

• 论 著 •

顽固性偏头痛患者血清血管活性物质水平检测及临床意义分析

王海丽,刘 颖,许岱昀,于 洁,周国平,刘 菁,李 韵,周丽丽,孙太新,李 丹
(首都医科大学电力教学医院神经内科,北京 100073)

摘 要:目的 探讨顽固性偏头痛患者血清 5-羟色胺(5-HT)、血管活性肠肽(VIP)、β-内啡肽(β-EP)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)检测水平特征及临床意义。**方法** 选取顽固性偏头痛患者 106 例作为顽固性偏头痛组,110 例健康成年人作为健康组,采用 ELISA 法检测 2 组人群血清 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 水平。并对顽固性偏头痛患者 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 水平进行相关性分析和多元线性回归分析。**结果** 顽固性偏头痛患者血清 5-HT、VIP、β-EP 水平均低于健康组,TNF-α 水平均高于健康组($P<0.05$),头痛发作期患者血清 5-HT、VIP、β-EP 水平均低于间歇期,TNF-α 水平均高于间歇期($P<0.05$)。相关性分析结果显示顽固性偏头痛患者的 5-HT、VIP、β-EP 水平两两间呈正相关,与 TNF-α 水平均呈负相关($P<0.05$)。多元线性回归分析显示头痛评分(分) $=0.754+0.337\times 5\text{-HT}(\mu\text{g/L})+0.216\times \text{VIP}(\text{ng/L})+0.034\times \beta\text{-EP}(\text{ng/L})+0.097\times \text{TNF-}\alpha(\text{pg/mL})$,决定系数 $R^2=0.543$ 。**结论** 血清 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 与偏头痛存在关联,可能与顽固性偏头痛的发生与发展有关,可作为判断患者病情严重程度的潜在参考依据,但还需要今后进行更为深入的临床研究来证实。

关键词:顽固性偏头痛; 5-羟色胺; 血管活性肠肽; β-内啡肽; 肿瘤坏死因子-α
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.020 **中图法分类号:**R446.61;R743.9
文章编号:1673-4130(2020)05-0600-04 **文献标识码:**A

**Analysis on the concentration characteristics and clinical significance of
vasoactive substances in serum for patients with intractable migraine**
WANG Haili, LIU Ying, XU Daiyun, YU Jie, ZHOU Guoping, LIU Jing,
LI Yun, ZHOU Lili, Sun Taixin, LI Dan
(Department of Neurology, Electric Power Teaching Hospital, Capital
Medical University, Beijing 100073, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), vasoactive intestinal peptide (VIP), β-endorphin (β-EP) and tumor necrosis factor α (TNF-α) in patients with refractory migraine and analyze the clinical significance. **Methods** A total of 106 patients with refractory migraine were enrolled as refractory migraine group, and 110 healthy adults were as healthy group. The concentrations of serum 5-HT, VIP, β-EP and TNF-α in the two groups were detected by ELISA. The concentrations of 5-HT, VIP, β-EP and TNF-α in patients with intractable migraine were analyzed by correlation analysis and multiple linear regression analysis. **Results** The serum concentrations of 5-HT, VIP and β-EP in patients with refractory migraine were lower than those in healthy group, and the concentrations of TNF-α were higher than those in healthy group ($P<0.05$). The serum concentrations of 5-HT, VIP and β-EP in patients with headache attack were lower than those in intermittent period, and the concentrations of TNF-α were higher than those in intermittent period ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that 5-HT, VIP and β-EP were positively correlated, and negatively correlated with TNF-α concentrations in patients with intractable migraine ($P<0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that the headache score (score) was $0.754+0.337\times 5\text{-HT}(\mu\text{g/L})+0.216\times \text{VIP}(\text{ng/L})+0.034\times \beta\text{-EP}(\text{ng/L})+0.097\times \text{TNF-}\alpha(\text{pg/mL})$, and the determination coefficient R^2 was 0.543. **Conclusion** Serum 5-HT, VIP, β-EP and TNF-α are associated with migraine, which may be related to the occurrence and development of refractory migraine. It can be used as a potential reference for judging the severity of the patient's condition. However, more in-depth clinical research and confirmation are needed in the future.

作者简介:王海丽,女,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究。
本文引用格式:王海丽,刘颖,许岱昀,等,顽固性偏头痛患者血清血管活性物质水平检测及临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(5): 600-602.

Key words: refractory migraine; 5-hydroxytryptamine; vasoactive intestinal peptide; β -endorphin; tumor necrosis factor α

偏头痛是一种原发性的慢性神经、血管功能失调性疾病,以女性患者居多,主要临床特征为一侧搏动样、重度头痛,持续时间为 4~72 h,伴随有恶心、呕吐、畏声、畏光、烦躁不安等自主神经功能紊乱症状,严重者可出现肢体麻木、瘫痪。由于偏头痛反复发作,不易根治,疼痛剧烈,患者的日常生活受到巨大影响,患者精神压力大,生活质量降低^[1-2]。目前,偏头痛的发病机制不明确,普遍认为是由于血管活性因子释放异常,导致颅内血管舒缩功能失调^[3]。对于此病的治疗只是延缓发作、缓解疼痛,缺乏根治性的治疗方法。临床上主要治疗药物为钙离子拮抗剂、非甾体抗炎药,虽能缓解疼痛及伴随症状,但需长时间服用,且患者有不良反应多、复发率高、会诱发更严重的头痛等缺陷^[4-5]。5-羟色胺(5-HT)在血清中被发现,大脑皮层及神经突触内水平很高,是一种抑制性神经递质,与神经兴奋抑制紧密联系;血管活性肠肽(VIP)则为一种主要存在于中枢神经和肠神经系统中的神经递质因子,与平滑肌的收缩舒张调节等有关; β -内啡肽(β -EP)是一种内源性生物化学合成物激素,由脑下垂体和脊椎动物的丘脑下部所分泌,它能与吗啡受体结合,产生止痛效果和欣快感;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种能够直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性的细胞因子,是迄今为止所发现的直接杀伤肿瘤作用最强的生物活性因子之一。这些因子均可能直接或间接参与偏头痛的发生、发展,故本研究将探讨顽固性偏头痛患者血清 5-HT、VIP、 β -EP 及 TNF- α 水平特征,分析其临床意义,为偏头痛的发病机制及辅助诊断等提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 7 月在首都医科大学电力教学医院治疗的顽固性偏头痛患者 106 例作为顽固性偏头痛组,其中男 41 例、女 65 例,年龄 20~65 岁,平均(39.43±8.57)岁,收缩压为(104.23±15.52)mm Hg,舒张压为(77.61±11.34)mm Hg;健康组为同期在门诊体检且结果健康的成年人 110 例,其中男 53 例、女 57 例,年龄 20~65 岁,平均(38.33±7.86)岁,收缩压为(101.23±14.43)

mm Hg,舒张压为(77.61±11.34)mm Hg,两组年龄、性别、收缩压、舒张压的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 参考《中国偏头痛诊断治疗指南》^[6]制订纳入标准:(1)反复发作,以双侧额部、偏侧、顶部、枕部、全头部疼痛为特征;(2)病程长,1.5 年以上,周期性发作,间歇期比偏头痛短;(3)影像学及神经系统检查无颅内感染、器质性病变、代谢性疾病等。排除标准:(1)有酒精或药物滥用史者;(2)处于妊娠期或哺乳期妇女者;(3)有明确病因的继发性头痛者;(4)有高血压家族史者或心肝肾功能不全者;(5)正接受抗抑郁治疗者。

1.3 方法 顽固性偏头痛组采集头痛发作期、间歇期血 5 mL 注入抗凝管中,健康组用肝素抗凝管于清晨空腹静脉采血 5 mL 注入抗凝管中,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,取血清置于 EP 管中,保存于一 70℃ 冰箱内。检测步骤必须严格按照所用试纸盒和检测仪的操作流程进行检测,并且由同一组检验人员完成,对于同一种因子检测需使用同一厂家、型号的仪器(试纸盒),试纸盒保存于一 20℃ 冰箱内。采用 ELISA 法检测血清 5-HT、VIP、 β -EP 及 TNF- α 水平,按照试剂盒(SwampBio 公司生产)说明书进行操作,使用 Stat-fax-2100 酶标仪检测。头痛评分采用视觉模拟评分表进行,总得分区间 0~10 分,得分越高代表疼痛程度越严重。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 对数据进行整理、分析,用 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,多因素分析采用多因素线性回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 5-HT、VIP、 β -EP 及 TNF- α 水平 顽固性偏头痛患者血清 5-HT、VIP、 β -EP 水平均低于健康组, TNF- α 水平高于健康组($P<0.05$)。头痛发作期患者血清 5-HT、VIP、 β -EP 水平均低于间歇期, TNF- α 水平高于间歇期($P<0.05$),见表 1。

表 1 顽固性偏头痛患者与健康受试对象血清 5-HT、VIP、 β -EP 及 TNF- α 水平对比分析($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	5-HT(μ g/L)	VIP(ng/L)	β -EP(ng/L)	TNF- α (pg/mL)
健康组	110	117.14±20.53	184.14±125.73	407.55±25.41	2.24±1.90
顽固性偏头痛组	106	81.62±17.49 ^a	120.15±79.54 ^a	239.27±156.28 ^a	8.21±2.51 ^a
发作期	52	66.94±12.39 ^{ab}	124.92±62.71 ^{ab}	266.34±201.62 ^{ab}	9.95±3.82 ^{ab}
间歇期	54	95.76±16.57 ^{abc}	115.56±107.57 ^{abc}	213.11±132.14 ^{abc}	6.53±2.40 ^{abc}

注:与健康组比较,^a $P<0.01$;与顽固性头痛组发作期、间歇期比较,^b $P<0.05$;与顽固性偏头痛组间歇期比比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 顽固性偏头痛患者 5-HT、VIP、β-EP 以及 TNF-α 水平的相关性分析 5-HT、VIP、β-EP 两两间呈正相关,与 TNF-α 水平均呈负相关,相关性均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 顽固性偏头痛患者 5-HT、VIP、β-EP 以及 TNF-α 水平的相关性分析(r)				
指标	5-HT	VIP	β-EP	TNF-α
5-HT	1.00	—	—	—
VIP	0.54 *	1.00	—	—
β-EP	0.44 *	0.37 *	1.00	—
TNF-α	-0.53 *	-0.49 *	-0.50 *	1.00

注: * $P<0.05$;—表示该项无数据。

2.3 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 水平与头痛评分的线性关系 以所有患者的头痛评分为因变量,以 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 定量水平为自变量,采用多元线性回归分析 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 水平与头痛评分的回归关系,求得回归方程为头痛评分(分) $=0.754+0.337\times 5\text{-HT}(\mu\text{g/L})+0.216\times \text{VIP}(\text{ng/L})+0.034\times \beta\text{-EP}(\text{ng/L})-0.097\times \text{TNF-}\alpha(\text{pg/mL})$,决定系数 $R^2=0.543$ 。

3 讨 论

随着现代人们的生活压力增大,顽固性偏头痛临床发病率较高,反复发作,发作时疼痛剧烈,间歇期相对于偏头痛短,头痛时间长,严重损害患者健康,降低患者的生活质量。目前对于顽固性偏头痛的治疗还处于对症治疗为主的阶段。国内外对于顽固性偏头痛及偏头痛的发病机制研究仍处于积极探索中,主要考虑与内分泌代谢、遗传及精神等方面的因素有关^[7]。5-HT 是一种在人体内广泛分布的血管活性物,是调节大脑精神活动及血流的主要神经递质,有研究表明 5-HT 参与偏头痛的发生、发展的整个过程^[8]。VIP 在生物体内既可作为胃肠道激素,又是神经肽,这决定了 VIP 与 5-HT 血清水平对人体神经系统的作用可能存在某些交互效应。VIP 功能多样,能够调节脑血流量,降低肺动脉压,降低血压,松弛支气管平滑肌,调节中枢体温、睡眠等功能。β-EP 属于阿片样肽类,阿片样肽类是指体内存在的具有吗啡样作用的内源性肽类物质,在临床药理学层面吗啡是阿片样镇痛药,可用于减轻剧烈的锐痛或钝痛,还有镇静、镇咳作用,但血清 β-EP 水平过高可能诱发呼吸抑制等多种不良反应,连续、反复的刺激还容易产生耐受性,危害极大。TNF-α 是一种神经递质效应细胞因子,是由巨噬细胞产生,具有激活中性粒细胞并强化神经炎性反应的作用。

血清中 5-HT 水平过高可导致中枢的 5-HT 功能亢进,引起患者出现意识改变,轻者在数日内自行缓解,严重者出现多个器官衰竭导致死亡。在本研究中,顽固性偏头痛患者血清 5-HT 水平低于健康组,且

发作期的血清 5-HT 水平低于间歇期。表明顽固性偏头痛患者 5-HT 血管活性物质检测值呈阳性,在发病过程中起作用,且偏头痛发病期间 5-HT 水平降低^[9]。

VIP 一种由 28 个氨基酸组成的肽类物质,存在于人的脑及脑膜动脉周围,具有调节脑膜和脑血管扩张作用。本研究显示,顽固性偏头痛组患者血清 VIP 水平在头痛发作期及间歇期均低于健康组,表明血清 VIP 在顽固性偏头痛患者发病期起作用,尤其是在头痛发作期^[10]。

β-EP 是一种 α-内源性阿片肽,具有强镇痛的作用,当体内内啡肽系统出现障碍时,释放 β-EP 水平下降,对脑干蓝斑的抑制减弱,血管活性物质增多,机体对疼痛的敏感度增高^[11]。此外,有相关研究表明, TNF-α 在偏头痛大鼠模型中可见表达显著增多,故本研究检测顽固性偏头痛患者血清中的 TNF-α 水平,并与健康组对比及发作期与间歇期对比,分析是否存在差异,这也是本研究的创新之处。本研究中顽固性偏头痛组患者在头痛发作期及间歇期血清 β-EP 水平均低于健康组,且头痛发作期血清 β-EP 水平低于间歇期。TNF-α 属于具有神经递质效应的细胞因子,该因子水平变化可能会导致神经内分泌调节功能障碍,从而引起偏头痛。在本研究中,顽固性偏头痛组患者头痛发作期的 TNF-α 水平高于间歇期及健康组。β-EP 诱导的耐受性的发生主要与 5-HT 在摄取抑制剂,与其他增强这类药物的作用,抑制这类药物代谢的化合物有关。此外,5-HT 转运体降低后会损害进一步神经元损害,激活小胶质细胞,小胶质细胞过度激活可产生大量的 TNF-α 等细胞因子。TNF-α 属于具有神经递质效应的细胞因子,该因子水平变化可能会导致神经内分泌调节功能障碍,从而引起偏头痛。可见,血清 β-EP 及 TNF-α 均参与了顽固性偏头痛的发生,且在偏头痛发作过程中起重要作用^[12]。

4 结 论

血清 5-HT、VIP、β-EP 及 TNF-α 与偏头痛存在关联,可能与顽固性偏头痛的发生与发展有关,可作为判断患者病情严重程度的潜在参考依据,但还需要今后进行更为深入的临床研究以证实。

参考文献

[1] 乔艳丽. 尼美舒利胶囊联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛 46 例疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(6):116-117.

[2] 曲乐龙. 探讨尼美舒利分散片联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛临床效果[J]. 中国保健营养, 2017, 27(20):147-148.

[3] 张伟, 李爱红. 盐酸氟桂利嗪联合阿司匹林对偏头痛患者临床症状及血管活性因子的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(4):428-430.

[4] POLAT B, AYSAL F, ZTÜRK M, et al. Blink Reflex in episodic and chronic migraine[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2018, 55(2):146-151.

(下转第 606 页)

异性 IgM 而出现假阴性结果等。其中 IVB 最常见于 4~6 岁患儿,MP 最常见于 7~12 岁患儿,以上结果提示不同病原体对不同年龄段的患儿易感性不同,可能与婴幼儿呼吸道生理结构特点和机体免疫力存在关联。

呼吸道病原体流行常有一定的季节性。本研究显示秋冬季是本地区儿童呼吸道病原体的感染高峰期,其次为春夏季。这与文献[13-16]报道的最高阳性率在冬季或夏季不一致,这可能与上海崇明地区特有的地理位置有关,上海崇明岛地处长江口,是中国第三大岛,人口流动相对较少,秋冬季节气温易反复。本地区儿童呼吸道病毒不同季节条件下,表现为 CP 感染率夏秋高于冬春季节,IVB 冬春季节高于夏秋,IVA 感染率秋冬季高于春夏。

4 结 论

本次研究结果提示,在 0~12 岁患儿呼吸道感染的诊断中,8 项呼吸道感染病原体 IgM 抗体能够为临床诊治提供可靠的信息,在辅助诊断和指导抗菌药物应用中具有重要意义。

参考文献

[1] BICER S, GIRAY T, COL D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39(1): 22.

[2] 梁世廉, 黄晓, 黄献欢, 等. 梧州地区住院患者呼吸道病毒及非典型病原体的抗体检测分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(12): 2277-2280.

[3] 李涛, 徐恩君, 陈秋莉, 等. 呼吸道感染儿童九项呼吸道病原体 IgM 抗体结果分析[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 1011-1014.

[4] 党双锁, 邓慧玲, 李亚萍, 等. 1 381 例手足口病患者的流行病学及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(4): 505-508.

[5] WANG S M, LIU C C. Update of enterovirus 71 infec-

tion; epidemiology, pathogenesis and vaccine[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(4): 447-456.

[6] 袁圣福, 李洁, 祝伟宏. 肠道病毒 71 感染手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 3112-3114.

[7] 王军, 邓慧玲, 袁娟, 等. 淋巴细胞亚群失衡与 EV71 型手足口病重症化的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(2): 156-161.

[8] 谢广成, 段招军. EV71 的感染和抗病毒天然免疫应答[J]. 病毒学报, 2016, 32(4): 501-508.

[9] 付丹, 李成荣, 何颜霞, 等. 肠道病毒 71 型感染患儿免疫功能探讨[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(11): 829-834.

[10] 李涛, 徐恩君, 陈秋莉, 等. 呼吸道感染儿童九项呼吸道病原体 IgM 抗体结果分析[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7): 1011-1014.

[11] 邹小卫, 蒋豪明, 陈棉, 等. 肠道病毒 71 型感染的手足口病患儿免疫球蛋白及补体检测的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(18): 4234-4236.

[12] 何维. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 187-193.

[13] 冯伟静, 焦常海, 李玉红. 儿童重症肺炎支原体肺炎临床特点分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(17): 1857-1859.

[14] 谢正德, 申昆玲, 肖艳, 等. 儿童急性下呼吸道感染病毒病原学 2007—2010 年监测[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(10): 745-749.

[15] LIU T, LI Z, ZHANG S Y, et al. Viral etiology of acute respiratory tract infections in hospitalized children and adults in Shandong province, China[J]. Virol J, 2015, 12(1): 168.

[16] 庄晓岚, 裘刚, 韩碧云. 上海市交通大学附属儿童医院呼吸道感染患儿中流感病毒的检测与分析[J]. 中国医刊, 2018, 53(7): 743-744.

(收稿日期: 2019-06-09 修回日期: 2019-10-14)

(上接第 602 页)

[5] SILBERSTEIN S, WINNER P K, MCALLISTER P J, et al. Early onset of efficacy and consistency of response across multiple migraine attacks from the randomized COMPASS study: AVP-825 breath powered® exhalation delivery system (sumatriptan nasal powder) vs. oral sumatriptan[J]. Headache, 2017, 57(6): 862-876.

[6] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2): 65-86.

[7] CARCAMO C R. Pulsed radiofrequency of superior cervical sympathetic ganglion for treatment of refractory migraine[J]. Pain Med, 2017, 18(8): 1598-1600.

[8] 裴培, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 5-HT 能神经通路参与偏头痛的机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4): 497-

501.

[9] 韩飞, 孙超, 刘哲, 等. 加味散联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效及对患者血清 5-HT、MMP-9 和 LPA 水平的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(22): 3422-3424.

[10] 韩珣. 垂体腺苷酸环化酶激活肽及其受体变化在偏头痛中的作用[D]. 北京: 清华大学, 2016.

[11] 赵维民, 张波. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(1): 125-127.

[12] 高萍, 孟亚楠, 苏立凯. 氟桂利嗪联合头痛宁胶囊对偏头痛患者的疗效及对患者血清 MMP-9、TNF-α 及 LPA 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(4): 379-382.

(收稿日期: 2019-08-08 修回日期: 2019-12-08)