

· 综述 ·

原发性头痛相关认知障碍的病理生理机制及研究进展

胡月青*, 吕继辉

(北京老年医院认知障碍诊疗中心, 北京 100095)

【摘要】 随着老龄化社会的发展, 认知障碍普遍存在, 严重影响患者的工作、学习和社交活动, 已成为严重的公共卫生问题。既往研究发现, 认知障碍多发于原发性头痛患者, 共同的解剖学基础、5-羟色胺系的调节、炎症反应、神经内分泌失调、肠道菌群失调及抑郁症的参与可能是二者共病的病理生理学基础, 且不同类型原发性头痛与不同认知域受损有关, 由此产生不同的治疗方案。本文综述了原发性头痛相关认知障碍的病理生理机制与研究进展, 旨在给予患者更合理的诊治方案。

【关键词】 原发性头痛; 认知障碍; 病理生理机制; 研究进展

【中图分类号】 R747

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.08.132

Pathophysiological mechanism and research progress in cognitive impairment associated with primary headache

Hu Yueqing*, Lyu Jihui

(Center for Cognitive Disorders, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 As society ages, cognitive impairment is widespread, seriously affecting patients in their work, study, and social activities and becoming a serious public health problem. Previous studies have found that cognitive impairment is common in patients with primary headache. The shared anatomical basis, regulation of serotonin system, inflammation, neuroendocrine disorders, intestinal dysbacteriosis and involvement of depression, may be the pathophysiological basis of the comorbidity. Different types of primary headaches are also associated with different cognitive domains, resulting in different treatment options. This article reviews the pathophysiological mechanism and research progression in cognitive impairment associated with primary headache, aiming to provide patients with more reasonable treatments.

【Key words】 primary headache; cognitive impairment; pathophysiological mechanism; research progress

This work was supported by Youth Program of Beijing Hospital Authority (QML20202101) and Geriatric Research Project of Beijing Geriatric Hospital (2021-012).

Corresponding author: Hu Yueqing, E-mail: hyqing1987@163.com

原发性头痛是临床上常见疾病, 成人终生患病率高达 52%^[1], 国际头痛分类(第 3 版)将其分为偏头痛、紧张型头痛(tension-type headache, TTH)、三叉神经自主神经性头痛及其他原发性头痛^[2]。本病虽无明显器质性病变, 但可导致短暂性或永久性中枢神经系统功能障碍。有研究发现, 原发性头痛通常伴有认知障碍, 二者均可影响患者的工作、学习及其他社会活动, 由此带来巨大的经济和社会负担^[3]。本文综述了原发性头痛相关认知障碍的病理生理机制及研究进展, 以帮助更多医师了解相关知识并给予患者更合理的诊治方案, 进而减轻疾病负担。

1 病理生理学机制

目前虽然原发性头痛相关认知障碍的病理生理机制尚不明确, 但随着神经影像学、电生理学和分子生物学技术的发展而逐渐清晰。

1.1 头痛与认知障碍具有共同的解剖学基础

既往研究发现, 脑部结构如丘脑、前扣带回、杏仁核等同时参与头痛和认知的处理过程^[4]。其中, TTH 患者的认知网络相关结构(如扣带回、岛叶、前额区、海马旁回等)的灰质体积较无头痛者减小^[5]。药物过量性头痛(多由偏头痛和 TTH 演变而来)患者认知障碍和白质病变负担加重^[6], 结合目前研究

收稿日期: 2022-10-14; 接受日期: 2022-11-29

基金项目: 北京市医院管理中心“青苗”计划(QML20202101); 北京老年医院老年医学科专项(2021-012)

通信作者: 胡月青, E-mail: hyqing1987@163.com

表明,脑白质病变可能是老年人认知功能减退最早的临床表现^[7],推测脑白质的细微变化可能增加原发性头痛患者认知障碍的发病风险。综上所述,脑内重叠的头痛和认知相关脑区的变化可能解释了原发性头痛与认知障碍存在某种潜在的紧密联系。

1.2 5-羟色胺系统同时参与头痛和认知的调节

研究表明,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在原发性头痛的发病和治疗中通过结合不同受体发挥不同的疼痛调控作用,即与5-HT_{2B/7}受体结合起到易化疼痛作用,而与5-HT_{1B/1D/1F}受体结合起到抑制疼痛作用,其中5-HT_{1F}受体激动剂除具有抗偏头痛作用外,还可用于治疗急性发作期丛集性头痛^[8]。研究还发现,5-HT受体广泛分布于认知相关脑区(如海马、颞叶、前额叶等),其通过耦合G蛋白引起下游认知相关神经递质的表达改变,进而参与记忆的获取和巩固^[9];除此之外,5-HT受体还高密度表达于边缘叶、基底节区、丘脑等其他脑区,间接参与认知功能调节^[9];这可能是学者们在胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天[门]冬氨酸受体拮抗剂疗效受限的情况下将5-HT受体作为治疗痴呆靶标的原因之一,目前已有5-HT_{4/6}受体激动剂与胆碱酯酶抑制剂双靶药的临床应用^[10],其临床疗效和安全性可能更好,但还需大型临床试验验证。综上所述,5-HT系统同时参与头痛和认知的调节,未来以5-HT及其受体为靶标开展研究,不仅有助于阐明原发性头痛相关认知障碍的发病机制,而且对研制新药具有重要意义。

1.3 神经内分泌失调促进头痛和认知障碍的发生

研究发现,伴有神经内分泌失调的TTH患者的认知功能受损,即头痛患者的血清促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、促甲状腺激素释放激素及促性腺激素释放激素的水平高于对照组,且与认知评分呈负相关,而游离T3和T4水平低于对照组,且游离T4与认知评分呈正相关,以上变化提示下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)和下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)的活动减少与TTH患者的认知障碍相关^[11]。与此同时,研究发现HPA轴和HPT轴中的激素能直接或间接影响前额叶皮层和海马,进而影响认知功能,尤其对学习和记忆功能的影响更大^[11]。综上所述,神经内分泌失调可能是原发性头痛相关认知障碍的病理生理学基础,对神经

内分泌状态的干预可能是治疗头痛相关认知障碍的一种策略。

1.4 炎症反应同时参与头痛和认知障碍的发病

既往研究发现,偏头痛患者的炎症标志物(特别是中性粒细胞与淋巴细胞或单核细胞的比值)较健康对照人群显著升高,提示炎症在偏头痛中发挥重要作用^[12]。与此类似的是,慢性TTH患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板和C-反应蛋白水平较频发型紧张型头痛患者及健康对照升高^[13]。由此推测炎症反应可能参与了原发性头痛的发病过程。此外,有研究报道炎症反应与年龄相关认知功能改变(特别是AD)有着密切关系,推测与外周循环和中枢神经系统中免疫细胞衰老及炎症标志物升高有关^[14]。综上所述,炎症反应可能是头痛相关认知障碍的另一发病机制。

1.5 肠道菌群失调参与头痛和认知障碍的发展

研究发现,AD患者肠道菌群失调会增加肠道通透性,激活免疫系统,增加神经炎症反应和淀粉样蛋白沉积,促进病情进展^[15],新药甘露特钠胶囊即通过改善肠道菌群失调,使AD症状得到改善。另外,目前研究认为肠道菌群失调在偏头痛的发病和治疗中起着关键作用^[16],虽然相关治疗研究仍处于探索阶段,但一些I/II期临床试验发现益生菌组合能降低偏头痛的发作频率和严重程度,进而减少药物使用量^[17]。综上所述,肠道菌群失调可能参与认知障碍和偏头痛的发展,改善肠道菌群失调可能是原发性头痛相关认知障碍的治疗策略之一。

1.6 抑郁症可能参与头痛相关认知障碍的发生

研究发现,早期抑郁症与后期痴呆症的发病风险增加显著相关^[18],而血管疾病、皮质醇-海马通路改变、淀粉样斑块形成增加、炎症改变及神经生长因子或神经营养素缺乏等被预测为抑郁症与痴呆症的潜在生物机制^[19]。根据Fine-Gray竞争风险模型分析痴呆预后影响因素发现,原发性头痛在调整包括抑郁症在内的影响因素前后,痴呆的发病风险均较高,而进一步分析显示,痴呆风险的增加可能与抑郁症有直接关系^[20]。由此推测,原发性头痛、抑郁症和痴呆之间可能存在某种不为人知的共同联系,而这种潜在的联系可能是原发性头痛患者痴呆风险增加的部分原因。

2 不同类型原发性头痛与认知

2.1 偏头痛与认知

研究发现,与未发生偏头痛的孩子相比,发生偏

头痛的孩子在头痛发作前的语言理解、注意力、学校成绩等方面表现较差,这表明认知障碍可能与后来出现偏头痛的倾向有关,但并非偏头痛发作的后果^[21]。还有证据显示偏头痛与记忆力、注意力、计算力、执行力、语言能力、空间认知等方面的较差表现有密切关系^[22]。此外,一项横断面调查发现,偏头痛与执行力、注意力、信息处理速度、短时记忆、语言能力等方面的较差表现有关^[23]。然而,另一项横断面研究表明,偏头痛与执行功能、语言能力、工作记忆、视觉事件记忆并不相关,但较差的注意力和信息处理速度却与偏头痛相关^[24]。还有一项病例对照研究观察了年龄在24.5~46岁的年轻人,结果发现偏头痛与记忆力、注意力、精神运动速度、执行功能等方面的不佳表现有关,但抑郁和焦虑并未在这种关联中发挥作用^[25]。总之,目前研究整体上支持偏头痛与注意力、短时记忆、执行力和语言能力受损有关,这提醒临床医师在诊治偏头痛患者时要注意以上认知域的评估,如有问题尽早行相应认知训练或治疗。

2.2 TTH与认知

与偏头痛不同的是,成年早期被诊断为TTH的患者,在儿童时既无认知缺陷也无较差的学业表现^[26]。但近期的一项研究显示,TTH患者存在认知功能障碍,且以逻辑推理和语义处理能力障碍为主^[3]。另一项横断面研究发现,慢性TTH患者较无头痛者合并焦虑、抑郁和失眠的概率较高,且在空间认知、执行力、注意力等方面的表现较差,但该研究并未评估焦虑、抑郁和失眠是否可能是慢性TTH患者认知功能表现不佳的混杂因素^[27]。综上所述,TTH患者存在认知障碍,但具体受损认知域及其相关机制还需更大规模的研究进行验证。

2.3 三叉神经自主神经性头痛与认知

丛集性头痛(cluster headache, CH)是目前研究最多的三叉神经自主神经性头痛类型。有研究发现慢性CH患者较活动期内、外CH患者和健康对照者的执行功能得分显著下降^[28]。还有研究发现,即使在校正疾病持续时间、焦虑、抑郁或睡眠状况后,发作性CH仍与非丛集性发作期的注意力、执行力、语言能力和工作记忆的不良表现有关^[29]。然而,另一项研究发现CH患者在丛集性发作期内、外的执行功能、注意力、工作记忆和语言流畅性的得分并没有显著差异,但以上认知域的得分显著低于标准值,尤其是认知灵活性和信息处理速度的得分^[30]。

综上所述,CH可能与执行力、注意力、语言能力及工作记忆等认知功能下降有关,提醒临床医师在诊治CH患者时要重视这几方面的评估。

3 小结

由于长期不愈且进行性发展,原发性头痛相关认知障碍给患者生活质量带来严重影响,致残率极高,给疾病治疗造成沉重负担。目前研究发现偏头痛主要与注意力、短时记忆、执行力、语言能力下降有关,TTH可能增加了痴呆风险,并与空间认知、执行力、注意力下降有关,而CH可能与执行力、注意力、语言能力及工作记忆下降有关。整体而言,目前研究支持原发性头痛与认知障碍相关,提醒临床医师在诊治不同类型原发性头痛时,要注意评估患者的不同认知域,以便及早发现问题并给予积极治疗,避免认知障碍给患者带来二次伤害。

【参考文献】

- [1] Stovner LJ, Hagen K, Linde M, *et al.* The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 34. DOI: 10.1186/s10194-022-01402-2.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (3rd Ed) [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- [3] Qin T, Chen C. Cognitive dysfunction in migraineurs [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(7): 870. DOI: 10.3390/medicina58070870.
- [4] DaSilva AF, Zubietta JK, DosSantos MF. Positron emission tomography imaging of endogenous mu-opioid mechanisms during pain and migraine [J]. *Pain Rep*, 2019, 4(4): e769. DOI: 10.1097/pr9.0000000000000769.
- [5] Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, *et al.* Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache [J]. *Neurology*, 2005, 65(9): 1483-1486. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183067.94400.80.
- [6] Xiang Y, Chen S, Lin H, *et al.* Cognitive function and white matter lesions in medication-overuse headache [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 1845-1853. DOI: 10.2147/jpr.S310064.
- [7] Morrison C, Dadar M, Villeneuve S, *et al.* White matter lesions may be an early marker for age-related cognitive decline [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35: 103096. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103096.
- [8] Huang PC, Yang FC, Chang CM, *et al.* Targeting the 5-HT 1B/1D and 5-HT 1F receptors for acute migraine treatment [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 99-121. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.

- 05.010.
- [9] Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, *et al.* Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 36–44. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.050.
- [10] Lalut J, Santoni G, Karila D, *et al.* Novel multitarget-directed ligands targeting acetylcholinesterase and $\sigma(1)$ receptors as lead compounds for treatment of Alzheimer's disease: synthesis, evaluation, and structural characterization of their complexes with acetylcholinesterase[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 162:234–248. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.10.064.
- [11] Kotb MA, Kamal AM, Al-Malki D, *et al.* Cognitive performance in patients with chronic tension-type headache and its relation to neuroendocrine hormones[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2020, 56(1): 8–17. DOI: 10.1186/s41983-020-0150-3.
- [12] Lee SH, Kim JH, Kwon YS, *et al.* Role of peripheral inflammatory markers in patients with acute headache attack to differentiate between migraine and non-migraine headache[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6538. DOI: 10.3390/jcm11216538.
- [13] Özdemir HH, Dönder A. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein in tension-type headache patients[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2021, 12(3): 566–570. DOI: 10.1055/s-0041-1730124.
- [14] Jin R, Chan AKY, Wu J, *et al.* Relationships between inflammation and age-related neurocognitive changes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12573. DOI: 10.3390/ijms232012573.
- [15] D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and Alzheimer's diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4704. DOI: 10.3390/ijms20194704.
- [16] Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, *et al.* Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36): 8149–8160. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8149.
- [17] Naghibi MM, Day R. The microbiome, the gut-brain axis and migraine[J]. *Gastrointest Nurs*, 2019, 17(8): 38–45. DOI: 10.12968/gasn.2019.17.8.38.
- [18] Lin WC, Hu LY, Tsai SJ, *et al.* Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32(5): 556–563. DOI: 10.1002/gps.4493.
- [19] Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(6): 323–331. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.60.
- [20] Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, *et al.* Headaches and risk of dementia[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(3): 197–206. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.12.014.
- [21] Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, *et al.* Migraine and cognitive function: a life-course study[J]. *Neurology*, 2002, 59(6): 904–908. DOI: 10.1212/wnl.59.6.904.
- [22] Begasse de Dhaem O, Robbins MS. Cognitive impairment in primary and secondary headache disorders[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(5): 391–404. DOI: 10.1007/s11916-022-01039-5.
- [23] Pellegrino Baena C, Goulart AC, Santos IS, *et al.* Migraine and cognitive function: baseline findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health: ELSA-Brasil[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(9): 1525–1534. DOI: 10.1177/0333102417737784.
- [24] Martins IP, Gil-Gouveia R, Silva C, *et al.* Migraine, headaches, and cognition[J]. *Headache*, 2012, 52(10): 1471–1482. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02218.x.
- [25] Latysheva N, Filatova E, Osipova D, *et al.* Cognitive impairment in chronic migraine: a cross-sectional study in a clinic-based sample[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(3): 133–138. DOI: 10.1590/0004-282X20190159.
- [26] Waldie KE, Welch D. Cognitive function in tension-type headache[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2007, 11(6): 454–460. DOI: 10.1007/s11916-007-0233-1.
- [27] Qu P, Yu J X, Xia L, *et al.* Cognitive performance and the alteration of neuroendocrine hormones in chronic tension-type headache[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(1): 8–17. DOI: 10.1111/papr.12574.
- [28] Dresler T, Lürding R, Paelecke-Habermann Y, *et al.* Cluster headache and neuropsychological functioning[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(11): 813–821. DOI: 10.1177/0333102412449931.
- [29] Santos-Lasaosa S, Bellosta-Diogo E, López-Bravo A, *et al.* Cognitive performance in episodic cluster headache[J]. *Pain Med*, 2019, 20(5): 1032–1037. DOI: 10.1093/pm/pny238.
- [30] Navarro-Pérez MP, Bellosta-Diogo E, Viloria-Alebesque A, *et al.* Cognitive performance in patients with episodic cluster headache outside and inside the active cluster[J]. *Headache*, 2021, 61(1): 209–215. DOI: 10.1111/head.14052.

(编辑: 郑真真)