

新冠病毒感染后头痛的临床 调查研究

谢红燕¹, 张维福², 何喜英¹, 胡明¹, 胡冬梅^{1*}

¹山东第一医科大学第二附属医院神经内科, 山东 泰安

²山东第一医科大学第二附属医院公共卫生科, 山东 泰安

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月17日

摘要

目的: 分析COVID-19大流行后头痛患者的临床特征, 为临床诊疗提供科学依据。方法: 收集自2023.01.20~2023.02.20在山东第一医科大学第二附属医院神经内科门诊就诊的头痛患者258例, 调查其一般情况、新冠感染情况、头痛情况等, 统计分析以明确COVID后头痛的临床特征。结果: 本研究结果显示COVID后头痛患者以中青年女性为主, 既往无头痛病史者多见。在既往头痛病史患者中, 偏头痛所占比例最高。COVID后头痛性质以在既往头痛基础上症状加重者多见, 头痛程度多为轻中度, 阵发性所占比例较高, 头痛部位以双侧颞部最常见, 疼痛性质以胀痛为主, 伴随症状多为全身乏力、头晕、后颈部疼痛或僵硬感等。新冠病毒感染后1月有14.34%病例遗留头痛。结论: 目前已知晓COVID后头痛在疾病急性期的临床特征, 但仍需要对其存在的后遗症进行持续管理和研究。

关键词

新型冠状病毒感染, 头痛, 后遗症

Clinical Investigation of Headache after COVID-19

Hongyan Xie¹, Weifu Zhang², Xiying He¹, Ming Hu¹, Dongmei Hu^{1*}

¹Neurology Department, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian Shandong

²Public Health Department, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian Shandong

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 17th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 谢红燕, 张维福, 何喜英, 胡明, 胡冬梅. 新冠病毒感染后头痛的临床调查研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7880-7886. DOI: 10.12677/acm.2023.1351102

Abstract

Objective: To analyze the clinical characteristics of headache patients after COVID-19 pandemic and provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** 258 headache patients were collected from the Department of Neurology of the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University from January 20, 2023 to February 20, 2023. Their general conditions, COVID-19 infection and headache were investigated, and the clinical characteristics of headache after COVID were statistically analyzed. **Results:** The results of this study showed that the majority of headache patients after COVID were middle-aged and young women, and those without a previous history of headache were more common. Among patients with a past history of headache, migraine accounts for the highest proportion. The nature of headache after COVID is more common in patients with worsening symptoms based on previous headaches. The degree of headache is mostly mild to moderate, with a high proportion of paroxysmal symptoms. The most common headache sites are bilateral temporal regions, with pain mainly characterized by bloating and pain. The accompanying symptoms are mostly general fatigue, dizziness, pain in the back neck, or stiffness. One month after COVID-19 infection, 14.34% of cases left headache. **Conclusion:** The clinical characteristics of post COVID headache in the acute phase of the disease are currently known, but it is still necessary to continue management and research on its existing sequelae.

Keywords

Coronavirus Disease 2019, Headache, Sequela

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(以下简称新冠病毒, SARS-CoV-2)引起的疾病, 具有高度传染性及致病性, 主要累及呼吸系统, 也可侵犯神经系统引发多种症状及疾病, 进一步导致部分患者的症状及病情复杂化[1]。2020年上半年, 评估 COVID-19 症状的研究认为头痛是少见、轻微的症状, 随着时间的推移, 人类对 COVID-19 认识逐渐清晰, 发现头痛发生率可高达 69.1%, 甚至成为困扰患者的主要症状[2]。本研究通过对 COVID-19 大流行后就诊于山东第一医科大学第二附属医院神经内科的非器质性头痛患者进行调查分析, 以期了解 COVID 后头痛的临床特征, 为临床诊疗提供依据。

2. 方法

2.1. 一般资料

病例为 2023.01.20~2023.02.20 在山东第一医科大学第二附属医院神经内科门诊就诊的头痛患者, 排除脑血管病、颅内肿瘤、颅脑外伤、颅内感染等引起继发性头痛者, 且患者知情同意填写信息, 并经医院伦理委员会审核通过。共收集 280 份调查问卷, 剔除逻辑错误、书写不全等因素后, 有效问卷 258 份。

2.2. 研究方法

采用问卷星微信的方式进行调查。问卷内容包括：1) 一般情况：包括性别、年龄等。2) 新冠感染情况：是否已感染新冠病毒。如回答是，调查首次感染时间、进行后续调查；回答否，则结束调查。3) 头痛情况：既往是否有头痛病史。回答是，则调查既往头痛类型、与 COVID 后头痛的关系；回答否，则调查 COVID-19 后多久出现头痛(即头痛是否是新冠病毒感染的首发症状)。不管既往是否有头痛病史，均调查此次 COVID 后头痛的部位、性质、伴随症状、持续时间、对日常生活的影响程度、现在是否遗留每日头痛等。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件对所得数据进行统计分析，计数资料以率 $n(\%)$ 表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. COVID 后头痛患者的人群分布及一般特点

在本研究收集的 258 份病例中，男性 60 例，女性 198 例。女性患者比例占 76.74%，且以 31~45 岁年龄阶段多见。既往无头痛病史者占 60.85% (157 例)。

既往头痛患者 101 例，COVID-19 后在原有头痛基础上症状加重者 41 例(占既往头痛患者的 40.59%)，与原有头痛症状无关者 35 例，与原有头痛症状类似者 25 例。头痛是 COVID-19 首发症状者占 34.50% (89 例)。COVID 后头痛是持续性疼痛者 123 例(男 21:女 39)，占 47.67%，阵发性疼痛 135 例(男 102:女 96)，占 52.33%。

3.2. 新冠感染前患者的头痛类型分布

既往有头痛病史者 101 例(占 COVID 后头痛患者的 39.15%)，其中既往头痛类型分布如下，见表 1。偏头痛 63 例(62.38%)：单纯的偏头痛 47 例，偏头痛合并其他类型者(如紧张型头痛、药物过度使用性头痛等)16 例；紧张型头痛 16 例(15.84%)：单纯的紧张型头痛 3 例，紧张型头痛合并其他类型者(如偏头痛、丛集性头痛、三叉神经痛等) 13 例；三叉神经痛 7 例(6.93%)：单纯的三叉神经痛 5 例，三叉神经痛合并其他类型头痛者 2 例；丛集性头痛 3 例(2.97%)：单纯的丛集性头痛 1 例，丛集性头痛合并其他类型头痛者 2 例；其他原因不明者 28 例(27.72%)。

Table 1. Distribution of headache type in patients before COVID-19

表 1. 新冠感染前患者的头痛类型分布

	偏头痛	紧张型头痛	三叉神经痛	丛集性头痛	其他原因不明者	总例数	<i>P</i>
男性	8	2	2	1	6	19	0.402 ^a
女性	55	14	5	2	22	98	
总例数	63	16	7	3	28	117	

注：a 为 Fisher 确切概率。

3.3. COVID 后头痛患者的疼痛部位

此次调查的 258 例 COVID 后头痛患者，疼痛部位分布如下，见表 2。单侧颞部 50 例(占 COVID 后头痛患者的 19.38%)：单纯的单侧颞部 26 例，单侧颞部合并其他部位(如双侧颞部、前额部、眼眶周围、头顶部、后枕部等)者 24 例；双侧颞部 103 例(39.92%)：单纯的双侧颞部 51 例，双侧颞部合并其他部位(如

前额部、眼眶周围、头顶部、后枕部等) 52 例; 眼眶周围 48 例(18.60%): 单纯的眼眶周围 5 例, 眼眶周围合并其他部位(如头顶部) 43 例; 前额部 74 例(28.68%): 单纯的前额部 25 例, 前额部合并其他部位(如单或双侧颞部、眼眶周围、头顶部、后枕部等) 49 例; 头顶部 85 例(32.95%): 单纯的头顶部 32 例, 头顶部合并其他部位(如单或双侧颞部、后枕部等) 53 例; 后枕部 51 例(19.77%): 单纯的后枕部 12 例, 后枕部合并其他部位者(如单或双侧颞部、眼眶周围、头顶部、前额部等) 39 例; 其他部位者(如耳后、描述不清位置等) 12 例(4.65%)。

Table 2. Locations of pain in headache patients after COVID-19

表 2. COVID-19 后头痛患者的疼痛部位

	单侧颞部	双侧颞部	眼眶周围	前额部	头顶部	后枕部	其他部位	总例数	<i>P</i>
男性	14	16	6	13	16	13	4	82	0.262 ^b
女性	36	87	42	61	69	38	8	341	
总例数	50	103	48	74	85	51	12		

注: b 为 χ^2 检验。

3.4. COVID 后头痛患者的疼痛性质

此次调查的 258 例 COVID 后头痛患者, 疼痛性质分布如下, 见表 3。胀痛 135 例(占 COVID 后头痛患者的 52.33%): 单纯胀痛 70 例, 胀痛合并其他类型疼痛 65 例; 隐痛 66 例(25.58%): 单纯隐痛 38 例, 隐痛合并其他类型疼痛 28 例; 跳痛 69 例(26.74%): 跳痛 27 例, 跳痛合并其他类型疼痛 42 例; 压迫样疼痛 65 例(25.19%): 单纯压迫样疼痛 19, 压迫样疼痛合并其他类型疼痛 46 例; 电击样疼痛 25 例(9.69%): 单纯电击样疼痛 6 例, 电击样疼痛合并其他类型疼痛 19 例; 其他类型疼痛 11 例(4.26%)。

Table 3. Pain qualities of headache patients after COVID-19

表 3. COVID-19 后头痛患者的疼痛性质

	胀痛	隐痛	跳痛	压迫样疼痛	电击样疼痛	其他类型疼痛	总例数	<i>P</i>
男性	27	13	14	13	7	4	78	0.775 ^b
女性	108	53	55	52	18	7	293	
总例数	135	66	69	65	25	11	371	

注: b 为 χ^2 检验。

3.5. COVID 后头痛对患者的影响

COVID 后头痛患者的伴随症状, 以全身乏力最多见(60.71%), 其次是头晕(46.79%)、后颈部疼痛或僵硬感(26.07%)、失眠或思睡(26.07%)、恶心(24.29%)、情绪烦躁(23.93%)等。采用 VAS 疼痛评分标准来评估头痛对患者日常生活的影响程度, 2~4 分者 136 例(52.71%), 其中男性 32 例, 女性 104 例。COVID-19 急性期后, 遗留每日头痛者 37 例(14.34%), 男性 10 例, 女性 27 例。

4. 讨论

头痛是神经科门诊患者最常见的症状和最常见就诊原因。依据 ICHD-3 的分类, COVID 后头痛属于缘于全身性病毒感染的头痛。纵观历史, 从 1918 年西班牙流感, 到 2009 年甲型 H1N1 流感, 再到当前给全球政治、经济均造成重大影响的 COVID-19 大流行, 头痛均是病毒性流行病的常见症状[3]。头痛是 COVID-19 最常见的神经系统症状, 发生率为 25%~47% [4]。Davidescu 等在其回顾性队列研究中描述,

年轻患者中 COVID-19 最常见的神经系统表现为头痛，而在老年患者中则为卒中和意识模糊[5]。

4.1. COVID 后头痛患者的人群分布特征

本研究结果显示 COVID 后头痛患者以中青年女性为主，既往无头痛病史者多见。考虑头痛的发病与雌激素水平、代谢、情绪、饮食等因素有关，女性较男性对自身的健康状况更加关心也可能是原因之一。

本研究结果中显示 COVID 后头痛患者以既往无头痛病史者多见，可能与既往头痛患者因对自身头痛有一定程度的了解而此次未就医有关。

4.2. COVID 后头痛患者的原有头痛类型

本研究既往头痛病史患者中，偏头痛所占比例最高，其次是原因不明的头痛者。根据 2016 年全球疾病负担研究(global burden of diseases, GBD)，偏头痛是第二大常见的神经系统失能性疾病，紧张型头痛也较为常见[6]；这也是我们此次调查中偏头痛所占比例最高的原因。也有研究发现 COVID 后头痛患者中既往偏头痛和紧张型头痛是最常见的头痛类型[7]。但本研究结果中紧张型头痛所占比例偏低，可能由于此类型头痛对生活质量影响不大，部分患者未到医院就诊，在此次调查中只能被列为原因不明的头痛。

4.3. COVID 后头痛患者的头痛临床特征

本研究结果显示 COVID 后头痛性质以在既往头痛基础上症状加重者多见，其次是与原有头痛症状无关者。新冠病毒是人类历史上从来没有而突然出现的冠状病毒新毒株，COVID-19 相关的头痛可能也是独特的。不管患者既往是否存在头痛病史，均可能在原发性头痛疾病病史的患者中表现为一种新的表型，或者在没有头痛病史的患者中导致新的头痛综合征；这可能就是患者描述 COVID-19 加重原有头痛程度或增加头痛类型的原因。

本研究中 COVID 后头痛部位以双侧颞部最常见，其次为头顶、前额部、后枕部等；疼痛性质则以胀痛为主；伴随症状多为全身乏力、头晕、后颈部疼痛或僵硬感等。这说明 COVID 后头痛多是全身性病毒感染所致，与其他继发性头痛一样，其临床特征多为双侧压迫痛或胀痛[8]。

本研究中 COVID 后头痛程度多为轻中度，阵发性所占比例略大于持续性。2020 年 Lopez 等对 580 例 COVID 后头痛的患者进行了调查发现，头痛性质多为持续性、中重度、难治性[8]。此次调查研究中 COVID 后头痛程度、对患者日常生活影响程度均较 2020 年减轻，且持续性疼痛在人群中所占比例下降，考虑原因是新冠病毒经过长时间变异，致病性减弱；也与国内新冠疫苗广泛应用有关。

4.4. COVID 后头痛患者遗留头痛情况

本调查研究在全国新冠病毒疫情防控全面放开 1 月后进行，发现 COVID 后头痛患者中 14.34% 病例遗留头痛。一项 meta 分析发现，新冠病毒感染后的 6 个月，仍有 8.4% 的患者有头痛症状，成为 COVID-19 神经系统后遗症的主要表现之一[9]。部分 COVID-19 在急性感染期后，仍会出现持续数周甚至数月的一系列症状，该综合征被称为“长新冠”(long COVID-19)。其中，头痛可能是长新冠最致残的症状之一，可以单独与其他症状结合出现；它也是“长新冠”患者的第 5 大常见症状，仅次于疲劳、呼吸困难、肌痛和咳嗽[10]。有研究认为 COVID-19 急性期症状缓解后头痛可能长期持续[3]。也有研究发现，COVID 后头痛会随着时间的推移而有所改善，一般在急性期后的前 3 个月内改善比例更高，但目前缺乏对中国患者人群的长期临床随访研究[7]。

4.5. COVID 后头痛的机制探讨

COVID-19 作为全身感染性疾病，其导致头痛的确切机制尚未明确。病毒能直接与神经系统的血管

紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合, 通过嗅神经侵袭中枢神经激活三叉神经血管系统。新冠病毒也可以通过血脑屏障的内皮细胞进入神经系统, 促进炎性细胞因子激活、引发炎症风暴等[3]。此外, COVID-19 作为一种主要侵犯呼吸系统的疾病, 会导致机体缺氧、代谢紊乱, 长时间的缺氧会出现脑细胞水肿、脑血管舒张收缩异常, 引起不同程度的颅内压改变、脑功能障碍等, 进而出现头痛、恶心呕吐等症状; 头痛患者多伴有恶心、呕吐, 这也会导致机体脱水, 加重脑组织代谢和形态结构的异常, 从而形成恶性循环、加重头痛症状[11] [12]。Bober 等认为在 COVID-19 病程早期出现的头痛可能是病毒性感染疾病的非特异性症状, 病程后期的头痛则可能与细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)有关[13]。上述许多机制的研究仅来源于细胞或动物模型, 需要后续进一步的研究来确定哪些机制可能在人类头痛中发挥作用。鉴于新冠病毒除了在疾病急性期对患者造成影响外, 遗留头痛是否对患者存在后续影响尚不清晰, 更需要研究其潜在机制, 为最终的优化治疗提供理论基础。

5. 结论

COVID 后头痛是新冠病毒感染的常见临床症状, 多发生在既往无头痛病史的中青年女性, 也可见于既往有头痛病史者, 且以既往偏头痛者多见。其临床特征多为阵发性、双侧颞部、轻中度、胀痛, 可伴有身乏力、头晕、后颈部疼痛或僵硬感等, 部分患者在 COVID-19 急性期后遗留头痛。

虽然目前已知晓 COVID 后头痛在疾病急性期的临床特征, 但仍需要对其存在的后遗症进行持续管理和研究。本研究资料来源于单一医院, 存在样本量少等局限性, 有必要在今后开展大规模、随机、多中心的临床研究, 尤其是加强对临床病例的纵向随访研究, 以期尽早识别 COVID 后头痛的相关危险因素、制定合理的治疗方案、减少后遗症的发生。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会. 新型冠状病毒感染所致神经系统疾病临床救治专家推荐意见[J]. 解放军医学杂志, 2023,48(2): 123-131.
- [2] Sampaio Rocha-Filho, P.A., Albuquerque, P.M., Carvalho, L., et al. (2022) Headache, Anosmia, Ageusia and Other Neurological Symptoms in COVID-19: A Cross-Sectional Study. *The Journal of Headache and Pain*, **23**, Article Number: 2. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01367-8>
- [3] Chhabra, N., Grill, M.F. and Singh, R. (2022) Post-COVID Headache: A Literature Review. *Current Pain and Headache Reports*, **26**, 835-842. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01086-y>
- [4] Pavel, B., Moroti, R., Spataru, A., et al. (2022) Neurological Manifestations of SARS-CoV2 Infection: A Narrative Review. *Brain Sciences*, **12**, 1531. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111531>
- [5] Davidescu, E.I., Odajiu, I., Tulbă, D., et al. (2021) Prognostic Factors in COVID-19 Patients with New Neurological Manifestations: A Retrospective Cohort Study in a Romanian Neurology Department. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 645611. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.645611>
- [6] GBD 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, **18**, 459-480.
- [7] Sampaio Rocha-Filho, P.A. (2022) Headache Associated with COVID-19: Epidemiology, Characteristics, Pathophysiology, and Management. *Headache*, **62**, 650-656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>
- [8] López, J.T., García-Azorín, D., Planchuelo-Gómez, Á., et al. (2020) Phenotypic Characterization of Acute Headache Attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 Validation Study on 106 Hospitalized Patients. *Cephalalgia*, **40**, 1432-1442. <https://doi.org/10.1177/0333102420965146>
- [9] Fernández-de-Las-Peñas, C., Navarro-Santana, M., Gómez-Mayordomo, V., et al. (2021) Headache as an Acute and Post-COVID-19 Symptom in COVID-19 Survivors: A Meta-Analysis of the Current Literature. *European Journal of Neurology*, **28**, 3820-3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>
- [10] Tana, C., Bentivegna, E., Cho, S.J., et al. (2022) Long COVID Headache. *Journal of Headache Pain*, **23**, 93. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01450-8>
- [11] Magdy, R., Hussein, M., Ragaie, C., et al. (2020) Characteristics of Headache Attributed to COVID-19 Infection and

Predictors of Its Frequency and Intensity: A Cross Sectional Study. *Cephalalgia*, **40**, 1422-1431.
<https://doi.org/10.1177/0333102420965140>

- [12] Gonzalez-Martinez, A., Fanjul, V., Ramos, C., *et al.* (2021) Headache during SARS-CoV-2 Infection as an Early Symptom Associated with a More Benign Course of Disease: A Case-Control Study. *European Journal of Neurology*, **28**, 3426-3436. <https://doi.org/10.1111/ene.14718>
- [13] Bobker, S.M. and Robbins, M.S. (2020) COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*, **60**, 1806-1811.
<https://doi.org/10.1111/head.13884>