



• 综 述 •

偏头痛多巴胺机制研究进展 *

杨建霞¹ 张莉莉¹ 周冀英^{2△} 万 琪^{3△}

(¹ 西安杨森制药有限公司医学事务部, 北京 100025; ² 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016;

³ 南京医科大学第一附属医院神经内科, 南京 210029)

摘 要 偏头痛是一种常见的神经系统疾病, 病理机制复杂, 有临床研究显示多巴胺在偏头痛的发病过程中发挥重要作用。本文将从多巴胺的合成与代谢, 多巴胺与偏头痛的发生及其遗传易感性, 多巴胺与三叉神经血管通路及药物治疗等方面阐述多巴胺与偏头痛的相关性。在三叉神经颈复合体分布有多巴胺受体, 偏头痛病人出现多巴胺水平、多巴胺受体敏感性及多巴胺相关基因表达的异常, 多巴胺受体拮抗剂在偏头痛急性期治疗及预防性治疗中都有重要作用。多巴胺能神经元可能是偏头痛治疗的作用靶点。

关键词 偏头痛; 多巴胺; 遗传易感性; 三叉神经血管通路; 多巴胺受体拮抗剂

偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病, 在我国的患病率为 9.3%^[1]。该病主要表现为单侧或双侧、反复发作的搏动性头痛, 同时可合并恶心、呕吐、畏光或畏声等自主神经系统功能障碍。偏头痛的高致残率和复发率给个人、家庭以及社会带来沉重负担, 偏头痛除疾病本身造成的损害以外, 还会导致严重的脑白质病变、认知功能下降、脑梗死等^[1]。揭示偏头痛的发病机制, 研发个体化的有效治疗方案, 具有重要的临床意义和社会意义。而偏头痛的发病机制尚不清楚, 学说众多, 包括三叉神经血管学说、皮层扩布抑制学说、神经源性炎症学说等^[2-4], 尚没有一种学说可以全部解释偏头痛的所有症状。目前越来越多的证据表明多巴胺可能在偏头痛的发病机制中发挥重要作用。因此, 有必要对多巴胺在偏头痛发病机制的研究进展进行综述, 为后续进一步探索偏头痛的发生发展提供科研参考依据。

多巴胺 (dopamine, DA) 是中枢神经系统中重要的儿茶酚胺类神经递质, 国内外研究显示偏头痛病人的 DA 水平、DA 受体水平、以及 DA 合成代谢相关基因表达存在异常, 偏头痛病人在发作前或发作中表现出的恶心、呕吐等非头痛症状与多巴胺受体的活化相关, DA 可能通过三叉神经血管通路参与偏头痛的发生。同时, DA 受体拮抗剂在偏头痛的治疗中亦发挥重要作用。近年针对偏头痛多巴胺机制的研究在不断更新, 国外近 5 年尚未有新的

综述进行更新, 国内相关综述着重论述多巴胺与偏头痛的遗传易感性或多巴胺与偏头痛共患病的相关性。本文旨在从多巴胺的合成与代谢, 多巴胺与偏头痛的发生及其遗传易感性, 多巴胺与三叉神经血管通路及药物治疗等方面综合阐述多巴胺与偏头痛的相关性, 综述偏头痛多巴胺机制的近期研究进展, 为深入理解多巴胺在偏头痛发病中的基础研究与临床治疗现状提供参考依据。

一、多巴胺的合成与代谢

DA 主要分布于哺乳动物的中脑黑质、纹状体, 少量分布于脊髓。中枢神经系统中 DA 的主要通路有: 黑质纹状体通路、中脑皮质束和中脑边缘束、结节漏斗束, 与运动、认知、心理活动以及泌乳素和生长激素的分泌相关。DA 的主要合成和代谢途径如下: 酪氨酸在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 作用下转化成左旋多巴, 再经多巴胺脱羧酶 (dopa decarboxylase, DOC) 转化为 DA, 并包裹在突触囊泡中, 当细胞受到刺激时, 分泌到细胞外。分泌到细胞外的 DA 通过与 DA 受体结合影响靶细胞兴奋性及代谢, 部分 DA 可由多巴胺转运体 (dopamine transporter, DAT) 重摄取回细胞内, 还可由单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAO-B)、儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 进行降解^[5], DA 在多巴胺 β 羟化酶 (dopamine beta-hydroxylase, DβH) 的作用下合成另一种神经递质——去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (NSFC 81971063)

△ 通信作者 周冀英 zheadache@163.com; 万琪 qi_wan@126.com



二、多巴胺与偏头痛的发生

研究显示偏头痛病人 DA 水平存在异常, 且 DA 受体、D β H 酶活性发生变化, 表明多巴胺系统可能参与偏头痛的发病过程。早期研究发现女性无先兆偏头痛病人月经期间血清 DA 水平升高 (Nagel-Leiby S 等, 1990 年), 在偏头痛发作期, 脑脊液中 DA 的代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸 (3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 水平升高, 且与头痛严重程度相关 (Castillo J 等, 1996 年)。Gruber 等^[6]指出偏头痛发作间期, 女性偏头痛病人尿液中 DA 水平升高。另有研究显示, 无先兆偏头痛病人血小板 DA 水平升高^[7], 慢性偏头痛病人外周血中 DA、酪胺、NE 均明显高于健康对照组, 并随着病程的进展而持续增高^[8]。相比较健康人, 偏头痛病人外周血中淋巴细胞内多巴胺 D3 受体和 D4 受体浓度升高 (Barbanti P 等, 2000 年), D5 受体浓度亦升高 (Barbanti P 等, 1996 年)。2018 年针对中国偏头痛病人的研究发现, 偏头痛病人血清中多巴胺 D2 受体水平升高^[9]。月经性偏头痛病人, D β H 酶活性升高 (Magos A 等, 1985 年), 偏头痛发作间期, D β H 酶活性亦升高 (Gotoh F 等, 1976 年)。

同时, 偏头痛发作前或发作中多表现出恶心、呕吐、打哈欠、困倦等多巴胺能症状^[10], 这些症状与多巴胺受体活化相关, 偏头痛病人表现出 DA 受体的高敏感性, DA 受体活化阈值降低, 对多巴胺受体激动剂亦表现出高敏感反应。对偏头痛病人皮下注射 DA 受体激动剂阿扑吗啡 (apomorphine), 更容易出现恶心、呕吐、打哈欠、困倦等症状^[11]。静脉注射 DA 受体激动剂吡贝地尔 (piribedil), 可以增加脑血量, 诱发恶心、呕吐、低血压等症状^[11]。

三、多巴胺与偏头痛的遗传易感性

1. 多巴胺受体

目前为止共发现 5 种多巴胺受体, 均属于 G 蛋白偶联受体家族, 根据 DA 调控第二信使环磷酸腺苷 (cyclic 3,5 adenine-monophosphate, cAMP) 的效应不同, 分为两类: D1 样受体家族, 包括 D1 和 D5 受体, 与 Gs 蛋白偶联, 激活腺苷酸环化酶, 催化三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 形成 cAMP, 激活 cAMP 依赖的蛋白激酶, 产生兴奋效应。D2 样受体家族, 包括 D2、D3 和 D4 受体, 与 Gi 蛋白偶联, 抑制腺苷酸环化酶, 减少 cAMP 生成, 产生抑制作用 (Akerman S 等, 2007 年)。

既往对多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2) 的研究较多, 但是 DRD2 基因多态性与偏头痛发病是否相关尚有一定争议。Perautka 等早期研

究发现, DRD2 NcoI 基因多态性与有先兆偏头痛病人易感性相关 (Peroutka SJ 等, 1997 年)。Ghosh 等^[12]研究表明 DRD2 NcoI 基因多态性 (rs6275) 可能对偏头痛有保护作用, DRD2 基因多态性 (rs1800497) 是偏头痛的风险因素。2018 年针对中国偏头痛病人的研究发现, DRD2 基因多态性 (rs1800497) 与偏头痛风险相关^[10]。而 Ghosh 等^[13]研究表明 DRD2 NcoI 基因多态性 (rs6275) 在偏头痛和对照组之间无明显差异。Rebaudengo 等^[14]研究发现 DRD2 NcoI 基因多态性与偏头痛发病、先兆、头痛发作频率、伴随症状、病人生活质量之间无显著关系。Maude 等^[15]发现 -141C Ins/Del 多态性与偏头痛无相关性。

针对多巴胺其他受体的研究表明, DRD1 (dopamine D1 receptor, DRD1)、多巴胺 D3 受体 (Dopamine D3 receptor, DRD3) 和多巴胺 D5 受体 (dopamine D5 receptor, DRD5) 与偏头痛发病可能不相关^[16,17], 多巴胺 D4 受体 (dopamine D4 receptor, DRD4) 的可变数目串联重复序列 (variable number of tandem repeats, VNTR) 七次重复等位基因是无先兆偏头痛的一个保护因素^[18], DRD4 外显子 3 上的一个 48 bp 串联重复序列与无先兆偏头痛相关^[19]。

2. 多巴胺转运体 (DAT)

编码 DAT 的基因位于染色体 5p15.3, 包含 15 个外显子, 长约 60 bp。目前研究显示 DAT 基因多态性与偏头痛发病无显著相关性。针对 DAT 基因多态性的位点主要是: 3' 非翻译区一个 40 bp 的串联重复序列, 内含子 8 上的一个功能性 VNTR, 5' 非翻译区的 VNTR, 内含子 14 上的 VNTR。研究均表明 DAT 基因多态性与偏头痛发病无明显联系^[20,21]。猜测多巴胺转运体基因可能不是偏头痛发病的重要危险因素。

3. 多巴胺 β 羟化酶 (D β H)

编码 D β H 的基因位于染色体 9q34, 由一个长度约为 23bp 的 12 个外显子组成。D β H 在偏头痛的发病过程中可能发挥一定的作用。相比较健康人, 偏头痛病人血清中 D β H 的活性升高。多数基因学研究显示, D β H 基因多态性与偏头痛的发病存在显著相关性^[22-25]。Sezer 等^[23]的研究, 评估了 D β H 的三个基因多态性 1021C > T (Rs1611115)、+ 1603C > T (Rs6271; C535R)、+ 444G > A (rs1108580) 与偏头痛的相关性。结果显示, 等位基因和基因型的分布频率在 + 1603C > T 基因多态性与偏头痛间存在显著关联, 1021C > T 和 + 444G > A 基因多态性与偏头痛无显著关联。

4. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (COMT)

编码 COMT 的基因位于 22q11 染色体上, 目



前 COMT 与偏头痛的关系尚不明确。多数研究以及 Meta 分析结果显示, COMT 基因多态性和偏头痛易感性无关^[26-28], 而 Emin 等的研究显示, 偏头痛病人更多表现为 L/L 或 L/H 基因型 (Emin EM 等, 2001 年); Park 等^[29] 于 2007 年的研究显示, 尽管 COMT 多态性对无先兆偏头痛病人易感性无明显差异, 但对无先兆偏头痛病人的发病有一定影响, 如有 L 型 COMT 的偏头痛病人相较于无 L 型 COMT 的偏头痛病人来说, 头痛发作更为严重, 更容易伴随恶心、呕吐等症状。

四、多巴胺与三叉神经血管通路

在三叉神经颈复合体 (trigemino-cervical complex, TCC) 分布有 D1、D2 受体, DA 可作用于 D2 受体, 抑制 TCC 神经元疼痛信号的传递。外周 D1 受体则与外周敏化相关^[30]。

皮层扩布抑制 (cortical spreading depression, CSD) 可以激活三叉神经血管通路, 参与偏头痛的发生。研究显示, CSD 可以调控伏隔核和尾状核 DA 的释放^[31]。多巴胺 D2 受体可能参与调控躯体感觉皮层 CSD 的发生, Haarmann 等^[32] 于 2014 年的研究, 通过注射氯化钾诱导产生 CSD, 评估了分别使用 D2 受体拮抗剂和激动剂对 CSD 振幅、持续时间等相关特征的影响。结果显示, 使用 D2 受体拮抗剂可以降低 CSD 的振幅和持续时间, 而使用 D2 受体激动剂可以增强 CSD 的振幅和持续时间, 且呈现剂量依赖性。

五、多巴胺与偏头痛的药物治疗

多巴胺受体拮抗剂在偏头痛急性期治疗中发挥一定的作用, 目前研究较多的包括甲氧氯普胺 (metoclopramide)、多潘立酮 (domperidone)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、氟哌利多 (droperidol)、氟哌啶醇 (haloperidol) 等^[33], 其中甲氧氯普胺和多潘立酮在中国偏头痛防治指南中是 B 级推荐, 其他药物未作推荐^[1]。甲氧氯普胺和多潘立酮都是止吐药, 主要对恶心、呕吐等症状起作用, 同时对头痛也有一定的治疗作用^[1]。小样本量的研究显示, 在偏头痛前驱期服用多潘立酮, 或许可以防止头痛和先兆症状的进展 (Waelkens J, 1984 年)。氟桂利嗪 (flunarizine) 是一种钙离子拮抗剂, 是国内外指南推荐的 A 级预防治疗用药^[2,34]。同时氟桂利嗪也是一种 DA 受体拮抗剂, 对 D2 受体的亲和力高于 D1 受体^[35]。早期研究发现, 其 DA 受体拮抗的作用可能发挥多重作用, 可能参与其预防治疗偏头痛的过程 (Piccini P 等, 1990 年), 可能与其改善病人伴随的恶心、呕吐等自主神经系统症状相关 (Wöber C 等,

1994 年), 也可能与其引起帕金森等锥体外系疾病症状相关, DA 受体拮抗剂均有可能引起相关症状^[33]。在临床使用中, 氟桂利嗪引起这种不良反应是十分罕见的, 停药后可恢复, 老年人和长期用药是诱发因素, 老年人随着年龄的增长, 自身代谢水平下降, 导致药物蓄积, 黑质 DA 能神经元细胞逐渐凋亡, DA 水平下降, 锥体外系疾病症状的发生率进一步升高。

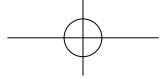
六、结语

偏头痛是由多种因素导致的神经系统疾病, 危害严重且发病过程复杂。多巴胺的合成与释放异常、多巴胺受体敏感性的变化以及多巴胺相关基因表达的异常, 与偏头痛的发病、临床表现、药物治疗等存在密切关联。针对偏头痛多巴胺机制的进一步深入研究, 将为临床更好地理解偏头痛的发生发展提供基础, 为偏头痛的个体化治疗提供重要的辅助作用。

所有作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727.
- [2] 吴杭飞, 韩珣, 张晴, 等. 偏头痛模型大鼠三叉神经脊束核和三叉神经节中 PACAP 及 CGRP 表达的变化 [J]. 精准医学杂志, 2018, 33(1):20-24.
- [3] Charles A. The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(2):174-182.
- [4] Long T, He W, Pan Q, *et al.* Microglia P2X4 receptor contributes to central sensitization following recurrent nitroglycerin stimulation[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):245.
- [5] KleinMO, Battagello DS, CardosoAR, *et al.* Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39(1):31-59.
- [6] Gruber HJ, Bernecker C, Pailer S, *et al.* Increased dopamine is associated with the cGMP and homocysteine pathway in female migraineurs[J]. Headache, 2010, 50(1):109-116.
- [7] D'Andrea G, Granella F, Perini F, *et al.* Platelet levels of dopamine are increased in migraine and cluster headache[J]. Headache, 2006, 46(4):585-591.
- [8] D'Andrea G, D'Amico D, Bussone G, *et al.* The role of tyrosine metabolism in the pathogenesis of chronic migraine[J]. Cephalalgia, 2013, 33(11):932-937.
- [9] Deng Y, Huang J, Zhang H, *et al.* Association of expres-



- sion of DRD2 rs1800497 polymorphism with migraine risk in Han Chinese individuals[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:763-769.
- [10] Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, *et al*. Dopaminergic symptoms in migraine: A cross-sectional study on 1148 consecutive headache center-based patients[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(11):33310242092902.
- [11] Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, *et al*. Dopaminergic symptoms in migraine[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(Suppl 1): S67-S70.
- [12] Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(1):61-73.
- [13] Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Role of dopaminergic gene polymorphisms (DBH 19 bp indel and DRD2 Nco I) in genetic susceptibility to migraine in North Indian population[J]. *Pain Med*, 2011, 12(7):1109-1111.
- [14] Rebaudengo N, Rainero I, Parziale A, *et al*. Lack of interaction between a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and the clinical features of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(6):503-507.
- [15] Maude S, Curtin J, Breen G, *et al*. The-141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is not associated with either migraine or Parkinson's disease[J]. *Psychiatr Genet*, 2001, 11(1):49-52.
- [16] García-Martín E, Martínez C, Serrador M, *et al*. Dopamine receptor 3 (DRD3) polymorphism and risk for migraine[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9):1220-1223.
- [17] Shepherd AG, Lea RA, Hutchins C, *et al*. Dopamine receptor genes and migraine with and without aura: An association study[J]. *Headache*, 2002, 42(5):346-351.
- [18] de Sousa SC, Karwautz A, Wöber C, *et al*. A dopamine D4 receptor exon 3 VNTR allele protecting against migraine without aura[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(6):574-578.
- [19] Mochi M, Cevoli S, Cortelli P, *et al*. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes[J]. *Neurol Sci*, 2003, 23(6):301-305.
- [20] Karwautz A, Campos de Sousa S, Konrad A, *et al*. Family-based association analysis of functional VNTR polymorphisms in the dopamine transporter gene in migraine with and without aura[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(1):91-95.
- [21] McCallum LK, Fernandez F, Quinlan S, *et al*. Association study of a functional variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(6):706-707.
- [22] Barbanti P, Guadagni F, De Marchis ML, *et al*. Dopamine-beta-hydroxylase 19-bp insertion/deletion polymorphism affects medication overuse in patients with chronic migraine[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(8):1717-1724.
- [23] Sezer S, Kurt S, Ates O. Analysis of dopamine beta hydroxylase gene polymorphisms in migraine[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 145:96-100.
- [24] Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(1):61-73.
- [25] Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Role of dopaminergic gene polymorphisms (DBH 19 bp indel and DRD2 Nco I) in genetic susceptibility to migraine in North Indian population[J]. *Pain Med*, 2011, 12(7):1109-1111.
- [26] Liao YJ, Jiang JR, Jin SQ. The association between COMT Val158Met polymorphism and migraine risk: A Meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(6):592-598.
- [27] Takigawa H, Kowa H, Nakashima K. No associations between five polymorphisms in COMT gene and migraine[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(2):225-230.
- [28] De Marchis ML, Barbanti P, Palmirotta R, *et al*. Look beyond Catechol-O-Methyltransferase genotype for catecholamines derangement in migraine: The BioBIM rs4818 and rs4680 polymorphisms study[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16:520.
- [29] Park JW, Lee KS, Kim JS, *et al*. Genetic contribution of Catechol-O-methyltransferase polymorphism in patients with migraine without aura[J]. *J Clin Neurol*, 2007, 3(1):24-30.
- [30] Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2):752-763.
- [21] Yavich L, Ylinen A. Spreading depression in the cortex differently modulates dopamine release in rat mesolimbic and nigrostriatal terminal fields[J]. *Exp Neurol*, 2005, 196(1):47-53.
- [32] Haarmann AM, Jafarian M, Karimzadeh F, *et al*. Modulatory effects of dopamine D2 receptors on spreading depression in rat somatosensory neocortex[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2014, 5(4):246-252.
- [33] Marmura MJ. Use of dopamine antagonists in treatment of migraine[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(1):27-35.
- [34] Evers S, Afra J, Frese A, *et al*. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(9):968-981.
- [35] Bisol LW, Brunstein MG, Ottoni GL, *et al*. Is flunarizine a long-acting oral atypical antipsychotic? A randomized clinical trial versus haloperidol for the treatment of schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(10):1572-1579.