

引用本文:李若菲,吴明华.偏头痛与脑卒中关系研究进展[J].安徽医药,2023,27(1):1-5.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.001.



◇ 综述 ◇

## 偏头痛与脑卒中关系研究进展

李若菲,吴明华

作者单位:南京中医药大学附属医院神经内科,江苏 南京 210029

通信作者:吴明华,男,主任中医师,硕士生导师,研究方向为脑血管疾病的中西医诊治,Email:mhuawu@163.com

基金项目:国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB007);江苏省中医药局专项课题(ZT202102)

**摘要:** 偏头痛和脑卒中均为临床常见的致残性神经系统疾病,造成巨大的社会经济负担。目前关于两者的内容报道均较多,但两者之间的相关性尚未完全阐明。该研究从两者相关流行病学证据、偏头痛作为脑卒中的危险因素、卵圆孔未闭引起的偏头痛相关性青年缺血性脑卒中、偏头痛性脑梗死、偏头痛相关卒中模拟病以及临床治疗及意义等方面入手,以期明确两者间的关系。

**关键词:** 偏头痛; 脑卒中; 脑梗死; 综述

### A review study on the correlation between migraine and stroke

LI Ruofei, WU Minghua

Author Affiliation: Internal Medicine-Neurology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

**Abstract:** Migraine and stroke are common disabling neurological diseases in clinic, causing huge health economic burden to our society. Although there have been many reports in recent years, the underlying mechanism still remains a challenge for neurologists. This study aims to clarify the relationship between migraine headache and stroke, we summarize the advanced epidemiological evidences, migraine as a risk factor for stroke, migraine-related ischemic stroke in young adults caused by patent foramen ovale, migrainous infarction, stroke mimics and the clinical treatment and significance, and hope to explore the relationship between migraine and stroke.

**Key words:** Migraine; Stroke; Brain infarction; Review

偏头痛是临床常见的神经系统疾病,在全球范围内大约10亿人患此疾病<sup>[1]</sup>。2016年全球疾病伤害负担和危险因素研究认为偏头痛是世界范围内主要的致残原因之一<sup>[2]</sup>。大约90%偏头痛病人的首次发作在50岁之前,其病情的特点为反复发作的一侧或双侧中度至重度搏动性头痛,伴畏光或胃肠道症状。除此之外,也可能伴有神经系统症状,如眩晕、认知功能障碍等<sup>[3]</sup>。大约1/3的偏头痛病人伴有先兆症状,主要包括视觉异常、感觉障碍、语言或运动症状等,视觉异常是最常见的先兆症状,此类偏头痛被称为先兆性偏头痛(MA),否则称为无先兆偏头痛(MO)。

脑卒中作为神经系统最严重的疾病之一,是全球第二大致死和第三大致残原因,大量研究数据表明,脑卒中的患病人数、死亡率及其造成的社会经济负担呈逐年上升趋势<sup>[4]</sup>。尽管偏头痛与脑卒中在患病人群特点、危险因素、临床症状、治疗方案及临床结局等方面有诸多不同之处,然而,越来越多的研究证据表明两者间有密切关系。

偏头痛与脑卒中均为神经血管性疾病,大量流

行病学调查表明两者存在相关性<sup>[5]</sup>。偏头痛尤其是先兆性偏头痛与脑卒中关系密切,两者之间共同的发病机制包括遗传因素、血液高凝状态、卵圆孔未闭造成的反常栓塞及大动脉解剖结构异常等<sup>[6]</sup>。因此,在研究过程中,除了考虑到偏头痛本身造成的个人及社会负担,其潜在的脑卒中发病风险也应成为研究对象。目前虽有阐述两者关系的报道,但还是存在诸多未完全明确之处。本研究旨在从两者相关流行病学证据、偏头痛作为脑卒中的危险因素、卵圆孔未闭引起的偏头痛相关性青年缺血性脑卒中、偏头痛性脑梗死、偏头痛相关卒中模拟病以及临床治疗及意义等方面入手,以期明确两者相关性,为临床诊治提供理论依据。

#### 1 从流行病学判断二者关系

有研究估计,美国人群中偏头痛的发病率约为12%,而全球的患病率更高,约为14.4%,其中2.5%的发作性偏头痛会进展为慢性偏头痛<sup>[7]</sup>。《柳叶刀》发表的一项报道表明,脑卒中作为全球第二大死亡原因,是导致全球DALYs(伤残调整寿命年)的第二大常

见病因(1.164亿),相比于1990年(9530万)有所增加<sup>[8]</sup>。而偏头痛与脑卒中密切相关,两者均为神经血管性疾病。早在1975年,一项有关青年女性脑卒中的回顾性病例对照研究提出,偏头痛导致脑卒中的相对危险度(RR)为2.0<sup>[9]</sup>。流行病学调查表明,先兆性偏头痛病人发生缺血性脑卒中的风险较正常人大约增加1倍,对于年龄小于45岁且偏头痛发作频繁的女性,发病风险更高。但对于无先兆性偏头痛病人,风险并无明显增加<sup>[10]</sup>。另有研究表明,在先兆性偏头痛女性中,若同时存在吸烟及口服避孕药史,其脑梗死的发病率将高出7倍<sup>[11]</sup>。因此,两者的关联在没有其他常见危险因素的年轻女性中更为突出<sup>[12]</sup>。

## 2 偏头痛作为脑卒中的危险因素

近年来偏头痛,特别是先兆性偏头痛被认为是脑卒中的危险因素,尤其是在无高血压、糖尿病和心房颤动等传统脑卒中危险因素的人群中<sup>[13]</sup>。大量研究认为偏头痛,尤其是先兆性偏头痛会显著增加缺血性卒中的发病风险<sup>[14]</sup>。2017年的一项病例对照研究表明,先兆性偏头痛仅对于女性而言是缺血性脑卒中的危险因素,而在男性中不是<sup>[15]</sup>。但是目前没有确凿的证据显示偏头痛发作的严重程度与缺血性卒中的发病风险存在相关性。也有研究显示偏头痛能够增加50%出血性脑卒中的发病风险,其发病机制可能为血管壁的破坏,以及偏头痛相关的血管功能障碍与出血性脑卒中其他危险因素的协同作用<sup>[16-17]</sup>。

## 3 卵圆孔未闭引起偏头痛相关性青年缺血性脑卒中

发病年龄小于50岁的脑卒中被称为青年缺血性脑卒中,这类病人占脑卒中总人数的10%~15%<sup>[18]</sup>。青年缺血性脑卒中病人常伴有先兆性偏头痛病史。Abanoz等<sup>[15]</sup>针对青年脑卒中的危险因素进行研究,发现其发病与吸烟、高血压、糖尿病、体质指数(BMI)等并无任何关系,但证实了偏头痛是脑卒中的独立危险因素。也有相关研究表明,对于偏头痛相关的青年缺血性脑卒中,动脉粥样硬化也不构成危险因素。而对于先兆性偏头痛,高凝状态、卵圆孔未闭、心房颤动等则在青年脑卒中发病中起到重要作用,其中最常见的病因是卵圆孔未闭<sup>[19-22]</sup>。

卵圆孔未闭(PFO)是一种临床常见的由于房间隔发育异常的先天性心脏病。根据尸检及超声心动图,大约20%~25%的人有卵圆孔未闭,而在青年缺血性卒中病人中发病率达45%<sup>[23]</sup>。研究发现,卵圆孔未闭会增加右向左分流的发病率<sup>[24]</sup>,当右心房的压力高于左心房使得卵圆孔活瓣开放,右心房的血液可经过未闭的卵圆孔进入左心房,外周静脉系统的栓子可通过此途径转移至动脉系统,造成反常

栓塞,引起缺血性脑卒中。早在1998年就有研究者提出,与正常健康对照组(16%)相比,右向左分流在先兆性偏头痛病人中发生率(41%)更高,且与年轻卒中病人右向左分流发病率(35%)相当。因此,研究认为有先兆性偏头痛的青年性缺血性脑卒中病人,需筛查是否存在右向左分流<sup>[25]</sup>。而与无先兆的偏头痛相比,PFO与先兆性偏头痛具有更高相关性,但具体机制尚无定论<sup>[26]</sup>,其可能的机制包括以下两点:①来自静脉系统的亚临床血栓及代谢产物经未闭的卵圆孔进入体循环,通过血脑屏障后对脑血管产生刺激;②由于PFO引起的血液分流产生短暂性缺氧导致脑部出现微梗死灶,两者均可能造成偏头痛<sup>[27]</sup>。研究表明,与有脑卒中和偏头痛病史的病人相比,PFO的发病率远高于无病史的病人,发病率分别为31.6%和6.8%,且前者的平均年龄低于后者(分别为63.4岁和70.9岁)<sup>[28]</sup>。所以,在青年偏头痛病人出现脑卒中时,应考虑是否存在卵圆孔未闭。

在治疗方面,尽管研究表明,PFO封堵术可以作为脑卒中的二级预防<sup>[29]</sup>,但尚无明确的证据表明PFO封堵术可以作为偏头痛的常规治疗方法,目前暂无差异有统计学意义的随机对照试验证实,与药物治疗相比,PFO封堵术能减轻偏头痛症状<sup>[30-31]</sup>。然而,有研究通过对3个随机对照试验共484例病人进行荟萃分析,显示与常规药物治疗组相比,PFO封堵术对先兆性偏头痛病人,每月偏头痛发作次数的减少更加显著[标准均值差(SMD)=0.86,95%CI:(0.07,1.65), $P=0.01$ ]<sup>[32]</sup>。因此,PFO封堵术对于偏头痛及缺血性脑卒中是否是有效的治疗及预防手段,还需更大量样本、更长时间随访研究进行证实。

## 4 偏头痛性脑梗死

偏头痛可以直接引起急性脑梗死的发生,在国际头痛学会头痛疾病分类第3版(ICHD-3)中,偏头痛性脑梗死多发生在年轻女性中,其诊断标准为:①有先兆偏头痛病人当前发作除一种或更多先兆症状持续超过60 min外,与以前典型发作相同;②神经影像学(电子计算机断层扫描或磁共振成像)显示相关区域缺血性梗死灶;③除外其他脑梗死原因<sup>[33]</sup>。其临床症状主要是异常暗点或偏盲。偏头痛性脑梗死的具体发病机制尚未完全阐明,可能包括:①伴视觉先兆的偏头痛性脑梗死主要发生在后循环,有研究认为可能与偏头痛发作时,大脑后动脉血管出现短暂狭窄或痉挛,引发局部缺血,导致脑梗死发生<sup>[34-35]</sup>;②皮层扩散抑制(CSD):皮层扩散抑制被认为是与偏头痛相关的电生理事件,当CDS造成去极化,诱导局部基质金属蛋白酶(MMP)释放,而MMP能诱发脑梗死,同时释放大量炎症因子,

炎性因子反过来上调MMP的表达,两者联合造成血脑屏障破坏,最终使神经细胞发生不可逆损伤<sup>[36]</sup>; ③有研究在先兆性偏头痛病人体内中发现血管内皮细胞损伤标志物,血管内皮细胞受损将加速动脉粥样硬化斑块形成,导致脑梗死发生<sup>[37]</sup>。有意思的是,2017年一项平均随访时间为7.5年的调查显示,出院时67%的偏头痛性脑梗死病人改良Rankin评分量表(mRS)评分良好(0~2分),73%的病人6个月随访时的mRS评分为良好,80%的病人最后一次随访的结果为良好,且47%的病人神经功能最终完全恢复,而所有病人均未复发。同时,平均每月偏头痛发作次数由偏头痛性脑梗死发病前的35次降至2次,因此,该研究表明偏头痛性脑梗死病人的卒中复发率较低,并且不会随时间的推移而增加,不仅如此,偏头痛的发作频率在脑梗死发作后显著降低<sup>[38]</sup>。但其具体机制尚未可知。

### 5 偏头痛相关卒中模拟病

卒中模拟病(SM)是指一类在发病初期,病人的临床症状及体征类似脑卒中,但经详细评估后,最终被证实并非脑卒中或短暂性脑缺血发作的疾病。大约有25%疑诊为脑卒中的病人最终被诊断为SM<sup>[39]</sup>,包括偏头痛、颅脑占位性病变及癫痫等。先兆性偏头痛常常表现出神经功能缺损症状,与急性缺血性脑卒中极为相似,特别是出现先兆症状而无头痛,如偏瘫型偏头痛,其先兆症状为单侧肢体活动不利,可以发生在偏头痛发作之前、同时或之后,主要症状持续不超过1h,能自行缓解且不留后遗症。偏瘫型偏头痛在急性发作期和急性脑卒中突发肢体无力的症状相似,临床往往被误诊而带来不必要的治疗<sup>[40]</sup>。此外,即使病人存在偏头痛的病史,由于常规的影像检查不具有特异性,发作时不能排除脑卒中的可能。而且偏头痛占卒中模拟病的具体比例并不明确。Park等<sup>[41]</sup>整理了十年的医疗记录,发现在卒中模拟病的病人中有先兆偏头痛仅占2.7%,而2018年的一项系统综述却表明有先兆偏头痛病人占卒中模拟病病人的12%<sup>[42]</sup>,由此可见两者的鉴别诊断在临床上存在一定难度。

急性缺血性卒中与卒中模拟病的鉴别诊断要点主要包括流行病学、局灶性神经功能发作持续时间及影像学等。例如,流行病学方面卒中模拟病在年轻人群中更多见,尤其是小于50岁的人群,缺血性脑卒中病人多具有代谢性疾病的危险因素。磁共振成像对于脑卒中和先兆性偏头痛,尤其是偏瘫型偏头痛的鉴别诊断有重要的临床价值,尤其是磁共振灌注加权成像(PWI)技术。在一项大样本研究中,对接受过磁共振成像检查疑似脑卒中的1850例病人

进行回顾性分析,其中20例病人最终被诊断为先兆性偏头痛(1.08%),其中70%(14/20)的病人在PWI成像上表现出脑灌注不足,并且分布区域大于1个血管分布区,这是与缺血性脑卒中成像最大的不同。同时,偏头痛病人症状发作时,PWI成像上灌注异常范围并不仅限于与症状相关的相关责任区域<sup>[43-44]</sup>。除此之外,磁共振灌注成像动脉自旋标记技术(ASL)在诊断中也有一定价值,ASL作为无须注射造影剂的无创检查,能够在早期显示血管的灌注情况。2019年Antonucci、Yazdani<sup>[45]</sup>报道了1例疑似急性脑梗死入院的老年女性,病人发病前曾出现短暂头痛,磁共振扩散加权成像图像及CT血管造影均未显示缺血性改变,而在ASL上出现右侧大脑中动脉区域增加的脑血流量,影像定位与发病症状相符,最终该病人被诊断为偏瘫型偏头痛。因此动脉自旋标记技术可能会在未来成为两者鉴别诊断的重要工具。

### 6 从临床治疗判断二者关系

偏头痛与脑卒中有一定的相关性,由于两者均可能严重降低病人生活质量,加重社会负担,其诊断、预防及治疗在有重大临床意义。首先是两者的鉴别诊断,其中先兆性偏头痛发作往往呈进展性,而脑卒中则是急性起病<sup>[10]</sup>。同时,PWI、ASL等影像学技术也可以在其中得到应用。其次对于偏头痛病人脑卒中中的一级预防虽无指南或共识,但对于45岁以下有先兆偏头痛的女性,应强烈建议其戒烟,并行替口服避孕药替代治疗(特别是含雌激素类)<sup>[46-47]</sup>。治疗方面,有研究认为麦角胺类及曲普坦类药物可能导致血管收缩,尽管尚无证据表明此类药物会增加脑卒中风险,但理论上仍存在可能性,因此脑卒中、冠脉疾病等高危病人仍应避免使用<sup>[10]</sup>。而非甾体类抗炎药能够降低脑卒中的发生风险<sup>[48]</sup>。阿司匹林对预防偏头痛及降低发作频率有一定作用,但最优剂量尚不明确<sup>[49]</sup>。若50岁以上的偏头痛病人出现视觉先兆,则须进行全面的神经系统及影像学检查,一旦发现动脉粥样硬化证据,应先予小剂量的阿司匹林预防急性血管疾病的发生<sup>[50]</sup>。

频繁发作的偏头痛与脑卒中发病相关,但目前尚无针对偏头痛病人脑梗死的一级预防指南。因此,未来研究应探究相关病理生理机制,着眼于预防偏头痛发作,同时降低偏头痛相关性脑卒中的发病风险,制定指南或共识,为临床诊疗提供理论依据。

### 参考文献

- [1] 2016 HEADACHE COLLABORATORSGBD. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11):954-976.

- [2] VOS T, ABAJOBIR AA, ABATE KH, et al. 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]. *The Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259.
- [3] DODICK DW. Migraine [J]. *The Lancet*, 2018, 391(10127): 1315-1330.
- [4] PANDIAN JD, GALL SL, KATE MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective [J]. *The Lancet*, 2018, 392(10154): 1269-1278.
- [5] CHEN SP, EIKERMANN-HAERTER K. How imaging can help us better understand the migraine-stroke connection [J]. *Headache*, 2020, 6(1): 217-228.
- [6] FRIDMAN S, LASPOSATO. Migraine with visual aura, incident AF, and stroke risk: is migraine with aura an embolic TIA? [J]. *Neurology*, 2018, 91(24): 1077-1078.
- [7] BURCH RC, BUSE DC, LIPTON RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity [J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(4): 631-649.
- [8] COLLABORATORS GS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [9] LISTED NA. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors [J]. *JAMA*, 1975, 231(7): 718-722.
- [10] WINSVOLD BS, MARVIK A, ZWART JA, et al. Migraine and stroke [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2018, 138(4): 0347. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0347.
- [11] SHEIKH HU, PAVLOVIC J, LODER E, et al. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review [J]. *Headache*, 2018, 58(1): 5-21.
- [12] YEMISCI M, EIKERMANN-HAERTER K. Aura and stroke: relationship and what we have learnt from preclinical models [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 63.
- [13] ØIE LR, KURTH T, GULATI S, et al. Migraine and risk of stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(6): 593-604.
- [14] ASHINA M, KATSARAVA Z, DO TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care [J]. *The Lancet*, 2021, 397(10283): 1485-1495.
- [15] ABANOZ Y, GULEN ABANOZ Y, GUNDUZ A, et al. Migraine as a risk factor for young patients with ischemic stroke: a case-control study [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(4): 611-617.
- [16] KURTH T. Migraine is a marker for risk of both ischaemic and haemorrhagic stroke [J]. *Evid Based Med*, 2014, 19(4): 156.
- [17] ADELBORG K, SZÉPLIGETI SK, HOLLAND-BILL L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: danish population based matched cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 360: k96. DOI: 10.1136/bmj.k96.
- [18] SMAJLOVIĆ D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 157-164.
- [19] TIETJEN GE, COLLINS SA. Hypercoagulability and migraine [J]. *Headache*, 2018, 58(1): 173-183.
- [20] GOLLION C, GAZAGNES J, FABRY V, et al. Atrial fibrillation and migraine with aura in young adults with ischemic stroke [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(3): 375-382.
- [21] MARTINEZ-MAJANDER N, ARTTO V, YLIKOTILA P, et al. Association between migraine and cryptogenic ischemic stroke in young adults [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(2): 242-253.
- [22] WEST BH, NOUREDDIN N, MAMZHI Y, et al. frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1123-1128.
- [23] DIENER HC, GERLOFF C, THALER DE, et al. Closure of patent foramen ovale and cryptogenic stroke unresolved issues [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(12): 92.
- [24] LARRUE V, MASSABUAU P. Patent foramen ovale and ischemic stroke [J]. *Minerva Med*, 2021, 103(3): 199-207.
- [25] DEL SETTE M, ANGELI S, LEANDRI M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: a case-control study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(6): 327-330.
- [26] WILMSHURST PT. Migraine with aura and persistent foramen ovale [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(2): 184-188.
- [27] LIU K, WANG BZ, HAO Y, et al. The correlation between migraine and patent foramen ovale [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 543485. DOI: 10.3389/fneur.2020.543485
- [28] LANTZ M, KOSTULAS K, WALDENLIND E, et al. Prevalence of migraine headache in an in-patient stroke population [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(5): 290-297.
- [29] TURC G, CALVET D, GUÉRIN P, et al. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12): e008356. DOI: 10.1161/jaha.117.008356
- [30] RAYHILL M, BURCH R. PFO and migraine: is there a role for closure? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3): 20.
- [31] NAKANISHI K, YOSHIYAMA M, HOMMA S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(8): 575-581.
- [32] ELBADAWI A, BARSSOUM K, AABUZAIID et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine [J]. *Acta Cardiologica*, 2019, 74(2): 124-129.
- [33] OLESEN J. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain [J]. *Cephalalgia*, 1988, 8(7): 61-62.
- [34] LEBEDEVA ER, USHENIN AV, GURARY NM, et al. Headache at onset of first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and predictors [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(3): 852-860.
- [35] VINCIGUERRA L, CANTONE M, LANZA G, et al. Migrainous infarction and cerebral vasospasm: case report and literature review [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 2941-2950.
- [36] 陈楠. 偏头痛与脑梗死关系的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(2): 196-198.
- [37] GRYGLAS A, SMIGIEL R. Migraine and stroke: what's the link? What to do? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3): 22.
- [38] SERRANO F, ARAUZ A, URIBE R, et al. Long-term follow-up of patients with migrainous infarction [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 165: 7-9.
- [39] MOULIN S, LEYS D. Stroke mimics and chameleons [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(1): 54-59.
- [40] HODLER J, KUBIK-HUCH RA, VON SCHULTHESS GK. Diseases of the brain, head and neck, spine 2020 - 2023: diagnostic imaging [M]. Cham (CH): Springer, 2020: 25-36.
- [41] PARK JJ, KIM SJ, KIM HY, et al. Migraine with aura as a

- stroke mimic[J]. Can J Neurol Sci, 2020, 47(2): 242-244.
- [42] ALBERTO T, GIULIA T, MARIO E, et al. When migraine mimics stroke: a systematic review[J]. Cephalalgia, 2018, 38(14): 2068-2078.
- [43] ADAM G, FERRIER M, PATSOURA S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review[J]. Insights Into Imaging, 2018, 9(5): 815-831.
- [44] EL-WAHSH S, DUNKERTON S, ANG T, et al. Current perspectives on neuroimaging techniques used to identify stroke mimics in clinical practice [J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(5): 517-531.
- [45] ANTONUCCI MU, YAZDANI M. A helpful tool in diagnosing stroke mimics: arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging[J]. J Emerg Med, 2020, 58(3): 439-443.
- [46] ZHANG Y, PARIKH A, QIAN S. Migraine and stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(3): 160-167.
- [47] MESCHIA JF, BUSHNELL C, BODEN-ALBALA B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-3832.
- [48] SPALICE A, DEL BF, PAPETTI L, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity?[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42: 41.
- [49] BAENA CP, D'AMICO RC, SLOGO H, et al. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review[J]. Sao Paulo Med J, 2017, 135(1): 42-49.
- [50] KURTH T, CHABRIAT H, BOUSSER MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(1): 92-100.

(收稿日期: 2021-10-13, 修回日期: 2021-12-12)

引用本文: 羊健, 杨清云, 孙水根, 等. 电压门控钠通道在慢性疼痛药物发现中的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.002.

◇ 综述 ◇



## 电压门控钠通道在慢性疼痛药物发现中的研究进展

羊健, 杨清云, 孙水根, 冯怡, 张继全

作者单位: 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

通信作者: 张继全, 男, 教授级高级工程师, 硕士生导师, 研究方向为中药制剂新技术及中药新产品开发,

Email: 13816062506@139.com

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(14401901400)

**摘要:** 由于发病率高、药物效果有限或治疗药物受限等原因, 慢性疼痛的治疗一直是世界范围内研究人员关注的难题。电压门控钠通道(VGSCs)阻滞剂有较为显著的镇痛作用, 目前已知与慢性疼痛相关的钠通道亚型主要有 Nav1.3、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9。2021年8—9月进行了该研究, 全面概括了上述钠通道亚型与慢性疼痛的关系, 归纳出潜在候选药物临床前研究方法, 以及已被证实安全有效的选择性钠通道阻滞剂品种, 为选择性钠通道阻滞剂的开发提供参考。

**关键词:** 慢性疼痛; 镇痛药; 电压门控钠通道阻滞剂; NAV1.1电压门控钠通道; NAV1.3电压门控钠通道; NAV1.7电压门控钠通道; NAV1.8电压门控钠通道; NAV1.9电压门控钠通道; 综述

### Research progress of voltage-gated sodium channels in drug discovery for chronic pain

YANG Jian, YANG Qingyun, SUN Shuigen, FENG Yi, ZHANG Jiquan

Author Affiliation: Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM (Ministry of Education),

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** The treatment of chronic pain has always been a difficult problem concerned by researchers worldwide due to the high incidence, limited drug effects or therapeutic drugs. Voltage-gated sodium channel (VGSCs) blockers have a significant analgesic effect. Currently, the sodium channel subtypes related to chronic pain mainly include Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9. The study was conducted from August to September 2021. This review comprehensively summarizes the relationship between the sodium channel subtypes and chronic pain, generalizes the preclinical research methods of potential drug candidates, and provides a reference for the development of selective sodium channel blockers that have been proven safe and effective.

**Key words:** Chronic pain; Analgesics; Voltage-gated sodium channel blockers; NAV1.1 voltage-gated sodium channel; NAV1.3 voltage-gated sodium channel; NAV1.7 voltage-gated sodium channel; NAV1.8 voltage-gated sodium channel; NAV1.9 voltage-gated sodium channel; Review