

# 偏头痛发作频率及类型与 MRI 下脑白质损害的相关性研究

廖华印 钟水生 廖硕希

**【摘要】 目的** 探讨偏头痛发作频率、类型与 MRI 下脑白质损害的相关性。**方法** 选取 104 例偏头痛患者作为偏头痛组，另以 100 名健康体检者作为对照组。2 组均行 MRI 检查明确脑白质损害情况，比较 2 组脑白质损害的发生率。根据 MRI 结果将偏头痛组分为脑白质损害组与非损害组，比较两者的偏头痛类型、发作频率、持续时间、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分、匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)、血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平等各项临床指标，分析它们与脑白质损害的相关性。**结果** 观察组脑白质损害发生率 38.5% 高于对照组的 10.0% ( $P < 0.05$ )。2 组脑白质损害的发生部位均以额叶 (36.8% 及 37.5%) 与顶叶 (2 组均为 25.0%) 为主。脑白质损害组与非损害组性别、年龄、糖尿病史、高血压病史、冠状动脉粥样硬化性心脏病史、吸烟史、饮酒史、家族史、HAMA 评分、HAMD 评分、PSQI 比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。脑白质损害组的病程 [ $(3.30 \pm 1.30)$  年] 长于无损害组 [ $(2.10 \pm 0.98)$  年]，血清 Hcy 水平 [ $(19.49 \pm 3.77)$   $\mu\text{mol/L}$ ] 高于非损害组 [ $(15.00 \pm 4.02)$   $\mu\text{mol/L}$ ] ( $P$  均  $< 0.05$ )。脑白质损害组有先兆症状、发作频率  $> 3$  次/月、持续时间  $> 24$  h 的百分比 [62.5%、72.5%、67.5%] 均高于无损害组 [35.9%、48.4%、53.1%] ( $P$  均  $< 0.05$ )。脑白质损害与偏头痛持续时间无明显相关性 ( $P > 0.05$ )；脑白质损害与偏头痛病程、类型、发作频率均呈正相关 ( $P < 0.01$ )。**结论** 偏头痛患者额叶与顶叶易出现脑白质损害，且脑白质损害发生率高于健康者。偏头痛发作频率、类型、血清 Hcy 水平均与脑白质损害相关。

**【关键词】** 偏头痛；脑白质损害；MRI

**Correlation between the frequency and type of migraine and the white matter damage on MRI** Liao Huayin, Zhong Shuisheng, Liao Shuoxi. Department of Neurology II, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between the frequency and type of migraine and the white matter damage on magnetic resonance imaging (MRI). **Methods** A total of 104 patients diagnosed with migraine were recruited in the migraine group, and 100 healthy subjects receiving physical examination were assigned into the control group. The severity of white matter damage was assessed on MRI in two groups. The incidence of white matter damage was statistically compared between two groups. Based upon the MRI findings, patients in the migraine group were further divided into white matter damage and non-damage groups. Migraine type, frequency of onset and duration, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) score, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) scores, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), serum homocysteine (Hcy) levels were observed and statistically compared between two groups. The correlation between these parameters and white matter damage was analyzed. **Results** The incidence of white matter damage was 38.5% in the migraine group, significantly higher compared with 10.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). In two groups, the white matter damage was mainly observed in the frontal lobe (36.8% and 37.5%) and parietal lobe (25.0% and 25.0%). There were no significant differences in the gender, age, history of diabetes mellitus, hypertension, CHD, smoking history, drinking history, family history, HAMA, HAMD and PSQI scores between the white matter damage and non-damage groups (all  $P > 0.05$ ). In the white matter damage group, the course of disease was  $(3.30 \pm 1.30)$  years, significantly longer than  $(2.10 \pm 0.98)$  years in the non-damage group ( $P < 0.05$ ). The serum Hcy level in the white matter damage group was  $(19.49 \pm 3.77)$   $\mu\text{mol/L}$ ,

significantly higher than ( $15.00 \pm 4.02$ )  $\mu\text{mol/L}$  in the non-damage group ( $P < 0.05$ ). In the white matter damage group, the proportion of premonitory symptoms (62.5%), onset frequency  $> 3$  times/month (72.5%), duration time  $> 24$  h (67.5%) was significantly higher compared with 35.9%, 48.4% and 53.1% in the non-damage group (all  $P < 0.05$ ). There was no significant correlation between the duration of migraine and white matter damage ( $P > 0.05$ ). The white matter damage was positively correlated with the duration, type and frequency of migraine (all  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Migraine patients are prone to present with white matter damage in the frontal and parietal lobes. The incidence of white matter damage in migraine patients is significantly higher than that in the healthy counterparts. The frequency and type of migraine and serum Hcy level are positively correlated with the white matter damage.

**【Key words】** Migraine; White matter damage; MRI

偏头痛为慢性神经血管功能障碍性疾病,表现为反复发作的头痛伴恶心、呕吐、畏声、畏光。据报道,偏头痛的女性发病率为 11.2%~25.0%,高于男性的 4.0%~29.5%<sup>[1]</sup>。偏头痛对患者精神及情绪造成了严重影响,已被 WHO 列为最致残的慢性疾病之一<sup>[2]</sup>。近年有研究显示,部分偏头痛患者会出现脑白质损害的影像学改变,是一种静息性腔隙性脑梗死,属于亚临床卒中<sup>[3]</sup>。有国外研究报道,偏头痛与脑白质损害之间存在一定关联,但尚未明确偏头痛发作频率、类型与脑白质损害的相关性<sup>[4]</sup>。在本研究中,笔者以 104 例偏头痛患者为例,探讨偏头痛发作频率、类型与脑白质损害的相关性,现报告如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月在本院诊治的 104 例偏头痛患者作为偏头痛组,纳入标准:①符合《中国偏头痛诊断治疗指南(2011 版)》中的诊断标准;②首次就诊,无药物治疗史;③常规心电图、胸部 X 线片、肝肾功能、血常规检查正常;④患者愿意配合进行头颅 MRI 检查<sup>[5]</sup>。排除标准:①合并心房纤颤等脑血管病危险因素;②合并感染性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、系统性血管炎;③既往有脑血管疾病史及短暂性脑缺血发作史;④有多发性硬化;⑤合并肿瘤;⑥有明确脑卒中、蛛网膜下隙出血病史。偏头痛组中男 36 例、女 68 例,年龄( $35.65 \pm 6.87$ )岁,病程( $2.42 \pm 1.01$ )年。另从本院同期进行健康检查且排除个人或家庭偏头痛病史及相关的神经系统症状的健康体检者中随机抽取 100 名作为对照组,对照组中男 46 名、女 54 名,年龄( $36.74 \pm 5.22$ )岁。本研究经我院伦理委员会批准,入组者均知情同意。

## 二、方法

### 1. 病史采集

采集所有偏头痛患者的详细病史,包括糖尿病史、高血压病史、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)史、吸烟史、饮酒史、家族史、初次出现偏头痛的年龄、每月偏头痛发作次数、偏头痛持续时间、偏头痛类型、有无先兆等。

### 2. MRI 检查

应用 Philips 1.5T MRI 系统对 2 组进行检查,均予以常规轴位的  $T_1$  加权像、 $T_2$  加权像、 $T_2$  液体衰减反转恢复(Flair)序列及磁共振扩散加权像(DWI)扫描。观察组均于偏头痛发作的 4 h~3 d 内进行 MRI 检查。应用 8 通道 HEAD-A 线圈,SE 序列  $T_1$  加权像轴位,TR/TE=488 ms/15 ms,层厚 5.5 mm,间隔 1 mm,FOV 230 mm,矩阵  $256 \times 256$ ;快速恢复快速自旋回波(FRFSE)序列  $T_2$  加权像轴位与矢状位,TR/TE=3 980 ms/110 ms,层厚 5.5 mm,间隔 1 mm,FOV 230 mm,矩阵  $512 \times 512$ ;  $T_2$  Flair 轴位,TR/TE=6 000 ms/123 ms,TE 2 000 ms,TE 120 ms,矩阵  $320 \times 320$ ,层厚 5.5 mm,间隔 1 mm,FOV 230 mm。DWI 轴位采用平面回波-自旋回波(EPI-SE)序列,TR/TE=2 262 ms/25 ms,  $b=1\,000\text{ s/mm}^2$ ,矩阵  $256 \times 256$ ,采集 18 层。将所得图像输入工作站中(软件版本 R12.5.3)行三维最大密度投影重建血管影像,并旋转不同角度进行观察。

### 三、观察指标

#### 1. 脑白质损害发生率

根据 MRI 检查结果,记录 2 组脑白质损害发生情况,包括单发与多发病灶、病灶部位等,并比较 2 组脑白质损害发生率。

#### 2. 偏头痛患者脑白质损害的因素分析

根据 MRI 检查结果将 104 例偏头痛患者分为脑白质损害组及无损害组,比较两者的性别、年

龄、病程、合并糖尿病、高血压病、冠心病、吸烟史、饮酒史、家族史、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、血清同型半胱氨酸(Hcy)水平、偏头痛类型(先兆偏头痛、无先兆偏头痛)、发作频率( $\leq 3$ 次/月、 $> 3$ 次/月)、持续时间( $\leq 24$  h、 $> 24$  h)。Hcy检测如下:空腹抽取3 ml静脉血,采用日本奥林巴斯 AU640全自动生化分析仪检测,采用循环酶法测定,正常参考范围5~15  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[6]</sup>。

四、统计学处理

应用SPSS 19.0处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 $t$ 检验。计数资料采用构成比表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。分类变量的相关性采取Pearson关联分析计算列联系数,对脑白质损害与偏头痛病程、类型、发作频率、持续时间进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、偏头痛患者与健康者脑白质损害发生情况及MRI结果比较

偏头痛组中先兆偏头痛48例、无先兆偏头痛56例。共有40例患者出现脑白质损害,其中14例为单发病灶、26例为多发病灶。Flair序列共显示病灶76个,其中额叶28个(36.8%)、顶叶19

个(25.0%)、基底节区15个(19.7%)、颞枕叶10个(13.2%)、脑干及小脑4个(5.3%)。

对照组共10例出现脑白质损害,其中4例为单发病灶、6例为多发病灶。FLAIR序列共显示病灶16个,其中额叶6个(37.5%)、顶叶4个(25.0%)、基底节区2个(12.5%)、颞枕叶2个(12.5%)、脑干及小脑2个(12.5%)。

偏头痛组脑白质损害发生率38.5%(40/104)高于对照组的10.0%(10/100),比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 22.320, P < 0.001$ )。

脑白质损害的MRI图像主要表现为脑白质损害区斑点状或圆形、卵圆形异常信号,T<sub>2</sub> Flair高信号(图1A)、T<sub>2</sub>加权像高信号(图1B)、T<sub>1</sub>加权像等信号(图1C),边缘清晰。

二、脑白质损害与无脑白质损害偏头痛患者一般资料的比较

根据MRI检查结果将104例偏头痛患者分为脑白质损害组(40例)与非损害组(64例)。2组性别、年龄、糖尿病史、高血压病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史、家族史、HAMA评分、HAMD评分、PSQI比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );脑白质损害组的病程长于非损害组,血清Hcy水平高于非损害组,先兆偏头痛、发作频率 $> 3$ 次/月、持续时间 $> 24$  h所占比例高于非损害组( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1。

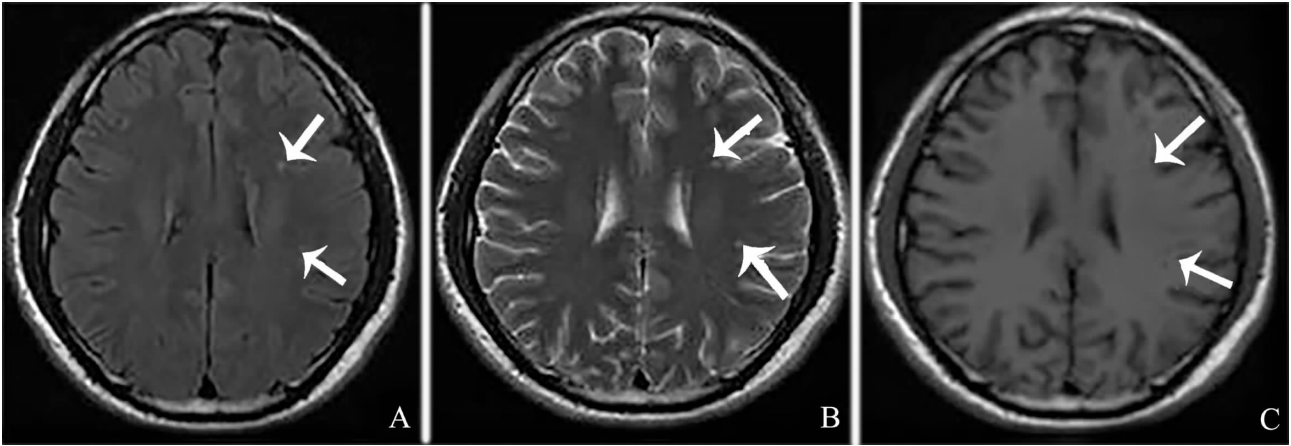


图1 偏头痛患者脑白质病变的MRI图像

A: Flair序列,箭头所示为病变部位Flair高信号;B:脑白质病变的T<sub>2</sub>加权像,箭头所示为病变部位T<sub>2</sub>加权像高信号;C:脑白质病变的T<sub>1</sub>加权像,箭头所示为病变部位T<sub>1</sub>加权像等信号

三、脑白质损害与偏头痛病程、类型、发作频率、持续时间的相关性分析

应用SPSS 19.0行Pearson二分类变量关联分析,赋值情况如下,脑白质损害:有赋值“1”、无赋值“0”;病程: $> 3$ 年赋值“1”、 $\leq 3$ 年赋值

“0”;先兆症状:有赋值“1”、无赋值“0”;血清Hcy水平: $> 20 \mu\text{mol/L}$ 赋值“1”、 $\leq 20 \mu\text{mol/L}$ 赋值“0”;头痛发作频率: $> 3$ 次/月赋值“1”、 $\leq 3$ 次/月赋值“0”;头痛持续时间: $> 24$  h赋值“1”、 $\leq 24$  h赋值“0”。结果显示,脑白质损害与

头痛持续时间无明显相关性( $P>0.05$ ),与病程、(0.01),见表2。  
先兆症状、血清 Hcy 水平、发作频率相关( $P$ 均<

表1 脑白质损害组与非损害组一般资料的比较				
项 目	损害组 (40 例)	非损害组 (64 例)	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别 (男/女, 例)	16/24	30/34	0.472	0.492
年龄 (岁)	38.01 ± 6.38	35.66 ± 8.21	1.542	0.126
病程 (年)	3.30 ± 1.30	2.10 ± 0.98	5.348	<0.001
糖尿病史 (是/否, 例)	7/33	9/55	0.223	0.636
高血压病史 (是/否, 例)	12/28	14/50	0.867	0.352
冠心病史 (是/否, 例)	8/32	10/54	0.329	0.566
吸烟史 (是/否, 例)	13/27	27/37	0.976	0.323
饮酒史 (是/否, 例)	18/22	27/37	0.079	0.778
家族史 (是/否, 例)	3/37	5/59	0.003	0.954
HAMA 评分	20.54 ± 4.32	18.99 ± 3.97	1.872	0.064
HAMD 评分	19.66 ± 3.58	18.38 ± 3.89	1.683	0.096
PSQI	12.25 ± 3.34	11.29 ± 3.61	1.636	0.105
血清 Hcy 水平 (μmol/L)	19.49 ± 3.77	15.00 ± 4.02	5.674	<0.001
偏头痛类型 (先兆偏头痛/非先兆, 例)	25/15	23/41	6.989	0.008
发作频率 (>3 次/月/≤3 次/月, 例)	11/29	31/33	4.482	0.034
持续时间 (>24 h/≤24 h, 例)	13/27	34/30	4.228	0.040

表2 脑白质损害与偏头痛病程、先兆症状、Hcy、发作频率与持续时间的相关性分析					
参 数	病 程	先兆症状	血清 Hcy 水平	头痛发作频率	头痛持续时间
$r$	0.501	0.527	0.511	0.459	0.237
$P$	0.003	<0.001	0.004	0.007	0.055

讨 论

偏头痛发病机制尚未明确,目前研究者们主要认为其与遗传、血管、神经等因素有关。有国外研究表明,偏头痛性脑白质损害是由炎症反应、血管壁损伤、血流动力学改变、皮质扩散性抑制、谷氨酸兴奋毒性等多种因素共同作用所引起<sup>[7]</sup>。

以往多数研究者认为偏头痛患者除长期反复发  
作外无其他阳性体征或影像学改变<sup>[8]</sup>。随着影像  
技术的进步,尤其是 MRI 检查的普及,偏头痛患  
者的脑白质损害逐渐引起临床研究者们的关注。脑  
白质损害患者 MRI 特征性表现包括 T<sub>1</sub> 加权像上等  
信号, T<sub>2</sub> 加权像、Flair 序列上高信号病灶;脑室  
周围、半卵圆中心或脑深部白质区多发性斑点状异  
常,呈椭圆或圆形,边界清晰,无占位效应,两侧  
可同时出现,部分患者可见弥漫性融合,边缘模  
糊。有研究者指出,偏头痛患者出现脑白质损害的  
风险约为健康人群的 4 倍<sup>[9]</sup>。在本研究中,偏头  
痛组脑白质损害发生率高于对照组,提示偏头痛患  
者脑白质损害的风险更大,与相关研究结论相符。  
另外 2 组的脑白质损害部位均以额叶与顶叶为主,  
提示额叶与顶叶为脑白质损害的好发部位。偏头痛  
发作时,脑血流量减少,易引起血管痉挛收缩、扩  
散性抑制等造成脑白质缺血、神经纤维细胞损伤。  
深部白质区的血供主要为深穿支终末小动脉,且很  
少或无侧支循环。当脑缺血或低灌注时,该区域最  
易出现缺血性改变,形成脑白质损害。另外,偏头  
痛发病具有性别差异,女性发病率更高。本研究中  
男女比例为 1:1.5,与相关文献结果相符<sup>[10]</sup>。有  
研究显示,在 65 岁以上人群中,脑白质高信号发  
生率可达 11%~21%<sup>[11]</sup>。而对于存在心血管疾病  
危险因素(如动脉粥样硬化、高血脂、高血压病  
等)的患者,脑白质高信号更为常见,且常伴随卒  
中风险的升高。

为分析偏头痛相关情况对脑白质损害的影响,本研究根据 MRI 结果将 104 例偏头痛患者分为脑白质损害组与非损害组进行比较,结果显示 2 组在性别、年龄、糖尿病史、高血压病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史、家族史、HAMA 评分、HAMD 评分、PSQI 方面均无差异,但脑白质损害组的病程更长,血清 Hcy 水平更高,且有先兆症状、发作频率 > 3 次/月、持续时间 > 24 h 的比例高于无损害组,表明在偏头痛患者中,病程、先兆症状、发作频率、持续时间等因素对脑白质损害的发生有一定影响。有研究显示,病程是偏头痛患者脑白质损伤的独立危险因素<sup>[12]</sup>。本研究结果也证实,病程越长,偏头痛患者出现脑白质损害的风险越大,两者呈正相关。分析原因可能与偏头痛的发生会造成颅脑灌注压降低、血流量减少,使穿支动脉的血供减少,损伤脑白质。而病程越长,反复发作的偏头痛对穿支动脉血供的影响就越明显,故而脑白质损害风险增大。脑白质损伤主要位于深部脑白质,该区由细穿支动脉供血,易受缺血影响。而高 Hcy 水平对内皮的损害会累及穿支动脉,造成脑白质损害,这是脑白质损害组血清 Hcy 水平高于非损害组的主要原因。

早期已有报道显示,偏头痛有无先兆对脑白质损害有一定影响<sup>[13]</sup>。Wang 等(2015 年)的 Meta 分析证实,有先兆偏头痛患者脑白质损害的风险更大。在本研究中,脑白质损害组与非损害组在偏头痛有先兆方面存在差异,前者高于后者,与相关研究结论一致。Toghae 等(2015 年)纳入社区偏头痛患者进行分析,结果显示,不论偏头痛有无先兆,脑白质损伤发生风险相当,目前尚无法明确上述结论出现差异的原因,推测与纳入对象的不同有关。Hansen 等(2015 年)提出,根据偏头痛神经学说观点,先兆产生与皮质扩散性抑制有关。先兆会引起血流量持续减少,而皮质扩散性抑制也可改变血脑屏障通透性,引起局部脑缺血,导致脑白质损伤。Magon 等(2015 年)的以社区偏头痛患者为对象的研究显示,随着偏头痛发作次数增加,脑白质损害风险也增大,偏头痛发作 > 2 次/月患者的脑白质损害发生率约为 < 2 次/月患者的 2 倍。在本研究中,偏头痛损害组发作 > 3 次/月患者的比例高于非损害组,相关性分析结果显示,偏头痛发作次数与脑白质损害呈正相关。在本研究中,患者入组时均未见明显认知功能异常,可能与脑白质损害程度较轻有关,后续随访过程中较多患者失访,无法明

确脑白质损害对患者认知功能的影响,为不足之处,有待后续作进一步研究。

综上所述,偏头痛患者额叶与顶叶易出现脑白质损伤,且脑白质损害发生率高于健康人群。偏头痛发作频率、类型、血清 Hcy 水平均与脑白质损害呈正相关,有先兆偏头痛、发作频率与血清 Hcy 水平越高则脑白质损害风险越大。

# 参 考 文 献

- [1] 杨映珊,邱少雄,黄江玲,许淑月,陈少贤,邱惠玉,杨潮武. 偏头痛对脑白质变性的影响. 实用医学杂志, 2016, 32 (5): 768-770.
- [2] 吴迪,管青山,王小珊. 女性偏头痛患者发作期静息态神经网络的多频段脑磁图研究. 临床神经病学杂志, 2016, 29 (2): 81-84.
- [3] 苏歆,陈春富,张君,李继川. 晚发型偏头痛与青年偏头痛临床特点的比较. 临床神经病学杂志, 2013, 26 (1): 25-27.
- [4] Yu D, Yuan K, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, Liu J, Sun J, Zhou G, Xue T, Zhao L, Cheng P, Dong T, von Deneen KM, Qin W, Tian J. White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. NMR Biomed, 2013, 26 (9): 11103-11112.
- [5] 头痛学组. 中国偏头痛诊断治疗指南. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17 (2): 65-86.
- [6] Khanipour Roshan S, Salmela MB, McKinney AM. Susceptibility-weighted imaging instroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. Neuroradiology, 2015, 57 (11): 1103-1109.
- [7] 黄焰,朱凯云,闵珊,李花,钟水生,陈俊抛,田新良. 偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究. 新医学, 2013, 44 (11): 752-755.
- [8] Heyer GL, Rose SC. Which factors affect daily compliance with an internet headache diary among youth with migraine. Clin J Pain, 2015, 31 (12): 1075-1079.
- [9] Odawara M, Hashizume M, Yoshiuchi K, Tsuboi K. Real-Time assessment of the effect of biofeedback therapy with migraine: A pilot study. Int J Behav Med, 2015, 22 (6): 748-754.
- [10] 蒋子栋,李晓光. 患者偏头痛合并眩晕时应诊断为“前庭性偏头痛”还是“偏头痛性眩晕”. 中华神经科杂志, 2013, 46 (2): 138-139.
- [11] Von Bornstädt D, Eikermann-Haerter K. Migraine, chronic vasculopathies, and spreading depolarization. Headache, 2016, 56 (3): 580-583.
- [12] 吴静,陈吉相. 偏头痛与脑白质损害的相关性研究. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31 (1): 9-13.
- [13] 张茜,王志红,张阳,张璐,耿左军,任璐,程金明. 有先兆与无先兆偏头痛患者静息态功能磁共振局部一致性观察. 中华医学杂志, 2015, 95 (39): 3196-3200.

(收稿日期: 2018-01-06)

(本文编辑: 洪悦民)