

OSAHS 相关性偏头痛与认知障碍的研究进展

史积红¹ 梅利^{2*}

1 青海大学附属医院 2 西宁市第一人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13437

[摘要] 近年来,越来越多的研究表明,OSAHS、偏头痛与认知障碍之间存在着复杂的关联。OSAHS导致的间歇性缺氧、睡眠结构紊乱等病理生理改变,可能通过多种机制影响大脑的正常功能,进而增加认知障碍的发生风险;偏头痛发作时引起的神经血管功能紊乱、炎症反应等,也可能对认知功能产生不良影响。此外,OSAHS与偏头痛还可能相互影响,共同加重对认知功能的损害。深入研究OSAHS相关性偏头痛与认知障碍之间的关系,有助于揭示这三种疾病的发病机制,为早期诊断、干预和治疗提供理论依据,对于改善患者的预后、提高生活质量具有重要的临床意义。同时,也有助于拓展我们对睡眠呼吸障碍、头痛疾病与神经系统功能之间相互关系的认识,为相关疾病的综合防治策略制定提供新的思路 and 方向。

[关键词] 偏头痛; OSAHS; 认知障碍; 综述

中图分类号: R747.2 **文献标识码:** A

Advances in the study of OSAHS-associated migraine and cognitive impairment

Jihong Shi¹ Li Mei^{2*}

1 Affiliated Hospital of Qinghai University 2 The First People's Hospital of Xining City

[Abstract] In recent years, an increasing number of studies have shown that obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS), migraine, and cognitive impairment have complex associations. The pathological and physiological changes caused by OSAHS, such as intermittent hypoxia and sleep structure disorders, may affect the normal function of the brain through multiple mechanisms, thereby increasing the risk of cognitive impairment. The neurovascular dysfunction and inflammatory responses triggered by migraine attacks may also have adverse effects on cognitive function. Moreover, OSAHS and migraine may interact with each other, jointly exacerbating the damage to cognitive function. In-depth research on the relationship between OSAHS-related migraine and cognitive impairment can help reveal the pathogenesis of these three diseases, providing a theoretical basis for early diagnosis, intervention, and treatment. This is of great clinical significance for improving the prognosis of patients and enhancing their quality of life. At the same time, it can also expand our understanding of the interrelationships among sleep breathing disorders, headache diseases, and neurological functions, offering new ideas and directions for the formulation of comprehensive prevention and treatment strategies for related diseases.

[Key words] Migraine; OSAHS; Cognitive impairment

引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 与偏头痛作为高发慢性疾病,其共病现象及对认知功能的影响日益受到关注。OSAHS患者因睡眠中反复呼吸暂停导致的慢性间歇性缺氧、二氧化碳潴留及睡眠结构紊乱,可通过血管舒缩功能失调、神经递质失衡及氧化应激等机制诱发偏头痛发作。同时,偏头痛的反复发作进一步加重脑血流异常与神经炎症,形成“缺氧-头痛-认知损伤”的恶性循环。当前研究已揭示OSAHS相关性偏头痛认知障碍的多维度病理机制,但仍存在以下关键问题: (1) 共病患者的神

经影像学特征尚未明确 (2) 现有治疗手段 (如CPAP、曲坦类药物) 对认知改善的长期效果缺乏大样本验证。未来需整合多模态神经影像技术与生物标志物研究,深入解析“睡眠-疼痛-认知”网络的动态调控机制,为临床精准干预提供理论依据。

1 OSAHS与偏头痛共病的流行病学

偏头痛 (Migraine) 是全球最普遍的疾病之一,在全球范围内的年患病率为15%,2019年全球疾病负担 (global burden of diseases, GBD) 中,偏头痛已成为第二大致残原因,在50岁以下的女性致残原因中排名第一位^[1]。其临床特征为反复发作性的、

多为单侧的中重度搏动样疼痛,常同时伴有恶心、呕吐、畏光和畏声等症状^[2]。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种以夜间睡眠过程中上气道反复坍塌导致的呼吸暂停或低通气为主要特征的睡眠障碍性疾病,此病状可能导致慢性间歇性低氧和睡眠结构紊乱^[3]。研究发现^[4],偏头痛和OSAHS这两种常见疾病越来越重叠,OSAHS患者中偏头痛的患病率显著高于普通人群,而偏头痛患者中OSAHS的患病率也较高;Buse^[5]等人的研究表明,37.0%的偏头痛患者患有“高危”睡眠呼吸暂停,而慢性偏头痛患者的比例甚至更高,为51.8%。这种双向关联提示两者可能存在共同的病理生理基础。

2 OSAHS与偏头痛共病的病理生理机制

2.1 低氧血症。OSAHS引起的慢性缺氧使神经元处于不稳定状态,成为偏头痛发作的易感因素^[6]。(1) 内皮改变及血管扩张:慢性间歇性缺氧(CIH)是OSAHS的主要致病机制,睡眠期间缺氧和高碳酸血症反复发作和氧饱和度下降可改变血管内皮功能^[7],内皮衍生的超极化因子导致脑膜血管扩张可引起偏头痛发作^[8]。(2) 活性氧增加:缺氧条件下,皮层扩散抑制(CSD)的易感性显著增加,而CSD的发生会导致血浆中NO的释放和血管活性肽(如CGRP)水平的变化^[9]。高浓度的NO和降钙素基因相关肽(CGRP)会进一步影响线粒体呼吸链各组分的活性,导致线粒体呼吸链受损,ATP产生减少,活性氧(ROS)产生过多,导致氧化应激,从而引起神经元功能障碍,从而导致偏头痛^[10]。(3) 转录因子合成增加:组织缺氧时引起血管内皮生长因子、核因子 κ B、肿瘤坏死因子、诱导型一氧化氮合酶等转录因子表达上调,增加包括偏头痛等多种血管性疾病发病的风险^[11]。(4) 缺氧可能增加血脑屏障通透性,导致脑水肿、神经血管偶联和神经元功能障碍,继而发生偏头痛^[12]。

2.2 炎症反应。多种炎症介质的受体在中枢神经系统广泛表达,在促炎神经肽作用下,脑及脑膜血管舒张、血浆蛋白渗出及肥大细胞脱颗粒而释放出多种炎症介质,包括多种细胞因子、组胺、前列腺素等,产生无菌性神经源性炎症,激活伤害性感觉神经纤维并敏化^[13]。许多研究发现^[14],OSAHS患者表达更多的促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素(IL)在内的炎性细胞因子激活,导致CGRP的释放和偏头痛的发作。其中TNF- α 通过刺激前列腺素合成和伤害感受器的激活来促进神经炎症和神经性疼痛^[15]。

2.3 睡眠障碍。头痛是OSAHS常见的伴随症状。频繁的晨间偏头痛发作或觉醒性头痛是OSAHS患者的常见症状,而睡眠不足可能降低疼痛阈值。一项meta分析显示,睡眠障碍是慢性偏头痛(chronic migraine, CM)第二大常见诱因^[16]。动物实验^[17]发现连续5d的中度睡眠剥夺,可以显著加剧健康小鼠的疼痛敏感度,而增加睡眠可以缓解慢性疼痛。因此,可以通过改善睡眠问题进而缓解头痛症状。

3 OSAHS相关性偏头痛与认知障碍联系

3.1 认知障碍定义。认知功能由多个认知域组成,包括注意

力、记忆力、执行功能、视觉空间能力、认知速度以及语言表达能力。认知功能障碍是指各种原因导致的各种程度的认知功能异常,其表现轻者有记忆力下降、注意力不集中、推理及抽象思维能力减退,严重者出现失语、失认、失用等^[18]。研究发现,认知症状,特别是视觉空间能力、处理速度、注意力、记忆力和执行功能的损害在导致偏头痛相关残疾方面排名第二,仅次于疼痛^[19]。

3.2 脑白质改变。临床研究显示,额叶及深部脑白质是注意力、执行力和记忆功能施行的重要结构基础,而脑白质病变与言语记忆、空间执行能力、信息传递速度等认知能力减退密切相关^[20]。OSAHS患者夜间间断性呼吸暂停和低通气过程中反复出现低血氧、高碳酸以及血压波动,小动脉发生痉挛、硬化和/或玻璃样变性,脑白质区出现缺血缺氧性损害,主要表现为神经胶质细胞肿胀变性,少突胶质细胞消失,轴突脱髓鞘等病变,Kacar等^[21]通过对比OSAHS患者和正常人大脑多个部位的磁共振弥散加权成像的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)时发现,OSAHS患者双侧额叶白质区ADC值明显降低,提示OSAHS患者脑白质区存在细胞毒性水肿所致的神经元损伤。因此,OSAHS患者通过脑白质病变进而影响认知。同时,目前国内外多数学者的观点认为偏头痛与脑白质病变的发生有关,并且脑白质病变的严重程度与偏头痛的发作时间、频率及先兆类型等有关^[22],其具体机制尚未清楚,可能是由于偏头痛发作时出现脑血管舒缩功能障碍,而引起局部的脑血流灌注减少,导致脑白质缺血、缺氧。

3.3 海马功能改变。海马是近事记忆信息转变、贮存的主要部位,其CA1区对缺氧敏感,且与空间学习和记忆密切相关。而间歇低氧会损害空间学习和记忆,并削弱海马CA1区的突触可塑性^[23],一项动物研究发现^[24],OSAHS导致的CIH可导致大鼠海马区神经元变性,神经元形态和结构发生改变,海马CA1区经原位末端标记法(TUNEL)显示凋亡阳性神经元数量也明显增加,进而导致学习、记忆能力下降。李海军等^[25]人研究发现OSAHS患者存在多个脑区(如左侧丘脑、左侧角回、左侧中扣带回、右侧海马旁回、双侧小脑后叶及双侧梭状回等)灰质体积萎缩,部分异常灰质脑区(如扣带回、海马、丘脑、小脑)与认知有关;同时,OSAHS合并偏头痛的患者因间断低氧、血氧饱和度下降导致CSD易感性增加从而触发偏头痛发作,加重认知障碍症状。

3.4 睡眠结构紊乱。快速眼球运动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)在记忆巩固过程中扮演了重要角色,对认知功能的维持与保护、精神和情绪的平衡起着非常重要的作用。有研究证实,慢波睡眠缺乏可致认知功能障碍^[26]。OSAHS是老年患者认知能力下降的独立危险因素^[27]。其典型的睡眠特点是反复觉醒以及睡眠碎片化,长期的睡眠结构紊乱可能损害大脑功能,进而导致认知功能障碍。机制可能是多个大脑区域(额叶和顶叶皮质、颞叶、前扣带回、海马和小脑)的皮质激活和灰质与白质完整性受损^[28]。同时,睡眠不足可能降低疼痛阈值,而长期反复发作的偏头痛会造成额叶结构改变和深部脑白质病变,进而导致

认知功能减退。因此,当二者同时存在可使病情叠加。

3.5炎症反应。大量研究提供的数据证明,OSAHS诱导的炎症可能会触发血管内皮细胞的损伤,并进一步改变血管的结构和功能,最为重要的是神经认知功能受损^[29]。Christian等^[30]研究发现OSAS患者体内的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6 (IL-6),白细胞介素-8 (IL-8),白细胞介素-1 β (IL-1 β)等多种促炎细胞因子进入血液,并促进中性粒细胞黏附到内皮细胞上,中断内皮细胞之间的衔接,使炎症因子更容易穿过血脑屏障进入大脑,加速促炎细胞因子的表达和释放,从而刺激机体局部炎症反应。在长期神经炎症状态下,小胶质细胞的吞噬作用增强,Tau过度磷酸化, β -淀粉样蛋白集聚,引起神经细胞的凋亡及坏死^[31]。在一系列调控过程中,海马细胞结构也会遭到破坏,从而影响学习、记忆功能。

4 治疗选择

4.1持续气道正压。持续气道正压 (continuous positive airway pressure, CPAP) 是OSAHS最有效的治疗手段,可对海马区的损伤进行一定程度的修复,改善学习及记忆功能区域的损伤^[32]。一项随机研究发现CPAP可改善短期记忆、工作记忆、选择性注意力和执行功能^[33]。同时用于OSAHS治疗的持续气道正压通气已被证实可以改善偏头痛,包括每月平均发作次数 (从5.8d/次减少至0.1d/次)、平均发作时间、疼痛强度及服用急性药物的频次减少^[34]。

4.2药物治疗。Edwards等^[35]研究结果表明,应用舒马曲坦、萘普生可以加快偏头痛患者急性期认知功能的恢复。抗癫痫药物 (ASM) 中托吡酯对认知障碍的影响通常以剂量依赖性方式发生在治疗的早期阶段 (即前6周内),包括注意力缺陷、短期记忆缺陷及认知速度降低和思维改变等^[36]。同时普瑞巴林 (PGB) 对认知也产生负面影响,尤其是视觉空间记忆、处理速度和注意力方面^[37]。而拉莫三嗪 (LMT) 及左乙拉西坦 (LEV) 可改善一系列认知领域,包括注意力、短期记忆和工作记忆,表现出神经保护特性^[38,39]。因此,在进行偏头痛用药时ASM中LMT及LEV显示出更好的耐受性,可以考虑用于有认知障碍风险的偏头痛患者。

4.3康复治疗。认知行为疗法 (CBT) 和认知训练可以减轻偏头痛患者的认知缺陷并改善其生活质量;正念、放松训练和减压计划可以通过减少认知负荷和压力来降低偏头痛的频率和严重程度^[40]。同时定期锻炼、充足的睡眠和均衡的饮食可以对偏头痛的频率和认知能力产生积极影响。

5 结论与展望

在OSAHS与认知障碍的关联方面,研究明确了低氧血症和睡眠结构紊乱是导致认知障碍的关键因素。当合并有偏头痛时患者的认知功能损害更为广泛和严重。依据偏头痛与睡眠的双向关系,在偏头痛诊治过程中,应对患者的睡眠状况进行评估,及早诊断并干预,将有助于改善偏头痛的预后,防止偏头痛慢性化。同时发作期间的认知困难可能会干扰患者对急性药物选择、时间、剂量和给药途径做出正确决策的能力,因此做到早期诊断、干预,以进一步提高患者生存质量。

[参考文献]

[1]魏焕坤,赵林. 中西医非药物治疗偏头痛现状[J]. 光明中医,2024,39(22):4504-4507.

[2]中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志,2022,28(12):881-898.

[3]葛敏,王增成,朱祥,等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间呼吸暂停情况与认知障碍的关系[J]. 贵州医科大学学报,2024,49(02):292-298.

[4]Wang YP, Wei HX, Hu YY, Zhang C, Niu YM. Causal Association Between Obstructive Sleep Apnea and Migraine: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Nat Sci Sleep*. 2025;17:183-194.

[5]Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, et al. Sleep Disorders Among People With Migraine: results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(1):32-45.

[6]LIANG J, LIU X, PAN M, et al. Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigeminal nociceptive effect of amitriptyline[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(2):308-321.

[7]Harnod T, Wang YC, Kao CH. Association of Migraine and Sleep-Related Breathing Disorder: a Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(36):e1506.

[8]RUSSELL M B. Sleep apnea headache: A growing concern in an increasingly obese population[J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(10):1129-1133.

[9]Read S J, Smith M I, Hunter A J, et al. SB-220453, a potential novel antimigraine agent, inhibits nitric oxide release following induction of cortical spreading depression in the anesthetized cat[J]. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 2000, 20(2):92-99.

[10]Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, 等. TRPA1 and other TRP channels in migraine[J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14(1):71.

[11]AU J, AKINS R S, BERKOWITZ-SUTHERLAND L, et al. Prevalence and risk of migraine headaches in adult fragile X premutation carriers[J]. *Clin Genet*, 2013, 84(6):546-551.

[12]王征征,王春梅,毕素芝,灯光. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与偏头痛的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(12):2148-2151.

[13]杨蓉,李佳佳,崔子婷,等. 参与偏头痛发病的相关物质[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2025, 31(01):54-59.

[14]Sun S, Fan Z, Liu X, Wang L, Ge Z. Microglia TREM1-mediated neuroinflammation contributes to central sensitization via the NF- κ B pathway in a chronic migraine model. *J Head*

che Pain.2024;25(1):3.

[15]Martami F, Razeghi Jahromi S,Togha M,Ghorbani Z,Seifi shahpar M, Saidpour A. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine:a case-control study.Neu rological Sci. 2018;39(10):1741-1749.

[16]Pellegrino ABW,Davis-Martin RE,Houle TT,et al.Perceived triggers of primary headache disorders:a meta-analysis [J].Cephalalgia,2018,38:1188-1198.

[17]Guptill JT, Sleasman JW, Steeland S, et al. Effect of FcRn antagonism on protective antibodies and to vabbines in IgG-mediated autoimmune diseases pemphigus and generalised myasthenia gravis[J].Autoimmunity,2022,55(8):620-631.

[18]中国防治认知功能障碍专家共识专家组.中国防治认知功能障碍专家共识[J].中华内科杂志,2006,(02):171-173.

[19]Wang,Y.,Shan,Z.,Zhang,L.et al.P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine.J Headache Pain 23,75(2022).Russo M, De Rosa MA, Calisi D, Consoli S, Evangelista G, Dono F, Santilli M, Granzotto A, Onofrj M, Sensi SL.

[20]王静,胡艳丽,朱书渊,等.偏头痛患者认知功能状况及与焦虑、抑郁的相关性研究[J].中华全科医学,2024,22(7):1196-1198.

[21]Kacar E, Sarinc Ulasli S, Günay E, et al. Assessment of neural alterations in obstructive sleep apnoea syndrome: can apparent diffusion coefficient measurements be useful? [J].Clin Respir J,2016,10(2):189-197.

[22]HU F, QIAN Z W.Characteristic analysis of white matter lesions in migraine patients with MRI[J].Eur Rev Med PharmacolSci,2016,20(6):1032-1036.

[23]GoldbartA,ChengZJ,BrittianKR,et al.Intermittent hypoxia induces time-dependent changes in the protein kinase B signaling pathway in the hippocampal CA1 region of the rat[J].Neurobiol Dis,2003,14(3):440-446.

[24]唐云安.慢性脑缺血对大鼠认知功能障碍及影响机制研究[J].四川医学,2010,31(9):1226-1227.

[25]李海军,辛会珍,余宏辉,等.基于VBM-DARTEL方法研究男性重度阻塞性睡眠呼吸暂停患者大脑灰质体积变化与认知功能的关系[J].中国医学影像学杂志,2020,28(12):918-922.

[26]李振.GABA能药物干预对REM睡眠剥夺大鼠认知功能影响的实验研究:上海:第二军医大学,2008

[27]Zhu X, Zhao Y.Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. Sleep Breath.2018;22:165-73.

[28]熊阳,段玉婷,王蓓.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相

关认知障碍研究进展[J].国际呼吸杂志,2022,42(11):818-824.

[29]Liu, X., Ma, Y.,Ouyang, R.et al.The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome.J Neuroinflammation17,229(2020).

[30]王晓,王蕾.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知障碍的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(5):436-439.

[31]Choudhary,A.K.(2024).Migraine and cognitive impairment:the interconnected processes.Brain-Apparatus Communication:A Journal of Bacomics,3(1).

[32]Fernandes C, Dapkute A, Watson E, Kazaishvili I, Chadyński P,Varanda S,Di Antonio S, Munday V, MaassenVanDenBrink A, Lampi C; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS).Migraine and cognitive dysfunction: a narrative review.J Headache Pain.2024 Dec19;25(1):221.

[33]Gosselin, N.;Baril,A.-A.;Osorio,R.S.;Kaminska,M.;Carrier, J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults.Am.J.Respir.Crit. Care Med.2019,199,142-148.

[34]吴森,刘晓红,史雪,赵杰.慢性偏头痛与睡眠障碍关系的研究进展[J].北京医学,2022,44(06):530-532.

[35]EdwardsKR,Rosenthal BL,FamerKU,et al.Evaluation of sumatriptan-naproxen in the treatment of acutemigraine: a placebo-controlled,double-blind,cross-over study assessing cognitivefunction[J].Headache,2013,53(4):656-664.

[36]Russo,M.;De Rosa,M.A.;Calisi,D.; Consoli, S.; Evangelista, G.; Dono, F.; Santilli, M.; Granzotto, A.; Onofrj, M.; Sensi, S.L. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits.Int. J.Mol. Sci.2022,23,11418.

[37]Salinsky,M.; Storzbach, D.; Munoz, S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers:A double-blind, placebo-controlled trial.Neurology2010,74,755-761.

[38]Placidi,F.;Marciani,M.G.;Diomed,M.;Scalise,A.;Giacomini, P.; Gigli, G.L. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy.Acta Neurol.Scand.2000,102,81-86.

[39]Ciesielski,A.-S.;Samson,S.;Steinhoff,B.J.Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam:A comparative short-term study. Epilepsy Behav.2006,9,424-431.

[40]Russo,M.;De Rosa,M.A.;Calisi, D.; Consoli, S.; Evangelista, G.; Dono, F.; Santilli, M.; Granzotto, A.; Onofrj, M.; Sensi, S.L. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits.Int. J. Mol. Sci.2022,23,11418.

作者简介:

史积红(2000--),女,汉族,青海省人,硕士在读,住院医师,研究方向:偏头痛。