

血管内皮功能与偏头痛的研究进展

伍孟军¹, 魏安宁¹, 续平², 胡锦涛²

(1. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆市 400010; 2. 香港中文大学内科学系)

[关键词] 内科学; 血管内皮功能与偏头痛; 综述; 血管内皮功能; 偏头痛

[摘要] 本文综述了偏头痛的发病机制, 发病原因主要是脑内外血管内皮功能紊乱致血管收缩和舒张功能障碍; 采用高分辨 B 型超声扫描脑动脉内皮功能的方法对血管内皮细胞功能的评定有较高的相关性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

偏头痛是一种具有典型特征的临床常见疾病, 其产生与颅内的痛敏组织如脑内大动脉、硬脑膜动脉等密切相关, 这些颅内的血管结构主要由三叉神经第一支眼支支配, 并在头痛中起重要作用。

1 偏头痛发病机制研究进展

Wolf 提出了偏头痛发病机制的血管源学说^[1]。此学说认为颅内动脉收缩引起先兆, 然后颅外血管扩张, 血管周围组织产生血管活性多肽导致无菌性炎症而诱发头痛。此假说可用下列现象作为佐证: 偏头痛先兆时如果应用血管扩张剂可终止先兆或使其暂时消失; ④头痛是搏动性的, 与脉搏相一致; ⑤在颈动脉和颞浅动脉施加压力后, 头痛可缓解;

血管收缩剂麦角胺对头痛有效。随着经颅多普勒和局部脑血流技术的临床应用, 人们对该学说产生质疑。Olsen 等^[2]进一步发展了血管源学说, 提出先兆型和无先兆型偏头痛是血管痉挛程度不同的同一疾病。各种神经元对缺血的敏感性不同, 先兆症状的渐进出现是由于血流量降低后越来越多的神经元功能受到影响; 视觉皮层的神经元对缺血最敏感, 因此视觉先兆最先出现, 然后再逐渐出现手指发麻等其他症状。但与此同时, 一些学者对先兆型和无先兆型偏头痛患者在间歇期和发作期分别进行经颅多普勒检查发现, 在发作期, 无先兆型偏头痛在血流下降的同时, 波幅增大, 血管杂音消失; 而先兆型偏头痛血流速度加快, 出现更明显或新的血管杂音。进而指出两型偏头痛可能是血管变化基础上的两种不同综合征。无先兆型偏头痛发作时血管扩张, 而先兆型偏头痛发作时血管收缩。

Wolf 提出三叉神经可能是偏头痛的痛觉传导通路, Moskowitz 等^[3]发现电刺激三叉神经节后能导致硬膜血管无菌性炎症, 提出偏头痛的三叉神经血管反射学说, 认为偏头痛是三叉神经传入纤维末梢释放 P 物质及其他神经递质, 传出神经作用于颅内外血管, 引起头痛和血管扩张。与三叉神

经系统相关的最主要的神经肽是降钙素基因相关肽, 其次是 P 物质、神经激肽 A。

神经源学说认为偏头痛发作时神经功能的变化是首要的, 血流量的变化是继发的。它有以下论点: 扩布性皮层抑制学说。扩布性抑制是指各种因素刺激大脑皮层后出现的, 由刺激部位向周围组织波浪式扩布的皮层电活动的抑制。Leao 等^[4]在动物实验中首先观察到皮质受到有害刺激后出现局部脑电活动低落, 并以大约 3 mm/min 的速度向前扩布。④神经递质假说。5-羟色胺既是一种神经递质, 又是一种体液介质, 对神经和血管均有影响。5-羟色胺受体分为多种亚型, 5-羟色胺 1a 受体属脑部的抑制性受体, 与血压调节有关; 5-羟色胺受体主要分布于大脑脉络丛血管, 调节大脑血流, 并与精神活动有关。在中枢三叉神经细胞、三叉神经血管系统的突触前神经纤维上及突触后血管壁上均有 5-羟色胺 1a 受体^[5]。

2 血管内皮细胞功能降低致偏头痛机制

偏头痛的确切病理生理机制仍不十分清楚。虽其具体的机制尚不完全明了, 根据目前的研究结果可以认为它是一种对于体内或体外环境的突然变化发生的神经血管反应, 通过三叉神经血管反射而传导的一种疼痛性疾病。其发作的直接原因主要是血管收缩和舒张功能障碍^[6]。其作用的基础是血管内皮细胞损伤, 导致血管内皮功能降低。David 等^[7]认为血管内皮细胞不仅在血管损伤时作为靶细胞而存在, 更为重要的是参与血管重建。内皮素和一氧化氮是近年发现的内皮源性收缩因子和舒张因子, 他们共同形成一个平衡系统, 参与脑血管张力的调节^[8]。血管内皮细胞通过膜受体途径感知血流动力学变化和血液传递的信号, 并在接受物理和化学刺激后合成和分泌多种血管活性物质, 抗血栓作用, 调节血管张力。血管内皮细胞功能障碍指内皮细胞在病理因素等刺激下, 失去正常功能。血管内皮舒张因子一氧化氮除有扩张血管外, 还具有保护血管内膜、抗血小板粘附聚集和抑制血管平滑肌细胞增殖^[9]等作用。

内皮细胞在参与血管平滑肌功能及血管张力的调节中起重要的作用。内皮素和一氧化氮是内皮细胞产生的收缩因子和舒张因子, 内皮素是迄今发现的体内作用最强的血管

[收稿日期] 2006-06-21

[修回日期] 2006-10-12

[作者简介] 伍孟军, 硕士研究生, 主要研究方向为麻醉疼痛治疗, E-mail 为 monkwanng@yahoo.com.cn。通讯作者魏安宁, 主任医师, 主要研究方向为麻醉疼痛治疗。续平, 博士, 研究员, 主要研究方向为心血管内皮功能。

收缩物质。一氧化氮是一种生物活性极强的无机小分子,它除具有内皮源性松弛因子的作用外,还是一种新型的神经递质。一氧化氮的半衰期短,极易失活,很难直接用于实验。目前多用一氧化氮合酶及其特异性或非特异性抑制剂和一氧化氮前体物质来反应一氧化氮的作用。一氧化氮由内皮细胞合成后以游离或复合物的形式释放,进入平滑肌细胞激活鸟苷酸环化酶,催化三磷酸鸟苷酸生成 cGMP,后者刺激 cGMP 依赖性蛋白激酶,调节磷酸二酯酶和离子通道,而呈现各种不同的生理功能。一氧化氮经内皮型一氧化氮合酶催化形成后向血管平滑肌自由扩散,使细胞内 cAMP 含量增加,继而松弛平滑肌和扩张血管。其除了影响血管基础张力及介导内皮细胞依赖性松弛外,还可介导局部神经元兴奋所致的脑血管扩张。一氧化氮的基础释放可保护脑血管内皮,维持脑血流。一氧化氮可作用于血管内皮强烈扩张血管,在神经源性炎症中参与三叉神经纤维上血浆蛋白外漏,还可促进钙内流及加强一氧化氮合酶的活性,而且可转化为羟基并介导组织受损,参与偏头痛的发病。Olesen 等^[10]证实静脉应用硝酸甘油可诱发偏头痛患者和正常人出现迟发性偏头痛样头痛,这种头痛与硝酸甘油生成一氧化氮有关;同时研究证实一氧化氮合酶抑制剂可终止或缓解偏头痛发作,而且血管、血管周围神经末梢、脑组织中释放的一氧化氮可能是导致偏头痛的重要分子;同时机体对硝酸甘油的过度敏感性可能也与偏头痛的发病机制有关^[11]。在生理状况下一氧化氮和内皮素处于动态平衡,从而维持血管的基础张力和缩舒功能,平衡破坏时便导致脑血管舒缩功能紊乱。

3 评价血管内皮细胞功能的方法

现在有多种方法可以评价血管内皮细胞功能,如血清生物化学标志物的测定、血清一氧化氮或尿液一氧化氮代谢物提取分析、血管造影或血管内超声。测定乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张反应及高分辨率 B 型超声测定肱动脉血流介导的血管舒张反应等,使用高分辨率 B 型超声检测肱动脉内皮功能的方法,由于其重复性及与冠状动脉内扫描检测结果的相应性非常高,故得到重视和发展。

临床上用于检测血管内皮功能的方法主要有两种:一是利用动脉造影或血管内超声直接测定动脉对乙酰胆碱的舒张反应。该方法比较客观、直接,但由于是一种有创性检查,在临床上有选择的运用。Celebmajer 等^[12]提出高分辨率 B 型超声检测肱动脉血流介导的血管舒张反应功能,从而间接评估动脉血管内皮细胞功能。研究表明,血流介导的肱动脉舒张反应与动脉乙酰胆碱引发的血管舒张反应有很好地相关性,能够较好地反映动脉硬化程度,此检查方法具有测定准确、操作简单、可重复检测及易于被患者接受等特点^[13]。

内皮细胞释放一氧化氮有两个主要的因素:机械因素和化学物质因素。利用肱动脉自身前后的血液压力的改变作为机械刺激因素来改变检测血管内皮细胞的功能。同样这种肱动脉加压下内皮细胞功能的变化对于冠状动脉及颈总

动脉也具有较好的相关性。

Yetkin 等^[14]提出在偏头痛血管内皮细胞功能紊乱的机制里运用 B 型超声来检测的假说。其研究发现,肱动脉血流介导的血管舒张反应是偏头痛患者明显低于对照组($P=0.001$),表明偏头痛明显降低血管内皮功能。偏头痛可表现全身血管局部微血管异常。Keser 等^[15]在青年男性慢性疼痛疾病方面也使用该简便的测试方法。

4 临床研究运用

高分辨 B 型超声检测肱动脉内皮细胞的方法具有无创性、可重复性、准确性,与内皮功能有较好的相关性,对于偏头痛患者而言其发病的机制以内皮细胞功能损伤为基础,导致血管内皮功能降低,血管收缩和舒张功能障碍为主要原因的这类疾病,是否能提供良好的诊断和治疗中内皮细胞功能的恢复与否提供可靠、客观的理论依据支持将在以后的临床治疗中得以证实。

[参考文献]

- [1] Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine: A disease of the Brain. IN: Goadsby PJ. New York: Butterworth-Heinemann. 1997, 5-18
- [2] Olsen TS. Migraine with and without aura: the same disease due to cerebral vasospasm of different intensity, a hypothesis based on CBF studies during migraine [J]. *Headache*, 1990, **30**: 269-272
- [3] Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular J headache [J]. *Neurol Clin North Am*, 1990, **8**: 801-815
- [4] Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex [J]. *J Neurophysiol*, 1994, **7**: 379-390
- [5] Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005 [J]. *J Headache Pain*, 2005, **6** (3): 105-111
- [6] Rothrock JF. Headaches due to vascular disorders [J]. *Neurol Clin N Am*, 2004, **22**: 21-37
- [7] Younger DS. Headache and vasculitis [J]. *Neurol Clin N Am*, 2004, **22**: 207-228
- [8] Prishby RD, Wilkerson K, Sokoya EM, Bryan RM, Wilson E, Delp MD. Endothelium-dependent vasodilation of cerebral arteries is altered with simulated microgravity through nitric oxide synthase and EDHF mechanisms [J]. *Appl Physiol*, 2006, [Epub ahead of print]
- [9] 秦旭平, 廖端芳, 李元建. 血管平滑肌细胞增殖及其调控 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (5): 450-454
- [10] Olesen J, Iersen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain [J]. *Neuro Report*, 1993, **4**: 1 027-030
- [11] Olesen J. Reliability of the nitroglycerin provocative test in the diagnosis of neurovascular headaches [J]. *Cephalalgia*, 2005, **25** (8): 636-637
- [12] Celebmajer DS, Sorensen KE. Noninvasive detection of endothelium dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1 111-1115
- [13] Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children [J]. *Pediatr Res*, 2005, **58** (2): 173-178
- [14] Yetkin E, Ozisik H, Ozcan C, Aksoy Y, Turhan H. Decreased endothelium-dependent vasodilatation in patients with migraine: a new aspect to vascular pathophysiology of migraine [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, **17** (1): 29-33
- [15] Keser G, Aksu K, Tansel S, Ozmen M, Kitapcioglu G, Kabaroglu C, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behcet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, **23** (4 Suppl 38): S71-76

(此文编辑 文玉珊)