



• 综 述 •

偏头痛的代谢组学研究进展

韩雅婷 郭淮莲[△]

(北京大学人民医院神经内科, 北京 100044)

摘 要 偏头痛 (migraine) 是一种反复发作、多呈单侧、搏动性的中重度头痛, 因其发病率高、致残率高, 越来越受到医学界的关注, 目前其发病机制尚未完全明了。代谢组学作为一种研究生物系统内小分子代谢物的新兴技术, 有助于探索偏头痛的发病机制, 并为偏头痛的诊断和治疗提供新的思路与方法。本文阐述了偏头痛的代谢组学研究进展, 就代谢组学在偏头痛的生物标志物筛选、发病机制研究及治疗方面的应用进行综述。

关键词 偏头痛; 代谢组; 代谢组学; 质谱; 磁共振

偏头痛 (migraine) 是一种发作性的头痛疾患, 其特征为反复发作、多呈单侧、搏动性的中重度头痛, 常伴有恶心、呕吐、畏光、畏声。世界卫生组织 2015 年全球疾病负担调查的研究结果表明, 偏头痛是世界第 7 位致残性疾病, 严重影响病人的生活质量^[1]。偏头痛的发病机制尚不清楚, 目前主要的发病机制学说包括血管学说、神经学说和三叉神经血管学说。遗传、饮食、内分泌及精神因素等与偏头痛的发病有一定关系。目前仍缺乏特异性的生物标志物辅助偏头痛的诊断及治疗。

既往有研究对偏头痛病人组织、血液、脑脊液中的潜在生物标志物进行过探索, 但研究结论不一致。筛选出特异性及敏感性较好的生物标志物对偏头痛病人的诊断及治疗具有重要的作用。代谢组学作为一种研究生物系统内小分子代谢物的新兴技术, 在发现特异性生物标志物、研究疾病的病理生理机制方面具有显著的优势^[2], 有助于为偏头痛的诊断和治疗提供新的思路与方法。目前国内外偏头痛的代谢组学研究比较了偏头痛病人和正常对照组在氨基酸代谢、脂质代谢等方面的差异, 发现了多种差异代谢物, 但尚未见系统的归纳分析。本文对偏头痛的代谢组学研究进展进行综述, 以期为今后偏头痛的研究提供参考。

一、代谢组学

代谢组 (metabolome) 是指一个细胞、组织或器官中所有代谢物的集合, 包含一系列不同类型的小分子, 通常分子量 < 1000 Da, 例如肽、碳水化合物、

脂类、核酸等^[2]。代谢物受到基因和蛋白的调控, 因此其改变可放大基因或蛋白的微观改变, 直接反映机体内已经或正在发生的变化。代谢组学 (metabolomics) 指对一个生物系统内所有的小分子代谢物进行定性和定量分析, 可以检测生物系统受刺激或扰动后其代谢产物的变化。利用代谢组学, 可以动态跟踪有机体代谢物的整体组成, 辨识和解析研究对象的生理、病理状态及其与环境因子、基因组成等的关系。

代谢组学的研究手段主要包括质谱 (mass spectrometry, MS) 和磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR)。研究流程包括样本前处理、数据获取、数据预处理、数据分析、标记物筛选和鉴定及标记物解释等。磁共振可在不破坏样本的基础上快速准确分析, 但缺点是不够灵敏。质谱技术包括气相色谱-质谱法 (gas chromatographymass spectrometer, GC-MS)、液相色谱-质谱法 (liquid chromatographymass spectrometer, LC-MS)。GC-MS 适用于分析小分子、热稳定性较好、易挥发、能气化的代谢物。LC-MS 适用于热稳定性差、不易挥发、不易衍生和分子质量较大的代谢物, 主要用于尿液、血液、血浆的分析。GC-MS 及 LC-MS 均具有较高的分辨率和检测灵敏度^[3]。

二、代谢组学在偏头痛研究中的应用

1. 代谢组学在偏头痛生物标志物筛选中的应用

偏头痛迄今仍缺乏特异性的生物标志物, 目前已有一些研究报道偏头痛病人组织、血液、脑脊液中的潜在生物标志物, 但研究结果不一致。因此筛

[△] 通信作者 郭淮莲 guoh@bjmu.edu.cn



选出特异性及敏感性较好的生物标志物对偏头痛病人的诊断及治疗具有重要的作用。既往研究提到的潜在生物标志物包括炎症标志物如白介素、C 反应蛋白、基质金属蛋白酶-9 等, 痛觉传导神经递质如降钙素基因相关肽、垂体腺苷酸环化酶激活肽、5-羟色胺、食欲素等, 氧化应激相关分子如超氧化物歧化酶、NO 等^[4], 以及瘦素、脂肪等其他分子。利用代谢组学方法, 可以发现偏头痛病人与健康对照者, 或者不同类型偏头痛以及偏头痛不同时期的代谢谱差异, 从而筛选出潜在的生物标志物。

(1) 偏头痛的非靶向代谢组学研究进展

非靶向代谢组学是对有机体内源性代谢物的全面系统分析, 可以获取大量代谢物数据, 从中发现差异代谢物。李慧等^[5]应用液相色谱-质谱法 (LC-MS) 对 10 只偏头痛模型大鼠及 10 只正常对照组大鼠的血样进行分析, 发现两组大鼠代谢物图谱存在差异, 模型组的代谢 UPLC 图出峰量明显增多, 正常组和模型组血浆均具有明显的聚类作用, 且有趋势显著的分类运动。模型组与正常对照组的荷载图结合串联质谱结果显示 5-羟吲哚乙酸、3, 4-二羟苯乙二醇、磷脂酰胆碱为潜在的生物标志物。李慧等^[6]还对偏头痛模型大鼠及正常对照组大鼠的尿液进行了分析, 发现与空白组相比, 模型组的代谢图谱中出峰量明显增加。空白组样本和模型组样本具有一定的聚类作用, 分类运动的趋势明显。从总体趋势来看, 相对于空白组, 模型组的代谢特征有逐渐向右运动的趋势。对模型组样本与空白组样本所得的荷载图进行分析, 发现尿液中 5-羟吲哚乙酸、1, 3-二硝酸甘油、顺乌头酸及苹果酸明显增多。

Zielman 等^[7]采集了偏瘫型偏头痛、无先兆偏头痛、有先兆偏头痛病人头痛发作间期的脑脊液与正常对照组的脑脊液, 利用定量 ¹H-NMR 光谱技术, 鉴定并定量分析了 19 种代谢物, 其中偏瘫型偏头痛病人脑脊液中 2-羟基丁酸酯较健康对照者低。2-羟基丁酸酯是脑脊液的成分之一, 有研究称其在乳酸酸中毒及丙酸血症病人脑脊液中有所升高, 在早期 2 型糖尿病病人尿液中也观察到 2-羟基丁酸酯水平的升高。大部分的 2-羟基丁酸酯来自 α -酮丁酸酯, 其酶促转化的方向取决于 NADH₂/NAD 比率, 因此推测 2-羟基丁酸酯水平的降低可能表明大脑中存在能量代谢异常。有先兆偏头痛及无先兆偏头痛病人与对照组代谢特征无明显差异。

Ren 等^[8,9]应用液相色谱-质谱法 (LC-MS) 对 20 例无先兆偏头痛病人及 20 例健康对照者的血清标本进行检测, 发现偏头痛病人与健康对照者的代

谢特征存在明显差异, 10 种血清代谢物在偏头痛病人中显著降低, 包括 5-羟色胺和 9 种氨基酸。通路分析和富集分析表明在偏头痛病人中, 色氨酸代谢 (5-羟色胺代谢)、精氨酸和脯氨酸代谢以及氨酰-tRNA 生物合成是三个改变最明显的通路。ROC 曲线分析表明糖基-1-脯氨酸、N-甲基-DL-丙氨酸和蛋氨酸是偏头痛潜在的敏感而特异的生物标志物, 且其特异性可能比偏头痛的传统生物标志物 5-羟色胺更强。该团队还对偏头痛病人和健康对照者的血清脂质进行分析, 发现 29 种血清代谢物存在显著差异, 它们属于 4 类脂质, 包括酰基肉碱、非 α -羟基鞘氨醇神经酰胺 (Cer_NSs)、溶血磷脂酰胆碱 (lysoPC) 和溶血磷脂酰乙醇胺 (lysoPEs)。在偏头痛病人中, Cer_NSs 显著升高而 lysoPEs 显著降低。ROC 曲线分析表明 lysoPC 16:0 和 lysoPC 20:0 是偏头痛潜在的生物标志物。

Onderwater 等^[10]利用 ¹H-NMR 代谢组学平台, 对荷兰的 2800 位偏头痛病人及 7353 位健康对照者的血浆样本进行分析, 定量分析了 146 种代谢物及 79 种代谢物比值, 包括脂肪酸、脂质及载脂蛋白等。与对照组相比, 偏头痛病人载脂蛋白 A1 的水平降低、高密度脂蛋白 (HDL) 中游离胆固醇/总胆固醇比值降低。另外, 在男性受试者中, 偏头痛病人的 ω -3 脂肪酸水平降低。从而推测高密度脂蛋白的代谢可能与偏头痛相关。

(2) 偏头痛的靶向代谢组学研究进展

靶向代谢组学是针对特定一类代谢物的研究分析, 例如磷脂、胆汁酸等, 相对于非靶向代谢组学筛选范围较小, 但更有针对性, 其重复性和敏感性也有提高。Curto 等^[11]应用液相色谱/串联质谱 (LC-MS/MS) 检测了 119 例慢性偏头痛病人以及 84 例健康对照者血清样本中的犬尿氨酸代谢产物水平, 发现慢性偏头痛病人血清中的 L-犬尿氨酸 (KYN)、犬尿酸 (KYNA)、3-羟犬尿氨酸 (3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸 (3-HANA)、5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 以及喹啉酸 (QUINA) 的水平显著降低。相反地, 慢性偏头痛病人血清中的色氨酸 (Trp)、邻氨基苯甲酸 (ANA) 以及黄尿酸 (XA) 显著升高。从而推测 KYNA 可以通过抑制 NMDA 受体的激活对偏头痛起保护作用。

以上研究主要探究了偏头痛病人与健康对照者的代谢物差别, 通过代谢组学还可以探究偏头痛不同的疾病特征导致代谢物的改变。Dehghan 等^[12]利用 ¹H-MRS 技术, 研究了 15 例无先兆偏头痛病人和 16 例健康对照者的枕叶神经化学代谢产物的变



化。与对照组相比,偏头痛病人的平均 N-乙酰天门冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA)/肌酸 (creatine, Cr) 比值显著降低,胆碱 (choline, Cho)/肌酸和肌醇 (myo-inositol, MI)/NAA/比值显著增加。另外,偏头痛的持续时间及发作频率与 NAA/Cr 比值的降低和 Cho/Cr 比值的增加显著相关。

2. 代谢组学在偏头痛发病机制研究中的应用

代谢组学揭示了偏头痛病人不同于健康对照者的代谢物变化,为偏头痛发病机制的研究提供了新的思路和方法。

偏头痛的发病机制目前尚不清楚,目前主要有以下几种学说:血管学说、神经学说、三叉神经血管学说。血管学说认为偏头痛是由血管舒缩功能障碍引起,颅内血管收缩引起偏头痛先兆症状,随后颅外、颅内血管扩张导致搏动性头痛产生。目前也有观点认为血管扩张只是偏头痛发生的伴随现象,而非必要条件。神经学说认为偏头痛是原发性神经功能紊乱性疾病,偏头痛先兆是由皮质扩散性抑制 (cortical spreading depressing, CSD) 引起。CSD 是指各种有害刺激引起的起源于大脑后部皮质 (枕叶) 的神经电活动抑制带,以每分钟 2~5 mm 的速度向邻近皮质扩展,并伴随出现扩展性血量减少, CSD 能很好地解释偏头痛先兆症状^[13]。三叉神经血管学说近年来受到广泛重视,颅内痛觉敏感组织的周围神经纤维随三叉神经眼支进入三叉神经节,然后进入三叉神经颈复合体,换元后发出神经纤维,经脑干交叉后投射至丘脑,丘脑将感觉信息继而投射至皮层^[14]。同时可能由于遗传因素所致内源性痛觉调制系统下行通路功能存在缺陷,引起 P 物质、降钙素基因相关肽和其他神经肽释放增加,作用于脑血管壁,引起血管扩张而出现搏动性头痛,还可使血管通透性增加,血浆蛋白渗出,产生无菌性炎症,刺激痛觉传入纤维。除了上述几种学说之外,代谢组学研究为偏头痛发病机制提示了新的线索。

(1) NMDA 受体的激活可能是偏头痛的发病机制

天门冬氨酸 (NMDA) 受体是一种离子通道型谷氨酸受体,其激活在偏头痛的发病机制如三叉神经血管系统激活、皮质扩散性抑制中起到重要作用。通过代谢组学,可以发现与 NMDA 受体结合的神经递质及其代谢物的变化,从而推测 NMDA 受体的激活可能是偏头痛的发病机制。Curto 等^[11]应用液相色谱/串联质谱 (LC-MS/MS) 检测了 119 例慢性偏头痛病人以及 84 例健康对照者血清样本中的犬尿酸代谢产物水平,发现慢性偏头痛病人血清中

的 L-犬尿酸 (KYN)、犬尿酸 (KYNA)、3-羟犬尿酸 (3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸 (3-HANA)、5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA) 以及喹啉酸 (QUINA) 的水平显著降低。相反地,慢性偏头痛病人血清中的色氨酸 (Trp)、邻氨基苯甲酸 (ANA) 以及黄尿酸 (XA) 显著升高。这些发现提示在偏头痛的发病机制中, KYN 单向代谢为 ANA, 消耗了 KYNA 和 3-HK。KYNA 是 NMDA 受体甘氨酸位点的竞争性拮抗剂,在偏头痛实验动物的模型中, KYN 或 KYNA 的合成类似物可以抑制三叉神经节的激活,还可以抑制 CSD 的扩展和血脑屏障通透性的变化,因此 KYNA 可以通过抑制 NMDA 受体的激活而对偏头痛起保护作用,其水平的降低与偏头痛的 NMDA 受体过激活假说一致。

(2) 谷氨酸神经传导受损参与了偏头痛的发生及其慢性化

通过代谢组学,可以发现偏头痛病人谷氨酰胺、谷氨酸及其代谢产物的差异,从而推测谷氨酸神经传导受损参与了偏头痛的发生及其慢性化。Prescot 等^[15]利用质子磁共振波谱 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 技术,比较了偏头痛病人头痛发作间期与年龄匹配的正常对照组前扣带回和岛叶的生化差异,方差分析显示病人与正常对照者之间无明显代谢物差异,线性判别分析提示两组间前扣带回与岛叶的 N-乙酰基天冬氨酸谷氨酸 (NAAG) 和谷氨酰胺 (Gln) 存在差异。NAAG 是哺乳动物神经系统中最丰富的肽类神经递质,在神经元内 NAAG 合成酶的催化下,以 N-乙酰天冬氨酸和谷氨酸为原料合成, NAAG 还是脊椎动物脑内渗透压的主要来源之一。谷氨酰胺在神经胶质细胞中由谷氨酸和氨通过谷氨酰胺合成酶合成,后释放入细胞外基质,再运输进入神经元,通过谷氨酰胺酶转化为谷氨酸。再生的谷氨酸包装并储存在囊泡内或者整合入 NAAG,在兴奋性神经传导中起到了直接的作用。该研究发现的 NAAG 及谷氨酰胺的差异间接反映了储存形式的谷氨酸水平的差异,从而推测兴奋性氨基酸神经递质及其衍生物的改变可能是偏头痛病人偏头痛敏感性降低或慢性偏头痛的原因。Dichgans 等^[16]研究了来自三个家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 家系的 15 名 CACNA1A 突变基因携带者及 17 名健康对照者,利用 ¹H-MRS 技术对比两组小脑及已知参与偏头痛先兆传播的皮质区域的代谢变化。与对照组相比, FHM 病人小脑上蚓部的脑实质分数、N-乙酰天门冬氨酸和谷氨酸水平显著降低,肌醇水平显著



升高,而幕上区域未发现明显代谢物差异。其中脑实质分数和 N-乙酰天门冬氨酸水平与小脑评分(尤其是步态共济失调)显著相关。结果表明, FHM 病人小脑上蚓部存在区域性神经元损伤,局部萎缩与 N-乙酰天门冬氨酸水平相关,谷氨酸水平的降低可能部分反映了谷氨酸神经传导受损,研究结果可能对监测疾病进展有所帮助。

(3) 偏头痛病人存在神经活动的增加,以进行内源性神经保护和渗透调节

通过代谢组学,可以发现偏头痛病人能量代谢物的异常,从而推测偏头痛病人存在神经活动的增加,以进行内源性神经保护和渗透调节。Abad 等^[17]以雄性大鼠腹腔内注射硝酸甘油法制作偏头痛模型,以生理盐水作为对照组,采用选择性弛豫增强磁共振光谱(relaxation-enhanced MR spectroscopy, RE-MRS)序列,对比两组的代谢差异。注射硝酸甘油后 10 分钟,偏头痛模型小鼠的乳酸水平较基线及对照组显著增高。注射硝酸甘油后 2 小时,对照组的牛磺酸水平进行性下降,而偏头痛模型组仍升高。与对照组相比,偏头痛模型组的总肌酸水平随时间显著下降,而甘氨酸、谷氨酸及谷氨酰胺水平随时间升高。乳酸的升高和总肌酸的下降提示神经活动增加以及糖酵解的改变,这种现象可能与跨神经元细胞膜的钠离子梯度改变以及 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性的增加相一致。牛磺酸水平的显著增加可能是内源性神经保护和渗透调节以维持内环境稳态的结果。偏头痛模型组代谢谱的变化与神经活动及血管舒张的早期变化一致,也与神经保护和渗透调节的逐步增强一致。

3. 代谢组学在偏头痛治疗中的应用

目前偏头痛的治疗主要包括发作期的治疗,例如非甾体抗炎药、麦角类制剂和曲普坦类药物,以及预防性治疗(如钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、抗惊厥药等)。在外源性药物的作用下,机体的代谢物水平会发生改变,利用代谢组学方法,可以发现药物作用下机体代谢水平的变化,从而探索药物对偏头痛的影响,以阐明药物的作用机制,同时也可以对偏头痛的治疗进行疗效评估及预测,为偏头痛的个体化、精准化治疗提供帮助。

(1) 盐酸氟桂利嗪可能通过影响能量代谢、氨基酸代谢预防偏头痛

王清清等^[18]采用皮下注射硝酸甘油制备偏头痛大鼠模型,利用 GC-TOF-MS 分析正常组、模型组及盐酸氟桂利嗪干预组各组大鼠血清及三叉神经颈髓复合体(trigemino-cervical complex, TCC)部位的代

谢状态,与模型组相比,盐酸氟桂利嗪组血清中 L-天冬酰胺、5-甲氧基色胺、 α -乳糖等代谢物及脑组织 TCC 部位中磷酸乙醇酸、肌苷、甘油酸、D-葡萄糖等代谢物发生改变,主要涉及能量代谢通路、氨基酸代谢通路等,由此推测盐酸氟桂利嗪可能通过影响能量代谢、氨基酸代谢等改善硝酸甘油致偏头痛模型大鼠的代谢紊乱。

(2) 大川芎方(DCXF)可能通过促进三叉神经颈复合体和血清的谷氨酸循环,以及回调偏头痛组的氨基酸代谢,起到治疗偏头痛的作用

Ni 等^[19]采用硝酸甘油皮下注射构建偏头痛大鼠模型,在不同时间点检测谷氨酸代谢变化及整体代谢状况,探讨 DCXF 治疗偏头痛的作用机制,采用 GC-TOF-MS 技术,检测在建模或给药后 30 分钟、60 分钟及 90 分钟后获取的血样和三叉神经颈复合体样品,结果表明 DCXF 可以改善偏头痛模型大鼠血清和三叉神经颈复合体的代谢状况,并显示出治疗的时间趋势,主要与氨基酸代谢有关(谷氨酸、天冬氨酸和丙氨酸代谢)。另外,该研究还应用 Western Blot 及 RT-PCR 技术检测了与谷氨酸代谢相关的蛋白质及其对应的 mRNA,发现在给药后 60 分钟和 90 分钟,DCXF 可以增加谷氨酰胺合成酶的表达,在给药后 90 分钟,DCXF 可以增加兴奋性氨基酸转运体-1(EAAT1)的表达。从而推论 DCXF 可以增加谷氨酰胺合成酶及 EAAT1 的表达,从而促进三叉神经颈复合体及血清的谷氨酸循环,起到治疗偏头痛的作用。马诗瑜等^[20]同样采用皮下注射硝酸甘油制备急性偏头痛大鼠模型,利用 UPLC-TOF/MS 结合主成分分析,对正常组、模型组和大川芎方多组分中药制剂低、中、高剂量组(0.19、0.37、0.74 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行尿液代谢组学分析,发现了 10 种潜在的差异代谢物,大川芎方多组分中药制剂给药组可降低模型组中色氨酸、缬氨酸的含量,升高 γ -氨基丁酸、乳酸、 β -羟丁酸的含量。根据代谢通路预测研究,发现相关性较大的代谢通路为丙氨酸、天冬氨酸与谷氨酸代谢、丙酸代谢、氮代谢及色氨酸代谢,由此推测大川芎方多组分中药制剂对急性偏头痛大鼠模型体内的差异代谢物有一定回调作用,其主要通过氨基酸代谢起到治疗作用。

(3) 正天丸可能通过纠正神经细胞信息传递紊乱及提高疼痛阈值起到治疗偏头痛的作用

李慧等^[21]采用皮下注射硝酸甘油制备偏头痛大鼠模型,利用 UPLC-Q-TOF/MS 分析模型组及正天丸干预组各组大鼠的血浆代谢谱,初步筛选出磷脂酰胆碱、3,4-二羟苯乙醇以及未确定化合物(质



荷比为 312.32) 三种差异代谢物。磷脂酰胆碱的差异提示正天丸可能存在纠正神经细胞传递紊乱的作用。3,4-二羟苯乙二醇是去甲肾上腺素的重要代谢产物之一,提示正天丸可能通过提高疼痛阈值起到止痛作用。

(4) 天麻钩藤饮 (*gastrodia-uncaria*, GU) 可能通过调节肠道微生物群落的结构和功能起到治疗偏头痛的作用

Wen 等^[22]采用皮下注射硝酸甘油制备偏头痛大鼠模型,通过 16S rRNA 测序和 LC/MS 技术,分析了正常对照组、偏头痛组及 GU 给药组肠道微生物群落结构和血浆代谢组学的差异,并进行了血浆生物标志物与肠道菌群的相关性分析。结果发现对照组与偏头痛组的肠道微生物结构和功能存在差异, GU 干预后,偏头痛组肠道微生物的失调得以改善,其血浆代谢产物的变化与肠道菌群的变化是一致的,主要涉及的代谢通路包括色氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢,以及酪氨酸代谢。该研究还进行了验证实验,通过热痛觉过敏实验,证实了 GU 可以提高偏头痛模型大鼠的热阈值,同时检验了 4 种与偏头痛相关的血浆生化指标,发现与对照组相比,偏头痛组的 NO、CGRP 及 ET 水平升高,5-羟色胺水平降低,而 GU 给药后,这 4 种生化指标与对照组无显著性差异。证实了 GU 治疗对偏头痛有效,并推测食物或天然药物可以通过调节肠道菌群,影响脑-肠轴,从而对偏头痛起到治疗作用。

三、小结

偏头痛作为一种致残性疾病,严重影响病人生活质量,目前仍缺乏特异性生物标志物指导诊断及治疗。代谢组学作为后基因组时代一种新兴的临床研究手段,可以为寻找偏头痛潜在的生物标志物、探索偏头痛的发病机制、寻找新的治疗靶点提供新的有效手段。但目前代谢组学也存在一些不足。机体作为一个复杂的环境,代谢物易受到多种因素的影响,如食物、药物、环境、样本保存条件及并存疾病等,如何消除混杂因素对代谢物的影响是今后代谢组学需解决的难题。另外,代谢组学虽然可以检测到众多的潜在生物标志物,但其应用到临床还需要长时间的验证,未来还需期待实验分析技术的进步,使我们能够更好地利用代谢组学方法对疾病进行研究。代谢组学作为一种简单无创的检查,今后可在大样本中探索,还可进一步进行组织、细胞代谢组学研究,并联合蛋白组学、基因组学、转录组学等技术,更系统、更全面地解释偏头痛的发病机

制。目前代谢组学在偏头痛治疗中的研究较少,且多为中药制剂,今后可利用代谢组学技术进一步探究曲普坦类、托吡酯等药物对偏头痛的治疗机制。期待随着代谢组学实验技术的改进,其在偏头痛的研究中发挥更为重要的作用。

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053):1545-1602.
- [2] Donatti A, Canto AM, Godoi AB, *et al.* Circulating metabolites as potential biomarkers for neurological disorders-metabolites in neurological disorders[J]. *Metabolites*, 2020, 10(10):389.
- [3] Dunn WB, Broadhurst DI, Atherton HJ, *et al.* Systems level studies of mammalian metabolomes: The roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1):387-426.
- [4] Gross EC, Lisicki M, Fischer D, *et al.* The metabolic face of migraine-from pathophysiology to treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(11):627-643.
- [5] 李慧, 吴艳华, 江善明, 等. 偏头痛大鼠的血浆代谢组学研究[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(12):1716-1719.
- [6] 李慧, 吴艳华, 陈宝田, 等. 偏头痛大鼠的尿液代谢组学研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(7):506-509.
- [7] Zielman R, Postma R, Verhoeven A, *et al.* Metabolomic changes in CSF of migraine patients measured with ¹H-NMR spectroscopy[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(12):3674-3682.
- [8] Ren C, Liu J, Zhou J, *et al.* Low levels of serum serotonin and amino acids identified in migraine patients[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2):267-273.
- [9] Ren C, Liu J, Zhou J, *et al.* Lipidomic analysis of serum samples from migraine patients[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):22.
- [10] Onderwater G LJ, Ligthart L, Bot M, *et al.* Large-scale plasma metabolome analysis reveals alterations in HDL metabolism in migraine[J]. *Neurology*, 2019, 92(16):e1899-e911.
- [11] Curto M, Lionetto L, Negro A, *et al.* Altered kynurenine pathway metabolites in serum of chronic migraine patients[J]. *J Headache Pain*, 2015, 17:47.
- [12] Dehghan A, Saatchian E, Sobgani M, *et al.* Neurochemical metabolite alterations of the occipital lobe in migraine without aura by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Neuroradiol J*, 2020, 33(5):410-415.



- [13] 周霞, 孙中武. 偏头痛的发病机制及诊治进展 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(5):714-715.
- [14] Goadsby PJ, Holland PR. An update: Pathophysiology of migraine[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(4):651-671.
- [15] Prescott A, Becerra L, Pendse G, *et al.* Excitatory neurotransmitters in brain regions in interictal migraine patients[J]. *Mol Pain*, 2009, 5:34.
- [16] Dichgans M, Herzog J, Freilinger T, *et al.* ¹H-MRS alterations in the cerebellum of patients with familial hemiplegic migraine type 1[J]. *Neurology*, 2005, 64(4):608-613.
- [17] Abad N, Rosenberg JT, Roussel T, *et al.* Metabolic assessment of a migraine model using relaxation-enhanced ¹H spectroscopy at ultrahigh field[J]. *Magn Reson Med*, 2018, 79(3):1266-1275.
- [18] 王清清, 刘玉敏, 林晓, 等. 盐酸氟桂利嗪干预硝酸甘油致偏头痛大鼠的代谢组学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(3):193-199.
- [19] Ni N, Wang Q, Lin X, *et al.* Studies on the mechanism of glutamate metabolism in ntg-induced migraine rats treated with DCXF[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:1324797.
- [20] 马诗瑜, 沈岚, 林晓, 等. 基于尿液代谢组学技术分析大川芎方多组分中药制剂干预急性偏头痛大鼠模型的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18):101-107.
- [21] 李慧, 吴艳华, 陈宝田, 等. 正天丸对偏头痛大鼠的血浆代谢组学研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(9):1046-1049.
- [22] Wen Z, He M, Peng C, *et al.* Metabolomics and 16S rRNA gene sequencing analyses of changes in the intestinal flora and biomarkers induced by gastrodia-uncaria treatment in a rat model of chronic migraine[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1425.

• 国际译文 •

外周感觉神经元 STING/IFN-I 信号通路的镇痛机制

干扰素基因刺激蛋白 (STING) 属于天然免疫调节剂, 是免疫和肿瘤领域的明星分子, 其在神经系统的功能却尚不明确。研究者发现, 外周感觉神经元中 STING 通过 IFN-I 信号通路调控疼痛。结果如下: (1) 在正常小鼠鞘内注射 STING 激动剂可明显提高痛阈, 产生镇痛作用, 但不影响运动。在慢性疼痛模型 (包括骨癌痛和神经病理性疼痛), 激活 STING 通路同样产生明显的镇痛作用, 并且无明显的不良反应 (如耐受和运动障碍); (2) 激活 STING 可以引起 DRG 组 INF-I 的增加。这种现象在 STING-gKO 和 STING-cKO (*Sting1^{fl/fl};Nav1.8-cre*) 小鼠不存在。IFN-I 的受体 IFNAR1 在感觉神经元中大量表达。IFN-I 可以直接减弱伤害感受神经元的兴奋性, 最终实现镇痛。由此可以得出, STING 激动剂的镇痛作用是通过 IFN-I 来实现的; (3) 研究者在非人灵长类动物-猕猴上也验证了 STING 激动剂的镇痛作用。猕猴鞘内注射 ADU-S100 可以显著提高痛阈、并增加脑脊液 IFN-I 的水平。IFN-I 可以明显降低 DRG 神经元的兴奋性。因此, 该研究揭示了 STING/INF-I 信号通路的镇痛作用, 将为神经免疫调节和镇痛, 尤其为既有抗癌又有缓解癌痛药物的研发提供科学依据。

(Donnelly CR, Jiang C, Andriessen AS, *et al.* STING controls nociception via type-I interferon signaling in sensory neurons. *Nature*, 2021, 591(7849):275-280. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)