·综述·

偏头痛与妊娠相关性的研究进展

曹垠杉，肖哲曼，卢祖能

作者单位
武汉大学人民医院神经内二科
武汉 430060

基金项目
国家自然科学基金（No. 81971055）
收稿日期
2020-11-17

通讯作者
肖哲曼
zmxiao@whu.edu.cn
卢祖能
lzn196480@126.com

摘要 偏头痛受到女性生殖事件的影响，在不同生理时期常表现各异。大部分偏头痛女性在妊娠期间偏头痛症状减轻甚至完全缓解，但也有部分患者可能病情加重或出现新发偏头痛，主要表现为先兆无头痛。这些变化可能与妊娠期独特的激素模式相关。本文就妊娠期间偏头痛的特征及治疗进行综述，探讨妊娠期偏头痛改善的潜在病理生理机制，为今后的基础与临床实验研究提供新方向。

关键词 偏头痛；妊娠；激素；治疗
中图分类号 R741；R741.02；R747.2；R714 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201032
本文引用格式：曹垠杉, 肖哲曼, 卢祖能. 偏头痛与妊娠相关性的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(2): 92-94.

女性偏头痛的患病率在月经初潮后升高，育龄期达峰值，随着绝经期的结束而下降[1]，且各个时期偏头痛的表现有所不同。目前认为妊娠期间高而稳定的性激素水平对偏头痛的症状有改善作用[2]。但妊娠与偏头痛改善之间是否存在明确的因果关系，仍需要进一步研究证实。本文对妊娠期间偏头痛的特征及治疗进行综述，探讨妊娠期偏头痛改善的潜在病理生理机制，为基础与临床实验研究提供新方向。

1 妊娠期头痛的常见原因

女性妊娠期间受各种因素的影响常出现头痛，其常见原因包括原发性头痛和继发性头痛。根据第三版国际头痛疾病分类（The International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta version，ICHD-3）[3]，原发性头痛包括偏头痛、紧张型头痛、丛集性头痛等；继发性头痛包括头颈部外伤、头颈部血管性疾病、颅内非血管性疾病、感染、药物戒断、精神障碍等多种原因所致的头痛。在妊娠期急性头痛中，原发性头痛约为65.0%，其中以偏头痛最常见（占59.3%），其次是妊娠期高血压所致头痛[4]。本文主要关注偏头痛在妊娠期间的特点。

2 妊娠期偏头痛的特征

与男性相比，女性患者的偏头痛发作更频繁、更持久、更严重、更易向慢性偏头痛转化[5]。此外，女性偏头痛还受到月经、妊娠、绝经等生殖相关事件的调节。研究发现，女性无先兆偏头痛患者妊娠后头痛常常会有所改善，少数患者在妊娠早期即可出现改善，而一半以上的患者在妊娠中、晚期才明显改善，且随妊娠时间的延长而愈加明显，改善主要表现为头痛发作频率减少和（或）严重程度降低[6-9]。但先兆偏头痛在妊娠期间则更容易恶化[6]，有近一半的先兆偏头痛患者会继续发作，以症状无变化居多[10]。有学者认为这2种类型是不同的临床实体[11]，受到生殖事件的差异调节。而Negro等[12]则认为2种偏头痛在妊娠期间有着基本相似的临床过程。妊娠期间可能出现新发偏头痛，且受妊娠影响往往表现为偏头痛先兆，即触发先兆发作而不引起头痛，这通常发生在妊娠前期[13]。约73.9%的月经性偏头痛患者在妊娠早期头痛会继续发作且更严重[14,15]。这可能是因为月经性偏头痛与性激素密切相关，妊娠早期雌激素水平的迅速升高、早孕反应（恶心、妊娠剧吐）、焦虑失眠等更容易影响月经性偏头痛，从而出现一过性恶化。且妊娠期间女性对自身及胎儿健康的焦虑担忧、睡眠质量差等因素也会消减妊娠对偏头痛带来的积极影响。

既往的研究，由于研究类型、样本来源、偏头痛类型、妊娠改善定义等的差异以及访问时机选择的不同，导致研究结果有所差异。但大部分女性都能从妊娠中获益。少数头痛恶化的女性，可能存在妊娠并发症，从而消除了这种积极的影响。

3 妊娠期偏头痛改善的病理生理机制

对妊娠期偏头痛改善的病理生理机制的研究尚无定论，目前包括以下观点：

女性在妊娠期间激素水平及血流动力学内环境发生变化，影响偏头痛。女性在月经前的雌激素撤退，被认为与无先兆偏头痛发作相关；相反，高雌激素水平与先兆偏头痛发作有关[16,17]。因此，可能妊娠期间女性高而稳定的胎盘雌激素水平对无先兆偏头痛有益，而对先兆偏头痛则无益。研究发现，孕激素对神经元具有保护作用，可通过减少三叉神经血管系统的伤害性刺激，抑制神经源性炎症介质的产生[18,19]。雌激素和孕激素在妊娠早期持续增加，而在妊娠中晚期水平达到峰值并趋于稳定，这或许可以解释偏头痛在妊娠早期仍有发作，而妊娠中晚期明显改善。

皮质扩散性抑制（cortical spreading depression，CSD）是局部大脑皮质神经元兴奋性过度增高并向周围扩展导致神经元抑制的一种电生理现象，被认为是偏头痛先兆的基础[20]。雌激素可增强CSD的

易感性，而雌激素撤退使CSD迅速恢复正常[19]。其主要通过调节5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）的合成及降解、谷氨酸神经传递来促进CSD产生[21,22]。孕激素具有与雌激素相同的作用，并且2种激素还有增强作用[22]。这可以解释妊娠期间高雌、孕激素水平会触发偏头痛先兆，而先兆偏头痛女性患者的症状无明显改善甚至出现恶化。

雌、孕激素对神经功能有调节作用，参与调节中枢神经系统痛觉、情绪状态和神经血管功能的复杂通路[23]。动物研究发现雌激素可以通过影响痛觉反应及提高疼痛阈值来参与偏头痛发作[24]。雌激素水平越高，疼痛阈值越高。三叉神经节神经元的雌激素受体可以调节雌激素周期中与痛觉相关的神经肽Y、5-HT的表达，从而调节疼痛[25,26]。降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）能引起血管扩张和神经源性炎症，是参与偏头痛发病机制的重要神经肽。研究发现，在去卵巢大鼠中，高水平的雌激素能减少三叉神经节CGRP的释放，影响偏头痛的发生[27]。内源性阿片类物质在控制疼痛及调节生殖行为中起重要，参与介导母体的镇痛系统，并受到卵巢激素的调节，可随着妊娠的进展而逐渐增加，达到比妊娠前高多倍的水平[14,28]。在雌激素水平较高的情况下，孕激素可以通过激活抑制偏头痛的γ-氨基丁酸能系统来帮助改善偏头痛[29]。因此，妊娠是一种积极的状态，期间高而稳定的雌、孕激素是无先兆偏头痛改善的重要因素。

妊娠期间偏头痛无缓解或恶化可能与病理性妊娠（即早产和妊娠并发症）和妊娠早期的持续呕吐有关。

4 偏头痛是妊娠期并发症的危险因素

越来越多的证据支持偏头痛与妊娠期血管疾病之间的联系。研究发现，偏头痛女性妊娠期间出现心脑血管并发症的风险增高，包括妊娠高血压、先兆子痫、缺血性卒中、心脏病和静脉血栓栓塞等[30,31]。严重偏头痛病史可能是不良妊娠结局的危险因素[32]。与非偏头痛女性相比，偏头痛女性分娩出低出生体重婴儿的风险增加，且有较高的流产率、早产率、剖腹产率及胎盘早剥的发生率[33-35]。

目前大多研究数据来自回顾性研究，疾病出现的先后顺序无法准确评估，因此仍需要进行前瞻性队列研究及基础研究以更严格地评估偏头痛与妊娠血管疾病之间的因果关系。有观点认为，偏头痛女性之所以容易出现与血管功能障碍相关的不良妊娠结局很大原因是偏头痛女性患血管疾病的风险明显增加[36]。

5 妊娠期偏头痛的管理与治疗

妊娠期偏头痛治疗主要以优化生活方式和非药物治疗为主。良好的生活方式能减少妊娠期间偏头痛的负担，包括改善睡眠时间和质量、规律饮食、规律运动、多饮水以保持水分、积极处理危险因素（药物滥用、过量咖啡因摄入，精神疾病、肥胖等）。非药物治疗则包括放松训练、生物反馈和压力管理等，经常进行能有效预防偏头痛[37]。目前有许多治疗偏头痛的无创神经刺激装置，如经颅磁刺激、迷走神经刺激器和经皮眶上神经刺激器。其作用机制尚不清楚，非侵入性刺激装置在妊娠期的安全性也尚未确定，但这些设备可能成为药物的合适替代[38]。

由于妊娠的特殊性，多数抗偏头痛药物会对胎儿发育造成影响，但长时间的焦虑与不适也会对母亲和胎儿的健康产生有害影响，因此需规范合理使用药物。必须向患者详细说明在妊娠期间使用药物的风险效益比，使其能够做出知情选择。妊娠期治疗的目的是最低的有效剂量达到有效治疗效果。药物治疗可分为急性和预防性策略。急性期可供选择的药物主要包括扑热息痛、非甾体抗炎药、曲普坦类、麻醉性镇痛剂、麦角碱类止痛剂等。研究显示扑热息痛是妊娠期治疗偏头痛最安全的药物，因为它对胎儿中位致畸风险评分最低[39]。曲普坦类药物的安全性仍有争议。许多非甾体类抗炎药仅在妊娠中期使用被认为是安全的，在妊娠早期使用可能会增加流产的风险。阿片类药物应避免使用，因为有过度使用和新生儿戒断综合征的风险[38]。对于预防治疗，低剂量普萘洛尔是妊娠期预防的首选药物；辅酶Q_{10}和镁这样的非处方补充剂可能对孕妇的头痛有好处。辅酶Q_{10}被证明是有效的偏头痛预防，它也降低了先兆子痫的风险，但关于其在妊娠期间的安全性目前也没有足够的数据[40]。

有偏头痛病史，尤其是妊娠期有活动性偏头痛的女性，在整个妊娠期都应进行密切监测，特别是血压和心脑血管危险因素，并对高危妊娠女性进行健康教育及自我识别。

6 小结

虽然受到很多复杂因素的影响，但妊娠对偏头痛的积极影响是肯定的，而偏头痛对妊娠也有着直接和（或）间接的影响，需要进一步的研究来了解这其中的潜在机制。深入研究偏头痛与妊娠之间的联系，明确妊娠期间偏头痛改善的机制，对偏头痛的治疗将起到重要作用。

参考文献

[1] Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity[J]. Neurol Clin, 2019, 37: 631-649.

[2] Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18: 42.

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

[4] Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK, et al. Acute headache diagnosis in pregnant women: A hospital-based study[J]. Neurology, 2015, 85: 1024-1030.

[5] Bolay H, Ozge A, Saginc P, et al. Gender influences headache characteristics with increasing age in migraine patients[J]. Cephalalgia, 2015, 35: 792-800.

[6] Maggioni F, Alessi C, Maggino T, et al. Headache during Pregnancy [J]. Cephalalgia, 1997, 17: 765-769.

[7] Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study[J]. Cephalalgia, 2003, 23: 197-205.

[8] Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, et al. The Effect of Pregnancy and Parity on Headache Prevalence: The Head-HUNT Study[J]. Headache, 2009, 49: 851-859.

[9] Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study[J]. J Headache Pain, 2011, 12: 443-451.

[10] Granella F, Sances G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study[J]. Cephalalgia, 2000, 20: 701-707.
[11] Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs[J]. J Headache Pain, 2019, 20: 96.
[12] Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy: a systematic review[J]. J Headache Pain, 2017, 18: 106.
[13] Ertresvag JM, Zwart JA, Helde G, et al. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort[J]. Acta Neurol Scand, 2005, 111: 233-237.
[14] Serva WA, Serva VM, de Fátima Costa Caminha M, et al. Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2011, 69: 613-619.
[15] Petrovski BE, Vetvik KG, Lundqvist C, et al. Characteristics of menstrual versus non-menstrual migraine during pregnancy: a longitudinal population-based study[J]. J Headache Pain, 2018, 19: 27.
[16] Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, et al. Male and female sex hormones in primary headaches[J]. J Headache Pain, 2018, 19: 117.
[17] Pakalnis A. Migraine and Hormones[J]. Semin Pediatr Neurol, 2016, 23: 92-94.
[18] Gupta S, Mccarson KE, Welch KM, et al. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine[J]. Headache, 2011, 51: 905-922.
[19] Bolay H, Berman NE, Akcali D. Sex-related differences in animal models of migraine headache[J]. Headache, 2011, 51: 891-904.
[20] Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20: 17.
[21] Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura[J]. Cephalalgia, 2017, 38: 427-436.
[22] Chauvel V, Schoenen J, Multon S. Influence of ovarian hormones on cortical spreading depression and its suppression by L-kynurenine in rat[J]. PLoS One, 2013, 8: e82279.
[23] McEwen BS, Milner TA. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain[J]. J Neurosci Res, 2017, 95: 24-39.
[24] Pavlovic JM, Akcali D, Bolay H, et al. Sex-related influences in migraine[J]. J Neurosci Res, 2017, 95: 587-593.
[25] 赖小燕, 胡幼平, 艾虹静, 等. 雌激素对偏头痛的影响及机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22: 851-853.
[26] Puri V, Cui L, Liverman CS, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion[J]. Neuropeptides, 2005, 39: 409-17.
[27]Cetinkaya A, Kilinc E, Camsari C, et al. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine[J]. Exp Brain Res, 2020, 238: 2625-2639.
[28] Gintzler AR, Storman EM, Liu NJ. Estrogens as arbiters of sex-specific and reproductive cycle-dependent opioid analgesic mechanisms[J]. Vitam Horm, 2019, 111: 227-246.
[29] Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability[J]. Neurol Sci, 2011, 32: S31-35.
[30] Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study[J]. BMJ, 2009, 338: b664.
[31] Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature[J]. Cephalalgia, 2015, 35: 132-139.
[32] Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy[J]. BMJ, 2018, 360: k80.
[33] Skajaa N, Szépligeti SK, Xue F, et al. Pregnancy, Birth, Neonatal, and Postnatal Neurological Outcomes After Pregnancy With Migraine[J]. Headache, 2019, 59: 869-879.
[34] Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S, et al. Delivery Outcomes of Patients with Acute Migraine in Pregnancy: A Retrospective Study[J]. Headache, 2017, 57: 605-611.
[35] Sanchez SE, Williams MA, Pacora PN, et al. Risk of placental abruption in relation to migraines and headaches[J]. BMC Women Health, 2010, 10: 30.
[36] Aukes AM, Yurtsever FN, Boutin A, et al. Associations Between Migraine and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis[J]. Obstet Gynecol Surv, 2019, 74: 738-748.
[37] Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review[J]. Headache, 2020, 60: 200-216.
[38] Afridi SK. Current concepts in migraine and their relevance to pregnancy[J]. Obstet Med, 2018, 11: 154-159.
[39] Amundsen S, Øvrebø TG, Amble NMS, et al. Risk perception, beliefs about medicines and medical adherence among pregnant and breastfeeding women with migraine: findings from a cross-sectional study in Norway[J]. BMJ Open, 2019, 9: e026690.
[40] Sader E, Rayhill M. Headache in Pregnancy, the Puerperium, and menopause[J]. Semin Neurol, 2018, 38: 627-633.

（本文编辑：唐颖馨）

（上接第78页）

[17] 何强, 许进. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者行介入栓塞术与夹闭术的对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 578-580.
[18] Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2012, 43: 1711-1737.
[19] Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoidhemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference[J]. Neurocrit Care, 2011, 15: 211-240.
[20] Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 504-519.
[21] 张彬, 马肃. 初始压力反应性指数对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者迟发性脑缺血的预测价值[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 571-573.
[22] Kim YW, Zipfel GJ, Ogilvy CS, et al. Preconditioning effect on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2014, 74: 351-358.
[23] Gonzalez NR, Hamilton R, Bilgin-Freiert A, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of remote ischemic preconditioning in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl, 2013, 115: 193-198.
[24] Koch S, Gonzalez N. Preconditioning the human brain: proving the principle in subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44: 1748-1753.
[25] 齐猛, 徐跃峤. 远隔缺血预适应在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中应用的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15: 220-224.

（本文编辑：唐颖馨）