

基于磁共振影像学的偏头痛患者发病机制研究进展

杨光毅¹ 张庆欣^{1,2} (通讯作者)

1.青海大学医学院 青海 西宁 810016

2.青海省人民医院核磁室 青海 西宁 810006

【摘要】：偏头痛是常见的原发性头痛之一，是一种以反复单侧或双侧发作的中重度头痛为特征的神经系统疾病。近年来，多模态 MRI 技术飞速发展，而且具有高分辨率、无辐射、无创等优点，已被众多学者应用于偏头痛的机制研究中。本研究基于扩散张量成像 (DTI)、动脉自旋标记 (ASL)、磁共振波谱 (MRS)、功能磁共振成像 (fMRI) 等多模态成像技术，从脑功能、脑结构及脑代谢等角度探讨偏头痛的发病机制，旨在为治疗偏头痛提供新方向。

【关键词】：偏头痛；磁共振成像；多模态

DOI:10.12417/2982-3676.25.03.004

引言

偏头痛是常见的原发性头痛之一，是一种以反复单侧或双侧发作的中重度头痛为特征的神经系统疾病^[1]。发作时日常活动会加重头痛，可伴有恶心、恐声和畏光等症状，全世界发病率可达 12%，约 1/3 的患者在每次头痛发作前会出现先兆症状，如视觉、听觉、嗅觉的异常^[2]。众所周知，偏头痛不是简单的头痛，而是一种复杂的、多方面的神经系统疾病。虽然头痛是偏头痛最典型的症状，但偏头痛患者也会经历大量的非头痛症状，从头痛发作前开始，或在头痛消退后持续存在，通常分为前驱症状期，先兆头痛期，头痛期，恢复期，总体上构成了所谓的偏头痛周期。在过去的几年里，先进的神经成像研究在证明下丘脑以及三叉神经通路、脑桥通路和丘脑-皮质通路的早期激活过程中发挥了关键作用，但在整个头痛时间线中持续存在^[3]。

MRI 技术作为一种非侵入性神经影像技术，具有高分辨率、无辐射、无创、安全性好、实验设计简单等优点，以研究许多神经系统疾病的发生和发展，甚至可用于评估脑部缺血和损伤的程度，成为偏头痛研究热点^[4]。本研究基于扩散张量成像 (DTI)、动脉自旋标记 (ASL)、磁共振波谱 (MRS) 等多模态成像技术，从脑功能、脑结构及脑代谢等角度探讨偏头痛的发病机制，旨在为治疗偏头痛提供新方向。

1 弥散张量成像(DTI)

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是一种基于常规磁共振影像技术发展出的新兴影像表达方法。DTI 是 MRI 的一种特殊形式，不仅可以测量水分子的弥散，也可以根据水分子扩散各向同性的特点来检测脑白质微结构的变化。

Chong 等人^{[5][6][7]}的几项研究发现，与健康组相比，偏头痛患者丘脑的平均弥散率 (Mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数 (Axial diffusivity, AD) 和径向扩散系数 (Radial diffusivity, RD) 和丘脑辐射降低。同样，儿科偏头痛患者在连接丘脑与皮质或连接感觉神经与丘脑的 WM 束中，包括三叶丘脑和丘脑皮质通路，显示出较低的 MD、AD 和 RD^[7]。然而，丘脑 FA

的改变在偏头痛发作的不同阶段有所不同。在偏头痛患者中也报道了关联纤维束的微观结构改变。Petrušić 等人^{[7][8]}的研究发现，与健康组相比，偏头痛患者左侧 SLF (上纵束) 纤维的 MD 和 AD 较低，RD 也较低和较高。Coppola 等人^[9]报告了与健康组相比，双侧丘脑 FA (部分各向异性指数) 更高。Marciszewski 等人^{[10][11]}研究了整个偏头痛周期中脑干疼痛处理区域的变化，报告了几个大脑区域的 MD 和 AD 升高，包括偏头痛周期中间期中脑的三叉神经脊核、脑桥背外侧和背内侧、中脑导水管周围灰质) 和楔形核区域。MD 值从偏头痛发作前的 24 小时恢复到正常水平。

2 动脉自旋标记 (ASL)

ASL 是一种非对比 MRI 技术，能够通过磁性标记的动脉血流作为内源性自由扩散示踪剂来测量脑灌注^[12]。图像采集在一段时间延迟后进行，使标记的血液流入成像层面与组织交换，再通过减影分析前后标记的成像数据区别进行两两比较，定量确定灌注特征^{[13][14]}。

Kato^[15]通过实验观察，与间歇期相比，在 MwoA (无先兆性偏头痛患者) 的头痛期，双侧丘脑正中结构 (包括下丘脑) 和额叶皮层的灌注明显相对不足。Weiller 等人^[16]的观察结果显示，与无痛状态相比，自发性 MwoA 发作时脑桥背的区域脑血流量 (Cerebral blood Flow, CBF) 值更高，在舒马匹坦相关疼痛缓解后持续存在，此外，Younis^[17]的研究证明，在诱发性 MwoA 发作期间，与发作间期和健康受试者相比，脑桥背外侧 (头痛侧同侧) CBF 显著增加。Uetani H 等人^[18]的研究证实，与 MwoA 患者相比，MwA (先兆性偏头痛) 患者枕叶和顶叶皮质最常被低灌注包围，而高灌注程度与先兆表型的复杂性之间存在显著相关性。Hodkinson 等人^[19]在偏头痛发作期皮肤异常性疼痛患者中，且其在扫描获取时至少 48 小时内无头痛情况，发现患者初级体感皮层 (S1) 区域 CBF 显著增加。

3 磁共振波谱(MRS)

磁共振波谱 (MRS) 可以无创性地观察大脑组织中代谢产物

的存在及病灶内特定化学物质的水平变化,氢原子核在人体中含量高,自然丰度和相对灵敏度高,是人体磁共振信号的主要来源,因氢原子核只有一个质子,其波谱也称为¹H-MRS。

Sarchielli 等人^[20]研究表明,与健康对照组相比,MwoA 患者枕叶 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)减少,可能表明这些偏头痛人群的神经元活力降低。Niddam 等人^[21]在偏头痛患者的左侧丘脑中观察到 NAA/Cho 的减少,提示左侧丘脑神经元损伤。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是大脑中主要的抑制性神经递质,GABA 可以通过使用特殊的¹H 光谱编辑技术来测量,该技术使用诸如 MEGA-PRESS 之类的序列来过滤基于分子耦合的 GABA 信号。在 Aguila 和 Peek 两人^{[22][23]}的研究中发现偏头痛患者头部的 GABA 数值增加。Bigal 等人^[24]的研究报告了偏头痛患者枕部、丘脑、前扣带回和感觉运动区的 GABA 水平没有变化。与其他 MRS 测量的代谢物类似,GABA 水平可能高度依赖于与最近偏头痛发作、整体头痛频率和最近先兆事件相关的测量时间。

4 功能磁共振成像(fMRI)

功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging,

fMRI)是研究神经网络连接的一种常用成像方法。该方法是一种非侵入性成像方法,用于测量血氧水平依赖性(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号的波动,该信号通过神经血管耦合过程间接测量神经元活动^[25]。

在脑叶的研究中,Coppola 等人的研究发现,与健康组相比,偏头痛患者岛叶到内侧额叶皮层和下顶叶的静息态功能连接(rs-FC)升高^[26]。与此形成对比的是前扣带皮层、枕叶(有先兆的偏头痛,但没有先兆的偏头痛)和多个其他脑区^[27]的 rs-FC 降低。在脑桥区的研究中,在 Zhang 等人^[28]的报告中,与 HC 相比,无先兆偏头痛患者脑桥至顶叶上小叶、颞中回和额中回的 FC 减少,此外,与健康组相比,无先兆偏头痛患者左脑桥局部一致性(ReHo)升高和降低,与偏头痛发作前脑桥背区的 HC 相比,偏头痛患者的次慢波 BOLD 波动功率增加。

5 小结和展望

本综述概括了磁共振成像技术通过多维度解析偏头痛的脑结构和脑功能的异常,为阐明病理机制和指导临床治疗提供了重要工具。未来,结合高场强设备、人工智能及多组学数据,MRI 有望在偏头痛的精准分型、靶向治疗和预后评估中发挥更关键作用,推动从“疾病描述”向“机制干预”的跨越。

参考文献:

- [1] Messina R, Gollion C, Christensen RH, Amin FM. Functional MRI in migraine. *Curr Opin Neurol*. 2022 Jun 1;35(3):328-335.
- [2] 郭雅,李瑞阳,卢富强,鲍海华.多模态功能磁共振成像在前庭性偏头痛的研究进展[J].磁共振成像,2021,12(04):86-88.
- [3] Dai L, Yu Y, Zhao H, Zhang X, Su Y, Wang X, Hu S, Dai H, Hu C, Ke J. Altered local and distant functional connectivity density in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *Neuroradiology*. 2021 Apr;63(4):555-562.
- [4] Yang Y, Xu H, Deng Z, Cheng W, Zhao X, Wu Y, Chen Y, Wei G, Liu Y. Functional connectivity and structural changes of thalamic subregions in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2022 Sep 10;23(1):119.
- [5] Chong CD, Peplinski J, Berisha V, Ross K, Schwedt TJ. Differences in fiber tract profiles between patients with migraine and those with persistent post-traumatic headache. *Cephalalgia*. 2019 Aug;39(9):1121-1133.
- [6] Chong CD, Schwedt TJ. Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study. *Cephalalgia*. 2015 Nov;35(13):1162-71.
- [7] Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Comi G, Filippi M. White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia*. 2015 Dec;35(14):1278-86.
- [8] Kattum Husøy A, Eikenes L, Håberg AK, Hagen K, Stovner LJ. Diffusion tensor imaging in middle-aged headache sufferers in the general population: a cross-sectional population-based imaging study in the Nord-Trøndelag health study (HUNT-MRI). *J Headache Pain*. 2019 Jul 10;20(1):78.
- [9] Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Lepre C, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Scapecchia M, Parisi V, Serrao M, Colonnese C, Schoenen J, Pierelli F. Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):100.
- [10] Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, Macefield VG, Macey PM, Henderson LA. Altered brainstem anatomy in migraine. *Cephalalgia*. 2018 Mar;38(3):476-486.
- [11] Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, Macefield VG, Macey PM, Henderson LA. Fluctuating Regional Brainstem Diffusion Imaging Measures of Microstructure across the Migraine Cycle. *eNeuro*. 2019 Jul 25;6(4):ENEURO.0005-19.2019.

- [12] Nezamzadeh M, Matson GB, Young K, Weiner MW, Schuff N. Improved pseudo-continuous arterial spin labeling for mapping brain perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Jun;31(6):1419-27.
- [13] Wu WC, St Lawrence KS, Licht DJ, Wang DJ. Quantification issues in arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2010 Apr;21(2):65-73.
- [14] van Osch MJ, Teeuwisse WM, Chen Z, Suzuki Y, Helle M, Schmid S. Advances in arterial spin labelling MRI methods for measuring perfusion and collateral flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Sep;38(9):1461-1480.
- [15] Kato Y, Araki N, Matsuda H, Ito Y, Suzuki C. Arterial spin-labeled MRI study of migraine attacks treated with rizatriptan. *J Headache Pain*. 2010 Jun;11(3):255-8.
- [16] Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995 Jul;1(7):658-60.
- [17] Younis S, Christensen CE, Vestergaard MB, Lindberg U, Tolnai D, Paulson OB, Larsson HB, Hougaard A, Ashina M. Glutamate levels and perfusion in pons during migraine attacks: A 3T MRI study using proton spectroscopy and arterial spin labeling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 Mar;41(3):604-616.
- [18] Uetani H, Kitajima M, Sugahara T, Kikuchi H, Muto Y, Hirahara T, Tateishi M, Kuroki Y, Yamashita Y. Perfusion abnormality on three-dimensional arterial spin labeling with a 3T MR system in pediatric and adolescent patients with migraine. *J Neurol Sci*. 2018 Dec 15;395:41-46.
- [19] Hodkinson DJ, Veggeberg R, Wilcox SL, Scrivani S, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Primary Somatosensory Cortices Contain Altered Patterns of Regional Cerebral Blood Flow in the Interictal Phase of Migraine. *PLoS One*. 2015 Sep 15;10(9):e0137971.
- [20] Sarchielli P, Tarducci R, Presciutti O, Gobbi G, Pelliccioli GP, Stipa G, Alberti A, Capocchi G. Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. *Neuroimage*. 2005 Feb 15;24(4):1025-31.
- [21] Niddam DM, Lai KL, Tsai SY, Lin YR, Chen WT, Fuh JL, Wang SJ. Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine. *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):377-390.
- [22] Aguila ME, Lagopoulos J, Leaver AM, Rebbeck T, Hübscher M, Brennan PC, Refshauge KM. Elevated levels of GABA+ in migraine detected using (1)H-MRS. *NMR Biomed*. 2015 Jul;28(7):890-7.
- [23] Peek AL, Leaver AM, Foster S, Oeltzschner G, Puts NA, Galloway G, Sterling M, Ng K, Refshauge K, Aguila MR, Rebbeck T. Increased GABA+ in People With Migraine, Headache, and Pain Conditions-A Potential Marker of Pain. *J Pain*. 2021 Dec;22(12):1631-1645.
- [24] Bigal ME, Hetherington H, Pan J, Tsang A, Grosberg B, Avdievich N, Friedman B, Lipton RB. Occipital levels of GABA are related to severe headaches in migraine. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2078-80.
- [25] Gauthier CJ, Fan AP. BOLD signal physiology: Models and applications. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:116-127.
- [26] Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Scapeccia M, Parisi V, Serrao M, Evangelista M, Ambrosini A, Colonnese C, Schoenen J, Pierelli F. Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):846-854.
- [27] Yu ZB, Lv YB, Song LH, Liu DH, Huang XL, Hu XY, Zuo ZW, Wang Y, Yang Q, Peng J, Zhou ZH, Li HT. Functional Connectivity Differences in the Insular Sub-regions in Migraine without Aura: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Behav Neurosci*. 2017 Jun 28;11:124.
- [28] Zhang J, Su J, Wang M, Zhao Y, Yao Q, Zhang Q, Lu H, Zhang H, Wang S, Li GF, Wu YL, Liu FD, Shi YH, Li J, Liu JR, Du X. Increased default mode network connectivity and increased regional homogeneity in migraineurs without aura. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):98.