

屏气刺激与视觉刺激下偏头痛患者脑血管反应性对比

方玉婷 胡露宇 甘泉 邱涛 郑泽华 肖哲曼

武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060

通信作者:肖哲曼

【摘要】 目的 对比屏气刺激与视觉刺激下偏头痛患者的脑血管舒缩反应性。方法 纳入 2021-03—2022-03 于武汉大学人民医院就诊的偏头痛患者和正常志愿者,收集临床资料,比较 2 组在屏气刺激与视觉刺激下的脑血管反应性。结果 偏头痛组屏气指数(BHI)高于对照组(1.53 ± 0.39 vs 1.09 ± 0.15 , $P < 0.001$),偏头痛组视觉刺激下平均血流速度(MFV)变化率高于对照组[(6.08 ± 3.23)% vs (4.12 ± 1.9)%, $P < 0.05$]。伴卵圆孔未闭的患者 BHI 低于不伴卵圆孔未闭患者(1.20 ± 0.24 vs 1.64 ± 0.26 , $t=-3.998$, $P=0.001$),视觉刺激下 MFV 变化率差异无统计学意义($P > 0.05$)。BHI 与年龄呈弱相关($r=0.368$, $P < 0.05$)。结论 血管舒缩反应可反映血管的扩张潜能,且与自身调节密切相关。偏头痛患者大脑中动脉对屏气刺激与视觉刺激的血管舒张反应均高于健康人群,提示偏头痛患者脑血管自主调节能力异常。

【关键词】 偏头痛;经颅多普勒超声;脑血管反应性;屏气刺激;视觉刺激;高碳酸刺激

【中图分类号】 R747.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0803-04

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81971055)

Comparison of cerebrovascular reactivity in migraine patients under breath holding stimulation and visual stimulation

FANG Yuting, HU Luyu, GAN Quan, QIU Tao, ZHENG Zehua, XIAO Zheman

Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: XIAO Zheman

【Abstract】 Objective To compare the cerebrovascular reactivity in migraine patients under breath holding stimulation and visual stimulation. **Methods** Migraine patients and healthy volunteers from March 2021 to March 2022 in Renmin Hospital of Wuhan University were enrolled. The clinical data of the patients were collected and analyzed. And we compared the cerebrovascular reactivity between patients and healthy controls. **Results** The BHI in migraine group was higher than that in control group (1.53 ± 0.39 vs 1.09 ± 0.15 , $P < 0.001$). The change rate of MFV in migraine group under visual stimulation was higher than that in control group ((6.08 ± 3.23)% vs (4.12 ± 1.9)%, $P < 0.05$). The BHI of migraine combined with patent foramen ovale was lower than migraine patients without patent foramen ovale (1.20 ± 0.24 vs 1.64 ± 0.26 , $t=-3.998$, $P=0.001$). In addition, the BHI was weakly correlated with age ($r=0.368$, $P < 0.05$). **Conclusion** The vasomotor response can reflect the expansion potential of blood vessels and is closely related to self-regulation. The vasodilation response of MCA to hypercapnia stimulation and visual stimulation in patients with migraine is higher than that in healthy people. Our study suggested that the ability of cerebrovascular autonomic regulation in patients with migraine is abnormal.

【Key words】 Migraine; Transcranial Doppler; Cerebrovascular reactivity; Breath holding stimulation; Visual stimulation; Hypercapnia stimulation

偏头痛是一种以反复发作的中重度搏动样头痛为主,伴恶心、呕吐、畏光、畏声等症状的疾病^[1]。

2016 年全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究显示,偏头痛在神经系统疾病全球年龄标

DOI: 10.12083/SYSJ.220603

本文引用信息:方玉婷,胡露宇,甘泉,邱涛,郑泽华,肖哲曼.屏气刺激与视觉刺激下偏头痛患者脑血管反应性对比[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(7):803-806. DOI: 10.12083/SYSJ.220603

Reference information: FANG Yuting, HU Luyu, GAN Quan, QIU Tao, ZHENG Zehua, XIAO Zheman. Comparison of cerebrovascular reactivity in migraine patients under breath holding stimulation and visual stimulation [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 803-806. DOI: 10.12083/SYSJ.220603

准化残疾调整生命年排名中位列第二,仅次于脑卒中^[2],其发病机制尚不明晰,近年研究提示偏头痛是一种神经血管耦联疾病^[3]。有研究发现,偏头痛患者的脑自动调节和血管舒缩反应性(指血管对化学、神经等刺激产生扩张反应的特性)受损^[4]。

经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)是一种检测颅内大动脉血流变化的诊断技术,具有无创、安全及可重复的优势,近年来许多学者用其获得的直观影像探讨偏头痛的血管机制^[5],其中不同刺激下脑血管反应性的研究结论不一致^[6]。本研究采用经颅多普勒测定处于发作间期的偏头痛患者在屏气刺激及视觉刺激下的大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)的平均血流速度(mean flow velocity, MFV),计算并比较患者组与健康对照组的屏气指数(breath holding index, BHI)与视觉刺激下 MFV 变化率。

1 对象与方法

1.1 对象 2021-03—2022-03 就诊于武汉大学人民医院神经内科门诊及住院治疗的典型偏头痛患者 33 例,偏头痛诊断符合国际头痛分类第三版(The International Classification of Headache Disorders 3rd ed, ICHD-III)诊断标准。入组标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)根据 ICHD-III 诊断为无先兆偏头痛或有先兆偏头痛。排除标准:(1)无血管危险因素,如高血压、糖尿病、血脂异常、心脏病、卒中等;(2)无颅内血管狭窄;(3)颞窗穿透良好;(4)能够完成屏气试验与棋盘格翻转试验。

共招募偏头痛患者 35 例,根据排除标准,2 例患者因颞窗穿透不良被排除,3 例患者因未完成棋盘格翻转试验被排除,纳入 30 例。偏头痛患者组与健康对照组年龄[(37.03±10.51)岁 vs (32.56±8.41)岁, $t=1.718, P=0.092$]及性别(女性占比 83% vs 88%, $\chi^2=0.011, P=0.917$)比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病史及资料收集 采用头痛问卷对患者进行病史收集,使用抑郁/焦虑自评量表(self-rating anxiety/depression scale, SAS/SDS)、头痛影响测试问卷(headache impact test-6, HIT-6)、视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)以及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估患者情绪状态、头痛影响程度以及认知水平。

1.3 检查方法 使用 2 MHz 探头,头架固定并调节探头位置,设定检测深度,使双侧颞窗 MCA 血流信号显示良好。屏气试验:受试者取平卧位,平静呼吸 4~

5 min,观察到血流流速平稳时,记录 MFV 为基线流速 V_0 ;嘱患者正常吸气后屏住呼吸约 30 s,记录屏气后最高 MFV 为 V_0' 。待流速恢复基础状态 2~3 min 后,重复以上步骤,结果存储于仪器并进行分析,计算 BHI [$BHI=(V_0'-V_0)\times 100/(V_0\times t)$], t 为屏气时长(s),取 2 次测量平均值。

棋盘格翻转试验:受试者取坐位,平静呼吸 4~5 min,观察到血流流速平稳时,记录 MCA 的平均流速为基线流速 V_1 ,嘱患者目视前方显示屏,注视屏幕中心红点,图形中黑白棋格翻转持续 30 s,频率为 8 Hz,记录视觉刺激中最高 MFV 为 V_1' 。待流速恢复基础状态 2~3 min 后,重复以上步骤,结果存储于仪器并进行分析,计算视觉刺激变化率($\%=(V_1'-V_1)\times 100/V_1$),取 2 次测量平均值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件包进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对资料进行正态性检验,2 组均数比较行独立样本 t 检验,计数资料以百分率($\%$)表示,行 χ^2 检验,采用 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 BHI 及视觉刺激变化率比较 偏头痛组 BHI 及视觉刺激变化率均高于对照组($P<0.05$),且 BHI 与视觉刺激变化率无相关性($r=0.057, P=0.763$),见表 1。

表 1 2 组 BHI 与视觉刺激变化率比较

Table 1 Comparison of BHI and the change rate of MFV under visual stimulation of two groups

组别	<i>n</i>	BHI	视觉刺激变化/ $\%$
偏头痛组	30	1.53±0.39	6.08±3.23
健康对照组	25	1.09±0.15	4.12±1.9
<i>t</i> 值		5.702	2.074
<i>P</i> 值		< 0.001	0.043

2.2 伴或不伴卵圆孔未闭与 BHI 的关系 入组 30 例患者中 7 例未做过右心造影或经颅多普勒发泡试验。伴卵圆孔未闭患者 BHI 低于不伴卵圆孔未闭患者(1.20±0.24 vs 1.64±0.26, $t=-3.998, P=0.001$),二者视觉刺激变化率[(11.82±5.59)% vs (9.82±6.15)%]比较差异无统计学意义($t=0.766, P=0.452$)。见图 1。

2.3 相关性分析 BHI 与年龄呈弱相关($r=0.368, P<0.05$),与 HIT-6 评分、SAS 评分、SDS 评分、VAS 评分及 MoCA 评分不相关,见表 2。视觉刺激变化率与 HIT-6 评分、SAS 评分、SDS 评分、VAS 评分、MoCA 评分及年龄均不相关,见表 3。

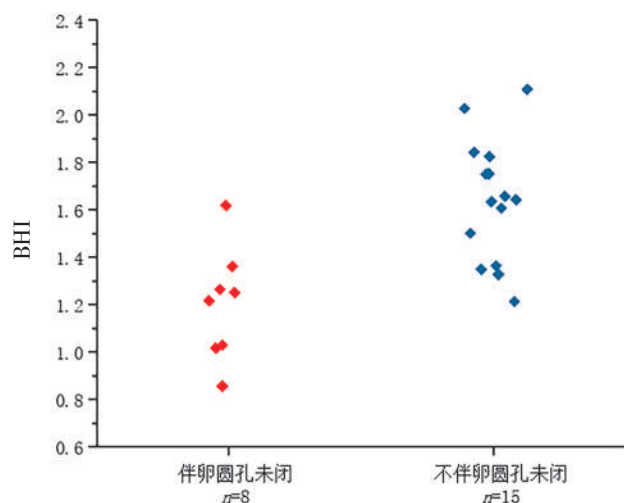


图1 伴或不伴卵圆孔未闭患者BHI分析

Figure 1 Analysis of BHI in patients with or without patent foramen ovale

表2 BHI相关性分析

Table 2 The correlation analysis of BHI

项目	相关系数(<i>r</i> 值)	<i>P</i> 值
HIT-6评分	-0.110	0.564
SAS评分	0.121	0.526
SDS评分	0.090	0.636
VAS评分	-0.230	0.221
MoCA评分	-0.126	0.506
年龄	0.368	0.045*

表3 视觉刺激变化率相关性分析

Table 3 The correlation analysis of the change rate of MFV under visual stimulation

项目	相关系数(<i>r</i> 值)	<i>P</i> 值
HIT-6评分	0.083	0.662
SAS评分	-0.101	0.595
SDS评分	-0.282	0.131
VAS评分	-0.012	0.951
MoCA评分	0.208	0.269
年龄	-0.108	0.571

3 讨论

TCD用于偏头痛相关研究已有多数,其中有部分为比较大脑动脉流速的研究,包括对偏头痛发作期与发作间期的比较以及药物或非药物治疗的影响等,其研究结果是基于比较颅内不同动脉的血流速度,易受探头方向、角度以及个体基础血流速度差异的影响^[7-12]。此外,常通过TCD进行发泡试验用于卵圆孔未闭的相关研究^[13-17]。

血管舒缩反应性可反映血管的扩张潜能,且与自身调节密切相关,采用BHI及变化率可排除基础

血流速度不同的影响。多项偏头痛患者高碳酸刺激下的脑血管反应性研究结论不一^[6]。部分研究提示,处于发作间期的偏头痛患者脑血管反应性与正常人群无差异^[18],多项研究提示较正常人群高^[5,19],还有部分研究提示较正常人群低^[20-21]。各项研究造成高碳酸刺激方式存在差异,既往部分研究及本研究所用方式为屏气试验^[5,19-20],部分研究方式为二氧化碳吸入^[6]。本研究提示,偏头痛患者屏气刺激下脑血管反应性较正常人群高,既往研究存在差异原因可能与纳入的偏头痛人群合并卵圆孔未闭有关。

目前已有大量研究发现偏头痛患者合并卵圆孔未闭的发生率显著高于健康人群^[13-14,19,22-24],并认为卵圆孔未闭可能为偏头痛患者缺血性卒中风险增加的潜在机制^[13,25-26]。部分临床研究提示,行卵圆孔未闭封堵术可缓解偏头痛^[27-29]。本研究发现,偏头痛合并卵圆孔未闭可导致屏气刺激下脑血管反应性下降。已有少量关于偏头痛合并卵圆孔未闭脑血管反应性改变的报道,与本研究结论一致^[30-31],这种现象可能与因卵圆孔未闭而产生的某些高水平介质有关,如绕过肺循环代谢的5-羟色胺^[4,32]。但合并卵圆孔未闭患者视觉刺激下的MFV变化率未见改变,仍需进一步研究。

据报道,偏头痛患者在视觉刺激下有更为明显的不适感^[33],且视觉皮层对这些刺激的反应增强。而在非偏头痛人群中,视觉刺激引发的不适和诱发的皮层反应之间只有微弱的相关性,且偏头痛患者在视觉刺激下表现出MCA血流速度增加。本研究发现偏头痛患者视觉刺激下脑血管反应性较健康人群高,与既往视觉刺激下脑血管反应性研究的结论一致^[6],但本研究发现视觉刺激下的MFV变化率与屏气试验下的BHI无相关性,提示视觉刺激诱发的血管舒张反应与屏气刺激诱发的反应机制可能不同。

本研究表明,偏头痛患者对高碳酸刺激与视觉刺激的血管舒张反应性均高于健康人群,偏头痛合并卵圆孔未闭患者BHI较不合并患者低,提示偏头痛患者脑血管自主调节能力异常。TCD提供了无创监测脑血流参数的机会,通过监测脑血管改变对偏头痛患者的诊断及治疗评估具有重要意义。本研究局限性:在检测脑血流变化中虽采用头架固定探头位置,但在试验中部分患者头架固定情况不理想,会使得监测血流速度过程中探头位置偏离,影响测量数值;入组病例数较少,未区分先兆偏头痛与无先兆偏头痛。

4 参考文献

- [1] FERRARI M, GOADSBY P, BURSTEIN R, et al. Migraine [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8 (1) : 2. DOI: 10.1038/s41572-021-00328-4.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5) : 459–480. DOI: 10.1016/s1474-4422 (18) 30499-x.
- [3] FABJAN A, ZALETEL M, ZVAN B. Is there a persistent dysfunction of neurovascular coupling in migraine? [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 574186. DOI: 10.1155/2015/574186.
- [4] GUO Z, XING Y, LIU J, et al. Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with a right-to-left shunt: a potential mechanism of migraine and cryptogenic stroke [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8) : e104849. DOI: 10.1371/journal.pone.0104849.
- [5] PETRUSIC I, PODGORAC A, RADOJICIC A, et al. Transcranial Doppler Evaluation of the Cerebral Vasculature in Women Patients who Have Migraine with Aura [J]. *Pain Med*, 2020, 21(11) : 3012–3017. DOI: 10.1093/pm/pnaa292.
- [6] ORNELLO R, FRATTALE I, CAPONNETTO V, et al. Cerebral vascular reactivity and the migraine-stroke relationship: A narrative review [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 414: 116887. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116887.
- [7] 邱石, 吴涛, 李芹, 等. 偏头痛患者发作间期颅内动脉血流速度变化分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15 (6) : 320–321, 328. DOI: 10.16780/j.cnki.sjsgncj.20191540.
- [8] ZUPAN M, ZALETEL M, VISO Č NIK D, et al. Calcitonin gene-related peptide-induced hemodynamic changes in migraine with and without aura [J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(6) : 616, 622. DOI: 10.1111/ane.13495.
- [9] SCHYTZ H, AMIN F, SELB J, et al. Non-invasive methods for measuring vascular changes in neurovascular headaches [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39 (4) : 633–649. DOI: 10.1177/0271678x17724138.
- [10] NOWACZEWSKA M, STRABURZY ŃSKI M, MEDER G, et al. Changes in Cerebral Blood Flow after Erenumab Treatment in Good and Non-Responders-A Pilot Study of Migraine Patients [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11) : 2523. DOI: 10.3390/jcm10112523.
- [11] VISO Č NIK D, ŽVAN B, ZALETEL M, et al. α CGRP-Induced Changes in Cerebral and Systemic Circulation; A TCD Study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 578103. DOI: 10.3389/fneur.2020.578103.
- [12] OU M, FAN W, SUN F, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Therapeutic Effect of Acupuncture on Migraine [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 596. DOI: 10.3389/fneur.2020.00596.
- [13] GOLLION C, LEREBOURS F, BARBIEUX-GUILLOT M, et al. Cryptogenic Ischemic Stroke in Migraine: Role of Patent Foramen Ovale [J]. *Front Pain Res*, 2022, 3: 823595. DOI: 10.3389/fpain.2022.823595.
- [14] ZHAO Q, LIU R, ZHOU J, et al. Prevalence and grade of RLS in migraine: A prospective study of 251 migraineurs by synchronous test of c-TTE and c-TCD [J]. *Medicine*, 2021, 100(4) : e24175. DOI: 10.1097/md.00000000000024175.
- [15] DANG L, CHEN C, DUAN Q, et al. Relationship between non-headache symptoms and right to left shunt in episodic migraine. A single-center cross-sectional study [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 86: 38–44. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.01.004.
- [16] GUO Y, SHI Y, ZHU D, et al. Clopidogrel can be an effective complementary prophylactic for drug-refractory migraine with patent foramen ovale [J]. *J Invest Med*, 2020, 68 (7) : 1250–1255. DOI: 10.1136/jim-2020-001342.
- [17] CHEN J, CHEN L, HU W, et al. A comparison of contrast transthoracic echocardiography and contrast transcranial Doppler in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(5) : e01283. DOI: 10.1002/brb3.1283.
- [18] RAJAN R, KHURANA D, LAL V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(11) : 1253–1257. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309571.
- [19] ALTAMURA C, PAOLUCCI M, BRUNELLI N, et al. Right-to-left shunts and hormonal therapy influence cerebral vasomotor reactivity in patients with migraine with aura [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8) : e0220637. DOI: 10.1371/journal.pone.0220637.
- [20] AKGÜN H, TAŞDEMİR S, ULAŞ Ü, et al. Reduced breath holding index in patients with chronic migraine [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3) : 323–327. DOI: 10.1007/s13760-014-0375-y.
- [21] GONZÁLEZ-QUINTANILLA V, TORIELLO M, PALACIO E, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36 (6) : 552–560. DOI: 10.1177/0333102415607857.
- [22] VOLMAN M, MOJADIDI M, GEVORGYAN R, et al. Incidence of patent foramen ovale and migraine headache in adults with congenital heart disease with no known cardiac shunts [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81 (4) : 643–647. DOI: 10.1002/ccd.24635.
- [23] LING Y, WANG M, PAN X, et al. Clinical features of right-to-left shunt in the different subgroups of migraine [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(3) : e01553. DOI: 10.1002/brb3.1553.
- [24] 杨娟, 赵娜, 齐清华. 卵圆孔未闭伴房间隔膨出瘤与先兆偏头痛关系的超声心动图研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(24) : 2160–2167. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.007.
- [25] OIE L R, KURTH T, GULATI S, et al. Migraine and risk of stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91 (6) : 593–604. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318254.
- [26] KUMAR P, RUSHEEN J, TOBIS J. A comparison of methods to determine patent foramen ovale size [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(6) : E621–E629. DOI: 10.1002/ccd.28665.
- [27] HE Y, YAN X, QIN C, et al. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Alleviating Migraine in a 5-Year Follow-Up [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1224. DOI: 10.3389/fneur.2019.01224.
- [28] HE Q, ZHANG Y, WANG F, et al. Impact of right-to-left shunt and transcatheter closure on the clinical features of migraine [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130 (3) : 270–275. DOI: 10.1080/00207454.2019.1672681.
- [29] XING Y, GUO Y, GAO Y, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39081. DOI: 10.1038/srep39081.
- [30] 周艳杰, 张莉莉, 杨柳, 等. 偏头痛皮质扩散性抑制的差异表达基因生物信息分析和治疗药物预测 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(3) : 276–282. DOI: 10.12083/SYSJ.211941.
- [31] KHASIYEV F, ARSAVA E, TOPCUOGLU M. Cerebral vasomotor reactivity in migraine: effect of patent foramen ovale and aerogenic microembolism [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(9) : 795–804. DOI: 10.1080/01616412.2020.1775015.
- [32] LOPEZ M, SARRACINO D, VOGELSANG M, et al. Heart-brain signaling in patent foramen ovale-related stroke: differential plasma proteomic expression patterns revealed with a 2-pass liquid chromatography-tandem mass spectrometry discovery workflow [J]. *J Invest Med*, 2012, 60 (8) : 1122–1130. DOI: 10.2310/JIM.0b013e318276de0e.
- [33] YOSHIMOTO S, GARCIA J, JIANG F, et al. Visual discomfort and flicker [J]. *Vision Res*, 2017, 138: 18–28. DOI: 10.1016/j.visres.2017.05.015.