sci*, 2010, 31: S171-173.

[31] Leira R, Davalos A, Aneiros A, et al. Headache as a surrogate marker of the molecular mechanisms implicated in progressing stroke[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22: 303-308.

[32] Mitsias P D, Ramadan N M, Levine S R, et al. Factors Determining Headache at Onset of Acute Ischemic Stroke[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26: 150-157.

[33] Duerden E G, Albanese M. Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34: 109-149.

[34] Kim J H, Suh S, Seol H Y, et al. Regional Grey Matter Changes in Patients With Migraine: A Voxel-Based Morphometry Study[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28: 598-604.

[35] Woolf C J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. *Pain*, 2011, 152: S2-S15.

[36] Rosalind S Parker G N L D. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain-A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9: 488-500.

[37] Klit H, Finnerup N B, Jensen T S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 857-868.

[38] 葛林通, 杜敏, 吴惠娟, 等. A型肉毒毒素局部注射治疗严重偏头痛的有效性和安全性[J]. *神经损伤与功能重建*, 2008, 3: 434-435.

[39] Eller-Smith O C, Nicol A L, Christianson J A. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 35.

[40] 陈广, 丁洪汇, 张倩倩. 慢性偏头痛针刺临床疗效的脑网络影像学研究[J]. *浙江中医杂志*, 2021, 56: 57-58.

(本文编辑:唐颖馨)