

偏头痛与脑小血管病 MRI 总负荷评分的相关性研究

米荷音, 李悦, 郝咏刚, 胡文立

【摘要】 目的:分析偏头痛患者与脑小血管病(cSVD)MRI 表现及总负荷评分的相关性。**方法:**将 2016 年 10 月—2018 年 9 月在本院神经内科诊断为偏头痛的 69 例患者及年龄和性别与患者组相匹配的从未发生过各种类型偏头痛的体检者 69 例(对照组)纳入研究。所有患者行多模态 MRI(常规 T₁WI、T₂WI、FLAIR、DWI 和 SWI),对每例患者的血管源性脑腔隙、白质内高信号(WMH)、微出血(CMBs)及血管周围间隙扩大(EPVS)这四个典型 cSVD 征象的出现情况及程度进行分析,并采用四级量表法进行总负荷评分。采用卡方检验比较两组受试者中 cSVD 征象出现率的差异,采用 Mann-Whitney U 检验比较两组间 cSVD 总负荷评分的差异,并采用二元 Logistic 回归法分析二者间的关系。**结果:**患者组和对照组中严重 WMH(57.97% vs. 40.58%; $\chi^2=4.175, P=0.041$)和 CMBs(28.99% vs. 13.04%; $\chi^2=5.283, P=0.022$)的出现率及 cSVD 总负荷评分($Z=-2.949, P=0.020$)的差异有统计学意义。cSVD 总负荷评分对偏头痛的诊断敏感度为 59.42%,特异度为 62.32%。校正混杂因素后的二元多变量回归分析显示,cSVD 总负荷是偏头痛的独立危险因素(优势比=1.399,95%置信区间为 1.036~1.890; $P=0.029$)。**结论:**偏头痛与 cSVD 的 MRI 表现密切相关,cSVD 总负荷是偏头痛的独立危险因素。

【关键词】 脑小血管病;偏头痛;磁共振成像;白质病变;脑微出血;血管周围间隙

【中图分类号】 R445.2;R743.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)04-0386-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.04.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the correlation between migraine and total MRI burden scores of cerebral small vessel disease

MI He-ying, LI Yue, HAO Yong-gang, et al. Department of Neurology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective: To analyze the distribution of MRI features of cerebral small vessel disease (cSVD) and total MRI burden of cSVD in patients with migraine. **Methods:** Sixty-nine patients with migraine from the neurology department headache clinic of our hospital from October 2016 to September 2018 were collected as the migraine group, and sixty-nine healthy subjects who have never been any kind of migraine were used as the control group at the same time. The presence of lacunes, white matter hyperintensities (WMH), cerebral microbleeds (CMBs), enlarged perivascular spaces (EPVS) were recorded in an ordinal score (range 0~4). The difference of features of cSVD was conducted using Chi-squared test, the difference of distribution of total MRI burden of cSVD was conducted using Mann-Whitney U-test and the correlation between migraine and total MRI burden of cSVD was conducted using binary multivariate regression. **Results:** There was no statistical difference in age or sex between the two groups. There were significant differences in the proportions of severe WMH (57.97% vs. 40.58%; $\chi^2=4.175, P=0.041$) and CMBs (28.99% vs. 13.04%; $\chi^2=5.283, P=0.022$) as well as total cSVD scores ($Z=-2.949, P=0.020$) between the patients group and the control group. For the diagnosis of migraine, sensitivity of the total cSVD score on MRI was 59.42% and the specificity was 62.32%. After adjustment for confounding factors, binary multivariate regression analysis revealed that the total MRI burden score of cSVD (odds ratio:1.399, 95% confidence interval: 1.036~1.890, $P=0.029$) was the independent risk factor for migraine. **Conclusion:** The total MRI burden of cSVD is closely associated with the migraine and can be the independent risk factor of migraine.

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科

作者简介:米荷音(1977-),女,北京人,博士研究生,主治医师,主要从事神经系统疾病的临床和影像诊断及研究工作等。

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Migraine; Magnetic resonance imaging; White matter disease; Cerebral microbleeds; Perivascular spaces

偏头痛是一种反复发作的血管性头痛,可谓一侧或两侧疼痛,分为有先兆偏头痛和无先兆偏头痛。国际头痛类(第三版)中指出,在 2010 年全球疾病调查中偏头痛在疾病流行谱中排第三位,在致残性疾病中排第七位^[1]。偏头痛的发病机制尚不明确,目前关于其发病机制主要有血管学说、皮层扩散性抑制和三叉神经血管学说等几种。偏头痛的影像表现也缺乏特异性。

近年来,随着磁共振成像技术的发展,关于偏头痛相关影像改变的研究日益增多。有研究发现,偏头痛反复发作可能与脑小血管病(cerebral small vessel disease, cSVD)相关, cSVD 相关影像改变包括 推测为血管源性的白质高信号(white matter hyperintensities of presumed vascular origin, WMH)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)等^[2-4]。cSVD 是一个通用术语,用于描述一组与脑微小动脉、毛细血管和小静脉相关的影像改变和病理过程^[5]。血管源性腔隙、WMH、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)及 EPVS 是四项最典型的 cSVD 的影像学表现^[6]。7.0T MR 能提供更高空间分辨力的图像,对皮层下微梗死的检出更为敏感^[7]。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)能很好地显示微量出血和血管结构,从而能够提高对 CMBs 的诊断敏感度^[8]。cSVD 是一组影像表现的概括,不同 cSVD 之间存在相互关联。但是,现有的大部分研究仅仅局限于分析 cSVD 的影像表现,尚没有对偏头痛与 cSVD 影像总负荷(imaging burden, IB)的关系进行探讨的相关研究。我们认为评价 cSVD 影像总负荷更有助于反映疾病的全貌,因此,本研究对 69 例偏头痛患者的影像表现进行分析,旨在探讨偏头痛与脑小血管病的关系,进一步提高对偏头痛发病机制的认识。

材料与方法

1. 研究对象

本研究为病例对照研究,前瞻性收集 2016 年 10 月—2018 年 9 月于本院神经内科头痛门诊就诊的偏头痛患者。纳入标准:①符合 2013 年国际头痛学会偏头痛的诊断标准;②就诊 3 日内完成影像学及血液学检查。排除标准:①有症状性卒中、颈动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 且伴有症状、癫痫、阿尔茨海默病、神经退行性疾病、多发性硬化和其它神经系统疾病病史;②外伤、感染、肿瘤和全身炎症性疾病;③有 MRI 禁忌症(如金属植入物、起搏器、幽闭恐怖症);④有酒精或药物滥用和精神障碍(如精神分裂症或抑郁症)。同期选取在本院

体检中心进行体检的受试者,通过详细问诊确认其从未发生过任何类型的偏头痛,将这部分受试者作为对照组,排除标准同患者组。

记录所有受试者的人口统计学(年龄及性别)、心血管危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症和冠心病病史及吸烟史)、基线血压(收缩压、舒张压)等相关资料及实验室检查结果(包括胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸、尿酸和血清肌酐)。

2. MRI 设备及技术

使用 Siemens AG 3.0T 核磁共振成像扫描仪及 64 通道头部线圈。扫描序列包括横轴面及矢状面 T₁WI、横轴面 T₂WI、FLAIR、DWI 和 SWI。主要扫描序列及参数如下。横轴面 T₁WI:层厚 5 mm,层间距 0.35 mm, TR 2000 ms, TE 9 ms;横轴面 T₂WI:层厚 5 mm,层间距 0.35 mm, TR 5000 ms, TE 94 ms; DWI:层厚 5 mm,层间距 0.35 mm, TR 4000 ms, TE 86 ms; FLAIR 序列:层厚 5 mm,层间距 0.4 mm, TR 9000 ms, TE 81 ms;矢状面 T₁WI:层厚 5 mm,层间距 0.4 mm, TR 2000 ms, TE 9 ms;横轴面 SWI:层厚 1.2 mm,层间距 0 mm, TR 28 ms, TE 20 ms。

3. cSVD 影像学表现及评价标准

由两为放射学专家在不知晓患者分组的情况下分析所有序列的 MR 图像,结合 2013 年国际血管改变神经影像标准报告小组提出的 cSVD 影像诊断标准^[6]和 2017 年发布的《无症状脑血管病患者的卒中预防——美国心脏协会/美国卒中协会对医疗卫生专业人员发布的科学声明》^[9]对每例受试者的 cSVD 相关影像表现进行评价(图 1):①推测为血管源性腔隙,定义为 T₂WI 及 FLAIR 序列上呈圆形或卵圆形的皮质下空腔,有液性填充(信号接近脑脊液),直径约 3~15 mm^[6]。②推测为血管源性的 WMH,定义为 T₂WI 及 FLAIR 序列上脑室旁 WMH(periventricular WMH, PVWMH)和深部白质 WMH(deep WMH, DWMH)内高信号、无空洞形成(信号不同于脑脊液)。根据 Fazekas 量表^[10]进行 WMH 负荷评分(0~6 分)。③CMBs 定义为 SWI 序列上圆形或卵圆形、直径 ≤ 10 mm 的无信号区、可见晕染效应,根据 MARS 量表(Microbleed Anatomical Rating Scale)进行评分^[11]。④血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)定义为沿灰质或白质穿行的典型血管走行的充满液体的间隙,其信号在所有序列上均与脑脊液接近。因其沿分支血管走行,当成像方位与血管走行平行时 PVS 呈线条

状,当成像方位与血管走行垂直时呈圆形或卵圆形,正常 PVS 直径通常<3 mm,无法在 MRI 上被识别,当 PVS 增大到一定程度(直径>0.66 mm)后,MRI 序列上才能显示,所以目前认为 MRI 可观察到的 PVS 即称为 EPVS。选取基底节(basal ganglia,BG)及半卵圆中心(centrum semiovale,CSO)EPVS 最多的层面,采用 5 级量表对其严重程度进行评估:0 级,无 EPVS;1 级,有 1~10 个 EPVS;2 级,有 11~20 个 EPVS;3 级,有 21~40 个 EPVS;4 级:>40 个 EPVS 或无法计数^[12]。

我们使用最近提出的 cSVD 总负荷评分表^[13],将每例患者的每个典型 cSVD 影像表现的分值相加来评估其 cSVD 影像学总负荷,有以下 4 种表现之一者即记为 1 分:①血管源性腔隙数目≥1 个;②严重 WMH,即 Fazekas 量表(对 DWMH 和 VWMH 分别进行评分,每项分值为 0~3 分,两项相加总分值为 0~6 分)中 DWMH 评分≥2 分和/或 PVWMH 评分为 3 分;③深部或幕下 CMB 数目≥1^[14];④BG 区中重度 EPVS(2~4 级)^[12]。cSVD 影像学总负荷的分值范围为 0~4 分。

由两位放射学专家在不知晓患者分组的情况下根据上述评分量表对每例受试者的 cSVD 影像学总负荷进行评分,遇到分歧时与其他影像学专家商议解决。

4. 统计学方法

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。正态分布的连续变量以(均数±标准差)表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较;非正态分布的连续变量以中位数和四分位间距表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。分类变量以频数和百分比表示,采用卡方或 Fisher 精确检验进行组间比较。使用 Med Calc 软件绘制 ROC 曲线,计算 cSVD 影像学总负荷评分的最佳

诊断阈值、敏感度及特异度。使用 Spearman 相关分析对组间差异有统计学意义的各项指标与偏头痛的相关性进行检验。采用二元 Logistic 回归分析对偏头痛与 cSVD 影像学总负荷评分之间的相关性进行分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

将符合研究要求的 69 例偏头痛患者纳入分析,偏头痛病程 1~30 年,平均(17.23±3.21)年。同期纳入与患者组性别和年龄相匹配的 69 例受试者作为对照组。两组受试者的主要临床资料及比较见表 1。两组间性别、年龄的差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组间血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和同型半胱氨酸的差异有统计学意义(*P*<0.05)。

选取其中 25 例受试者的评估结果,比较两位观察者对血管周围腔隙、WMH、CMBs 和 EPVS 这四个征象的诊断一致性,结果显示两位观察者对 4 个征象的评估一致性较好,Kappa 值分别为 0.815、0.792、0.832 和 0.791。

两组受试者的 cSVD 相关影像表现及总负荷评分见表 2。

表 2 两组受试者 cSVD 相关征象及总负荷评分的比较 (例)

征象	偏头痛组	对照组	<i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
血管源性腔隙	28 (40.58%)	19 (27.54%)	2.614	0.106
严重 WMH	40 (57.97%)	28 (40.58%)	4.175	0.041
CMBs	20 (28.99%)	9 (13.04%)	5.283	0.022
中重度 EPVS	39 (56.5%)	29 (42.0%)	2.899	0.089
IB 评分			-2.949	0.003
0 分	12 (17.4%)	24 (34.8%)		
1 分	16 (23.2%)	19 (27.5%)		
2 分	18 (26.1%)	16 (23.2%)		
3 分	17 (24.6%)	6 (8.7%)		
4 分	6 (8.7%)	4 (5.8%)		

注:括号内数据为组内构成比。

表 1 两组研究对象的主要临床资料

指标	偏头痛组	对照组	统计量	<i>P</i> 值
男性(例)	22 (31.88%)	31 (44.93%)	2.481	0.115
年龄(岁)	60.80±12.57	64.26±8.14	1.921	0.057
高血压(例)	34 (49.28%)	25 (36.23%)	2.398	0.121
糖尿病(例)	23 (33.33%)	17 (24.64%)	1.267	0.260
高脂血症(例)	24 (34.78%)	33 (47.83%)	2.421	0.120
冠心病(例)	8 (11.59%)	9 (13.04%)	0.067	0.796
吸烟史(例)	18 (26.09%)	19 (27.54%)	0.037	0.848
收缩压(mmHg)	132.75±19.13	134.81±16.95	0.669	0.505
舒张压(mmHg)	75.67±9.79	77.58±11.31	1.062	0.290
TC(mmol/L)	3.97 (3.40,4.82)	4.38 (3.75,5.52)	-2.291	0.022
TG(mmol/L)	1.28 (0.87,1.56)	1.32 (1.04,2.23)	-2.029	0.042
HDL(mmol/L)	1.10 (1.06,1.40)	1.10 (1.00,1.30)	-1.591	0.112
LDL(mmol/L)	2.20 (1.80,3.10)	2.70 (2.05,3.30)	-2.325	0.020
HbA1c 百分比	5.80% (5.40%,6.40%)	5.70% (5.40%,5.95%)	-1.202	0.229
HCY(mmol/L)	12.00 (10.00,16.00)	14.00 (12.00,17.50)	-2.272	0.023
Uric(μmol/L)	299.87±57.44	326.97±98.89	1.969	0.052
Cr(μmol/L)	65.47±12.59	69.16±18.31	1.381	0.170

注:TC=总胆固醇;TG=甘油三酯;HDL=密度脂蛋白;LDL=低密度脂蛋白;HbA1=糖化血红蛋白;HCY=同型半胱氨酸;Uric=尿酸;Cr=血清肌酐。计数资料的括号内为组内占比,计量资料的括号内为上下四分位数。

偏头痛组与对照组之间,严重 WMH(Fazekas 量表中 DWMH 评分 ≥ 2 分的和/或 PVWMH 评分为 3 分)及 CMBs 的构成比及 cSVD 影像总负荷评分的差异有统计学意义($P<0.05$),而血管源性腔隙和中重度 EPVS 出现率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

对两组间差异有统计学意义的 7 项指标与偏头痛的关系进行 Spearman 相关性分析,结果见表 3。这 7 项指标与偏头痛之间均具有相关性,其中以 cSVD 的相关性最高。

表 3 各项指标与偏头痛的相关性分析结果

指标	r 值	P 值
TC	-0.196	0.021
TG	-0.173	0.042
LDL	-0.199	0.020
HCY	-0.194	0.023
WMH	0.174	0.041
CMBs	0.196	0.021
cSVD 总负荷评分	0.252	0.003

cSVD 影像总负荷评分诊断偏头痛的敏感度为 59.42%,特异度为 62.32%,ROC 曲线下面积为 0.641(95%置信区间 0.555~0.721, $P=0.002$),最佳临界值的约登指数为 0.2174。

将表 1 及表 2 中组间比较 $P<0.1$ 的变量作为自变量,偏头痛分组作为因变量,进行二元 Logistic 回归分析(表 4),结果显示 cSVD 影像总负荷评分是偏头痛的独立危险因素。

表 4 偏头痛的二元 Logistic 回归分析

变量	优势比(95%置信区间)	P 值
总胆固醇	0.664(0.472~0.934)	0.019
尿酸	0.995(0.991~1.000)	0.046
cSVD 影像学总负荷	1.399(1.036~1.890)	0.029

讨 论

本研究中我们选取了 69 例偏头痛患者及 69 例年龄、性别相匹配的查体受试者作为对照组,分析结果显示偏头痛组与对照组之间严重 WMH 和 CMBs 的比例及 cSVD 影像总负荷评分的差异有统计学意义,通过回归分析还发现 cSVD 影像总负荷评分是偏头痛的独立危险因素。与既往的研究相比,本研究扩展了对于偏头痛与 cSVD 相关性的认识。

偏头痛是最常见的神经内科疾病之一,明显影响患者的工作、学习和日常活动,降低生活质量,并带来社会经济负担^[15]。偏头痛的病因和发病机制目前尚不明确,主要有血管学说、皮层扩散性抑制学说、三叉神经炎性反应学说和三叉神经血管学说等几种相关学说,而且偏头痛缺乏特异性的影像学表现。很多研究者尝试通过研究偏头痛的影像学改变来探讨其发病机制^[16]。越来越多的研究发现,偏头痛的反复发作可能与 cSVD 相关,可导致 WMH 和 EPVS 等改变^[2-4]。

但是,现有的大部分研究仅仅局限于对 cSVD 影像表现的分析,尚无相关研究对偏头痛与 cSVD 影像学总负荷的关系进行分析。近年来,Staals 等^[13]提出了一个可以全面评价 cSVD 影像改变总负荷的评分表,将腔隙、WMH、CMBs 及 EPVS 这四项最典型的 cSVD 影像学征象纳入分析,每种征象有相应典型表现者即计为 1 分,总分为 4 分。由于 cSVD 的几种典型表现并不是孤立存在的,经常同时出现,所以这个总负荷评分可能更加适合用于评价 cSVD 的总体表现。本研究比较了上述四种征象在偏头痛组和对照组中的出现率,试图分析偏头痛与 cSVD 影像总负荷之间是否存在一定的相关性。本研究结果显示,偏头痛组中严重 WMH 的出现率显著高于对照组,这与既往的研

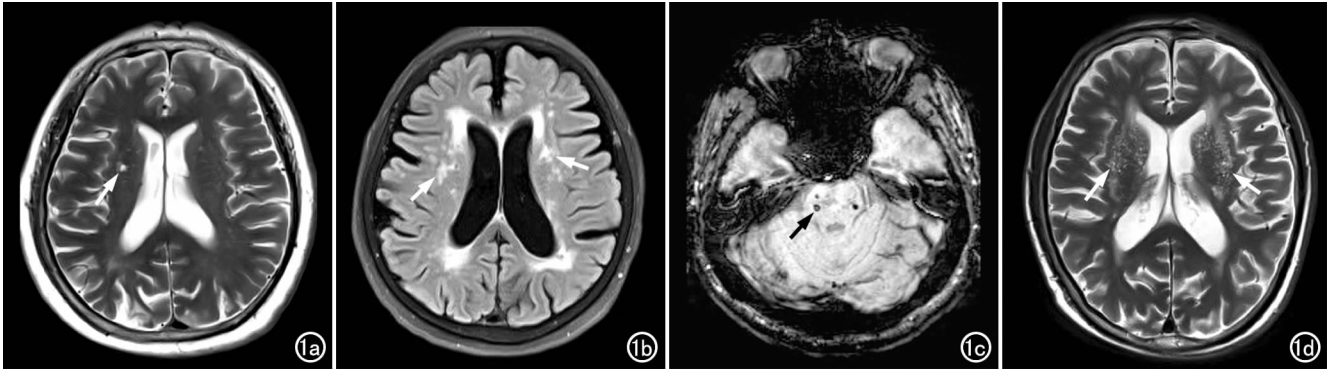


图 1 脑小血管病的典型表现。a) T₂WI 显示半卵圆中心有圆形皮质下空腔(箭),其内有液性填充(信号接近脑脊液),直径约 3mm,考虑为血管源性腔隙;b) T₂WI 上双侧脑室旁白质内多发高信号灶(箭),无空洞形成,考虑为血管源性白质高信号;c) SWI 序列显示桥脑内圆形或卵圆形、直径 ≤ 10 mm 的无信号区(箭),可见晕染效应,考虑为脑微出血;d) T₂WI 显示双侧基底节可见多发的沿灰质或白质穿行(典型血管走行)的充满液体的间隙(箭),其信号与脑脊液接近,考虑为扩大的血管周围间隙。

究结果基本一致。有多项研究发现,偏头痛患者中 WMH 的出现率高于正常对照组^[17]。Kruit 等^[18]的研究结果显示,偏头痛与 WMH 具有显著相关性。而 Negm 等^[3]学者研究发现 43.1% 的偏头痛患者存在 WMH,其中有先兆偏头痛患者的 WMH 出现率高于无先兆偏头痛者。但也有研究结果^[19]显示偏头痛类型与 WMH 程度之间无显著相关性。Zhang 等^[20]在一项对有先兆偏头痛患者的 WMH 程度进行研究中发现,偏头痛发作年限与 WMH 程度间无显著相关性。多项研究结果均支持偏头痛患者随年龄增长 WMH 严重程度增高的观点^[21-22]。这些研究结论与本研究结果基本相符。其机制可能为 cSVD 患者的脑血流灌注减低,且血管内皮功能障碍造成脑血管对 CO₂ 的反应性降低,从而引起偏头痛^[23]。

本研究结果还显示,偏头痛患者中 CMBs 的出现率显著高于对照组,这也与既往的研究结果一致。CMBs 的发生机制为脑微小血管病变导致无症状性的微量血液外渗,继而导致陈旧性的含铁血黄素沉积^[24]。有研究结果显示,CMBs 与脑小血管壁 β -淀粉样蛋白的沉积有关^[25]。但是另一项研究则发现铁的沉积是 cSVD 的标志物^[26]。这些物质沉积可能是由于血脑屏障的完整性改变所造成的脑内运输系统损害和神经细胞的环境恶化^[27]。有证据表明偏头痛的发作与血管内皮功能障碍具有相关性,CMBs 导致的内皮功能障碍参与了偏头痛的病理生理学发生机制^[28]。在一项对 63 例偏头痛患者的 CMBs 情况进行分析的研究中发现,无先兆偏头痛患者幕下 CMBs 的出现率更高^[29]。我们的研究也进一步证实了这一结论。

本研究结果显示,除了各项 cSVD 相关征象外,cSVD 影像总负荷评分与偏头痛之间具有显著相关性。本研究中所采用的这个总负荷评分表将血管源性腔隙、WMH、CMBs 及 EPVS 这四项最典型的 cSVD 相关征象纳入分析,由于 cSVD 的几种典型表现之间并不是孤立存在的,经常同时出现,所以这个总负荷评分更加适合用于评价 cSVD 的总体影响^[13]。而既往尚无对 cSVD 总体表现与偏头痛关系进行分析的研究报道。因此,为了更好地评价偏头痛与 cSVD 的关系,我们将 cSVD 影像总负荷评分纳入分析中,本组结果显示,各项 cSVD 相关征象在偏头痛患者中成像率有所不同:与对照组比较,偏头痛组中 WMH 和 CMBs 征象的出现率较高($P < 0.05$);EPVS 的出现率也较高,但在两组间的差异并无统计学意义($P > 0.05$);两组间血管源性腔隙出现率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。总体上,偏头痛组的 cSVD 影像总负荷与对照组相比、比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而且,进一步进行二元多因素 Logistic 回归分析,结果显示

cSVD 影像学总负荷是偏头痛的独立危险因素。

既往也有研究对血管源性腔隙和 EPVS 与偏头痛的关系进行了探讨。在一项针对老年偏头痛患者卒中风险的研究中发现,有视觉先兆的偏头痛患者发生卒中的风险明显增加^[30]。另外一项对 77 例偏头痛患者的研究结果显示,40% 的患者出现 EPVS,明显高于对照组,提示偏头痛可能与 EPVS 有关^[31]。国内也有学者分析了 50 例偏头痛患者 EPVS 分布特征,同样得出偏头痛患者 EPVS 发生率较高,并且主要分布在额顶叶皮质下白质区的结论^[32]。但也有研究持相反意见^[33]。在我们的研究中,偏头痛患者组血管源性腔隙和 EPVS 的发生率虽然比对照组高,但并没有表现出显著性差异。需待进一步扩充样本量以明确。

我们的研究也存在一些局限性,第一,在 cSVD 影像学总负担评分表中,每项单独的 cSVD 影像学表现评分都是二分制,即有/无模式,但是每项 cSVD 影像学表现的具体情况,例如腔隙及 CMBs 的位置和个数、WMH 和 EPVS 的定量总负担没有被给予不同的评分标准,在未来的研究中应该探索腔隙及 CMBs 的分级标准和不同 cSVD 影像学表现的评分截断点的效能;第二,我们入组的患者数量有限,未能按有先兆偏头痛和无先兆偏头痛将偏头痛组患者进一步分为亚组,随着我们进一步收集病例数,有可能更精确地分析不同类型偏头痛 cSVD 影像学总负担的相关性。第三,我们选取的是单中心查体患者,而不是社区人群随机抽样,来查体的患者中患有高血压、糖尿病等基础疾病的患者比例可能会高于社区人群,因此 cSVD 影像学总负担可能会高于同龄社区人群,因此研究结果的外延性可能会受影响。

总之,我们的研究发现,偏头痛患者更容易出现严重 WMH 及 CMBs,并且 EPVS 和血管源性腔隙的发生率也有升高趋势,最重要的是我们发现 cSVD 影像学总负担是偏头痛的独立危险因素。在进一步的研究中,我们会扩大样本量,对偏头痛组患者进行不同发病类型的分组,以期更精确地分析偏头痛与 cSVD 的相关性。

参考文献:

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771276>>. DOI: 10.1177/0333102413485658.
- [2] Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, et al. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study[J]. Cephalalgia, 2010, 30(2): 129-136.

- [3] Negm M, Housseini AM, Abdelfatah M, et al. Relation between migraine pattern and white matter hyperintensities in brain magnetic resonance imaging[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54; e24. <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0027-x>.
- [4] Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, et al. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow; Implications for migraine headache[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11); 2904-2915.
- [5] Pantoni L. Cerebral small vessel disease; from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7); 689-701.
- [6] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8); 822-838.
- [7] Benjamin P, Viessmann O, MacKinnon AD, et al. 7 Tesla MRI in cerebral small vessel disease[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(5); 659-664.
- [8] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T₂*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds[J]. *Stroke*, 2013, 44(10); 2782-2786.
- [9] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease; a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2017, 48(2); e44-e71. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27980126> >; DOI: 10.1161/STR.0000000000000116.
- [10] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR*, 1987, 149(2); 351-456.
- [11] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS); reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. *Neurology*, 2009, 73(21); 1759-1766.
- [12] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3); 450-454.
- [13] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14); 1228-1234.
- [14] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds; an update of the Rotterdam scan study[J]. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl); S103-S106.
- [15] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China; a population-based door-to-door survey[J]. *Headache*, 2012, 52(4); 582-591.
- [16] 于生元, 陈小燕. 偏头痛发生机制的神经影像学进展[J]. 2014, 25(1); 1-4.
- [17] Seneviratne U, Chong W, Billimoria PH. Brain white matter hyperintensities in migraine; clinical and radiological correlates[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(7); 1040-1043.
- [18] Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions[J]. *JAMA*, 2004, 291(4); 427-434.
- [19] Toghae M, Rahimian E, Abdollahi M, et al. The prevalence of magnetic resonance imaging hyperintensity in migraine patients and its association with migraine headache characteristics and cardiovascular risk factors[J]. *Oman Med J*, 2015, 30(3); 203-207.
- [20] Zhang Q, Datta R, Detre JA, et al. White matter lesion burden in migraine with aura may be associated with reduced cerebral blood flow[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(6); 517-524.
- [21] Rossato G, Adami A, Thijs VN, et al. Cerebral distribution of white matter lesions in migraine with aura patients[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(7); 855-859.
- [22] Le Pira F, Reggio E, Quattrocchi G, et al. Executive dysfunctions in migraine with and without aura; what is the role of white matter lesions[J]. *Headache*, 2014, 54(1); 125-130.
- [23] Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(Suppl 1); S51-S54.
- [24] Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease; multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4); e61014. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23613774> >; DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.
- [25] Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease; innocent observation or key player[J]. *Brain*, 2011, 134(2); 335-344.
- [26] Valdes Hernandez M, Allerhand M, Glatz A, et al. Do white matter hyperintensities mediate the association between brain iron deposition and cognitive abilities in older people[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(7); 1202-1209.
- [27] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier[J]. *Cell*, 2015, 163(5); 1064-1078.
- [28] Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(9); 987-996.
- [29] Arkink EB, Terwindt GM, de Craen AJ, et al. Infratentorial microbleeds; another sign of microangiopathy in migraine[J]. *Stroke*, 2015, 46(7); 1987-1999.
- [30] Androulakis XM, Kodumuri N, Giamberardino LD, et al. Ischemic stroke subtypes and migraine with visual aura in the ARIC study[J]. *Neurology*, 2016, 87(24); 2527-2532.
- [31] Machado MA, Matos AS, Goyanna F, et al. Dilatation of Virchow-Robin spaces in patients with migraine[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001, 59(2a); 206-209.
- [32] 贾艳露, 刘春岭, 李慧等. 偏头痛血管周围间隙的磁共振特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(4); 275-280.
- [33] Husoy AK, Indergaard MK, Honningsvag LM, et al. Perivascular spaces and headache; a population-based imaging study (HUNT-MRI)[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(3); 232-239.

(收稿日期: 2018-12-15 修回日期: 2018-03-01)