

• 综 述 •

偏头痛持续状态的诊断及治疗策略进展 *

黄建花^{1,2#} 陈玉柱^{1,3#} 佟 菲^{1,4} 李天骄¹ 张兴文^{1△} 于生元¹

(¹ 中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京 100853; ² 山东省乐陵市人民医院神经内科, 乐陵 253600; ³ 海南省三亚市中医院内六科, 三亚 572000; ⁴ 辽宁省朝阳市第二医院神经内科, 朝阳 122000)

摘 要 偏头痛持续状态 (status migrainosus, SM) 是神经科急重症, 定义为偏头痛发作持续 72 小时以上, 持续发作可以导致严重失能。偏头痛持续状态通常是药物滥用头痛或偏头痛急性发作治疗不当的结果, 对于偏头痛持续状态的诊治策略, 首先要对病人进行快速系统评估, 排除其他继发性疾病所引起的类似临床症状; 其次要全面了解病人的头痛治疗史; 在治疗方面建议采用钝挫疗法、非阿片类药物、多药联合治疗, 静脉途径用药为主, 快速终止发作, 并注意药物的并发症及应用禁忌。近年来对偏头痛持续状态的临床研究, 尤其是系统规范治疗越来越受到重视, 但目前国内尚无偏头痛持续状态系统规范诊疗方案介绍的相关报道。本文系统回顾偏头痛持续状态的流行病学、诱发因素、发病机制、鉴别诊断、规范化治疗进展, 为偏头痛持续状态的急诊诊疗提供参考。

关键词 偏头痛持续状态; 诊断; 治疗

偏头痛是致残性的神经血管性疾病, 而偏头痛持续状态 (status migrainosus, SM) 被定义为偏头痛发作持续 72 小时以上, 持续发作可以导致严重失能^[1]。这种严重的失能状态包括不能上学、工作、参与社交和家庭活动, 甚至会产生轻生念头, 尤其易发生在诊断 SM 超过 5 年的病人中^[2]。SM 通常是药物滥用头痛或偏头痛急性发作治疗不当的结果。需要对 SM 病人进行快速系统评估, 采用钝挫疗法快速终止发作。近几年对 SM 的临床研究, 尤其是系统规范治疗越来越受到重视, 但目前国内尚无 SM 系统规范诊疗方案介绍的相关报道。本文旨在对 SM 的流行病学、诱发因素、发病机制、鉴别诊断、规范化治疗进展进行系统阐述, 为偏头痛持续状态的急诊诊疗提供参考。

一、偏头痛持续状态的诊断标准、流行病学及诱发因素

在第 3 版国际头痛诊断标准^[1]中, SM 的诊断标准被定义为: ①符合无先兆偏头痛和有先兆偏头痛的诊断, 除了持续时间和疼痛程度外, 既往发作典型; ②持续超过 72 h, 疼痛或者相关症状逐渐减轻。

全球范围内, 偏头痛被认为是第二位的致残性疾病, 人群中的发病率约为 12%~15%^[3,4]。目前对 SM 的流行病学数据缺乏, 在因偏头痛而住院的病人

中, SM 发生率约占偏头痛总病人的 10%~15%^[5,6]。

SM 发病的诱发因素包括精神压力、抑郁情绪、药物滥用和戒断、饮食以及雌激素水平的变化^[7]。月经是 SM 重要的诱发因素^[4]。SM 更倾向于发生在女性、年长、伴先兆、头痛发作频率 ≥ 4 天/月、头痛严重程度更高、伴发抑郁的偏头痛病人中^[5,8]。SM 发病之前和之后的偏头痛发作频率无显著差异, 但有发展成慢性偏头痛 (83.3%) 倾向^[8,9]。

二、偏头痛持续状态的发病机制

目前没有证据表明, SM 的病理生理过程与常规的偏头痛病人有任何区别^[10], 发病机制同样包括血管学说、神经学说、三叉血管学说等。根据偏头痛的三叉血管学说^[11], SM 发作期间的皮层扩布性抑制可以激活偏头痛病人疼痛的最终通路 (三叉血管系统), 释放出大量的 P 物质 (SP)、血管活性肠肽 (VIP) 以及降钙素基因相关肽 (CGRP) 等血管活性物质, 促使脑血管扩张以及血管壁的通透性升高, 导致大量血浆蛋白渗漏, 引起无菌性炎症, 进而诱发头痛发作, 并可诱发相关自主神经症状以及因头痛所致情感变化等。

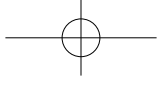
三、偏头痛持续状态的鉴别诊断

Velickovic 等^[6]的研究显示, 在 1 2448 例偏头痛病人中, SM 发生率 14.4%。30 天内因缺血性梗

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81671077、81600952、81771180、81771200、81901134、81901145); 北京自然科学基金 (Z170002)

共同第一作者

△ 通讯作者 张兴文 zzw301@126.com



死、短暂性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血、脑出血再次住院病人比例为2.4%，且SM与蛛网膜下腔出血显著相关。由此可见，由于偏头痛诊断标准的本质是一个排除性诊断^[1]，而对于SM的诊断更需要对继发性头痛的病因进行筛查。根据既往报道，这些继发性疾病包括感染或炎症（如脓肿、第四脑室囊虫病、多发性硬化）、血管病（如椎动脉夹层、CADASIL、Sturge-Weber综合征、垂体卒中）及其他疾病（如Adie氏综合征、Parry-Romberg综合征、癫痫伴发头痛）。

因此，需要针对这些鉴别诊断内容对病人进行快速系统评估，包括病人是否存在神经系统受损的局灶体征，是否存在颅高压表现和脑膜刺激征，是否存在感染的证据，影像学是否存在相关病变或异常等。

四、偏头痛持续状态的并发症

SM发作期头部MRI及PET影像检查可以发现可逆性血管源性水肿，提示存在血脑屏障通透性增加^[12]，当然水通道蛋白与偏头痛发作之间的关系有待进一步研究证实。严重持续的头痛发作会导致胼胝体压部损害^[13]、Takotsubo心肌病^[14]，甚至小脑梗死^[15]。

五、偏头痛持续状态的治疗策略

目前对于SM的治疗缺乏高质量的循证医学证据，只有一些专家的经验总结提供临床参考^[10,16,17]。下面将近几年针对SM的治疗进展进行系统阐述。

1. 偏头痛持续状态的治疗原则

治疗原则包括：①若无特殊禁忌证，充分补充病人丢失的液体；②原则上采用顿挫疗法（采用较大剂量的药物，快速遏止偏头痛症状的持续，临床上采用多药联合方案）、非阿片类药物、多药联合控制发作^[18]；③建立合理的急性期SM治疗预期。慢性头痛病人的治疗目标为将头痛缓解到SM急性发作前状态。

2. 偏头痛持续状态治疗的注意事项

注意事项包括：①SM属于急重症，声光刺激均不利于终止发作，应该安排在相对安静的急诊抢救室或重症监护室进行治疗；②SM通常伴有严重的恶心及呕吐、食欲减退，用药途径以胃肠道外给药、静脉途径用药为主；③需要监测神经系统症状/体征变化，并对生命体征进行持续性监测，注意继发性头痛预警症状的甄别；④注意病人自伤、自残事件防护。

3. 控制偏头痛持续状态发作的药物及物理治疗种类

根据既往报道，目前可用于SM治疗的肠道外途径药物（用法用量、不良反应见表1）包括：①血清素作用剂：曲坦类药物^[19]，为5-羟色胺1B/1D受体激动剂，是治疗偏头痛急性发作的IA类药物，在SM的治疗中仍是治疗的首选。国内上市的有舒马曲普坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦，对于SM病人，肠道外可采用皮下注射剂、鼻喷剂、肛门栓剂或皮肤贴剂等剂型。首次使用无效，可调整曲坦种类、剂型或剂量仍可能有效。麦角类药物（二氢麦角胺或酒石酸麦角胺^[20-22]），作用于5-羟色胺1B受体，并可抑制降钙素基因相关肽（CGRP）的释放。优点是作用持久、半衰期长，急性期应用疗效确切^[21]。因其不良反应如麦角中毒、心瓣膜或肺纤维化等，而限制了它的广泛应用；②镁剂如硫酸镁^[23]，作为一种N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂，缓解偏头痛的急性发作快速有效。因药物的经济性和安全性好，对于中低强度头痛的SM病人是优选方案^[23]；③抗癫痫药物：包括丙戊酸钠、左乙拉西坦^[24]，抗癫痫药物无论是在偏头痛的急性期治疗还是预防方面均有肯定疗效。开放标签临床研究证实了丙戊酸钠对于SM的治疗效果，尤其可以尝试用于传统治疗方法（如非甾体抗炎药物和多巴胺受体拮抗剂）失败的病人^[16]；④糖皮质激素：包括地塞米松、甲强龙^[25]，虽然糖皮质激素治疗急性偏头痛的历史很长，但临床研究中仍存在较大争议，疗效评价无高级别循证医学证据支持。因此对SM病人是否应用激素治疗，更多的要考虑激素相关的不良反应问题，对于合并感染、糖尿病、结核病史病人不推荐优先应用激素治疗；⑤非甾体抗炎药物：在非甾体抗炎药中，只有静脉注射酮咯酸和对乙酰氨基酚被推荐为急性偏头痛治疗的一线药物。偏头痛病人应用非甾体抗炎镇痛药作为环氧酶抑制剂是基于其对三叉神经-血管系统激活的影响；⑥多巴胺受体拮抗剂，如甲氧氯普胺（胃复安）、苯海拉明、氟哌利多、异丙嗪、氯丙嗪（或冬眠合剂）^[26]等药物均具有中枢性多巴胺能拮抗作用，对于偏头痛急性发作或SM所伴发的恶心、呕吐具有较好的辅助治疗作用，是SM一线治疗方案中的重要组成部分；⑦其他治疗：包括蝶腭神经节阻滞、枕神经阻滞^[27,28]、雌激素补充疗法^[29]、甘露醇脱水治疗^[30]，这些均可作为SM的辅助治疗方案。

4. 药物的合理选择

仔细询问头痛治疗史，尤其是对各种药物的治疗反应，有助于指导下一步治疗；认真审核病人就诊前已用药物和当前用药列表，以免添加违禁药物

表 1 偏头痛持续状态的治疗药物一览表

药物、种类、循证级别 *		用量用法	不良反应	孕妇推荐级别 **
5-HT	舒马曲普坦 (A)	6 mg 皮下、20 mg 吸入/Qd	诱发心脏、脑或听觉系统缺血事件	C
	二氢麦角胺 (B)	0.5~1 mg IV/Q12 h		X
镁剂	硫酸镁 (B)	500~1000 mg IV/Q8 h	低血压	D
抗癫痫药物	丙戊酸钠 (C)	400~1200 mg IV	急性高氨脑病、致畸作用	D
	左乙拉西坦	250~1000 mg IV	嗜睡、精神异常、横纹肌溶解、感染、严重皮肤反应、急性肾损害	C
糖皮质激素	甲基强的松龙	100~200 mg IV/Q8 h	诱发电解质紊乱、血糖及血压增高；警告：股骨头缺血性坏死	B
	地塞米松 (C)	4~16 mg IV		X
	甲氧氯普胺 (B)	10 mg IV/Q6 h	静坐不能、肌张力障碍	B
	异丙嗪	12.5~25 mg IM 或 IV/Q8 h	静坐不能、肌张力障碍	C
多巴胺受体拮抗剂	苯海拉明	20 mg IM 或 IV	口干、嗜睡、运动障碍、呼吸抑制	B
	氟哌利多 (B)	2.5~5 mg IV	迟发性静坐不能、严重意识模糊、QT 间期延长	C
	氯丙嗪 (B)	12.5~25 mg IV	低血压、QT 间期延长	C
非甾体抗炎药	酮咯酸	30~60 mg IV 或 IM	胃炎、上消化道溃疡或出血；非甾体抗炎药物过敏者禁用	C
对乙酰氨基酚 (A)		1000 mg IV	胃肠道出血和肝功能不全禁用	B
苯二氮草类				D

*目前尚无针对 SM 治疗的证据评价，文中参考针对偏头痛急性期治疗的证据评价结论。A 级：根据现有证据，药物治疗急性偏头痛有效；B 级：根据现有证据，药物很可能对急性偏头痛有效；C 级：根据现有证据，药物可能对急性偏头痛有效；U 级：证据相互矛盾或不足以支持或驳斥以下药物治疗急性偏头痛的疗效。
** FDA 妊娠用药分级：A 级：最安全，充分的对照研究证实实用药对头 3 月胎儿无风险；B 级：动物繁殖试验证实实用药对头 3 月胎儿无风险；C 级：动物试验证实实用药对胎儿存在危害；D 级：明确证据显示实用药对人类胎儿存在危害，但用药对孕妇有益；X 级：用药对人类胎儿存在危害，对孕妇无益。

或创建潜在的危险用药组合（如苯二氮草类药物 + 阿片类药物，导致呼吸抑制；托吡酯 + 丙戊酸钠，导致高氨血症和脑病；雷公藤碱 + 二氢麦角胺，导致脑血管或冠状血管痉挛）。确定病人是否存在阿片类药物使用或滥用的历史；存在未治疗的高血压或心血管、脑血管或外周血管疾病病史，应避免使用血管收缩药物（曲普坦、麦角类制剂）；曲普坦和麦角胺在 24 h 内不建议重叠使用；如果病人有上消化道溃疡病史或近期胃肠道出血史，应避免使用非甾体抗炎药；如果出现低血压，应在服用多巴胺受体拮抗剂和硫酸镁等药物前后考虑静脉补液，避免用药后血压急剧下降。

六、结论
偏头痛持续状态是神经科急重症，需要对病人进行快速系统评估，对继发性头痛的病因进行快速筛查；全面掌握病人的头痛治疗史，审核病人就诊前已用药物和当前用药及疗效；采用钝挫疗法、非阿片类药物、多药联合治疗，以胃肠道外给药、静脉途径用药为主，快速终止发作。尤其要全面了解病人的既往病史，注意药物的并发症及应用禁忌。

参 考 文 献

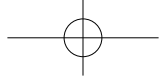
[1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders,3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018,38(1):1-211.

[2] Harnod T, Lin CL, Kao CH. Risk and predisposing factors for suicide attempts in patients with migraine and status migrainosus: A nationwide population-based study[J]. J Clin Med, 2018, 7(9):269.

[3] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100):1211-1259.

[4] Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine?[J]. Brain Behav, 2018, 8(6): e00950.

[5] Orr SL, Turner A, Kabbouche MA, et al. The profile and prognosis of youth with status migrainosus: Results from an observational study[J]. Headache, 2020, 60(5):878-888.



- [6] Velickovic OL, Liang JW, Sheikh HU, *et al.* Impact of aura and status migrainosus on readmissions for vascular events after migraine admission[J]. *Headache*, 2018, 58(7):964-972.
- [7] Couch JR, Diamond S. Status migrainosus: Causative and therapeutic aspects[J]. *Headache*, 1983, 23(3):94-101.
- [8] Singh TD, Cutrer FM, Smith JH. Episodic status migrainosus: A novel migraine subtype[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(2):304-311.
- [9] Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a french tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(8):633-637.
- [10] Chua AL, Grosberg BM, Evans RW. Status migrainosus in children and adults[J]. *Headache*, 2019, 59(9):1611-1623.
- [11] Rapoport AM, Edvinsson L. Some aspects on the pathophysiology of migraine and a review of device therapies for migraine and cluster headache[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(Suppl 1):75-80.
- [12] Gentile S, Rainero I, Daniele D, *et al.* Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(6):687-690.
- [13] Samanta D. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in status migrainosus[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3):397-398.
- [14] 刘彩芬, 满玉红, 于挺敏. 偏头痛相关心血管系统异常及其机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(1):45-48.
- [15] Cure J, Rothrock J. Prolonged status migrainosus complicated by cerebellar infarction[J]. *Headache*, 2007, 47(7):1091-1092.
- [16] Vécsei L, Szok D, Nyári A, *et al.* Treating status migrainosus in the emergency setting: What is the best strategy?[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(14):1523-1531.
- [17] Raskin NH. Treatment of status migrainosus: The American experience[J]. *Headache*, 1990, 30(Suppl 2):550-553.
- [18] Zafar MS, Stewart AM, Toupin DN, *et al.* Continuous intravenous valproate as abortive therapy for pediatric status migrainosus[J]. *Neurologist*, 2018, 23(2):43-46.
- [19] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, *et al.* Triptans in the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Headache*, 2015, 55:221-235.
- [20] Haque N, Tariq N. Short term oral methylergonovine maleate prophylaxis for status migrainosus. Case series and review of literature[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:201.
- [21] Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Practice parameter: Appropriate use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine in the treatment of migraine and status migrainosus (summary statement)[J]. *Neurology*, 1995, 45(3 Pt 1):585-587.
- [22] Stead M, Josephs KA. Successful treatment of status migrainosus after electroconvulsive therapy with dihydroergotamine[J]. *Headache*, 2005, 45(4):378-380.
- [23] Xu F, Arakelyan A, Spitzberg A, *et al.* Experiences of an outpatient infusion center with intravenous magnesium therapy for status migrainosus[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 178:31-35.
- [24] Farooq MU, Majid A, Pysh JJ, *et al.* Role of intravenous levetiracetam in status migrainosus[J]. *J Headache Pain*, 2007, 8(2):143-144.
- [25] Robbins MS, Wang D, DeOrchis VS. Methylprednisolone for status migrainous vertigo and cephalic status migrainosus[J]. *Headache*, 2010, 50(2):328.
- [26] Utku U, Gokce M, Benli EM, *et al.* Intra-venous chlorpromazine with fluid treatment in status migrainosus[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 119:4-5.
- [27] Mehta D, Leary MC, Yacoub HA, *et al.* The effect of regional anesthetic sphenopalatine ganglion block on self-reported pain in patients with status migrainosus[J]. *Headache*, 2019, 59(1):69-76.
- [28] Yanuck J, Nelson A, Jen M. Use of occipital nerve block in emergency department treatment of status migrainosus[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(7):1321.e1-1321.e3.
- [29] Nappi RE, Sances G, Brundu B, *et al.* Estradiol supplementation modulates neuroendocrine response to M-chlorophenylpiperazine in menstrual status migrainosus triggered by oral contraception-free interval[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(12):3423-3428.
- [30] De Simone R, Ranieri A, Ferra G, *et al.* Intravenous mannitol in status migrainosus treatment: A clinical case series[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(Suppl 1):163-167.