

116(4):984-995.

[28] Liu Y, Adachi M, Zhao S, et al. Preventing oxidative stress; a new role for XBP1[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(6):847-857.

[29] Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Gut, 2001, 48(2):206-211.

[30] Tazi KA, Bieche I, Paradis V, et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats [J]. J Hepatol, 2007, 46(6):1075-1088.

[31] Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants [J]. Nutr Rev, 2002, 60(9):289-293.

[32] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2006, 44(1):27-33.

[33] Tamaki N, Hatano E, Taura K, et al. CHOP deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 294(2):G498-G505.

[34] Pfaffenbach KT, Gentile CL, Nivala AM, et al. Linking endoplasmic reticulum stress to cell death in hepatocytes: roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(5):E1026-E1035.

(收稿日期:2012-01-18 修回日期:2012-02-23)

## · 综 述 ·

# 组织工程人工韧带研究进展\*

蔡长侯<sup>1,2</sup>综述, 杨 柳<sup>1</sup>审校

(1. 第三军医大学西南医院关节外科中心, 重庆 400038; 2. 解放军 77123 部队医院, 四川绵阳 621000)

**关键词:** 前交叉韧带(ACL); 异种移植; 支架; 聚合物; 组织工程

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)22-2320-04

前交叉韧带(ACL)是膝关节内一条重要的韧带,同时它也是膝关节韧带损伤中最常见的。在美国,每年有超过 200 000 例 ACL 损伤的病例,据估计每年直接花费 30 亿美元<sup>[1-2]</sup>。敖英芳等<sup>[3]</sup>在 2000 年报道,中国现役集训运动员前交叉韧带损伤的总发病率为 0.47%。临床上 ACL 损伤也日益常见。最近一项研究<sup>[4]</sup>,在 10 年期间 19 530 例运动损伤患者,有 37% 的患者有膝关节损伤,其中 45.4% 的患者有不同程度的 ACL 损伤,并且 33.9% 的患者需要进行手术治疗, Majewski 等<sup>[4]</sup>研究认为现有的修复技术,长期临床观察的成功率为 85%~90%。

ACL 起自股骨外髁内侧后面部,向前、向远端、向内穿关节腔附着于胫骨平台髁间棘前部<sup>[5]</sup>。平均长度 31~38 mm,中间部分平均宽度为 10~12 mm,横截面近似卵圆形,平均面积女性和男性分别为 36 mm<sup>2</sup> 和 44 mm<sup>2</sup>。ACL 组织学上属于致密胶原组织。胶原纤维束呈平行排列,ACL 主要细胞外基质成分为 I 型胶原、还含有 III 型胶原、II 型胶原、V 型胶原、弹性蛋白、蛋白多糖、水和细胞等。III 型胶原位于 I 型胶原束间的疏松结缔组织内。研究表明,ACL 极限抗张力强度为 (2 020±264)N,最大形变(1 519±315)mm。ACL 刚度为 240 N/mm,弹性模量为 278 MPa,极限抗张强度为 35 MPa<sup>[6]</sup>。所受应力变化与膝关节屈伸位置、肌肉收缩状态、负重或者非负重都有关系。

## 1 ACL 置换

ACL 置换重建现有多种选择,包括自体组织移植重建,异

体组织移植重建和人工韧带重建。自体移植(从患者其他部位取材移植),其中 B-PT-B 被认为是治疗 ACL 损伤的金标准<sup>[7-8]</sup>。自体移植重建具有良好的力学强度,可促进细胞增殖和组织生长。从患者身上取材避免了排斥反应和传染疾病的危险。但是,自体移植存在一些难以克服的问题:自体移植组织来源有限,而且需要从其他部位取材,有导致供区并发症的可能<sup>[9]</sup>。同种异体移植重建(从尸体上取材移植)和自体移植重建具有同样良好的力学强度,可促进细胞增殖和组织生长<sup>[10]</sup>,同时避免了从患者其他部位手术取材,没有供区取材量的限制。但是,同种异体移植重建存在传染疾病、感染、免疫排斥反应的问题。而且移植体在消毒以后其力学性能也随之改变<sup>[11]</sup>。由人工合成高分子材料制作的人工韧带近年来在临床治疗中得到一定范围的使用。人工合成高分子材料用于制作人工韧带并应用于临床的有:聚对苯二甲酸乙二醇酯(Leeds-Keio 韧带、LARS)、碳纤维、聚四氟乙烯(Gore-Tex)、聚丙烯(Kennedy Ligament Augmentation Device)。其中 Leeds-Keio 韧带、LARS、Kennedy Ligament Augmentation Device 是编织结构的人工韧带<sup>[12]</sup>。这些人工合成高分子材料制作的人工韧带已经通过美国 FDA 的相关测试,但由于上述人工韧带存在变性、磨损、断裂、导致滑膜炎,人工韧带与骨界面结合不良、应力遮挡、缺乏远期临床疗效报道和大规模对照研究等问题,因此,不推荐作为 ACL 修复的首选<sup>[13]</sup>。人工合成高分子材料制作的人工韧带主要分为 3 类:永久替代型、加强型韧带也称为韧带加强装置(ligament augmentation device, LAD)、支架

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870639);国家自然科学基金资助项目(30872619)。

型<sup>[14]</sup>。永久替代型的人工韧带要求在力学性能上与所替代的韧带相近,它不能促进组织向其内部生长。因此,此类韧带存在疲劳和蠕变导致力学性能下降甚至断裂的问题。加强型韧带是用于自体移植重建或异体移植重建术后早期的力学加强,其本身的力学性能较差。支架型人工韧带是一种具有多孔隙率,可促进组织长入的移植物,并且应力由新生组织负荷的人工韧带。这些人工合成高分子材料制作的人工韧带在早期力学性能与正常的韧带相近,但是,随着时间的推移和反复应力作用下,置换失败率也不断增加。与骨隧道的边缘反复摩擦产生移植物的碎片,是导致关节滑膜炎的重要原因之一<sup>[15]</sup>。

## 2 ACL 置换的新选择

**2.1 天然聚合物** 可生物降解的组织工程移植物所用材料常见 I 型胶原<sup>[16]</sup>和丝蛋白<sup>[17]</sup>。胶原的优点在于能通过交叉耦合及其低抗原性改变支架的再吸收率和力学性能。这些支架经历了早期的机械强度降低和其术后 10~20 周的组织重塑,这种重塑伴随着类似于自体移植的强度增加。纤维状蛋白质,如丝蛋白和胶原主要是由特殊的氨基酸序列构成的。这种氨基酸序列反复出现于整个主要结构中,形成了蛋白质的二级结构的同质性。这些蛋白质中的这种坚硬而延伸的结构也赋予了它们置换承重材料所必需的力学性能,使它们成为很好的 ACL 重建支架材料。Altman 和 Horan<sup>[18]</sup>开发了一种用于 ACL 置换重建的组织工程方法,将丝纤维构建成合股纤维。这种丝纤维是一种分级结构,由一束束绕成股的丝纤维组成,这些丝纤维股又绕成绳,绳又绕成了三维结构。每一级的每一层朝着不同的方向绕。研究表明,这种丝纤维无细胞毒性,有利于细胞增殖。这种支架具有和天然 ACL 类似的力学性能。其最大载荷为 2 000 N,张力失效大约为 39%,弹性模量 350 Mpa。所有的数值均类似于天然 ACL 实验得出的数据。这种支架也具有类似韧带和腱的 3 个阶段的力学性能,支架结构证明了脚趾区域及其后的线性区域。这种特性曲线对防止因疲劳和蠕变造成的支架损伤很重要<sup>[19]</sup>。在其他一些研究中,Altman 和 Horan<sup>[18]</sup>通过用 RGD 序列覆盖表层增加了丝纤维的生物适合性和再生能力,极大增强了骨髓间充质细胞(BMSCs)的细胞附着、细胞增殖和分泌细胞外基质。

**2.2 人工合成聚合物** 许多人工可降解的高分子材料,已被用于 ACL 修复重建研究,常见的有聚乙醇酸(PGA)<sup>[20-21]</sup>、聚乳酸(PLA)<sup>[22]</sup>、聚碳酸酯(poly DTE carbonate)<sup>[23]</sup>、聚己内酯(PCL)<sup>[24]</sup>、聚乙烯醇(PVA)及其共聚物<sup>[25-26]</sup>。使用人工合成高分子材料的优点:支架材料来源不受限制,不传染疾病;支架材料可生物降解,且不引起排斥反应;可以通过改变材料的结晶度、分子量或改变共聚物中各聚合物配比来调节支架材料的力学性能及降解性能。

Cooper 等<sup>[27]</sup>报道了一种复合种子细胞可降解,经 3D 编织的聚 L-乳酸(PLLA)韧带支架。PLLA 已通过美国 FDA 认证,已有 PLLA 缝线在临床应用,PLLA 不引起排斥反应,可逐渐降解,由正常组织所替代。与自体移植物不同,这些人工聚合物韧带既不会传染疾病,也不受来源的限制。这些支架在消毒后不会像天然支架材料那样,力学性能下降<sup>[11]</sup>。与早期的人工合成高分子材料制备的人工韧带(Leeds-Keio 韧带,Kennedy Ligament Augmentation Device)不同,PLLA 的抗疲劳性较好。在体内实验中,支架在降解后被正常组织完全替代。在降解实验中,PLLA 纤维在 8 周的时间中力学性能只有轻微的

改变<sup>[26]</sup>。在使用 3D 编织技术后的支架,在力学性能上与正常韧带相近。支架使用编织技术后,抗磨损和抗断裂的性能得到提高。支架的整体结构得到加强,从而避免了因部分纤维的断裂导致整个支架重建的失败。编织增加了支架的孔隙率和孔通率,关节腔的营养物质可以进入支架内,增加了细胞的附着面积,促进了细胞的增殖和组织的长入。此外,这种支架结构由一种纤维状、层次结构、支架由类似正常韧带胶原纤维直径的微细纤维丝组成。这些微细纤维丝组成一束纤维,纤维排列成束经编织后贯穿于整个支架。编织后的支架分为 3 部分:胫骨端、韧带部分(关节腔内部分)、股骨端。骨端和关节内部分(韧带)的孔径是不同的,有研究表明骨组织长入的最小孔径为 150  $\mu\text{m}$ ,而软组织长入的最小孔径为 200~250  $\mu\text{m}$ 。因此,不同的孔径促进了不同部位、相应的组织和毛细血管的长入<sup>[28]</sup>。

**2.3 生物组织** 由生物组织制备的移植物存在组织来源的隐患。最主要的隐患包括潜在疾病传播、不良的免疫反应和细菌感染。正如前面所说,对这些移植物进行杀菌消毒而不改变它们的力学特性也是很困难的。其优点使用时不需要在患者身上二次手术取材。这些移植物对于移植组织的供给是有限制的,它们有初始的力学强度(取决于组织的来源)。基于生物组织的移植物也促进了细胞增殖和新组织生长。

最近,异种移植物(动物组织)已经成为了 ACL 修复的一种新选择<sup>[29]</sup>。异种移植物有着和同种异体移植物同样的优势和劣势。它们可能也有把动物身上的疾病传播给人类宿主的风险以及免疫排斥的风险。Stone 和 Abdel-Motal<sup>[30]</sup>研究表明处理过的异种移植物可能是 ACL 修复的一种可行的选择。在研究中,经过化学改性,来源于克隆猪的移植物被作为 ACL 替代物。研究成功的使用免疫化学改性和化学交联处理后的猪移植物移植重建了 ACL。

为了防止移植物的排斥,a-gal 抗原决定部位从移植物中移除。天然抗 Gal(anti-Gal)抗体和 a-gal 抗原决定部位之间的相互作用阻碍了猪组织异种移植的使用。然而,最近缺乏 a-gal 抗原决定部位的克隆猪排除了这种障碍。随着 a-gal 抗原决定部位的消除,研究中使用的 ACL 移植物通过脉冲冲洗以去除细胞成分,并和 0.10%的戊二醛交联 12 h。这样处理后,用甘氨酸端来阻滞未反应的戊二醛分子,并用 17.8 kGy 放射灭菌。

在体内试验中,处理后的猪移植物被植入猕猴体内。总共有 20 只猕猴被用于实验,实验观察期分别是 2、6、12 个月。3 只猕猴被用于 2 个月的实验,5 只被用于 6 个月的实验,5 只被用于 12 个月的实验。对照组 7 只猕猴。1 只移植未处理的猪异种异体移植物和 1 只移植猕猴同种异体移植物,为期 2 个月;5 只移植猕猴同种异体移植物,为期 12 个月。移植物和另一条腿上的完整韧带通过了 6 个月(3 个移植物)和 12 个月(10 个移植物)的生物力学测试并进行组织学检查。处理后的猪骨-腓腱-骨移植物和未经处理的冰冻的猕猴骨-腓腱-骨移植物被切成骨-腱构造。这种植入移植物为长 30 mm、宽 4 mm(腱材料)的移植物,两端带有直径 5 mm、长 7 mm 的骨块。

试验表明植入物促进了新韧带组织的再生。有迹象表明移植物重塑是从移植物边缘扩展到中心。此外,12 个月后,猪移植物显示出相当的极限负荷、屈服载荷、强度和极限位移。在 6~12 个月间,植入处理后移植物的强度从 43%增加到了 58%。然而不幸的是,移植物也表现出较低数值的极限强度、

屈服强度、极限应力和模量。虽然这些最终数值需要进一步完善,但是负荷和移位数值表明这种移植系统正在成为一种 ACL 置换的可行选择。伴随着力学测试也进行了猕猴对猪移植物的排异试验。血样分别采集于手术前,第 10、14、21、28、42 和 56 天,以及第 3、6、9 和 12 个月,分析抗 Gal 和抗非 Gal (anti-non-Gal) 抗体,比如猪移植植物中的蛋白质抗体。用 ELISA 测定血清免疫球蛋白(Ig)、anti-Gal IgG 和 IgM 活性。在植入手术后 2 周内,和植入了处理后移植植物(比未处理的低 95%)的猕猴的 anti-Gal 浓度相比,植入了未处理猪移植植物的猕猴的 anti-Gal 浓度(>200%)有了极大的增加。对未处理移植植物的强烈反应表明存在急性排斥,会导致移植植物的破坏和再吸收。据估计,植入处理后移植植物的猕猴的 anti-Gal 浓度的微增可能是因为对 a-gal 抗原决定部位的一种免疫反应,a-gal 抗原决定部位处于骨-韧带-骨移植植物的松质骨缝隙的猪骨髓细胞。在植入术后 8~12 周,anti-Gal 浓度达到了移植植物植入前的数值。在一项专门研究中,猪移植植物被植入了人体中作为 ACL 替代物。通过蛋白质/免疫印迹法和 ELISA 的实验证明,人体产生了 anti-non-Gal 抗体来对抗多样的猪异种蛋白。抗体产生的水平在 2~6 个月达到顶峰,在 2 年后完全停止。没有产生对抗人体韧带蛋白的任何抗体。2 年后,研究中 5/6 的患者完全适应了猪移植植物的功能。

### 3 展 望

ACL 是复杂和高度有序的组织,它所具有的力学特性对于正常的膝关节运动非常重要。为了在受伤后保持膝关节的功能,重建移植植物一方面必须能够承受适当的负荷,另一方面要在短时期内发挥类似的力学特性,同时促进新的成熟韧带的生长,以承受长时期的负荷<sup>[31]</sup>。组织工程韧带支架可选材料包括天然聚合物、人工聚合物及生物组织。它们都可以满足制造组织工程移植物的需要,包括结构稳定性和适当的力学强度,细胞和组织生长的促进作用,以及缓慢降解并使新的组织承担负荷的能力。生物活性和力学稳定性的有机结合使这些移植植物成为 ACL 置换很好的选择。

### 参考文献:

[1] Frobell RB, A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears[J]. *New England J Med*, 2010, 363(4):331-342.

[2] Brophy RH, Wright RW, Matava MJ. Cost analysis of converting from single-bundle to double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Amer J Sports Med*, 2009, 37(4):683-687.

[3] 敖英芳,田得祥,崔国庆,等. 运动员前交叉韧带损伤的流行病学研究[J]. *体育科学*, 2000, 20(4):47-49.

[4] Majewski M, Susanne H, Klaus S. Epidemiology of athletic knee injuries: A 10-year study[J]. *Knee*, 2006, 13(3):184-188.

[5] 李君芳. 人工韧带重建与膝关节前交叉韧带的运动损伤[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(12):2221-2224.

[6] 吴波,杨柳. 前交叉韧带解剖和生物力学特性[J]. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14(22):1725-1726.

[7] Verdonk, P, Pernin J, Selmi T, et al. Very long term re-

sults of anterior cruciate ligament reconstruction combining a patellar tendon graft with extra-articular tenodesis [J]. *JBJs(Br)*, 2010, 92:329-335.

[8] Bowers AL, Bedi A, Lipman JD, et al. Comparison of anterior cruciate ligament tunnel position and graft obliquity with transtibial and anteromedial portal femoral tunnel reaming techniques using high-resolution magnetic resonance imaging[J]. *Arthroscopy*, 2011, 27(11):1511-1522.

[9] Landes S, Nyland J, Elmlinger B, et al. Knee flexor strength after ACL reconstruction: comparison between hamstring autograft, tibialis anterior allograft, and non-injured controls[J]. *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc*, 2010, 18(3):317-324.

[10] Sameer HN, Grant GA, Kevin AB, et al. Cost analysis of outpatient anterior cruciate ligament reconstruction: autograft versus allograft[J]. *Clin Orthop Rel Res*, 2010, 468(5):1418-1422.

[11] 潘丕春,刘金钊,孙康.  $\gamma$  射线照射与非照射人肌腱生物力学的比较研究[J]. *中国矫形外科*, 2009, 17(13):1010-1012.

[12] Freeman JW, Woods MD, Laurencin CT. Tissue engineering of the anterior cruciate ligament using a braid-twist scaffold design[J]. *Biomec*, 2007, 40(9):2029-2036.

[13] Bernardino S. ACL prosthesis: any promise for the future [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(6):797-804.

[14] Barber-Westin SD, Noyes FR. Factors used to determine return to unrestricted sports activities after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Arthroscopic & Related Surg*, 2011, 27(12):1697-1705.

[15] 陈益果,丁晶,徐永清等. 膝关节前交叉韧带损伤治疗进展[J]. *西南军医*, 2010, 12(1):84-86.

[16] Robayo LM, Moulin VJ, Tremblay P, et al. New ligament healing model based on tissue - engineered collagen scaffolds[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(1):38-48.

[17] Fan H, Liu H, Toh SL, et al. Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold in large animal model[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(28):4967-4977.

[18] Altman GH, Horan RL. Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments [J]. *Biomaterials*, 2002, 23(20):4131-4141.

[19] Stone KR, Walgenbach AW, Turek TJ, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with a porcine xenograft: A serologic, histologic, and biomechanical study in primates[J]. *Arthroscopy*, 2007, 23(4):411-419.

[20] Drogset JO, Straume LG, Björkmo I, et al. A prospective randomized study of ACL-reconstructions using bone-patellar tendon-bone grafts fixed with bioabsorbable or metal interference screws[J]. *Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc*, 2011, 19(5):753-759.

[21] BI Lee, JH Yoo. Delayed foreign body reaction due to bio-

absorbable pins used for femoral fixation in anterior cruciate ligament reconstruction [J]. *Ame J Sports Med*, 2010, 38(1):176-180.

[22] George Z. Papageorgiou, Theodore B, et al. Crystallization and enzymatic hydrolysis of PLA grade for orthopedics [J]. *Advances in Polymer Technology*, 2010, 29(4): 280-289.

[23] Antti JA, Mika P, Jukka N, et al. In vivo degradation of poly(DTE carbonate) membranes. Analysis of the tissue reactions and mechanical properties[J]. *J Mater Sci: Mater Med*, 2008, 19(1): 53-58.

[24] Shao HJ, Lee YT, Chen CS, et al. Modulation of gene expression and collagen production of anterior cruciate ligament cells through cell shape changes on polycaprolactone/chitosan blends [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(17): 4695-4705.

[25] Smith IO, Ma PX. Biomimetic scaffolds in tissue engineering[J]. *Tissue Engineering*, 2011, 1:31-39.

[26] 蔡长宾, 王富友, 杨柳, 等. I 型胶原/聚乙烯醇共聚纤维的生物相容性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(20):

2107-2111.

[27] Cooper JA, Lu HH, Ko FK, et al. Fiberbased tissue-engineered scaffold for ligament replacement; Design considerations and in vitro evaluation[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(13):1523-1532.

[28] Cooper JA, Sahota JS, Gorum WJ, et al. Biomimetic tissue-engineered anterior cruciate ligament replacement [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(9): 3049-3054.

[29] 冷元曦, 林月秋, 阮默, 等. 肌腱移植材料的研究进展[J]. *中国矫形外科*, 2009, 17(22):1704-1706.

[30] Stone KR, Abdel-Motal UM. Replacement of human anterior cruciate ligaments with pig ligaments: A model for anti-non-gal antibody response in long-term xenotransplantation[J]. *Transplantation*, 2007, 83(2): 211-219.

[31] Joseph W. Freeman, Tissue engineered devices for ligament repair, replacement and regeneration[J]. *Afri J Biotechnol*, 2009, 8(25): 7182-7189.

(收稿日期:2011-12-11 修回日期:2012-02-16)

· 综 述 ·

## 偏头痛诱发因素研究进展

舒慧敏 综述, 周冀英 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

**关键词:** 偏头痛; 诱发因素; 触发因素; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)22-2323-04

偏头痛(migraine)是一种常见的伴有恶心、呕吐、畏光、畏声等症状的反复发作性头痛,是神经内科门诊最常见的原发性头痛。全世界每年有 6 亿偏头痛患者,18~65 岁成人中每年因偏头痛的花费为 1 110 亿欧元<sup>[1]</sup>。头痛的反复发作给他们带来了较大的影响,导致其生活质量受损,需要足够有效的治疗。如果能找出头痛的诱发或参与因素,并避免患者再次接触,能在短期内减少头痛的发作。这也是在原发性头痛的治疗中被推荐的一项基础治疗策略。本文将归纳分析相关文献,阐明偏头痛的主要诱发因素及其可能机制,为进一步研究提供方向和依据。

### 1 偏头痛的主要诱发因素及其可能机制

**1.1 食物与饮食习惯** 很多研究报道一定的食物能促使头痛发作,主要为偏头痛的发作。这些食物包括奶酪、巧克力、牛奶和其他奶制品、亚硝酸盐、咖啡、动物脂肪等<sup>[2]</sup>。奶酪是最常被怀疑参与偏头痛发作的食物,可引起 0%~19% 患者头痛或偏头痛发作,因其含有生物胺,理论上可导致头痛<sup>[3]</sup>。巧克力也常诱发头痛,其机制尚不明确,可能由于其中的沉淀剂包含可可碱、咖啡因、生物胺等物质。6%~14% 的患者食用咖啡后导致头痛发生,日均服用 240 mg 咖啡的人群,头痛风险是不喝咖啡者的 1.3 倍。生物胺中的组胺、酪胺、苯基固化剂等常存在于某些食物中发挥调节的作用,这些物质也在人体中参与代谢调节。而组胺、酪胺是常见的与头痛最密切的两种生物胺。组胺导致头痛的机制可能与一种能竞争性抑制乙醇的氨氧酶不

足有关。食用动物脂肪导致头痛占全部食物因素的 49.8%,可能与高脂饮食造成的高脂血症有关。另外,不规律的用餐、长时间饥饿和口渴等也可诱发头痛。而一般认为蔬菜水果是健康饮食的推荐,只有当其与头痛发生有明确关系时才应尽量避免。

尽管如此,关于食物诱发头痛的说法仍有争议。一项患者住院总日数长达 28 000 d 的大型前瞻性研究结果显示,13 种食物或食品添加剂以及 5 种不同的酒类,对头痛发作没有影响,而其中巧克力、奶酪和红酒的食用分别占总住院日的 40% 和 10%。相反,该研究指出这些食物反而在一定程度上降低了偏头痛的发作风险<sup>[4]</sup>。

上述多项研究提示,奶酪、巧克力、咖啡等食物可能诱发偏头痛,尽管目前多数学者认为部分食物能增加头痛风险,但这一观点及其不同机制仍有待进一步研究。

**1.2 气候与季节变化** 季节、气候变化是诱发或加重头痛发生、发展的重要因素。在一项关于天气敏感性的调查中,头痛是最常见症状,8%~86% 的患者抱怨头痛与天气变化有关<sup>[5]</sup>。Wober 等<sup>[4]</sup>认为,一些特定的气象条件,如日照时长超过 3 h,低压、北方空气涡度等可以减少头偏头痛患者的头痛次数,而当最大气压大于 1 000 hPa,压力梯度较小时可能增加患者的头痛风险。Yang 等<sup>[6]</sup>也支持特定的气象参数与头痛之间存在联系这一现象。但也有研究者认为,偏头痛的发作与气温、低气压、温度、湿度和风向等气象参数无关,尤其是当这些条件单