

2012,320(1/2):106-109.

- [12] Hecht M, Hillemaier T, Gräsel E, et al. Subjective experience and coping in ALS[J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2002, 3(4):225-231.
- [13] Pagnini F, Simmons Z, Corbo M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: time for research on psychological intervention[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2012, 13(5):416-417.
- [14] Palmieri A, Kleinbub JR, Calvo V, et al. Efficacy of hypnosis-based treatment in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study[J]. Front Psychol, 2012(3):465.
- [15] Pagnini F, Di Credico C, Gatto R, et al. Meditation training for People with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers[J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(4):272-275.
- [16] Davis DM, Hayes JA. What are the benefits of mindfulness? A practice review of psychotherapy-related research [J]. Psychotherapy (Chic), 2011, 48(2):198-208.
- [17] Edlund W, Gronseth G, So Y, et al. Clinical practice guideline process manual[J]. St Paul, 2004, 21(9 Suppl 1):A16.
- [18] Matuz T, Birbaumer N, Hautzinger M, et al. Coping with amyotrophic lateral sclerosis: an integrative view [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(8):893-898.
- [19] Chiò A, Vignola A, Mastro E, et al. Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10):1298-1303.
- [20] Ezra Y, Gotkine M, Goldman S, et al. Hypnotic relaxation

vs amitriptyline for tension-type headache: let the patient choose[J]. Headache, 2012, 52(5):785-791.

- [21] Jensen MP, Ehde DM, Gertz KJ, et al. Effects of self-hypnosis training and cognitive restructuring on daily pain intensity and catastrophizing in individuals with multiple sclerosis and chronic pain[J]. Int J Clin Exp Hypn, 2011, 59(1):45-63.
- [22] Caligari M, Godi M, Guglielmetti S, et al. Eye tracking communication devices in amyotrophic lateral sclerosis: impact on disability and quality of Life[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2013, 14(7/8):546-552.
- [23] Sellers EW, Vaughan TM, Wolpaw JR. A brain-computer interface for long-term Independent home use [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2010, 11(5):449-455.
- [24] Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2008, 19(3):545-557.
- [25] Ribeiro S. Iyengar yoga therapy as an intervention for cramp management in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: three case reports[J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(4):322-326.
- [26] Bernardy K, Füber N, Klose P, et al. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome—a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12(1):133.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.044

## 丛集性头痛高流量氧疗的研究进展\*

李 娇 综述, 周冀英<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

**[关键词]** 丛集性头痛;高流量氧疗;疗效

**[中图分类号]** R747.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2857-03

丛集性头痛是原发性头痛中最严重的头痛之一,又被称为“自杀性头痛”,其特点为严格单侧眼眶、眶周和(或)颞部的重度疼痛,伴同侧的自主神经症状和烦躁不安,每次发作持续时间 15~180 min。根据丛集期或缓解期时间长短,可分为发作性丛集性头痛和慢性丛集性头痛<sup>[1]</sup>。丛集性头痛的治疗包括急性止痛和预防性治疗。国外数据显示,慢性丛集性头痛约占全部丛集性头痛患者的 16.7%~31.1%<sup>[2-5]</sup>,而亚洲慢性丛集性头痛患者仅占 0~7.5%<sup>[6-8]</sup>,这可能与入种差异有关。因此,急性治疗,尤其是亚洲人群的急性治疗尤为重要。高流量氧疗(100%氧气,至少 7 L/min,至少 15 min)及皮下注射曲普坦类药物(舒马曲普坦每日 6 mg)为丛集性头痛急性止痛的一线药物。理想的丛集性头痛急性期疗法应该满足容易获得、快

速起效、不良反应少、无每日最大剂量限制、对大部分丛集性头痛患者均有效等。曲普坦类药物禁用于有缺血性心脏病或其他血管性疾病患者,且皮下注射舒马曲普坦每日最多 2 次,鼻腔给予舒马曲普坦或佐米曲普坦每日最多 3 次,而氧气疗法则无相关禁忌证及使用次数限制<sup>[9-10]</sup>。本文旨在回顾丛集性头痛的高流量氧疗法的临床使用特点。

### 1 常压氧疗

**1.1 疗效** 氧气用于丛集性头痛的临床研究较少,1981~2015 年,出现了一些常压高流量氧气用于丛集性头痛的临床研究(表 1),其有效率介于 50%~82%。其中,2009 年, Cohen 等<sup>[14]</sup>发表的研究为首个随机、双盲、安慰剂、交叉研究,其有效率为 78%。

表 1 常压高流量氧疗头痛缓解有效率

作者	时间 (年)	研究类型	流量 (L/min)	样本量 (n)	有效率 (%)
Kudrow <sup>[11]</sup>	1981	干预性	7	52	75
		交叉性	7	50	82
Fogan <sup>[12]</sup>	1985	交叉性	6	19	56
Rozen <sup>[13]</sup>	2004	个案	14~15	3	67
Cohen 等 <sup>[14]</sup>	2009	交叉性	12	76	78
Rozen 等 <sup>[15]</sup>	2013	交叉性	按需	4	50

**1.2 可能机制** 丛集性头痛的发病机制目前尚不清楚,现代影像学技术如功能磁共振、PET 等证实了下丘脑在丛集性头痛患者中的激活<sup>[16-17]</sup>。另外,正如丛集性头痛的分类-三叉自主神经头面痛所提示,目前我们认为,丛集性头痛的发病,涉及三叉神经血管系统的激活。疼痛经三叉神经血管系统传入神经传入,到达三叉神经颈复合体(TNC),进而向上传入下丘脑、大脑皮层,感知疼痛;下丘脑直接或间接刺激后发放冲动经过上涎核通过颅脑的副交感神经传出,进而引起同侧的疼痛及自主神经症状<sup>[18]</sup>。氧气终止丛集性头痛发作的机制也并不明确。尽管丛集性头痛同其他三叉自主神经痛均表现为头痛及三叉自主神经症状,但丛集性头痛是惟一对氧疗有良好效果的。(1)氧气可能通过收缩血管起作用:早期研究通过测量脑血流量及动脉搏动程度改变,显示氧气作为一种血管收缩剂起作用<sup>[19-20]</sup>。(2)氧气可能通过减轻神经源性炎症起作用:Schuh-Hofer 等<sup>[21]</sup>通过电刺激大鼠三叉神经节,发现氧气通过抑制大鼠硬脑膜神经源性血浆蛋白的血管外渗从而减少神经源性炎症,但是该理论缺少确证实验。Goadsby 等<sup>[22]</sup>发现丛集性头痛患者在予以氧疗后,其同侧颈静脉的 CGRP 水平有所下降。(3)氧气对三叉神经血管系统有抑制作用:2009 年,Åkerman 等<sup>[23]</sup>首次试图研究氧气终止丛集性头痛的机制。该研究结合了三叉血管疼痛模型及一种新颖的方法来激活三叉自主神经反射系统,结果发现氧气并不是直接作用于三叉神经传入神经,而是特异性抑制由上涎核/面神经传出的副交感神经纤维,从而减少硬脑膜及泪腺处血供,进而终止头痛发作和缓解自主神经症状。

**1.3 不良反应** 在所有的高流量氧疗研究中,均和氧疗无相关的严重不良反应。Kudrow<sup>[11]</sup>在他的研究中观察到一种现象叫做反跳性头痛(rebound headache)—即氧疗成功治疗后患者出现比平时更快的复发,约 25% 的患者存在这种现象。最近,在 Geerlings 等<sup>[24]</sup>的研究中也报道了约 4.4% 的丛集性头痛患者在接受氧疗后出现反跳性头痛。而在另外 4 篇研究中并未提及反跳性头痛,这可能是因为未报道或者和氧气吸入的装置有关,Kudrow<sup>[11]</sup>未提及氧气吸入面罩类型,而另外三篇均为非复吸性面罩(non-rebreather mask)<sup>[12-15]</sup>。另外,Cohen 等<sup>[14]</sup>的研究中,只有 2 个不良反应可能和氧疗相关,患者描述为“刺痛延长”(prolonged 'spikier' pain)和“比注射药物头紧缩感增强”(head felt more tender than if had taken injection),但所有的不良反应都不需要进一步处理。

**1.4 其他** 预防性药物使用与氧疗疗效间无差异。Kudrow<sup>[11]</sup>的研究中,是否使用预防性止痛药物对氧疗疗效并无影响。Fogan<sup>[12]</sup>的研究中,患者未使用预防性药物,而在 Cohen 等<sup>[14]</sup>的研究中要求发作性丛集性头痛患者在试验开始前一周

即停止预防性止痛药物,而慢性丛集性头痛患者要求在试验开始前 2 周及试验中服用恒定剂量预防性药物。Kudrow<sup>[11]</sup>的研究发现年轻(小于 50 岁)的发作性丛集性头痛患者较大于 50 岁的慢性丛集性头痛似乎对氧疗的效果更好。2 个回顾性流行病学研究提示阳性预测因素包括吸烟史、短时间发作及间歇期没有疼痛,阴性预测因素包括恶心/呕吐、烦躁不安<sup>[25-26]</sup>。然而,2013 年的一项前瞻性横断面研究并未证实这些发现,但发现更多氧疗无效患者在头痛时伴有畏光、畏声<sup>[24]</sup>。

## 2 高压氧疗法

另一种吸入氧气的方法是高压氧疗法,即将氧气在大于 1 个大气压下输入人体。高压氧氧疗于 1989 年用于治疗丛集性头痛,Schürks 等<sup>[25]</sup>首次描述了一例对常压氧疗无效的丛集性头痛患者,在其丛集期给予 2 次 1 h 的高压(0.20 MPa)氧疗后,2 次头痛均得到缓解,但第 1 次后出现了反跳痛,第 2 次后则获得了完全缓解。该病例描述欠详尽,不能排除头痛自发缓解的可能性。此后,出现了一些研究高压氧疗法的试验。

1991 年,Haane 等<sup>[26]</sup>设计了一项交叉试验,对 14 例丛集性头痛患者给予 7 L/min 的高压氧和常压氧,结果 8 例患者在接受常压氧疗后“部分无效”或“完全无效”,而所有患者在接受高压氧疗数分钟内头痛“完全缓解”。Di Sabato 等<sup>[27]</sup>将 7 例接受高压氧疗(0.25 MPa)的发作性丛集性头痛患者与 6 例接近暴露于高压氧舱并不给予氧气的发作性丛集性头痛患者进行对比,结果 6 例接受高压氧疗的患者头痛得到终止,其中 3 例患者在之后 4~6 d 未再出现头痛,另外 3 例患者在整个 2 个月随访期间均未出现头痛。而接受安慰剂的患者头痛发作同前。Pascual 等<sup>[28]</sup>针对 4 例对预防性药物治疗无效的慢性丛集性头痛患者,给予了 2 周每周 5 次,每次 70 min 的高压氧疗(0.25 MPa),来研究其对丛集性头痛的持续时间和发作频率的影响。结果,1 例患者头痛完全缓解,31 d 后头痛复发;1 例患者头痛发作频率及持续时间有所下降,但 2 d 后头痛复发;第 3 例患者发作频率下降但持续时间未变化,1 d 后头痛复发;第 4 例患者完全无效。2002 年,Nilsson Remahl 等<sup>[29]</sup>设计了一项双盲、安慰剂对照的交叉试验,研究了高压(0.25 MPa)100% 氧气和高压(0.25 MPa)10% 氧气对降低患者头痛指数(头痛发作次数×程度)的作用比较,结果二者间并未发现显著差异。这提示高压本身可能具有预防性作用或安慰剂效果显著。2008 年,Bennett 等<sup>[30]</sup>的一项综述总结到,没有足够的证据支持高压氧疗法作为丛集性头痛急性发作或预防性治疗有效,而且由于高压氧疗的高昂花费及不易得到,并不建议高压氧疗作为丛集性头痛的常规疗法。

## 3 总 结

氧气疗法用于丛集性头痛已有半个多世纪,研究发现,吸入氧气是终止丛集性头痛急性发作的有效方法,其疗效在 50%~82%,有些患者可能需要高流量吸氧。高压氧疗并不推荐作为终止丛集性头痛发作的常规疗法。尽管获得氧气相对麻烦、价格相对昂贵,但由于其效果好、不良反应少、使用限制少,所有丛集性头痛患者均应尝试使用高流量氧疗。目前认为氧气通过抑制神经源性炎症及抑制副交感传出神经来终止丛集性头痛发作及改善自主神经症状,但其机制仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification

- of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
- [2] Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications [J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 354-361.
- [3] Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population [J]. *Neurology*, 2005, 64(3): 469-474.
- [4] Schurks M, Kurth T, De JJ, et al. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment [J]. *Headache*, 2006, 46(8): 1246-1254.
- [5] Gaul C, Christmann N, Schröder D, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(7): 571-577.
- [6] Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, et al. Cluster headache in the Taiwanese—a clinic-based study [J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(8): 631-638.
- [7] Imai N, Yagi N, Kuroda R, et al. Clinical profile of cluster headaches in Japan: Low prevalence of chronic cluster headache, and uncoupling of sense and behaviour of restlessness [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(5): 628-633.
- [8] Dong Z, Di H, Dai W, et al. Clinical profile of cluster headaches in China—a clinic-based study [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 27.
- [9] May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(10): 1066-1077.
- [10] Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): 2-20.
- [11] Kudrow L. Response of cluster headache attacks to Oxygen inhalation [J]. *Headache*, 1981, 21(1): 1-4.
- [12] Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation [J]. *Arch Neurol*, 1985, 42(4): 362-363.
- [13] Rozen TD. High Oxygen flow rates for cluster headache [J]. *Neurology*, 2004, 63(3): 593.
- [14] Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow Oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 302(22): 2451-2457.
- [15] Rozen TD, Fishman RS. Demand valve Oxygen: a promising new Oxygen delivery system for the acute treatment of cluster headache [J]. *Pain Med*, 2013, 14(4): 455-459.
- [16] Qiu E, Tian L, Wang Y, et al. Abnormal coactivation of the hypothalamus and salience network in patients with cluster headache [J]. *Neurology*, 2015, 84(14): 1402-1408.
- [17] Yang FC, Chou KH, Fuh JL, et al. Altered hypothalamic functional connectivity in cluster headache: a longitudinal resting-state functional MRI study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(4): 437-445.
- [18] Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat [J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84(4): 2078-2112.
- [19] Taylor FR. Nutraceuticals and headache: the biological basis [J]. *Headache*, 2011, 51(3): 484-501.
- [20] Rozen TD. Inhaled Oxygen for cluster headache: efficacy, mechanism of action, utilization, and economics [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(2): 175-179.
- [21] Schuh-Hofer S, Siekmann W, Offenhauser N, et al. Effect of hyperoxia on neurogenic plasma protein extravasation in the rat dura mater [J]. *Headache*, 2006, 46(10): 1545-1551.
- [22] Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache [J]. *Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies*. *Brain*, 1994, 117(Pt 3): 427-434.
- [23] Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, et al. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminothalamic complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents [J]. *Headache*, 2009, 49(8): 1131-1143.
- [24] Geerlings RP, Haane DY, Koehler PJ. Rebound following Oxygen therapy in cluster headache [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(10): 1145-1149.
- [25] Schürks M, Roskopf D, De Jesus J, et al. Predictors of acute treatment response among patients with cluster headache [J]. *Headache*, 2007, 47(7): 1079-1084.
- [26] Haane DY, De Ceuster LM, Geerlings RP, et al. Cluster headache and Oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A prospective cross-sectional correlation study [J]. *J Neurol*, 2013, 260(10): 2596-2605.
- [27] Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, et al. Hyperbaric Oxygen therapy in cluster headache [J]. *Pain*, 1993, 52(2): 243-245.
- [28] Pascual J, Peralta G, Sánchez U. Preventive effects of hyperbaric Oxygen in cluster headache [J]. *Headache*, 1995, 35(5): 260-261.
- [29] Nilsson Remahl AI, Ansjön R, Lind F, et al. Hyperbaric Oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study [J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(9): 730-739.
- [30] Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric Oxygen therapy for migraine and cluster headache [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16(3): CD005219.