

. 论 著 .

高压氧联合阿司匹林治疗成人缺血型脑底异常血管网症相关性头痛的疗效

王 愚 殷振生 鲁 涛 陈 阳 郇林春 刘于海 宫 健 李 冰

【摘要】目的 探讨高压氧联合阿司匹林治疗成人缺血型脑底异常血管网症(MMD)相关性头痛的疗效。**方法** 2011年3月至2022年1月前瞻性收集48例成人缺血型MMD合并相关性头痛,根据病人治疗意愿分为对照组($n=20$)和联合治疗组($n=28$)。对照组仅进行高压氧治疗(1次/d,每周5次,共4周),联合治疗组在高压氧治疗基础上加用阿司匹林治疗(100 mg/d)。采用数字疼痛分级评分表(NRS)评定疼痛情况,同时观察不良反应情况及脑梗死、脑出血、短暂性脑缺血发作(TIA)等。**结果** 治疗4周,联合治疗组NRS评分[(1.81±1.95)分]较对照组[(5.94±1.68)分]明显降低($P<0.001$);联合治疗组总有效率(85.7%)明显高于对照组(20.0%; $P<0.001$)。在高压氧治疗的升压过程中,1例耳胀,考虑气压伤,立即停止升压,并多次行咽鼓管减压动作后,耳胀消失,继续进行高压氧治疗;5例耳鸣、耳胀,对症处理后继续高压氧治疗。对照组出现新发脑梗死1例、新发脑出血1例、TIA有3例;治疗组出现TIA有1例,无新发脑梗死及脑出血。联合治疗组并发症总发生率(3.6%)明显低于对照组(25.0%; $P=0.039$)。**结论** 高压氧联合阿司匹林综合治疗可以有效改善成人缺血型MMD相关性头痛,而且明显降低脑血管事件的发生率。

【关键词】 脑底异常血管网症;头痛;高压氧;阿司匹林;疗效

【文章编号】 1009-153X(2024)09-0527-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743

Efficacy of hyperbaric oxygen treatment combined with aspirin in adult ischemic moyamoya disease-related headache

WANG Yu¹, YIN Zhen-sheng¹, LU Tao², CHEN Yang³, HUAN Lin-chun³, LIU Yu-hai³, GONG Jian⁴, LI Bing³. 1. School of Clinical Medicine, Shangdong Second Medical University, Weifang 261000, China; 2. Department of Hyperbaric Oxygen, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China; 3. Department of Neurosurgery, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China; 4. Department of Neurology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, China

【Abstract】Objective To explore the efficacy of hyperbaric oxygen (HBO) treatment combined with aspirin in adult ischemic moyamoya disease (MMD)-related headache. **Methods** From March 2011 to January 2022, 48 adult patients with MMD-related headache were prospectively collected. The patients were divided into the control group ($n=20$) and the combined treatment group ($n=28$) based on their treatment preferences. The control group underwent HBO treatment alone (1 session/day, 5 sessions/week for 4 weeks), while the combined treatment group received HBO treatment plus aspirin treatment (100 mg/day). The Numerical Rating Scale (NRS) was employed to assess the pain condition, and adverse reactions as well as cerebral infarction, cerebral hemorrhage, and transient ischemic attack (TIA) were observed. **Results** After 4 weeks of treatment, the NRS score in the combined treatment group [(1.81±1.95) points] was significantly lower than that [(5.94±1.68) points] in the control group ($P<0.001$); the total effective rate in the combined treatment group (85.7%) was significantly higher than that (20.0%) in the control group ($P<0.001$). During the pressure increase process of HBO treatment, one case presented with ear distension (considered as barotrauma) causing the pressure increase immediately halted, after multiple Eustachian tube decompression maneuvers, the ear distension vanished and HBO treatment was resumed; five cases experienced tinnitus and ear distension and continued HBO treatment after symptomatic treatment. In the control group, there was 1 new case of cerebral infarction, 1 new case of cerebral hemorrhage, and 3 cases of TIA; in the treatment group, there was 1 case of TIA, and no new cases of cerebral infarction or cerebral hemorrhage. The total incidence of complications in the combined treatment group (3.6%) was significantly lower than that (25.0%) in the control group ($P=0.039$). **Conclusion** HBO treatment combined with aspirin can effectively alleviate MMD-related headache and significantly reduce the incidence of cerebrovascular events.

【Key words】 Moyamoya disease; Headache; Hyperbaric oxygen therapy; Aspirin; Efficacy

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.09.004

基金项目:国家自然科学基金(82171887)

作者单位:261000 山东潍坊,山东第二医科大学临床医学院(王愚、殷振生);276000 山东,临沂市人民医院高压氧科(鲁涛),神经外科(陈阳、郇林春、刘于海、李冰),神经内科(宫健)

通信作者:李冰,Email:libingys@163.com

脑底异常血管网症,又称为烟雾病(moyamoya disease, MMD),是一种慢性脑血管闭塞性疾病,其特征为双侧颈内动脉末端、大脑中动脉与大脑前动脉起始部狭窄或闭塞,继发颅底异常增生的血管网形成^[1,2],东亚地区是高发地区^[3]。1/4~1/2的MMD病人会出现头痛^[4,5],其中相当一部分为中重度头痛。随

着对MMD研究的深入,人们逐渐认识到MMD相关性头痛,尤其是中重度头痛,是需要治疗的典型临床症状之一,而单一药物治疗往往效果不佳。有报道表明,氧疗在解决头痛问题上可能发挥积极作用^[6]。阿司匹林是预防成人缺血型MMD缺血症状的常规用药,同时具有镇痛作用。所以,我们尝试应用高压氧联合阿司匹林治疗成人缺血型MMD相关性头痛,取得了良好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①成年人;②MRI检查或脑血管造影符合《烟雾病的诊断标准-2021年修订版》诊断标准^[7];③短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)或脑梗死后2~4周,病情稳定,影像学检查无新发脑出血、脑梗死;④数字疼痛分级评分表(numerical rating scale,NRS)评分≥4分;⑤高血压控制良好,生命体征稳定,意识清楚,愿意配合高压氧治疗。排除标准:①出血型MMD;②烟雾综合征;③NRS评分<4分;④仍有TIA;⑤有新发脑梗死或脑出血;⑥失语、有严重认知功能障碍、不能配

合高压氧治疗;⑦高血压控制不良;⑧有其他高压氧禁忌症。

1.2 研究对象 2011年3月至2022年1月前瞻性收治符合标准的成人MMD相关性头痛48例。入院后,由高压氧专科医师与家属沟通后,根据病人治疗意愿分为对照组($n=20$)和联合治疗组($n=28$)。两组基线资料无统计学差异($P>0.05$,表1)。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 仅给予高压氧治疗。采用国产高压氧气舱,每天1次,每周5次,共4周。升压20 min,稳压60 min,目标压力为2.0 ATA,使用无重复式面罩吸入纯氧,减压20 min。

1.3.2 联合治疗组 在进行高压氧治疗的同时口服阿司匹林肠溶片,100 mg/d,共口服4周。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效 采用NRS评分评定疼痛及缓解情况。NRS评分0~10分,其中0分为没有疼痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。疗效判断标准:根据NRS评分判定头痛缓解程度,其中总有效率=(治愈+显效+有效例数)/总例数 $\times 100\%$,

表 1 成人缺血型脑底异常血管网症相关性头痛的基线资料
Table 1 Baseline data of adult patients with ischemic moyamoya disease-related headache

临床资料	对照组($n=20$)	联合治疗组($n=28$)	统计值	P 值
性别(例)			$\chi^2=0.010$	0.922
男性	9(45.0%)	13(46.4%)		
女性	11(55.0%)	15(63.6%)		
年龄(岁)	30.3 \pm 9.0	35.2 \pm 10.7	$t=-1.668$	0.102
临床症状(例)			$\chi^2=0.883$	0.643
脑梗死	12(60.0%)	13(46.4%)		
短暂性脑缺血发作	4(20.0%)	8(28.6%)		
头晕	4(20.0%)	7(25.0%)		
术前合并症(例)			$\chi^2=1.255$	0.869
高血压	3(16.7%)	6(24.0%)		
糖尿病	3(16.7%)	3(12.0%)		
高血脂	4(22.2%)	3(12.0%)		
吸烟	4(22.2%)	6(24.0%)		
饮酒	4(22.2%)	7(28.0%)		
头痛程度(例)			$\chi^2=0.148$	0.701
中度	14(70.0%)	21(75.0%)		
重度	6(30.0%)	7(25.0%)		
血运重建手术(例)			$\chi^2<0.001$	>0.999
非手术	15(75.0%)	22(78.6%)		
手术	5(25.0%)	6(21.4%)		

注:对照组.单纯进行高压氧治疗;联合治疗组.在高压氧治疗基础上加用阿司匹林治疗

头痛缓解率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。治愈,临床症状明显改善,疼痛缓解率≥90%;显效,临床症状明显改善,疼痛缓解率≥50%;好转,临床症状有所缓解,疼痛缓解率≥20%;无效,临床症状未改善,甚至加剧,疼痛缓解率<20%。

1.4.2 并发症 观察不良反应发生情况及脑梗死、脑出血、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0软件分析;正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法;以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NRS 评分的比较 治疗前,两组 NRS 评分无统计学差异($P>0.05$,表2);治疗后,联合治疗组 NRS 评分明显低于对照组($P<0.05$,表2)。

2.2 两组疗效的比较 对照组治愈1例,显效1,好转2例,无效16例。联合治疗组治愈14例,显效5例,好转5例,无效4例。联合治疗组总有效率(85.7%)明显高于对照组(20.0%; $\chi^2=20.728, P<0.001$)。

2.3 两组并发症的比较 在高压氧治疗的升压过程中,1例耳胀,考虑气压伤,立即停止升压,并多次行咽鼓管减压动作后,耳胀消失,继续进行高压氧治疗;5例耳鸣、耳胀,对症处理后继续高压氧治疗。对照组出现新发脑梗死1例、出现新发脑出血1例、TIA有3例;联合治疗组出现TIA有1例,无新发脑梗死及脑出血。联合治疗组并发症总发生率(3.6%)明显低于对照组(25.0%;Fisher 检验, $P=0.039$)。

3 讨论

MMD 相关性头痛以血管源性偏头痛最多见,且与TIA、过度通气及血管重建手术相关,除此之外,还有一些关于丛集性头痛和紧张性头痛的报道^[8]。MMD 相关性头痛在年轻病人中更多见^[9]。脑血管重

建术后,头痛可能不会得到改善,甚至存在继续恶化的可能,而且,长期随访显示,术后病人头痛缓解率与保守治疗的自然缓解率无明显差别^[10],说明血运重建术后短期头痛的缓解可能是术后的心理安慰作用。

由于头痛无明确的特异性,MMD的病因诊断往往会被漏诊或误诊,有些病人会忽视头痛,这些情况可能导致MMD相关性头痛的发病率被严重低估。目前,尚不清楚MMD相关性头痛的病理学机制。研究发现前后循环血管同时受累MMD的头痛发生率明显增高^[11]。还有研究显示,MMD脑血流量及脑血容量下降明显的区域同头痛的部位相吻合^[12]。这说明MMD导致的脑缺血与头痛密切相关。除缺血外,引起MMD相关性头痛的其他机制有:①脑血管畸形或颅内动脉瘤引起的头痛^[13];②颈内动脉壁的感觉神经丛、交感神经丛、副交感神经丛功能紊乱引起丛集性头痛,且颈动脉内膜增厚可加重交感神经功能紊乱,更易引起头痛^[14];③脑膜代偿血管扩张会刺激硬脑膜感受器,导致头痛;④低颅压性头痛;⑤血管重建术后,侧支循环血管扩张、脑血流再分布也会导致头痛^[15]。

应用简单的镇痛措施和偏头痛治疗方案难以治疗MMD引起的头痛。预防偏头痛的药物(如普萘洛尔、可乐定、氟桂利嗪)会因导致血压下降而造成脑缺血或脑梗死,而有血管收缩效应的曲坦类药物也属于相对禁忌。本研究结果显示高压氧联合阿司匹林治疗成人MMD相关性头痛的总有效率(85.7%)较单纯高压氧治疗(20.0%)明显提高($P<0.05$);而且,并发症发生率明显降低(3.6% vs. 25.0%; $P<0.05$)。这提示高压氧联合阿司匹林可以有效治疗缺血型MMD相关性头痛,还可以降低MMD缺血症状的发作风险。

高压氧治疗成人MMD相关性头痛的机制可能是:①高压氧的反盗血现象;②改善大脑微循环,抑制血小板聚集,减少微血栓的形成,扩大氧气弥散距离,增加能量合成,改善脑组织能量代谢纠正酸中毒,改善皮层线粒体功能障碍逆转缺氧和脑水肿^[16];③改善血脑屏障透过性,起到脑保护作用,促进血管内皮细胞修复,使一氧化氮基础分泌恢复;④改善脑动脉的血流速度及搏动指数,显著降低脑血管外膜或外膜与中膜交界处有髓神经纤维的痛觉传入,增加无髓神经纤维的兴奋性;⑤改善脑微环境,促进兴奋性递质的释放,抑制致痛物质的产生和释放,使神经递质相关代谢反应速率增加;⑥通过刺激中枢神

表2 成人缺血型脑底异常血管网症相关性头痛的NRS评分
Table 2 NRS score of adult patients with ischemic moyamoya disease-related headache

评估时机	NRS 评分(分)		统计值	P 值
	对照组	联合治疗组		
治疗前	6.19±1.25	6.78±2.07	$t=-1.134$	0.263
治疗后	5.94±1.68	1.81±1.95	$t=7.653$	<0.001

注:对照组. 单纯进行高压氧治疗;联合治疗组. 在高压氧治疗基础上加用阿司匹林治疗;NRS. 数字疼痛分级评分表

经系统,促进5-羟色胺合成及影响前列腺素级联反应等非特异性作用发挥效能;⑦增加椎动脉血流量,改善脑干网状结构等区域血供,改善大脑皮质抑制弱化现象,恢复大脑正常皮质功能,显著提高睡眠质量,有效缓解病人因头痛引起的抑郁、焦虑症状;⑧通过抑制炎症因子,减轻炎症反应、兴奋性氨基酸的细胞毒性作用;⑨改善因缺氧导致的细胞膜内钙超载,抑制细胞凋亡;⑩高氧、低氧状态间的反复交替,可诱导低氧诱导分子-1产生,起到脑保护作用。

近年来,随着研究深入,越来越多的证据支持高压氧疗法对脑缺血性疾病的预后积极作用^[17]。在氧舱压力低于3.0 ATA的情况下,高压氧被认为是一种安全的疗法,很少出现不良反应^[18]。有证据表明,高压氧改善缺血损伤后的神经功能恢复呈剂量依赖性,所以高压氧治疗的总剂量是影响疗效的重要因素^[19,20]。

新的MMD诊疗指南推荐缺血型MMD慢性期应用阿司匹林进行治疗^[21],其目的是针对卒中危险因素或合并疾病的治疗。经胶原蛋白PAT检测,缺血型小儿MMD出现头痛时,血小板聚集活性加快,阿司匹林可通过抑制血小板活化来有效缓解头痛^[22]。阿司匹林使用剂量小,不会产生严重的不良反应,可以保证用药的有效性和安全性。但是由于MMD病人脑血管管壁结构异常,仍然需要警惕阿司匹林的不良作用,长期应用可能会促使MMD由缺血型转化为出血型,病人一旦出血后将不易止血,预后极为不良。建议口服阿司匹林的病人密切随访临床症状进展及凝血功能,这也是本研究将出血型MMD排除在外的原因。

本研究存在一定局限性:第一,单中心,样本量较小,研究对象未能进行远期随访;第二,MMD病人血流动力学和脑灌注的改变对头痛的发生十分重要,但由于本次研究针对此类评估资料并不完整,因此并未纳入相关指标进行研究。今后,需要大样本的、更深入的研究来进一步明确缺血型MMD头痛的原因、高压氧治疗的相关机制。

综上所述,MMD相关性头痛是被严重低估的影响病人生活质量的症状,需要认真对待和治疗。本研究表明高压氧联合阿司匹林治疗MMD相关性头痛安全有效,副作用小,两者联合应用可以产生疗效的叠加效应,是MMD相关性头痛的一种非常具有发展潜力的临床治疗手段。

【伦理学声明】:本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有病

人和/或家属均签署知情同意书。本研究方案于2022年1月26日经临沂市人民医院医学伦理委员会审批,批号为YX200331。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:王愚实施研究、收集数据、撰写论文、最后定稿;殷振生参与调查研究、采集数据、分析数据;鲁涛参与设计实验、采集数据;陈阳参与调查研究、数据管理、资料分析;郇林春参与设计试验、数据管理、统计分析;刘于海参与调查研究、数据管理;宫健参与采集数据、数据管理、修改文章;李冰设计实验、拟定写作思路、论文指导、支持性贡献。

【参考文献】

[1] NEVES N, COELHO S, MARTO N, *et al.* Moyamoya disease and syndrome in caucasian patients [J]. *Cureus*, 2023, 15(4): e37768.

[2] KALASHNIKOVA LA. Moyamoya disease and syndrome [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2023, 123(6): 7-15.

[3] ZHANG XH, HE JH, ZHANG XS, *et al.* Comparison of revascularization and conservative treatment for hemorrhagic moyamoya disease in East Asian Countries: a single-center case series and a systematic review with meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1169440.

[4] CHIANG CC, SHAHID AH, HARRIOTT AM, *et al.* Evaluation and treatment of headache associated with moyamoya disease—a narrative review [J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(6): 542-552.

[5] SEOL HJ, WANG KC, KIM SK, *et al.* Headache in pediatric moyamoya disease: review of 204 consecutive cases [J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(5 Suppl): 439-442.

[6] ROACH ES, GOLOMB MR, ADAMS R, *et al.* American heart association stroke council;council on cardiovascular disease in the young: management of stroke in infants and children:a scientific statement from a special writing group of the American heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young [J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2644-2691.

[7] KURODA S, FUJIMURA M, TAKAHASHI J, *et al.* Diagnostic criteria for moyamoya disease—2021 revised version [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022, 62(7): 307-312.

[8] ZHANG H, ZHENG L, FENG L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1977-1984.

[9] FUENTES AM, CHIU RG, MEHTA AI. Disparities in the symptomatic presentation of Moyamoya disease in the United States: a nationwide all-payer analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 87: 92-96.

[10] GAO B, KANG K, ZHANG J, *et al*. Clinical characteristics and long-term outcome of headaches associated with moyamoya disease in the chinese population—a cohort study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 605–636.

[11] LEE JY, CHOI YH, CHEON JE, *et al*. Delayed posterior circulation insufficiency in pediatric moyamoya disease [J]. *J Neurol*, 2014, 261 (12): 2305–2313.

[12] KAWABORI M, KURODA S, NAKAYAMA N, *et al*. Effective surgical revascularization improves cerebral hemodynamics and resolves headache in pediatric Moyamoya disease [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(5): 612–619.

[13] KAWAGUCHI S, SAKAKI T, MORIMOTO T, *et al*. Characteristics of intracranial aneurysms associated with moyamoya disease: a review of 111 cases [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138(11): 1287–1294.

[14] SEWELL RA, JOHNSON DJ, FELLOWS DW. Cluster headache associated with moyamoya [J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(1): 65–67.

[15] KATANO H, NISHIKAWA Y, YAMADA H, *et al*. Association of superficial temporal artery dilatation with headache after revascularization in adult moyamoya disease [J]. *World Neurosurg*, 2019, 129: e594–e606.

[16] AL-WAILI NS, BUTLER GJ, BEALE J, *et al*. Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma, and neurologic disease [J]. *Adv Ther*, 2005, 22(6): 659–678.

[17] SCHIAVO S, DEBACKER J, DJAIANI C, *et al*. Mechanistic rationale and clinical efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic neuropathic pain: an evidence-based narrative review [J]. *Pain Res Manag*, 2021, 2021: 8817504.

[18] MIJAJLOVIC MD, ALEKSIC V, MILOSEVIC N, *et al*. Hyperbaric oxygen therapy in acute stroke: is it time for Justitia to open her eyes [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(6): 1381–1390.

[19] FISCHER BR, PALKOVIC S, HOLLING M, *et al*. Rationale of hyperbaric oxygenation in cerebral vascular insult [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(1): 35–43.

[20] ESCHENFELDER CC, KRUG R, YUSOFI AF, *et al*. Neuroprotection by oxygen in acute transient focal cerebral ischemia is dose dependent and shows superiority of hyperbaric oxygenation [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(3): 193–201.

[21] FUJIMURA M, TOMINAGA T, KURODA S, *et al*. 2021 Japanese guidelines for the management of moyamoya disease: guidelines from the research committee on moyamoya disease and Japan Stroke Society [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2022, 62(4): 165–170.

[22] AIHARA Y, KASHIWASE S, CHIBA K, *et al*. Aspirin use and platelet aggregation in ischemic onset-type pediatric moyamoya patients with intractable headaches (moya-ache) [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(5): 1649–1657.

(2023-07-05 收稿, 2024-01-12 修回)

(上接第 526 页)

[12] AIHARA M, NAITO I, SHIMIZU T, *et al*. Predictive factors of medullary infarction after endovascular internal trapping using coils for vertebral artery dissecting aneurysms [J]. *J Neurosurg*, 2018, 129 (1): 107–113.

[13] KANEMATSU Y, SATOMI J, KORAI M, *et al*. Flow alteration therapy for ruptured vertebral artery dissecting aneurysms involving the posterior inferior cerebellar artery [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58(8): 341–349.

[14] MASAHIRO H, TOSHINORI M, KOJI S, *et al*. Stent-assisted coil embolization for ruptured intracranial dissecting aneurysms involving essential vessels [J]. *World Neurosurg*, 2018, 119: e728–e733.

[15] URASYANANDANA K, SONGSANG D, AURBOONYAWAT T, *et al*. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review [J]. *Interv Neuroradiol*, 2018, 24(3): 254–262.

[16] IMAHORI T, SHOSE H, OKAMURA Y, *et al*. Deploying 5 overlapping Enterprise stents and coiling for treating hemorrhagic vertebral artery dissecting aneurysm [J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: 177–181.

[17] RYOSUKE M, ICHIRO N, KOJIO, *et al*. Stent-assisted coil embolization of unruptured vertebral artery dissecting aneurysms with the low-profile visualized intraluminal support stent, with five techniques: technical note and case report [J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10: 105.

(2023-12-16 收稿, 2024-04-16 修回)