

• 特约综述 •

偏头痛与睡眠-觉醒障碍互作机制的研究进展 *

王彦霖¹ 庞森一² 王培培² 李 纤³ 杨 菲^{2△}

(¹首都医科大学基础医学院, 北京 100069; ²首都医科大学基础医学院神经生物学系, 北京 100069; ³首都医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 北京 100069)

摘 要 偏头痛是常见的慢性发作性脑功能障碍疾病, 具有高疾病负担和高失能性。睡眠障碍和昼夜节律紊乱是偏头痛发生发展进程中的重要影响因素, 偏头痛发作具有昼夜节律异质性, 且睡眠质量下降往往与偏头痛发作频率增加或慢性化有关。内源性昼夜节律的破坏或与其与外部环境之间的失衡可能会导致昼夜节律相关的睡眠-觉醒障碍, 这可能导致后续的疼痛过敏, 从而使人们罹患偏头痛的风险增高。本文集中关注偏头痛如何扰乱睡眠, 以及睡眠-觉醒障碍和昼夜节律紊乱如何促进偏头痛这两方面, 并阐述了偏头痛和昼夜节律睡眠-觉醒障碍潜在的共同解剖定位、分子和互作机制。

关键词 偏头痛; 睡眠障碍; 昼夜节律

Current understanding of the interaction mechanism between migraine and sleep-wake disorders *

WANG Yan-lin¹, PANG Miao-yi², WANG Pei-pei², LI Qian³, YANG Fei^{2△}

(¹ School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ² Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Migraine is a common chronic paroxysmal brain dysfunction disease with high disease burden and disability. Sleep disorders and circadian rhythm disruption are important influencing factors in the occurrence and development of migraine. Migraine attacks have circadian rhythm heterogeneity, and the decline of sleep quality is often related to the increase or chronicity of migraine attacks. The destruction of endogenous circadian rhythm or its imbalance with the external environment may lead to circadian rhythm sleep-wake disorders, which may lead to subsequent pain allergy, thus increasing the risk of migraine. This review focuses on how migraine disturbs sleep and how sleep-wake disorders and circadian rhythm disruption promote migraine. This review briefly introduces circadian rhythm and sleep-wake regulation, as well as expounds the potential common anatomical location, molecular and interaction mechanism of migraine and circadian rhythm sleep-wake disorders.

Keywords migraine; sleep disorders; circadian rhythm

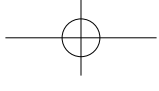
偏头痛属于原发性头痛, 表现为头部一侧或两侧反复发作的搏动性疼痛, 通常在活动后加剧, 可伴随恶心、呕吐以及对光和声音的敏感性, 可分为前驱症状期、先兆期、头痛期和恢复期^[1]。2021 年全球疾病负担研究 (global burden of disease, GBD) 的报告显示头痛症的伤残损失生命年 (years lived with disability, YLD) 居全球第三位 (仅次于腰痛和

抑郁症)、中国第五位^[2]。至 2021 年, 偏头痛全球患病人数约 11.6 亿, 年患病率约 15% (男性 11%, 女性 19%), 居全球第七位; 2009 年流行病学调查显示我国 18~65 岁人群偏头痛年患病率约为 9.3%, 男女之比为 1:2.15, 给病人及其家庭和社会造成了巨大的经济负担^[3]。

偏头痛和睡眠障碍是常见的合并症, 两者之间

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82271240)

△ 通信作者 杨菲 feiyang@ccmu.edu.cn



存在着紧密而复杂的关联。常见的睡眠障碍包括失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)、异态睡眠、睡眠相关性运动障碍如不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 等。偏头痛病人常有主观报告偏头痛发作期或发作间期均存在睡眠不佳的现象, 包括入睡困难、睡眠维持困难、白天过度嗜睡、睡眠质量差等, 且睡眠质量下降往往与偏头痛发作频率的增加或偏头痛慢性化有关。同时, 睡眠障碍也是常见的偏头痛诱因, 现代生活的诸多方面, 如出差、旅行和社交活动以及生活节奏的加快和娱乐产品的增多, 都可能导致生活时间表与内源性生物钟错位, 这种非应激性的主动睡眠剥夺 (active sleep deprivation, ASD) 活动可能导致后续的痛觉过敏, 从而使人们罹患偏头痛的风险增高^[4]。

在过去几十年中, 已有大量国内外研究关注偏头痛和睡眠障碍共病的内在机制, 在队列研究、解剖定位和分子机制方面取得了相关进展。例如, 常见的神经递质如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和多巴胺以及最新对“睡眠期间脑淋巴活动增强”的解读, 都被认为与偏头痛发生和进展密切相关。然而, 目前对两者共病的因果关系探讨尚不明晰, 以一者作为“诱因”如何引发另一疾病的相关发病机制和共治药物靶点也仍有待补充和革新。本文将重点讨论已有的偏头痛和睡眠障碍的相互关联研究, 并概括两者潜在的共同生物学机制和共治靶点, 以期为将来的研究和治疗提供创新思路。

一、偏头痛和睡眠-觉醒障碍的潜在解剖重叠

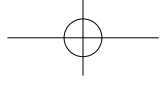
偏头痛发作通常始于应激、激素水平变化等诱发因素, 导致颅内血管过度扩张, 其具体发病机制尚不明确, 目前认可度较高的观点是皮质扩布性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 诱发偏头痛先兆, 进一步发展为三叉神经血管障碍, 通过激活血管壁中三叉神经的感觉纤维, 将疼痛冲动传递至脑干及间脑等更高级的脑区, 促使神经纤维释放血管活性肽, 如降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、垂体腺苷酸环化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP) 等, 加剧颅内血管扩张并导致免疫系统的异常激活。偏头痛的发生位置可能与大脑中的多个区域有关, 尤其是下丘脑 (hypothalamus, HTh) 和边缘系统。疼痛信号可从脑干的三叉神经尾核激活血脑屏障外周围神经系统的三叉神经节, 进而进入中枢神经系统以放大疼痛信号并释放 CGRP。作为最主要的中枢昼夜节律起搏器, 下丘脑前部的视交叉

上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 接收来自视网膜下丘脑束的光敏视网膜神经节细胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs) 的光信号, 可通过自主神经系统或在其他脑区夹带授时因子信号, 进一步调控下游内分泌网络 (如糖皮质激素) 的节律性表达。其中单个细胞的内部节律由一系列时钟基因和转录因子构成的转录-翻译反馈环路 (transcription-translation feedback loop, TTFL) 维持。关键转录因子 clock 和 bmal1 的异二聚体通过结合 E-box 启动子激活 per 和 cry 基因转录并进行负反馈调节。Clifford Saper 提出的双稳态触发器模型 (flip-flop switch model), 涉及到促觉醒的上行激活系统信号通路、外侧下丘脑-丘脑室旁核-伏隔核环路等, 以及促睡眠神经元所在的下丘脑视前区 (preoptic area, POA), 尤其是下丘脑腹外侧视前区 (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO) 和面神经旁核 (parafacial zone) 等的迅速转换, 解释了快速睡眠或觉醒的机制。在发作间期和偏头痛期间对偏头痛病人进行的连续功能成像显示, 在疼痛发作之前下丘脑的早期激活以及下丘脑与脑干之间的连接增强^[5]。以上证据表明, 间脑和脑干区域是参与偏头痛和睡眠-觉醒调节重要的共同解剖结构。

1. 始发站: 三叉神经颈复合体和腹外侧导水管周围灰质

经典解剖学认为各种类型的头部痛觉二级神经元, 组成了一个共同的功能和解剖单元——三叉神经颈复合体 (trigemino-cervical complex, TCC)。其由三叉神经脊束核尾和第 1、2 颈脊髓后角神经元共同组成, 是各类原发性头痛研究的解剖学基础。CGRP 促进血管扩张, 其受体拮抗剂可通过作用于腹外侧导水管周围灰质 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 的神经元, 影响 TCC 中的伤害性传递。而 vlPAG 介导颅血管伤害感受, 是下行疼痛抑制系统的重要部分, 例如 vlPAG 内源性大麻素实现了对基础三叉神经血管神经元张力和 A δ 纤维硬脑膜伤害性反应的下行调节, 以及激活 vlPAG 中 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元和抑制谷氨酸能神经元可以有效拮抗电针的镇痛效应^[6]。

最近研究发现 vlPAG 区的 GABA 能神经元和 mPFC-vlPAG-VTA 的皮质-中脑环路, 在全身麻醉调控中发挥促觉醒作用^[7], 激活 vlPAG-GABA 能神经元则可能通过投射到背外侧脑桥抑制快速眼动 (rapid eye movement, REM) 睡眠的启动和维持, 同时巩固非快速眼动 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠。



2. 关键枢纽：下丘脑和脑桥蓝斑

SCN 受自然光作为授时因子的调控，会在每一个昼夜发生节律重置，如通过抑制松果体分泌褪黑素的促睡眠通路等，下丘脑背内侧核 (dorsomedial hypothalamic nucleus, DMH) 是下丘脑 VLPO 区域 (促睡眠, GABAergic) 和下丘脑外侧区 (促觉醒, Glutamatergic) - 促食欲素系统最主要的信息来源，也是将 SCN 信号经室旁下核 (subparaventricular zone, SPZ) 放大后传递给睡眠-觉醒调控系统的重要“中转站”。下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 接收 SCN 的信号输入，通过时钟基因 (如 CLOCK) 直接结合在启动子区域调节酪氨酸羟化酶和单胺氧化酶，以及受 SIRT1 等调控实现多项激素的节律性分泌。SCN 也可产生配体神经肽 S 结合 PVN 的 A14 亚组多巴胺能神经元的神经调节肽 S (neuromedin S, NMS) 受体，独立于黑质多巴胺能神经元调节昼夜节律。

同时，多项针对原发性头痛疾病病人的功能影像学研究表明，下丘脑也能够对脊髓的伤害性感受进行抑制性调节，伤害性硬脑膜刺激已被证明会引起下丘脑激活，在调节三叉血管伤害性处理中发挥重要作用^[8]。例如，多巴胺和多巴胺受体激动剂直接作用于三叉神经颈复合神经元可抑制其在伤害性刺激后的激活，而下丘脑的多巴胺能 A11 核是可以作用于 TCC 的唯一多巴胺来源。

脑桥蓝斑核调节觉醒与警戒的同时接收 TCC 和 PVN 输入介导镇痛。脊髓上下行疼痛调节系统，通过对脊髓中感觉信息的单胺能调节来塑造疼痛感知，如 5-HT 能和去甲肾上腺素能信号通路。蓝斑 (locus coeruleus, LC) 位于脑桥前背部，接近第四脑室下壁喙部末端，是产生和释放到脊髓的去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的主要来源。LC 是清醒状态下上升唤醒系统的一部分，主要负责唤醒和警戒，同时也接收来自 TCC 和 PVN 的输入，下达三叉神经运动核的上端，可介导吗啡镇痛。此外，延髓头端腹内侧区和 LC 之间存在通路，抑制 LC 的 NE 神经元能刺激脊髓 NE 释放，产生急性促痛作用。

3. 新近研究：背侧纹状体和腹侧纹状体 (又称“伏隔核”)

偏头痛病人背侧纹状体 (dorsal striatum, dSTR, 包括壳核、尾状核) 和伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 中的铁沉积增加。尤其是在 NAc 中，铁的体积与疾病进展显著相关，且能够作为高敏感高特异的指标区分慢性和发作性偏头痛^[9]。内源性昼夜节律的破坏或其与外部环境之间的失衡可能会导致活

动期的嗜睡现象。小鼠 dSTR 的腺苷 A2A 受体阳性神经元能通过控制外侧苍白球中的小清蛋白阳性神经元调控小鼠活动期睡眠。Ruby 等^[10]研究发现，A2AR 激动剂可以使 ent1 (腺苷转运蛋白的一种变体) 基因敲除小鼠的 PER1 和 PER2 表达和昼夜节律正常化。

二、偏头痛和睡眠-觉醒障碍的潜在共同分子

促食欲素、褪黑素、PACAP、5-HT 和多巴胺等作为昼夜节律相关神经肽，也参与了偏头痛发生的进程，有望成为解析两者互作机制的关键靶点 (见表 1)。

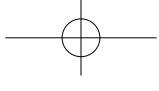
1. CGRP

CGRP 是三叉神经血管系统中最丰富的神经肽，有 2 种亚型，具有强效脑血管扩张的作用。其 α 亚型主要存在于中枢和外周神经系统， β 亚型主要存在于肠神经系统和垂体。在中枢神经系统中 CGRP 广泛表达，而在周围神经系统中其主要由三叉神经节和三叉神经的 C 型感觉疼痛纤维产生和释放。CGRP 受体 (CGRP receptor, CGRPR) 属于 G 蛋白偶联受体，在中枢和外周传入神经负责伤害感受的 A δ 型纤维上表达。A δ 型纤维中，CGRP 与 CGRPR 结合激活 cAMP-PKA 通路，继而磷酸化 ATP 敏感钾通道、细胞外信号相关激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和转录因子等，开放环核苷酸门控通道，导致神经病理性疼痛。此外，各种受体蛋白如功能性嘌呤能受体 P2X3 (purinergic receptor P2X3) 的上调可正反馈增加 CGRP 在神经元胞体和纤维的释放。

桥脑-中脑交界处的副臂核是将内脏和感觉信息传递到前脑的重要中转站，副臂核的 CGRP 神经元受 CO₂ 等激活，投射到杏仁核引发警戒并促进觉醒，光遗传学抑制副臂核 CGRP 神经元会特异性阻断因高碳酸血症引起的觉醒，如阻塞性睡眠呼吸暂停。临床上靶向 CGRP 治疗偏头痛的药物主要分为两种：小分子 CGRP 受体拮抗剂吉泮类药物 (gepants) 和 CGRP 单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb)。前者主要用于治疗急性偏头痛；后者如依瑞奈尤单抗 (erenumab) 等，因其与 CGRP 特异性结合且半衰期长、不易通过血脑屏障的特点用于治疗 and 预防慢性偏头痛，目前全球已有 8 款靶向 CGRP 的偏头痛治疗药物获批上市，上市药物中有 5 款已在中国开启了临床试验。

2. 褪黑素

一种偏头痛病因假说认为偏头痛是对松果体昼夜节律不规则的反应，褪黑素可能通过调节 CGRP



节律并控制其释放诱发偏头痛。偏头痛病人的松果体内褪黑素含量低，而服用褪黑素可以缓解其疼痛并减少复发，尤其是与睡眠时相延迟综合征相关的头痛。一项比较慢性和发作性偏头痛病人的研究中，Ong 等^[11]使用昏暗褪黑素发作测量 (dim light melatonin onset, DLMO) 进行了睡眠参数和昼夜节律因素方面的比较，发现在慢性偏头痛和对照病人中，昼夜节律失调和睡眠时间延迟与偏头痛的频率和致残严重程度高度相关，而睡眠量并不能更好地解释这一点。

3. 5-HT

5-HT 通过向 SCN 传递光信号、控制睡眠-觉醒转换、参与合成褪黑激素、参与情绪调节等影响昼夜节律。曲普坦类药物 (5-HT_{1B/1D} 激动剂) 则可作用于三叉神经，在临床上广泛用于急性偏头痛治疗。2019 年美国首次批准、2023 年中国药监局批准选择性 5-HT_{1F} 激动剂拉米地坦 (lasmiditan) 用于治疗急性偏头痛的发作，因其对 5-HT_{1B} 受体亲和力低，不会引起血管收缩，但能减轻神经源性炎症，缓解中重度疼痛和其他伴随症状（如畏光、畏声等），不良反应可能导致中枢神经系统抑制^[12]。

4. 促食欲素

促食欲素是下丘脑外侧合成的神经肽，相同前体经修饰可产生两种肽——促食欲素 A 和促食欲素 B。SCN 中的主生物钟会向促食欲素神经元发送信号以调节其在最佳清醒时间释放；反过来，促食欲素也会通过刺激大脑中其他促进清醒的区域并抑制促进睡眠的区域，从而巩固白天的清醒状态，维持睡眠-觉醒平衡^[12]。

促食欲素已知能参与疼痛感知调节，虽然其具体机制尚不明晰。三叉神经系统存在大量的促食欲素受体，可能负责介导疼痛的传递和敏化。偏头痛病人脑脊液中的促食欲素水平失调，并随病程迁延先下降后上升^[13]。

针对促食欲素的偏头痛药物，如双促食欲素受体拮抗剂 (dual orexin receptor antagonists, DORA)，在临床前研究已显示其可能减弱三叉神经痛活动并提高皮质扩布性抑制的阈值效果^[14]。然而，出于促食欲素 A 和促食欲素 B 分别抑制和促进三叉神经痛的差异，以及临床研究上药物半衰期短导致的无显著差异结果，表明对选择性受体靶向和替代给药策略仍需进一步研究。

5. 多巴胺

多巴胺可直接作用于三叉神经传入调节 TCC 的放电，静脉注射 D2 受体激动剂喹吡罗可以抑制

硬脑膜血管刺激下 TCC 中的伤害性信号传导。下丘脑多巴胺 A11 核支配脊髓背角和丘脑中继核中的三叉神经血管神经元，偏头痛先兆时出现该区域的异常放电，同时 A11 核损伤的大鼠被发现觉醒增加^[15]。

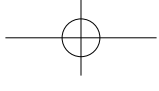
中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 多巴胺神经元的化学激活对静息和异化疼痛均产生显著抑制作用，并能将产生最大镇痛作用所需的全身吗啡剂量减少 75%。VTA 的多巴胺神经元能被喙内侧被盖核 (rostromedial tegmental nucleus, RMTg) 中 μ 阿片受体免疫反应阳性的 GABA 神经元所抑制，向 RMTg 注射吗啡或选择性抑制 RMTg 的 GABA 神经元可达到全身注射吗啡最大镇痛作用的 87%^[16]。同时，RMTg 损毁后大鼠在强制觉醒后的睡眠反弹期（正常大鼠表现为睡眠量增多和睡眠深度提高）表现为睡眠深度变浅，该现象是否经由 RMTg (GABA)-VTA（多巴胺）通路尚未得到验证^[17]。

多巴胺还可能通过催乳素介导女性的偏头痛。研究发现，偏头痛女性外周血催乳素水平升高，压力可以激活结节漏斗多巴胺神经元中的 κ 阿片受体 (κ opoid receptor, KOR)，增加循环催乳素，并通过催乳素受体异构体的失调导致三叉神经伤害感受器的女性选择性敏化^[18]。这种性别二态性机制可能有助于解释女性偏头痛的患病率。针对多巴胺的受体激动剂和催乳素/催乳素受体抗体可改善女性偏头痛和其他应激相关的偏头痛，而 KOR 拮抗剂目前已处于 II 期临床试验阶段，可作为两性偏头痛的预防剂。此外，黄体酮通过多巴胺能结节漏斗通路以抑制垂体前叶分泌催乳素，因此黄体期黄体酮的升高可以预防偏头痛，而黄体期结束卵泡期开始时黄体酮的下降可能会引发偏头痛发作。然而，也有部分研究表明黄体期偏头痛的发病率增加，这种矛盾的结果被认为是黄体期雌激素戒断增强了 CSD 的易感性导致的^[19]。

三、偏头痛和睡眠-觉醒障碍的潜在互作机制

1. 偏头痛加剧睡眠-觉醒障碍

头痛频率增加和夜间或清晨意外醒来可能导致睡眠碎片化，入睡困难和睡眠不足是大多数偏头痛病人继发睡眠障碍的诱因。大量偏头痛病人的自我报告量表显示与发作性病人相比，慢性偏头痛病人伴随睡眠障碍（失眠等）和白天嗜睡增加、睡眠质量受损的发生率更高，且慢性偏头痛病人中枢敏化迹象更明显，并表现出睡眠时间的变短和更严重的情绪障碍倾向。有研究显示偏头痛病人有昼夜节律相位延迟和血浆褪黑素水平降低的现象^[20]。其中，疼痛相关因子如强啡肽/KOR 或 PACAP 被推测可能



导致睡眠障碍。

(1) 疼痛募集的强啡肽/KOR 信号促进警觉：疼痛会扰乱睡眠，因为在潜在威胁或与疼痛相关的脆弱状态中提高警惕对生存很重要。内源性阿片受体系统由 4 对相互作用的受体和配体组成，其中 μ 和 δ 阿片受体可协同诱导镇痛，而 KOR 在 NAc 中可能通过同时拮抗 μ 和 δ 阿片受体起促痛作用。慢性疼痛会募集下丘脑强啡肽/KOR 信号，通过伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、屏状核 (claustrum, Cla) 等脑区的信号转换，调控多种神经递质 (5-HT、多巴胺) 释放，以促进清醒和警觉。

强啡肽/KOR 信号传导会促进 NREM 向 REM 过渡。KOR 拮抗剂在没有疼痛的情况下不会导致嗜睡，但会促进慢性疼痛中的睡眠中断常态化。这揭示了 KOR 信号的病理生理作用，该作用被选择性地招募以促进警觉，增加生存机会。虽然这种机制在短期内可能是有益的，但长时间对睡眠的稳态需求的破坏可能会变得适应不良，导致持续的慢性疼痛^[21]。

(2) 偏头痛过表达 PACAP 干扰昼夜节律：PACAP 可诱导血管舒张，参与强效偏头痛诱导途径，血清 PACAP 含量在偏头痛发作期和发作间期均升高并集中于下丘脑和垂体^[22]。动物研究表明，与需要 CGRP 诱导超敏反应的硝酸甘油不同，外源给予 PACAP-38 引起的强烈超敏反应和颈动脉扩张独立于 CGRP，仅部分被 ATP 敏感的钾通道抑制^[23]。

视网膜下丘脑束通过谷氨酸、PACAP 等向 SCN 传递光信号，其中缺乏 PACAP 受体的小鼠表现出光夹带受损，食物预期行为的昼夜节律中断，表明 PACAP 在调节昼夜节律方面的重要性^[24]。从分子机制来说，PACAP 调节谷氨酸诱导下时钟基因 PER1/2 的表达，具有低浓度加强诱导、高浓度阻断的双向调控作用，这可能成为偏头痛进程中昼夜节律紊乱的潜在原因^[12]。

2. 睡眠-觉醒障碍诱发偏头痛新发与慢性化

过度睡眠和睡眠不足是早晨偏头痛发作的最常见原因。睡眠障碍诱发偏头痛的机制学说表明，由睡眠剥夺和零碎睡眠引起的疼痛通路抑制减少可能导致痛觉过敏，并通过增加炎症因子级联反应使伤害感受器敏化。

破坏昼夜节律（如轮班工作）也可能导致偏头痛发作的恶化。一项横向研究发现，患有睡眠障碍（轮班工作或失眠障碍）的护士出现偏头痛和慢性头痛的概率更高^[25]。在另一项前瞻性纵向队列研究中，基线失眠、轮班工作障碍和 RLS 预测随访期间

新发偏头痛的风险增加^[26]。此外，皮肤异常性疼痛（偏头痛发作期间的一个突出症状）已被证明会因 REM 睡眠剥夺而恶化，表明昼夜节律紊乱影响睡眠模式切换也可能诱发疼痛发作。

(1) 遗传性睡眠障碍的酪蛋白激酶 I δ 突变下调疼痛阈值：就 SCN 而言，与偏头痛最明显的联系来自于对家族性晚期睡眠-觉醒时相障碍的研究。Brennan 等^[27]对两个患有遗传性睡眠障碍的家族进行鉴定发现，所有携带干扰睡眠的酪蛋白激酶 I δ 突变的成员都同时患有偏头痛。酪蛋白激酶 I δ 突变的转基因小鼠在用硝酸甘油刺激后对疼痛刺激更敏感，CSD 阈值降低，动脉扩张程度升高，星形胶质细胞显示出自发和诱发的钙信号增强的现象。上述遗传、行为、生理和细胞实验结果表明，酪蛋白激酶 I δ 活性降低可作为促进偏头痛发病的潜在机制。

(2) 睡眠时脑淋巴系统功能对偏头痛的潜在预防作用：脑淋巴系统对于溶质清除的调节与长时间清醒有关。淋巴假说认为，NREM 期间液体的大量流动会主动清除脑实质中的溶质，这种流动被认为是由动脉搏动产生的静水压力梯度驱动的，即脑动脉搏动驱动小鼠脑中的血管旁脑脊液-间质液交换。

针对探究脑淋巴系统功能在偏头痛进展中发挥的作用，Schain 等^[28]发现 CSD 关闭了血管旁空间 (perivascular spaces, PVS) 并损害了淋巴流动。CSD 的特征是大量离子稳态紊乱、细胞肿胀和多相血流变化。Rosic 等^[29]观察到 CSD 诱导的星形胶质细胞端足早期肿胀以水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 非依赖性的机制，延迟间质溶质的血管周围引流，诱发 PVS 闭合。

然而，Miao 等^[30]的最新研究指出睡眠和麻醉反而会降低大脑的清除率，扩散动力学在睡眠或麻醉期间不会改变，此前的数据只检测示踪染料的流入而非流出，导致最终的流量上调可能是流出减慢而非流入加快的结果。至此，脑淋巴系统在睡眠-觉醒中的调节以及对偏头痛病理生理的发生机制仍需要更多研究进一步证明。

四、共同治疗

目前关于偏头痛和睡眠障碍的共同诊断程序和治疗手段仍不完善，睡眠和头痛障碍诊断手册仍是诊断睡眠相关头痛的主要指南。睡眠长期以来被认为既能引起头痛，又能缓解头痛。因此，两者共治的常规治疗方案主要包括通过睡眠史、睡眠日记、多导睡眠图、活动记录仪等综合分析减少睡眠相关头痛的触发因素，通过行为睡眠调节，如失眠认知



行为疗法 (cognitive behavioral therapy, CBT) (包括认知治疗策略指导、睡眠调节教育、刺激控制和睡眠限制疗法) 治疗失眠合并偏头痛、睡眠呼吸暂停头痛 (sleep apnea headache, SAH) 等。

队列研究已将偏头痛与多种睡眠障碍联系起来, 其中失眠和打鼾具有最多的证据支持, 而且与头痛慢性化有关。失眠是头痛病人中最常见的睡眠障碍, 针对共病失眠的认知行为干预有望降低慢性偏头痛病人的头痛频率, 而阿米替林等药物失眠疗法与安慰剂组相比并无差异性地改善偏头痛的结局^[31,32]。在报告失眠症状, 尤其针对昼夜节律紊乱和时差导致睡眠障碍的病人中, 褪黑素可被作为偏头痛预防治疗方案的补充。打鼾是 OSA 和潜在 SAH 的重要指标。习惯性打鼾在慢性偏头痛病人中发生率更高。SAH 被归类为因缺氧或高碳酸血症引起的代谢性头痛, 某些情况下进行持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗也可改善偏头痛, 但通常需要同时进行急性或预防性偏头痛治疗。三环类抗抑郁药、抗癫痫药、 β 受体阻滞剂、非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、曲坦类药物、麦角生物碱及其衍生物和简单的镇痛药

是标准的偏头痛疗法, 对 OSA 没有特定的禁忌证。与镇静和呼吸抑制相关的药物在未经治疗的睡眠呼吸暂停中是禁忌的, 应避免使用。

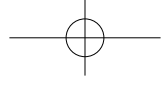
越来越多的证据表明, 电针作为中医常用的针灸治疗的一种, 通过例如对 clock 和 bmal1 基因以及褪黑素的调节, 从而对昼夜节律紊乱引起的睡眠障碍具有改善作用, 已在世界许多国家得到应用^[33]。同时, 电针刺激也可以通过神经胶质细胞、血管活性物质、脊髓通路和内源阿片肽等治疗神经病理性疼痛。

五、小结

偏头痛作为第二大常见的神经系统失能性疾病, 仍存在就诊率和正确诊断率低、预防性治疗不足或镇痛药物使用过度等情况, 亟须更科学精准的诊断依据和更安全长效的治疗手段指导。偏头痛与睡眠-觉醒障碍的共病情况普遍, 关联的确切性质、相互作用和潜在机制复杂。既往研究表明, 偏头痛与睡眠-觉醒障碍存在潜在重叠的神经环路, 主要包括下丘脑 (DMH、PVN) 和腹侧/背侧纹状体 (NAc、dSTR) 对昼夜节律和疼痛的共调节, 以及脑桥蓝斑核等对睡眠-觉醒和疼痛的共调节。分子机制上, 褪

表 1 睡眠障碍和相关偏头痛的潜在治疗靶点 (神经肽)

相关分子	分布	与睡眠相关作用	与偏头痛相关作用	文献
CGRP	三叉神经和中枢广泛存在、副臂核	副臂核 CGRP 神经元促进觉醒和警戒, 可投射至杏仁核	促进血管扩张, 通过 vIPAG 响应 TCC 的伤害感受	[34,35]
褪黑素	松果体	受 SCN 调节, 介导睡眠的重要因子	调节 CGRP 释放, 偏头痛病人褪黑素含量低, 补充可缓解头痛	[11]
5-HT	中缝背核、松果体、下丘脑	向 SCN 传递光信号、参与褪黑素合成	5-HT 激动剂曲坦类药物结合突触前受体阻断三叉神经元释放血管活性肽	[36]
促食欲素	下丘脑、SN	促觉醒并抑制睡眠-觉醒的转换, 主要向 LC 投射, 该神经元缺失导致发作性睡病	下丘脑和 TCC 中的促食欲素能神经元之间的直接连接以及与 vIPAG 的间接连接来实现, 参与疼痛信号传递	[37]
多巴胺	VTA、SNc、vIPAG	VTA 和 vIPAG 的多巴胺神经元参与上升唤醒系统	抑制 TCC 中的伤害性传递, 介导镇痛	[38]
雌激素 催乳素 黄体酮	垂体	雌激素增加脉络丛中 Bmal1、Per1/2 表达调节昼夜节律	偏头痛女性催乳素升高, 黄体酮通过多巴胺能结节漏斗通路抑制其分泌; 雌激素戒断或升高提高 CSD 易感性	[19]
强啡肽	屏状核、伏隔核、下丘脑等	促进清醒和警觉, 中缝背核的强啡肽负向调控 5-HT 释放	伏隔核的强啡肽通过拮抗 μ -和 δ -阿片受体的共作用介导镇痛	[39,40]
PACAP	下丘脑、垂体	缺乏导致光夹带受损和昼夜节律紊乱	偏头痛升高, 参与强效偏头痛诱导途径, 独立于 CGRP 诱导血管舒张	[12,22-24]
去甲肾上腺素	LC	LC 属于上升唤醒系统, 负责唤醒和警戒	接收 TCC 和 PVN 输入介导吗啡镇痛	[41]
GABA	RMTg、VLPO、vIPAG、中缝背核等	MCH 神经元释放 GABA 诱导睡眠, VLPO 和 vIPAG 调节睡眠觉醒, RMTg 损毁破坏睡眠内稳态	抑制 VTA 多巴胺能神经元活性	[16]
腺苷	广泛存在	腺苷受体的激活会抑制下丘脑外侧的食欲素能神经元	腺苷受体的选择性激动剂可抑制 CGRP, 促进血小板对 5-HT 的摄取	[10]
组胺	下丘脑结节乳头核	向皮质广泛投射促进觉醒	通过 H1 受体扩张血管, 诱导三叉神经延迟去极化 (爆发状态变为强直状态)	[42]

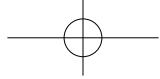


黑素和单胺类递质(5-HT、多巴胺)能共同调控昼夜节律,并通过多巴胺受体、GABA受体、AMPA受体和阿片类受体等影响偏头痛相关分子(CGRP、VIP、PACAP等)的释放,干扰上述分子的稳态可能介导痛觉过敏。偏头痛导致的强啡肽/KOR和PACAP的上调分别可能引发觉醒性睡眠障碍和昼夜节律紊乱。先天的时钟基因异常或后天的昼夜节律紊乱则可能通过减少疼痛抑制、增加炎症因子级联导致偏头痛。总的来说,睡眠障碍和昼夜节律紊乱是偏头痛发生发展进程中的重要影响因素,也是偏头痛病人的治疗中不可忽视的环节。本文通过对现有数据和研究进行总结,旨在评估两者因果关系和影响因素的潜在机制,进而更好地帮助临床医师对病人进行系统评估并积极探查两者的共病情况,以设计适当的联合治疗策略。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440):2133-2161.
- [3] Patwardhan V, Gil GF, Arrieta A, *et al.* Differences across the lifespan between females and males in the top 20 causes of disease burden globally: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Public Health, 2024, 9(5):e282-e294.
- [4] Lou Q, Wei H, Chen D, *et al.* A noradrenergic pathway for the induction of pain by sleep loss[J]. Curr Biol, 2024, 34(12):2644-2656.e7.
- [5] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. Brain, 2016, 139 (Pt 7): 1987-1993.
- [6] Zhu H, Xiang HC, Li HP, *et al.* Inhibition of GABAergic neurons and excitation of glutamatergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray participate in electroacupuncture analgesia mediated by cannabinoid receptor[J]. Front Neurosci, 2019, 13:484.
- [7] Guo Y, Song Y, Cao F, *et al.* Ventrolateral periaqueductal gray GABAergic neurons promote arousal of sevoflurane anesthesia through cortico-midbrain circuit[J]. iScience, 2023, 26(9):107486.
- [8] Robert C, Bourgeois L, Arreto CD, *et al.* Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches[J]. J Neurosci, 2013, 33(20): 8827-8840.
- [9] Xu X, Zhou M, Wu X, *et al.* Increased iron deposition in nucleus accumbens associated with disease progression and chronicity in migraine[J]. BMC Med, 2023, 21(1):136.
- [10] Ruby CL, Vadnie CA, Hinton DJ, *et al.* Adenosinergic regulation of striatal clock gene expression and ethanol intake during constant light[J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(10):2432-2440.
- [11] Ong JC, Taylor HL, Park M, *et al.* Can circadian dysregulation exacerbate migraines?[J]. Headache, 2018, 58(7):1040-1051.
- [12] Imai N. Molecular and cellular neurobiology of circadian and circannual rhythms in migraine: a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12):10092.
- [13] Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, *et al.* Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid[J]. Cephalalgia, 2008, 28(7):714-722.
- [14] Hoffmann J, Suprinsinchai W, Akerman S, *et al.* Evidence for orexinergic mechanisms in migraine[J]. Neurobiol Dis, 2015, 74:137-143.
- [15] Kurt S. The Comorbidity of migraine and restless legs syndrome[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(9): 60.
- [16] Taylor NE, Long H, Pei J, *et al.* The rostromedial tegmental nucleus: a key modulator of pain and opioid analgesia[J]. Pain, 2019, 160(11):2524-2534.
- [17] Yang SR, Hu ZZ, Luo YJ, *et al.* The rostromedial tegmental nucleus is essential for non-rapid eye movement sleep[J]. PLoS Biol, 2018, 16(4):e2002909.
- [18] Watanabe M, Kopruszinski CM, Moutal A, *et al.* Dysregulation of serum prolactin links the hypothalamus with female nociceptors to promote migraine[J]. Brain, 2022, 145(8):2894-2909.
- [19] Kudo C, Harriott AM, Moskowitz MA, *et al.* Estrogen modulation of cortical spreading depression[J]. J Headache Pain, 2023, 24(1):62.
- [20] Peres MF, Valenca MM, Amaral FG, *et al.* Current understanding of pineal gland structure and function in headache[J]. Cephalalgia, 2019, 39(13):1700-1709.
- [21] Ito H, Navratilova E, Vagnerova B, *et al.* Chronic pain recruits hypothalamic dynorphin/kappa opioid receptor signalling to promote wakefulness and vigilance[J]. Brain, 2023, 146(3):1186-1199.
- [22] Guo S, Jansen-Olesen I, Olesen J, *et al.* Role of PACAP



- in migraine: an alternative to CGRP?[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 176:105946.
- [23] Ernstsen C, Christensen SL, Rasmussen RH, *et al*. The PACAP pathway is independent of CGRP in mouse models of migraine: possible new drug target?[J]. *Brain*, 2022, 145(7):2450-2460.
- [24] Hannibal J, Georg B, Fahrenkrug J. Altered circadian food anticipatory activity rhythms in pacap receptor 1 (PAC1) deficient mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146981.
- [25] Bjorvatn B, Pallesen S, Moen BE, *et al*. Migraine, tension-type headache and medication-overuse headache in a large population of shift working nurses: a cross-sectional study in Norway[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(11):e022403.
- [26] Kristoffersen ES, Pallesen S, Waage S, *et al*. The long-term effect of work schedule, shift work disorder, insomnia and restless legs syndrome on headache among nurses: a prospective longitudinal cohort study[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(1):2079695917.
- [27] Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, *et al*. Casein kinase idelta mutations in familial migraine and advanced sleep phase[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(183): 183ra56, 1-11.
- [28] Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, *et al*. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11):2904-2915.
- [29] Rosic B, Dukefoss DB, Abjorsbraten KS, *et al*. Aquaporin-4-independent volume dynamics of astroglial endfeet during cortical spreading depression[J]. *Glia*, 2019, 67(6):1113-1121.
- [30] Miao A, Luo T, Hsieh B, *et al*. Brain clearance is reduced during sleep and anesthesia[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(6):1046-1050.
- [31] Smitherman TA, Kuka AJ, Calhoun AH, *et al*. Cognitive-behavioral therapy for insomnia to reduce chronic migraine: a sequential bayesian analysis[J]. *Headache*, 2018, 58(7):1052-1059.
- [32] Spierings EL, McAllister PJ, Bilchik TR. Efficacy of treatment of insomnia in migraineurs with eszopiclone (Lunesta®) and its effect on total sleep time, headache frequency, and daytime functioning: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study[J]. *Cranio*, 2015, 33(2):115-121.
- [33] Yuan M, Lu W, Lan Y, *et al*. Current role and future perspectives of electroacupuncture in circadian rhythm regulation[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5):e15986.
- [34] Palmiter RD. The Parabrachial nucleus: CGRP neurons function as a general Alarm[J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(5):280-293.
- [35] Kaur S, Wang JL, Ferrari L, *et al*. A genetically defined circuit for arousal from sleep during hypercapnia[J]. *Neuron*, 2017, 96(5):1153-1167.
- [36] Vgontzas A, Pavlovic JM. Sleep disorders and migraine: review of literature and potential pathophysiology mechanisms[J]. *Headache*, 2018, 58(7):1030-1039.
- [37] Strother LC, Srikiatkachorn A, Suprongsinchai W. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2):377-390.
- [38] Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine?[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(3):275-281.
- [39] Schmidt BL, Tambeli CH, Levine JD, *et al*. mu/delta cooperativity and opposing kappa-opioid effects in nucleus accumbens-mediated antinociception in the rat[J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(5):861-868.
- [40] Pomrenze MB, Cardozo PD, Neumann PA, *et al*. Modulation of 5-HT release by dynorphin mediates social deficits during opioid withdrawal[J]. *Neuron*, 2022, 110(24):4125-4143.
- [41] Lubejko ST, Livrizzi G, Buczynski SA, *et al*. Inputs to the locus coeruleus from the periaqueductal gray and rostroventral medulla shape opioid-mediated descending pain modulation[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(17): ead9581.
- [42] Alstadhaug KB. Histamine in migraine and brain[J]. *Headache*, 2014, 54(2):246-259.