



• 综 述 •

吲哚美辛反应性头痛

鲁 明[△] 郝咏刚 胡文立

(首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科, 北京 100026)

摘 要 吲哚美辛是一种传统的非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 具有解热、镇痛、抗炎等作用。吲哚美辛对某些原发性头痛, 包括阵发性偏侧头痛、持续性偏侧头痛、Valsalva 动作诱导的头痛、原发刺痛样头痛以及睡眠头痛等治疗反应良好, 具有高度敏感性和特异性, 这类头痛常被称为吲哚美辛反应性头痛。相较于其他非甾体抗炎药, 吲哚美辛更易穿透血脑屏障, 并具有抑制一氧化氮合成、降低颅内压等作用, 这可能是吲哚美辛治疗这类头痛效果良好的原因。此外, 吲哚美辛还具有价格低廉, 使用方便等特点。本文详细介绍了各种吲哚美辛反应性头痛的诊断标准和临床特点以及吲哚美辛的作用机制, 以期临床医师更好地了解这类头痛综合征, 及时给予病人正确的诊断和治疗。

关键词 吲哚美辛; 头痛; 吲哚美辛反应性头痛

吲哚美辛反应性头痛 (indomethacin responsive headache, IRH) 是一类头痛综合征, 包括三叉神经自主神经性头痛 (trigeminal autonomic cephalalgias, TACs) 中的阵发性偏侧头痛 (paroxysmal hemicranias, PH) 和持续性偏侧头痛 (hemicrania continua, HC); Valsalva 动作诱导的头痛 (Valsalva-induced headaches, VIH), 包括原发咳嗽头痛、原发运动头痛、性活动相关头痛; 原发刺痛样头痛 (primary stabbing headache, PSH) 以及睡眠头痛 (hypnic headache, HH)^[1]。在国际头痛协会头痛疾病国际分类第三版 (International Classification of Headache Disorders-3rd edition version, ICHD-3) 中, 上述头痛均属于原发性头痛^[2]。目前国内临床医师对吲哚美辛反应性头痛尚缺乏了解, 难以及时做出准确地诊断并进行有针对性的治疗。尽管吲哚美辛反应性头痛的病因和发病机制各不相同, 临床表现各异, 但其共同特征是均对吲哚美辛治疗反应良好, 即吲哚美辛可迅速完全缓解头痛。虽然吲哚美辛对丛集性头痛、部分类型的偏头痛等其他原发性头痛也有效, 但效果不如对上述头痛好; 其次, 虽然上述头痛也可用其他药物治疗, 但效果不如吲哚美辛。正因如此, 对吲哚美辛是否有效目前已成为一些头痛的诊断标准之一^[3]。本文将介绍这些头痛, 并描述吲哚美辛对这类头痛的作用机制、使用方法, 以期神经科及疼痛科医师可以

更加全面的掌握这类头痛的分类、诊断标准和治疗方法。

一、常见的吲哚美辛反应性头痛

1. 部分三叉神经自主神经性头痛 (TACs)

TACs 是一类具有相似临床特征的原发性头痛, 其共同特点是单侧, 疼痛剧烈, 伴有流泪、结膜充血、鼻塞等自主神经症状^[3]。TACs 中最常见的是丛集性头痛 (cluster headache, CH)。但除 CH 外, TACs 还包括阵发性偏侧头痛 (paroxysmal hemicrania, PH)、持续性偏侧头痛 (hemicrania continua, HC)、短病程单侧神经痛样头痛发作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks), 后者又包括短病程单侧神经痛样头痛发作伴结膜充血和流泪 (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing, SUNCT) 以及短病程单侧神经痛样头痛发作伴自主神经症状 (short-lasting unilateral neuralgiform headache with cranial autonomic symptoms, SUNA) 等多种疾病。其中, PH 和 HC 属于吲哚美辛反应性头痛, PH 和 HC 的诊断标准见表 1^[2]。

不同于丛集性头痛, PH 更常见于女性, 男女比例为 1:2, 好发于青年, 但儿童及老人亦可见。头痛发作时疼痛剧烈, 性质通常为搏动性、刺痛感或锐痛。发作时病人常坐立不安, 部分病人因难以忍受剧痛而有自杀冲动。疼痛侧流泪是最常见的自

[△] 通信作者 鲁明 brian0317@sina.com

主神经症状，这和因疼痛导致的哭泣不同，后者为双眼流泪。PH 平均发作时长为每次 13 分钟，发作频率为每日 14 次^[4]。董钊等^[5]给予 3 例 PH 病人多种镇痛药物效果均不佳，但给予吲哚美辛 50 mg，2 次或 3 次口服后症状缓解。与 PH 相似，HC 好发于 30~40 岁的女性。疼痛最常见于单侧额颞部，为搏动性、刺痛或锐痛。疼痛在中等强度的基础上可有持续数小时至数天的加重。单眼流泪是最常见的自主神经症状。部分病人可有偏头痛样伴随症状，如恶心、畏光畏声、运动可使头痛加重等^[6]。

2. Valsalva 动作诱导的头痛 (VIH)

Valsalva 动作指可使腹腔压力增高的动作^[7]。VIH 通常包括原发咳嗽头痛、原发运动头痛以及原发性活动相关头痛。所有 VIH 对吲哚美辛反应良好。原发咳嗽头痛、原发运动头痛、原发性活动相关头痛的诊断标准见表 1^[2]。

诊断原发 VIH 时必须除外继发因素，如 Chiari 畸形、颅内动脉瘤、可逆性血管收缩综合征等。颅脑 MRI 和 MRA 有助于排除继发原因^[8]。

3. 原发刺痛样头痛 (PSH)

PSH 的特点为单一或多次的刺痛样头痛，每次持续数秒。多数病人发作频率每日 1 次，仅有 5% 的病人多于每日 5 次。一半以上的病人疼痛部位固定局限，也有少数病人会有多个痛点。疼痛发作时不伴自主神经症状。PSH 常见于青少年人群，女性与男性比例为 1.4:1。PSH 可伴发其他原发性头痛（如偏头痛、CH、PH、HC 等）。PSH 对吲哚美辛反应良好。对于持续的 PSH，可给予每日 75~150 mg 的吲哚美辛^[9,10]。原发刺痛样头痛的诊断标准见表 1^[2]。

4. 睡眠头痛 (HH)

HH 是一种严格与睡眠相关的头痛，由于其通常在夜间同一时间发作，也被称为闹钟头痛。HH

表 1 各种吲哚美辛反应性头痛的诊断标准

	阵发性偏侧头痛 PH	持续性偏侧头痛 HC	原发咳嗽 头痛	原发运动 头痛	原发性活动 相关头痛	原发刺痛样 头痛	原发睡眠 头痛
A	至少 20 次发作， 并符合 B-E	单侧头痛，并符合 B-D	至少 2 次头痛发 作，并符合标准 B-D	至少 2 次头痛 发作，并符合 标准 B 和 C	至少 2 次头部 和/或颈部疼痛 发作，并符合 标准 B-D	头痛为单一刺 痛或系列刺痛， 并满足标准 B 和 C	反复发作的头 痛，并满足标准 B-E
B	严重的单侧眶、眶 上和/或颞部疼痛， 每次持续 2~30 分钟	持续时间 > 3 个月， 并有阵发性加重	由咳嗽、用力或其 他 Valsalva 动作诱 发，或在上述动作 过程中发生	由剧烈运动或 体力劳动诱发， 或在上述动作 过程中发生	由性活动诱发， 或在性活动中 发生	每次疼痛最多 持续数秒	仅在睡眠过程 中发生，并导 致醒来
C	满足下列任何一项 或两项： 1. 至少有下列症状 或体征之一，并 与头痛同侧 a) 结膜充血和/或流 泪 b) 鼻塞和/或流涕 c) 眼睑水肿 d) 前额及面部出汗 e) 瞳孔缩小和/或眼 睑下垂 2. 不安或激惹	满足下列任何一项 或两项： 1. 至少有下列症状 或体征之一，并 位于头痛侧 a) 结膜充血和/或 流泪 b) 鼻塞和/或流涕 c) 眼睑水肿 d) 前额及面部出汗 e) 瞳孔缩小和/或 眼睑下垂 2. 不安或易激惹， 或运动导致头痛 加重	突然发生	持续时间 < 48 小时	满足下列任何 一项或两项： 1. 疼痛程度随 性兴奋的增 加而增加 2. 性高潮前或 高潮中暴发 性加重	刺痛频率及间 歇期无规律， 每日发作 1 次 至许多次	每月发作频率 ≥ 10 次，持续 时间 > 3 个月
D	发作频率：每日 > 5 次	对治疗剂量的吲哚 美辛反应良好	持续时间 1 秒至 2 小时	无法更好地用 ICHD-3 中的 其他类型头痛 解释	严重头痛可持 续 1 分钟至 24 小时；轻度头 痛最长可持续 72 小时	不伴颅面部 自主神经症状	每次头痛持续时 间从 15 分钟至 4 小时
E	治疗剂量的吲哚美 辛可以完全预防头 痛发作	无法更好地用 ICHD-3 中的其他 类型头痛解释	无法更好地用 ICHD-3 中的其他 类型头痛解释		无法更好地用 ICHD-3 中的 其他类型头痛 解释	无法更好地用 ICHD-3 中的 其他类型头痛 解释	不伴颅面不自 主神经功能症状或 坐立不安
F	无法更好地用 ICHD-3 中的其他 类型头痛解释						无法更好地用 ICHD-3 中的其他 类型头痛解释



好发于 50 岁以上的女性。从床上站起可减轻或缓解头痛。HH 对吲哚美辛反应良好^[11]。诊断原发 HH 时必须除外继发因素，由于卧位时颅内压较高，因此夜间头痛必须除外可导致颅内压增高的疾病（如颅内肿瘤、静脉窦血栓等）^[12]。HH 的诊断标准见表 1^[2]。

二、各种吲哚美辛反应性头痛临床特点比较

吲哚美辛反应性头痛是一组临床综合征。虽然其中的疾病均属于原发性头痛，但其临床特点各异。各种吲哚美辛反应性头痛的临床特点比较见表 2。

三、吲哚美辛的作用机制及用法

1. 吲哚美辛的作用机制

吲哚美辛是最早应用于临床的非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)，结构式为 2-甲基-1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-乙酸。20 世纪 60 年代，乙酸衍生物发展出吲哚美辛、双氯芬酸等药物；丙酸衍生物发展出萘普生、布洛芬等药物。NSAIDs 类药物是环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 抑制剂，通过抑制 COX，防止花生四烯酸产生前列腺素。COX 有两种亚型：COX-1 普遍存在于身体组织中，参与前列腺素和血栓素 A2 的合成；COX-2 在损伤或炎症反应中表达。NSAIDs 类药物根据 COX 选择性分为两大类：非选择性 NSAIDs，以及选择性阻断 COX-2 的药物。吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸等属于前者；塞来昔布、罗非考昔等属于后者。和其他 NSAIDs 类药物一样，吲哚美辛具有良好的解热、镇痛、抗炎效果^[13]。

吲哚美辛对上述头痛具有特效，其作用机制尚不明确。吲哚美辛相较于其他 NSAIDs 药物，具有以下特点：①可以更好地穿透血脑屏障：PH 和 HC 病人下丘脑后部功能失常，吲哚美辛可更好地进入中枢神经系统，这可能是其较其他 NSAIDs 类药物治疗 PH 和 HC 效果更好地原因；②可抑制一氧化氮 (NO) 合成：NO 参与的血管扩张与疼痛的发生有关，吲哚美辛可通过抑制 NO 合成进一步抑制动脉

扩张，从而缓解头痛；③具有降低颅内压的作用：吲哚美辛治疗 Valsalva 动作诱导的头痛可能与其降低颅内压的机制有关^[14]。在高颅压的动物模型中，吲哚美辛可以有效降低颅内压，大剂量的吲哚美辛甚至可降低脑血流量。人体研究中，吲哚美辛可有效降低创伤性颅脑损伤病人的脑脊液压力并可同时降低脑血流量^[15]。

2. 吲哚美辛用法用量

吲哚美辛可通过口服、直肠、肌肉注射和静脉注射等多种方式给药。口服生物利用度接近 100%，服用后 30 分钟内起效，半衰期 3 小时，药效可维持 4~6 小时，通过肝脏代谢。吲哚美辛的不良反应主要是胃肠道反应，从恶心呕吐到危及生命的胃溃疡、胃出血。可通过餐时服用或餐后立即服用以减少不良反应。吲哚美辛还可损害肝、肾功能，并影响血小板活性。此外，吲哚美辛可能与多种药物，包括抗凝药、噻嗪类利尿剂、β 受体阻滞剂等产生相互作用。使用前应充分了解病人的用药史。吲哚美辛不宜空腹服用，也不宜与酸性食物同服或者饮酒前后服用。对于有活动性胃溃疡、消化道出血或严重肾功能不全的病人，禁止使用吲哚美辛^[16]。

吲哚美辛使用的总体原则是尽量维持可完全控制头痛的最低剂量。起始剂量通常为每次 25 mg，每日 3 次；也可选择缓释剂型，每次 75 mg，每日 1 次。如 48 小时内头痛仍未缓解，剂量可增加至每次 50 mg，每日 3 次；最大剂量可至每日 300 mg，分次服用。和其他治疗头痛的药物不同，长期服用吲哚美辛很少导致药物过量性头痛 (medicine over-use headache, MOH)。一旦头痛获得缓解，可在数周后逐渐减量，通常每 3 日减少 25 mg。根据不同头痛的自然病史决定是否停药，最低维持剂量为每日 25 mg 或 25 mg，隔日 1 次^[13,14,17]。

四、总结

吲哚美辛反应性头痛是一组临床综合征，包括

表 2 各种吲哚美辛反应性头痛的临床特点

	部位	单/双侧	性质	程度	持续时间	频率	伴随症状	加重因素
PH	眶、眶上和/或颞部	单侧	搏动/锐痛	剧烈	2 至 30 分钟	> 每日 5 次	同侧自主神经症状，单眼流泪最常见	-
HC	额颞部	单侧	搏动/锐痛	中等背景上阵发加重	> 3 个月	持续	同侧自主神经症状，单眼流泪最常见	-
VIH	弥漫	双侧	胀痛	中重度	1 秒至 24 小时，最长不超过 72 小时	不定	不伴自主神经症状	剧烈的 Valsalva 动作
PSH	不定	不定	刺痛	剧烈	数秒	每日 1 次至许多次	不伴自主神经症状	-
HH	弥漫	双侧	钝痛/搏动	中重度	15 分钟至 4 小时	≥ 每月 10 次；持续 > 3 个月	不伴自主神经症状	-



7种少见的原发性头痛。它们的病因、发病机制不同，临床表现各异，但都对吲哚美辛治疗反应良好。对于某些头痛（如PH、HC）对吲哚美辛是否有效是其诊断标准之一。作为一种传统的NSAIDs类药物，吲哚美辛价格低廉、临床应用广泛。尽管认为吲哚美辛血脑屏障通过率高、有NO抑制作用、可降低颅内压等不同于其他NSAIDs药物的特性可能是其对吲哚美辛反应性头痛疗效较好的原因，但其确切机制仍不十分清楚。临床医师应该熟悉吲哚美辛反应性头痛的概念和各种吲哚美辛反应性头痛的诊断标准，及时准确地识别出这类病人。对于没有禁忌证的这类头痛病人，可首选吲哚美辛治疗。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] VanderPluym J. Indomethacin-responsive headaches[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(2):516.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [3] Burish MJ, Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias[J]. Neurol Clin, 2019, 37(4):847-869.
- [4] Osman C, Bahra A. Paroxysmal hemicrania[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2018, 21(Suppl 1):S16-S22.
- [5] 董钊, 于生元, 刘若卓. 少见的三叉神经自主神经性头痛临床特点[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(5):291-293.
- [6] Tepper D. Hemicrania continua[J]. Headache, 2015, 55(6):919-920.
- [7] Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes[J]. Curr Pain Headache Rep, 2004, 8(1):19-26.
- [8] Bezuidenhout AF, Chang YM, Heilman CB, et al. Headache in chiari malformation[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2019, 29(2):243-253.
- [9] Murray D, Dilli E. Primary stabbing headache[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(7):47.
- [10] Ziegeler C, Daneshkhah S, May A. Stabbing facial pain reminiscent of primary stabbing headache[J]. Cephalalgia, 2020, 40(10):1079-1083.
- [11] Lanteri-Minet M. Hypnic headache[J]. Headache, 2014, 54(9):1556-1559.
- [12] Gil-Gouveia R, Goadsby PJ. Secondary "hypnic headache"[J]. J Neurol, 2007, 254(5):646-654.
- [13] Lucas S. The pharmacology of indomethacin[J]. Headache, 2016, 56(2):436-446.
- [14] Summ O, Andreou AP, Akerman S, et al. Differential actions of indomethacin: clinical relevance in headache[J]. Pain, 2021, 162(2):591-599.
- [15] Förderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension[J]. Neurology, 2000, 55:1043-1045.
- [16] Tastekin E, Ayvaz S, Usta U, et al. Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk[J]. Arch Med Sci, 2018, 14(3):671-678.
- [17] Olugemo K, Solorio D, Sheridan C, et al. Pharmacokinetics and safety of low-dose submicron indomethacin 20 and 40 mg compared with indomethacin 50 mg[J]. Postgrad Med, 2015, 127(2):223-231.

· 消 息 ·

《青年医师科研训练营》开营通知

为进一步提高期刊质量，引领疼痛学科发展，促进专业领域科研人才培养，《中国疼痛医学杂志》编辑部发起“青年医师科研训练营”项目，旨在帮助疼痛相关临床科室，疼痛、康复、骨伤、皮肤、骨科等领域青年医师将临床数据有效转化为科研成果并书写高质量学术论文；促进多学科整合与跨学科协作，提升疾病诊疗能力，推动我国疼痛医学的发展。

本项目于2022年6月至2022年12月举办系列临床科研培训活动，为青年医师搭建学术交流平台，促进疼痛医学人才培养，诚挚地邀请您参加，共同助力中国疼痛医学的发展！

一、会议时间：2022年6月~12月

二、会议形式：线上直播

