

## 神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000611

## 偏头痛与代谢综合征的相关性研究

何增柳,董兰真,张艺馨,孔庆韬,谭 戈

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

**【摘要】目的:**探讨偏头痛临床特点与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其各组分之间的相关性。**方法:**对 212 例就诊于我院神经内科门诊的偏头痛患者进行问卷调查,记录头痛特点及合并症,利用人体测量学、血液生化明确 MS 的诊断,经颅多普勒超声测量颅内血管功能。**结果:**212 例偏头痛患者中,145 例(68.4%)合并一种或多种代谢异常,22 例(10.4%) 合并 MS。单因素分析显示偏头痛患者中,年龄、头痛持续时间、体质指数、腰臀比与代谢异常的发生有一定的关联( $P$  值分别为 0.007、0.008、0.000、0.000)。多因素 logistic 回归分析显示过度使用止痛药是偏头痛患者发生 MS 的主要危险因素( $OR=4.320, P=0.042$ )。**结论:**偏头痛合并 MS 与过度使用止痛药有关,合理使用止痛药可能降低偏头痛患者发生 MS 及心血管疾病的风险。

**【关键词】**偏头痛;代谢综合征;过度使用止痛药

**【中图分类号】**R747.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2014-11-28

## Correlation between migraine and metabolic syndrome

He Zengliu, Dong Lanzhen, Zhang Yixin, Kong Qingtao, Tan Ge

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation of clinical characteristics of migraine with metabolic syndrome (MS) and its components. **Methods:** Totally 212 migraineurs were recruited in the neurology clinic department. A questionnaire survey was used to collect the clinical characteristics of migraine headache and its concomitants, such as analgesic use, psychiatric disorders and disability. The anthropometric measurements and blood biochemistry were measured for the diagnosis of MS, and Transcranial Doppler sonography was conducted for intracranial vascular function. **Results:** Of 212 migraine patients, 145 cases (68.4%) had one and more metabolic abnormalities and 22 cases (10.4%) had MS. Single factor analysis results showed metabolic abnormalities in migraine patients were associated with age, duration of migraine attack, body mass index and waist-to-height ratio ( $P=0.007, 0.008, 0.000$  and  $0.000$ , respectively). Multivariate logistic regression analysis showed analgesic-overuse was the main risk factor of MS in migraine patients ( $OR=4.320, P=0.042$ ). **Conclusion:** The prevalence of MS in migraine patients is associated with analgesic-overuse. Rational use of analgesics may lower the risk for MS and cardiovascular disease in migraine patients.

**【Key words】**migraine; metabolic syndrome; analgesic-overuse

偏头痛是神经内科常见的慢性神经血管性疾病,影响着世界上 20%~30% 的人口,尤其是女性,被列入全球最致残的慢性疾病前 20 名<sup>[1-2]</sup>。而且研究

已发现偏头痛患者发生缺血性心脑血管疾病的风险高于无偏头痛者,这引起了社会各界的高度关注<sup>[3]</sup>。虽然偏头痛本身的发病机制及其与心血管疾病的内在联系尚不清楚,但是不少研究观察到偏头痛与代谢综合征的共存情况<sup>[4-6]</sup>。代谢综合征(metabolic syndrome, MS),包括中央肥胖、高血压、血脂异常和糖耐量受损等一系列代谢紊乱,一直被认为是心血管疾病重要的预测因素<sup>[7]</sup>。因此有人猜测,MS 可能在偏头痛和缺血性心脑血管疾病之间起着重要的作用。可是,究竟这些并存的代谢紊乱是偏头痛疾病本身的一部分,或者继发于偏头痛的一些常见的

作者简介:何增柳,Email:893463356@qq.com,

研究方向:偏头痛及其他头痛。

通信作者:谭 戈,Email:titot@sina.com。

基金资助:国家自然科学基金资助项目(编号:30970988);教育部高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(编号:20115503120008);重庆市科技惠民计划(编号:cstc2013jcsfB10001-2);国家临床重点专科建设项目资助(卫办医政函[2012]649 号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150405.2055.010.html>  
(2015-04-05)

合并症,如止痛药过度使用、焦虑抑郁、睡眠障碍或疾病导致生活致残(体力活动减少)等,目前尚无相关报道。本研究旨在探究偏头痛与 MS 的内在联系,揭示偏头痛的临床特点(包括头痛本身特点与合并症)与 MS 及其各组分之间的相关性,进而对偏头痛患者的心血管疾病风险进行及早评价与干预。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

来源于我院神经内科门诊 2013 年 6 月至 2013 年 9 月期间诊断为偏头痛患者。纳入标准包括:18~65 岁;满足国际头痛分类第二版(international classification of headache disorders 2nd edition, ICHD- II)关于无先兆与有先兆偏头痛的诊断<sup>[8]</sup>。选取满足条件的 212 例偏头痛患者作为研究对象,其中女性 186 例,男性 26 例。平均年龄为 $(43.57 \pm 8.83)$ 岁。有先兆偏头痛患者 8 例。

### 1.2 方法

所有患者要求完成一系列调查问卷。头痛情况调查问卷内容包括一般情况(包括性别、年龄、既往病史等)与头痛特点(包括病程、持续时间、频率、严重程度、诱因及止痛药使用等)。头痛的频率按平均每月头痛天数来衡量,严重程度由视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS), 0~10 分来测量。头痛的合并症(焦虑抑郁、睡眠障碍与致残程度)分别利用医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)与偏头痛残疾程度评估问卷(migraine disability assessment questionnaire, MIDAS)进行测量。完成问卷调查后,所有患者进行身高、体质量、腰围、血压等测量,按照公式计算体质指数(body mass index, BMI)和腰臀比(waist-to-height ratio, WHR)。所有患者血液样本均在清晨空腹时进行采集,用于生化指标的测量,包括血浆葡萄糖、血清血脂水平和高灵敏度 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)等。经颅多普勒超声(transcranial doppler sonography, TCD)评估颅内血管的状态,参数包括大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和基底动脉(basilar artery, BA)的最大血流速度( $V_{max}$ )和搏动指数(pulsatility index, PI)。

### 1.3 诊断标准

偏头痛的诊断基于国际头痛协会 2004 年制定的头痛疾患的国际分类第二版(ICHD- II)关于无先兆偏头痛与有先兆偏头痛的诊断标准。止痛药过度使用是指因头痛使用止痛剂的天数 $\geq 15$  d/月,持续了至少 3 个月,无论期间头痛是否加重。MS 的诊断采用修改版的美国成人胆固醇教育计划 III,

其中腰围切点根据亚洲人种流行病学研究结果做了调整,空腹高血糖切点采纳了美国糖尿病协会最新的空腹血糖异常标准<sup>[9-10]</sup>。MS 的诊断包括以下组分:腹型肥胖、高血压、高血糖、血脂异常。满足以下五项中 3 项或 3 项以上即可诊断为 MS:①腹型肥胖:男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 80$  厘米;②收缩压 $\geq 130$  mmHg 和/或舒张压 $\geq 85$  mmHg;③空腹血糖 $\geq 5.6$  mmol/L;④甘油三酯 $\geq 1.7$  mmol/L;⑤高密度脂蛋白胆固醇:男性 $<1.0$  mmol/L,女性 $<1.3$  mmol/L。对高血压者还包括两周内服降压药者;高空腹血糖还包括有糖尿病史而且近 1 个月内服用降糖药或使用胰岛素者。满足以上 1 项或 2 项者被归为轻度代谢异常。HADS 包括抑郁和焦虑评分,任一评分 $\geq 8$  分可认为焦虑或者抑郁状态。PSQI 包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率等 7 个部分的评估,总分 $> 5$  分认为存在睡眠障碍。根据 MIDAS 问卷分值高低可将头痛的致残程度分为 4 级:无或轻微(0~5 分)、轻度(6~10 分)、中度(11~20 分)和重度( $\geq 21$  分)。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 16.0 软件分析,服从正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用各组中所占的百分数表示。单因素分析中计量资料采用方差分析,组间两两比较用 LSD- $t$  法;计数资料由于分组属于有序多分类变量,采用 Kruskal-Wallis H 检验;多因素分析应用 logistic 逐步回归分析,以 MS 及其组分为因变量,观察偏头痛的临床特点是否是 MS 及其各组分的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 偏头痛的代谢异常情况

212 例偏头痛患者中,145 例(68.4%)合并 1 种或以上代谢异常,其中 22 例(10.4%)合并 MS,包括腹型肥胖 20 例(14.8%),高血压 60 例(36.1%),高血糖占 55 例(33.7%),甘油三酯升高占 46 例(26.0%),HDL-c 降低 50 例(29.6%)。其中伴有 0 项、1 项、2 项、3 项、4 项 MS 组成因子的比例分别为 31.6%、38.7%、19.3%、8.5%和 1.9%。

### 2.2 不合并与合并代谢异常偏头痛患者的临床特点比较

根据偏头痛患者合并代谢异常的个数进行分组,比较各组间与偏头痛相关的临床特点。本研究发现,在这些临床特点中,年龄、头痛发作持续时间、BMI、WHR 与代谢异常及 MS 相关, $P$  值分别为 0.007、0.008、0.000、0.000。合并代谢异常的偏头痛患者年龄较大,以中年为主,头痛发作持续时间较长(大于 4 h),肥胖指标(BMI 与 WHR)均较高。组间两两比较还发现,与不合并任何代谢异常的偏头痛患者相比,合并代谢异常的偏头痛患者病程较长(平均病程大于 15 年)( $P=0.037$ )。偏头痛以女性发病为主(平均男女比为 1:4),本研究中偏头痛患者男女比例约为 1:7,然而各组间性别比例无明显

显差别( $P=0.278$ )。同样的,偏头痛的合并症(止痛药过度使用、焦虑抑郁、睡眠障碍及致残程度等)在各组间均未见明显差异,TCD 显示颅内血管功能参数在各组间也未见明显差异。单因素分析结果见表 1、2。

### 2.3 偏头痛的临床特点与代谢指标的相关性

以单因素分析的结果为基础,结合临床相关性,以是否患 MS 及其组分(腹型肥胖、高血压、高血糖、血脂异常)作为

因变量,年龄、体质量超重、腰臀比超标、病程、慢性头痛、发作持续时间、程度、先兆与过度使用止痛药作为自变量,进行多因素 logistic 逐步回归分析,具体变量赋值情况见表 3。多因素分析结果显示,合并过度使用止痛药的偏头痛患者发生 MS 的风险增加[ $OR=4.320(1.054, 17.70), P=0.042$ ]。在 MS 各组分中,高血压的发生与年龄有关[ $OR=1.060(1.002, 1.122), P=0.041$ ](见表 4)。

表 1 不合并与合并代谢异常的偏头痛患者的临床特点比较 1 (  $n, \%$  )

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between migraine with and without metabolic abnormalities 1 (  $n, \%$  )

| 临床特点        | 偏头痛无代谢异常 | 偏头痛合并轻度代谢异常 | 偏头痛合并代谢综合征 | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-------------|----------|-------------|------------|------------|-------|
| 女性          | 59(88.1) | 110(89.4)   | 17(77.3)   | 2.561      | 0.278 |
| 居住地         |          |             |            | 1.895      | 0.388 |
| 城市          | 35(52.2) | 75(61.0)    | 12(54.5)   |            |       |
| 农村          | 11(16.4) | 21(17.1)    | 4(18.2)    |            |       |
| 郊区          | 21(31.3) | 27(22.0)    | 6(27.3)    |            |       |
| 吸烟史         | 5(7.6)   | 9(7.4)      | 1(4.5)     | 0.256      | 0.880 |
| 饮酒史         | 3(4.5)   | 2(1.7)      | 0(0.0)     | 2.123      | 0.346 |
| 头痛家族史       | 38(57.6) | 61(51.7)    | 11(50.0)   | 0.699      | 0.705 |
| 头痛频率        |          |             |            | 1.895      | 0.388 |
| <1 d/ 月     | 9(13.4)  | 18(14.6)    | 4(18.2)    |            |       |
| 1 ~ 14 d/ 月 | 37(55.2) | 79(64.2)    | 12(54.5)   |            |       |
| >15 d/ 月    | 21(31.3) | 26(21.1)    | 6(27.3)    |            |       |
| 持续时间        |          |             |            | 9.620      | 0.008 |
| <4 h        | 31(46.3) | 30(24.4)    | 8(36.4)    |            |       |
| $\geq 4$ h  | 36(53.7) | 93(75.6)    | 14(63.6)   |            |       |
| 先兆          | 1(1.5)   | 5(4.1)      | 2(9.1)     | 2.689      | 0.261 |
| 过度使用止痛药     | 6(9.0)   | 17(14.3)    | 4(19.0)    | 1.808      | 0.405 |
| 焦虑状态        | 12(34.3) | 25(30.5)    | 2(13.3)    | 2.289      | 0.318 |
| 抑郁状态        | 8(22.9)  | 16(20.0)    | 1(6.7)     | 1.837      | 0.399 |
| 睡眠障碍        | 23(63.9) | 47(67.1)    | 6(46.2)    | 2.075      | 0.354 |
| 重度致残        | 14(63.6) | 29(55.8)    | 3(42.9)    | 0.984      | 0.611 |

表 2 不合并与合并代谢异常的偏头痛患者的临床特点比较 2

Tab.2 Comparison of clinical characteristics between migraine with and without metabolic abnormalities 2

| 临床特点                     | 偏头痛无代谢异常           | 偏头痛合并轻度代谢异常                    | 偏头痛合并代谢综合征                    | $F$ 值  | $P$ 值 |
|--------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------|-------|
| 年龄( 岁 )                  | 40.81 $\pm$ 8.38   | 44.75 $\pm$ 9.06 <sup>a</sup>  | 45.36 $\pm$ 7.01 <sup>b</sup> | 5.019  | 0.007 |
| 偏头痛病程( 年 )               | 11.89 $\pm$ 7.78   | 15.10 $\pm$ 11.07 <sup>a</sup> | 15.18 $\pm$ 10.21             | 2.351  | 0.098 |
| 头痛程度( VAS )              | 5.85 $\pm$ 1.54    | 6.14 $\pm$ 1.53                | 6.20 $\pm$ 1.37               | 0.932  | 0.395 |
| 诱因个数                     | 2.87 $\pm$ 2.26    | 2.70 $\pm$ 2.69                | 2.45 $\pm$ 1.99               | 0.243  | 0.784 |
| BMI( kg/m <sup>2</sup> ) | 21.56 $\pm$ 2.09   | 23.33 $\pm$ 2.74 <sup>a</sup>  | 24.60 $\pm$ 2.72 <sup>b</sup> | 14.538 | 0.000 |
| WHR                      | 0.45 $\pm$ 0.03    | 0.47 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>   | 0.49 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>  | 10.959 | 0.000 |
| hs-CRP( mmol/L )         | 0.46 $\pm$ 0.30    | 1.30 $\pm$ 2.33                | 1.46 $\pm$ 1.41               | 2.260  | 0.110 |
| MCA-Vmax( cm/s )         | 103.73 $\pm$ 24.02 | 98.40 $\pm$ 22.38              | 91.64 $\pm$ 12.55             | 1.572  | 0.213 |
| MCA-PI                   | 0.94 $\pm$ 0.53    | 0.82 $\pm$ 0.11                | 0.83 $\pm$ 0.18               | 1.311  | 0.274 |
| ICA-Vmax( cm/s )         | 55.72 $\pm$ 11.37  | 52.51 $\pm$ 14.94              | 49.75 $\pm$ 16.48             | 0.991  | 0.375 |
| ICA-PI                   | 1.01 $\pm$ 0.21    | 1.04 $\pm$ 0.29                | 1.05 $\pm$ 0.28               | 0.142  | 0.868 |
| BA-Vmax( cm/s )          | 80.12 $\pm$ 18.69  | 73.53 $\pm$ 19.02              | 71.00 $\pm$ 14.59             | 1.757  | 0.178 |
| BA-PI                    | 0.80 $\pm$ 0.16    | 0.79 $\pm$ 0.11                | 0.80 $\pm$ 0.19               | 0.071  | 0.932 |

注: a,  $P<0.05$  偏头痛合并轻度代谢异常与不合并任何代谢异常相比较; b,  $P<0.05$  偏头痛合并代谢综合征与不合并任何代谢异常比较

表 3 MS 相关因素及其赋值  
Tab.3 Related factors of MS and assignments

| 因素      | 变量 | 赋值说明                |
|---------|----|---------------------|
| MS      | Y1 | 无=0;有=1             |
| 腹型肥胖    | Y2 | 无=0;有=1             |
| 高血压     | Y3 | 无=0;有=1             |
| 高血糖     | Y4 | 无=0;有=1             |
| 血脂异常    | Y5 | 无=0;有=1             |
| 年龄      | X1 | 直接纳入                |
| 体质量超重   | X2 | 体质指数<25=0;体质指数≥25=1 |
| 腰臀比超标   | X3 | 腰臀比<0.5=0;腰臀比≥0.5=1 |
| 病程      | X4 | <15 年=0;≥15 年=1     |
| 慢性头痛    | X5 | <15 天/月=0;≥15 天/月=1 |
| 发作持续时间  | X6 | <4 h=0;≥4 h=1       |
| 程度      | X7 | 0~3 分=0;4~10 分=1    |
| 先兆      | X8 | 无=0;有=1             |
| 过度使用止痛药 | X9 | 无=0;有=1             |

表 4 偏头痛发生 MS 影响因素的 logistic 逐步回归分析  
Tab.4 Logistic stepwise regression of risk factors for MS  
in migraine patients

| 因变量 | 自变量     | $\beta$ | Wald $\chi^2$ | P 值   | OR 值  | 95%CI       |
|-----|---------|---------|---------------|-------|-------|-------------|
| MS  | 过度使用止痛药 | 1.463   | 4.134         | 0.042 | 4.320 | 1.054~17.70 |
| 高血压 | 年龄      | 0.059   | 4.184         | 0.041 | 1.060 | 1.002~1.122 |

### 3 讨论

既往研究发现,偏头痛与 MS 的共病率较高<sup>[4,6,11]</sup>。MS 是包括葡萄糖及胰岛素代谢异常、高血压、血脂紊乱等在内的临床症候群,是心脑血管事件的重要因素。偏头痛发生心脑血管疾病的风险增加,可能与偏头痛人群中 MS 的共病率高有关。Winsvold 等<sup>[11]</sup>对 19 895 名当地公民进行平均 11 年的随访,发现无先兆、有先兆偏头痛患者中 MS 的发病率分别为 16.8%和 14.6%,是无头痛对照组的 1.39 倍和 1.26 倍。然而,Bhoi 等<sup>[4]</sup>发现印度偏头痛人群中 MS 的患病率约为 31.9%。本研究发现在中国偏头痛人群中 MS 的患病率约为 10.4%。MS 患病率的差异可能与遗传背景、种族、MS 的诊断标准及界点的选择等有关。

为什么偏头痛与 MS 出现共病?这一系列代谢异常属于偏头痛的病理生理变化的一部分,还是继发于偏头痛?Bhoi 等<sup>[4]</sup>发现合并 MS 的偏头痛患者年龄较大,以女性居多,病程较长,发作诱因较多以及每次发作时间较长。与之相似,本研究单因素分

析结果也发现并存的代谢异常与偏头痛患者的年龄、头痛发作持续时间、肥胖有关。偏头痛发生前往往存在疲倦、嗜睡、食欲亢进、尿量增加等前驱症状,并可能延续至头痛发生或者头痛后,这提示偏头痛患者存在下丘脑功能异常。下丘脑可释放多种促激素释放激素,调节下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴的功能。HPA 轴功能异常容易出现胰岛素抵抗。也有研究发现体重指数的增加会增加偏头痛的发作频率<sup>[12]</sup>。偏头痛每次发作都是外周及中枢神经血管相继激活,引发级联式神经源性炎症而愈演愈烈的过程。研究发现头痛开始 4 h 后,中枢神经元敏化、头痛持续化、头部皮肤触摸痛已经形成,对于止痛药的效果大大降低<sup>[13]</sup>。头痛持续时间与神经血管的逐步敏化有关。因此病程越长,发作持续时间越长,这可能影响神经血管的功能,继而产生血压升高等异常<sup>[14]</sup>。经颅多普勒超声显示合并代谢异常的偏头痛患者颅内各血管的流速有不同程度的减慢,提示偏头痛发生发展过程中血管功能的紊乱,可能是导致偏头痛患者发生心脑血管疾病风险增高的相关因素之一。

本研究在偏头痛的一般特征中并未发现 MS 的独立危险因素。但是本研究发现,合并过度使用止痛药的偏头痛患者发生 MS 的风险是不合并药物过度使用患者的 4.320 倍。已有研究发现,合并过度使用止痛药的慢性偏头痛患者脑脊液中促肾上腺皮质激素释放因子与食欲肽-A 升高,可能存在于下丘脑-垂体-肾上腺素轴-神经内分泌功能的紊乱,这可能造成脂肪代谢及分布的异常<sup>[15]</sup>。偏头痛与 MS 之间的内在联系尚不明确,但是对于合并止痛药过度使用的偏头痛患者应警惕 MS 的存在,进行健康卫生宣教及药物干预,以减少偏头痛患者发生心脑血管疾病的风险。

### 参 考 文 献

- [1] Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide [J]. Cephalalgia, 2007, 27(3): 193-210.
- [2] Yu YS, Cao XT, Zhao G, et al. The burden of headache in China: validation of diagnostic questionnaire for a population-based survey [J]. J Headache Pain, 2011, 12(2): 141-146.
- [3] Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular