

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.01.009

参与偏头痛发病的相关物质 *

杨 蓉 李佳佳 崔子婷 董 铭[△]
(吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心, 长春 130021)

摘 要 偏头痛是多种因素导致的原发性神经系统疾病, 其发作的频率、程度及持续时间等对病人的身体和心理产生不同的影响, 严重者可导致病人出现明显的焦虑、抑郁、认知功能下降, 甚至其他更为不良的后果。虽然对偏头痛发病机制已有广泛的研究, 但与其相关的很多关键机制尚未阐明, 目前研究表明皮质扩布性抑制或能量失衡等因素使三叉神经血管系统激活并敏化, 从而释放多种神经肽、血管活性物质及炎性细胞因子, 产生无菌性炎症而出现头痛。本文详细介绍与偏头痛发作相关的上述物质及其相互作用关系, 有助于更好地理解相关物质在偏头痛的发病过程中的作用, 并为偏头痛治疗或预防提供积极的提示作用。

关键词 偏头痛; 神经肽; 血管活性物质; 炎症介质; 治疗

Related substances involved in migraine attacks *

YANG Rong, LI Jia-jia, CUI Zi-ting, DONG Ming[△]

(Department of Neurology and Neuroscience Center, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract Migraine is a primary nervous system disease caused by various factors, and its frequency, severity, and duration have different effects on the physical and psychological well-being of patients. In severe cases, it can lead to significant anxiety, depression, cognitive decline, and even other more adverse consequences. Although there has been extensive research on the pathogenesis of migraine, many key mechanisms related to it have not been elucidated. The present study shows that factors such as cortical spreading depolarization (CSD) or energy imbalance activate and sensitize the trigeminal nervous system, releasing various neuropeptides, vasoactive agents, and inflammatory cytokines, leading to aseptic inflammation and headache. This review will provide a detailed description of the above substances and their interactions related to migraine attacks, which will help to better understand the role of these substances in the pathogenesis of migraine and provide positive suggestive effect on the treatment or prevention of migraine.

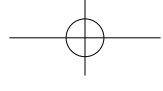
Keywords migraine; neuropeptides; vasoactive agent; inflammatory mediators; treatment

偏头痛是常见的致残性原发性头痛, 典型发作多表现为单侧、搏动性、中重度疼痛, 伴有恶心、呕吐和/或畏声、畏光, 日常体力活动可加重头痛^[1]。根据有无先兆症状将其分为无先兆偏头痛及有先兆偏头痛, 并以视觉症状为最常见先兆症状。研究认为皮质扩布性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 是先兆症状产生的原因及触发因素, CSD 及突触活动-能量失衡产生的神经元应激可以启动实质炎症信号级联, 传播到脑膜, 转化为伴或不伴有先兆的持续头痛^[2]。与先兆症状不同的是, 某些病人在偏头痛发作前可有疲劳、易怒、颈部僵硬、情绪波动等前驱症状, 关于前驱症状的产生尚无较多研究,

多项研究认为与下丘脑及多巴胺等相关神经递质有关。偏头痛是多种因素导致的神经系统疾病, 其发病机制的研究较为深入, 其中以 CSD 和三叉神经血管学说占主要地位。研究表明多种物质及 CSD 使硬脑膜上三叉神经血管系统激活, 释放血管活性神经肽, 包括降钙素基因相关肽及 P 物质、神经激肽等, 可引起颅内痛觉敏感组织, 如脑血管、脑膜血管、静脉窦舒张, 血浆蛋白渗出, 肥大细胞脱颗粒, 继而释放炎性细胞因子, 产生无菌性神经源性炎症。目前, 各种物质在偏头痛发作过程中的作用被进一步阐明, 而针对这些物质在偏头痛治疗中的临床效果并未取得更大的突破, 偏头痛治疗药物发展缓慢。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (31872772)

[△] 通信作者 董铭 dongge@jlu.edu.cn



本文论述了参与偏头痛发病过程中的多种物质，并回顾它们在偏头痛发作的作用以及未来治疗潜力，为预防及降低偏头痛的发作寻找可能性。

一、神经肽

当睡眠不足、饥饿等偏头痛诱发因素出现时，痛觉敏感结构上的三叉神经伤害性感觉纤维激活及敏化，神经纤维末梢释放降钙素基因相关肽、垂体腺苷酸环化酶激活蛋白及 P 物质等促炎神经肽，产生一系列炎症级联反应诱发偏头痛。另外，下丘脑参与睡眠、昼夜节律、食欲及疼痛等调节，涉及偏头痛的先兆症状及发作的整个阶段，促食欲素、催产素等下丘脑神经肽同样参与偏头痛发病。目前针对此类物质在偏头痛产生过程中所发挥作用的研究可能对临床治疗偏头痛提供新思路，部分已经取得确切成果。

1. 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)

CGRP 由 37 种氨基酸组成，是三叉神经节中最丰富的神经肽，在人体中主要以 α -CGRP 及 β -CGRP 两种形式存在，其中 α -CGRP 是偏头痛发病过程中的关键因素，主要存在于三叉神经系统、背根神经节及迷走神经节的感觉神经元中，同时在大脑皮质、小脑、丘脑和脑干等部位神经元中有表达，具有调节神经元兴奋性、舒张血管、促进神经源性炎症、维持外周及中枢敏化等作用^[3]。在头痛发生时，三叉神经节受刺激后神经末梢释放 CGRP，其与血管平滑肌上的受体结合，引起大脑中动脉和脑膜中动脉血管扩张，还可以通过周围神经及中枢神经末梢释放，引发一氧化氮合成，神经元放电的增加导致头痛的增强。同时其也可通过三叉神经脊束核向中央投射释放，并经过脑干及丘脑等感觉神经被传递至更高一级的痛觉中枢区域，促进伤害感受性二级神经元和神经胶质细胞的激活，最终导致中枢敏化。另外，三叉神经节神经元分泌的 CGRP 可以增加三叉神经节神经元和神经胶质细胞中细胞因子（如肿瘤坏死因子- α ）的产生和释放，保持三叉神经节神经元敏化并增强疼痛^[4]。目前已有多种 CGRP 单克隆抗体及 CGRP 受体拮抗剂应用于临床试验并取得良好疗效，如 CGRP 受体拮抗剂瑞美吉泮目前已在国内应用。

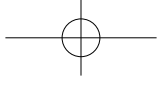
2. 垂体腺苷酸环化酶激活蛋白 (pituitary adenylate cyclase activating protein, PACAP)

PACAP 基因编码含有 27 或 38 个氨基酸两种亚型，其中以 PACAP-38 在哺乳动物中为主要形式，PACAP 及其受体主要在垂体以及三叉神经系统、交感神经及副交感神经末梢表达，主要通过调节炎症细胞活性、神经调节及舒张血管等作用参与偏头痛

发病机制^[5]。据报道，与无头痛受试者相比，偏头痛病人在发作间期 PACAP 水平较低，在发作期大幅度增加^[6]。注射 PACAP 可导致人类偏头痛样头痛，是肥大细胞脱颗粒的有效诱导剂，人类肥大细胞表面未检测到 CGRP 受体的表达，而巨噬细胞和树突状细胞表达 CGRP 受体，并且释放能够激活附近肥大细胞脱颗粒的炎症介质，如白细胞介素 (interleukin, IL) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等^[2]。有研究表明，PACAP 诱发的头痛与脑膜中动脉而非大脑中动脉的长时间扩张有关，同时具有与 CGRP 类似的诱发病人出现畏光及其他非头痛症状的作用，但 PACAP 途径独立于 CGRP 信号通路，且 PACAP 比 CGRP 更易引起颈部僵硬、打哈欠、疲劳、情绪波动等头痛前症状^[7]，因此两者之间的差异使得针对 PACAP 的药物可能成为抗 CGRP 药物无效病人的新选择。

3. 促食欲素 (orexin)

促食欲素由下丘脑外侧区及邻近神经元分泌，分为促食欲素 A (orexin-A, OXA) 和促食欲素 B (orexin-B, OXB)，其中促食欲素受体 1 (orexin receptor 1, OX1R) 对 OXA 具有选择性，而促食欲素受体 2 (orexin receptor 2, OX2R) 具有非选择性，主要参与摄食、情绪应激、睡眠和疼痛等生理过程^[8]。促食欲素在睡眠和觉醒中的作用主要集中在稳定睡眠-觉醒的过渡阶段，促食欲素能神经传递的减少或者丧失会导致睡眠-觉醒调节中断，出现睡眠障碍（如发作性睡病），而发作性睡病人中偏头痛患病率的增加表明促食欲素能神经传递的降低可导致某些个体的偏头痛发病^[9]。临床前研究表明，OXA 可抑制电诱导的 CGRP 依赖性血管性扩张，而 OX1R 的激活可抑制硬脑膜电刺激引起的三叉神经放电，从而达到一定程度的镇痛作用或参与预防相关头痛症状^[8]。动物实验表明，促食欲素能神经元可以广泛投射至大脑皮质、中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、扣带回皮质及脊髓背角等三叉神经伤害性感受器相关脑区，促食欲素可以通过 PAG 直接或间接投射到脑干三叉神经颈复合体 (trigemino-cervical complex, TCC)，下丘脑通过与 TCC 的相互连接来调节三叉神经痛，而促食欲素被认为参与了头痛发作前 24 小时下丘脑功能连接从 TCC 到 PAG 的过渡，从而参与伤害感受的过程^[9,10]。促食欲素神经元通过向下丘脑结节及乳头体、蓝斑、中缝背核、中脑腹侧被盖及脑桥发出密集投射，从而调控组胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺及胆碱的分泌，这些物质均不同程度参与偏头痛的产生^[9]。与促食欲素有关的偏头痛诱发因素如禁食、睡眠不足、焦虑及抑郁情绪应激



可能会在转录水平上影响星形胶质细胞的能量平衡机制,在谷氨酸能传递过程中,突触能量供应之间不能满足快速升级的代谢需求可以启动炎症信号级联并导致头痛^[2]。双重促食欲素受体拮抗剂在临床前研究中被证明可以抑制三叉神经节感觉神经元激活并提高诱导 CSD 发生事件的阈值,为偏头痛的预防及治疗提供新的机制^[11]。但目前尚无足够多的临床试验证据证明促食欲素相关靶向药物的有效性及安全性,需要大样本数据为其治疗偏头痛提供更多证据基础。

4. 催产素 (oxytocin, OXT)

OXT 由下丘脑视上核和室旁核分泌,在外周系统主要参与分娩及哺乳等调节,在中枢神经系统中,催产素受体 (oxytocin receptor, OXTR) 广泛分布于参与头痛调节的区域,参与情绪、疼痛、压力和其他中枢神经系统作用^[12]。OXT 具有抑制三叉神经系统兴奋从而达到抗伤害感受的作用,其在机体内水平增高可降低偏头痛的发作频率和程度。动物实验表明, CGRP 及 OXTR 在三叉神经节神经元上共定位,疼痛和面部的有害刺激可以使 OXTR 表达增强,并且 OXT 可以抑制神经元的放电和 CGRP 释放,减少三叉神经相关疼痛反应^[13]。有研究证明 OXT 鼻喷应用可以减轻头痛,降低头痛发作频率^[14],目前也有相关临床试验正在进行中。

5. 其他

P 物质 (substance P, SP) 广泛存在于中枢及周围神经系统,伤害性初级神经传入纤维释放 SP 激活伤害性感受神经元参与疼痛的广泛传递,并可以通过一氧化氮途径促进血管扩张,然而 SP 受体在临床试验中无效,表明其可能只是无菌性神经源性炎症的生物标志物^[15]。神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 是一种具有血管收缩作用的交感神经系统神经肽,在大脑皮质、脑干和下丘脑核的神经元细胞体中广泛表达,可通过与三叉神经节和 TCC 突触后膜的 NPY1 受体结合降低神经元兴奋性产生镇痛作用^[16]。偏头痛病人发作期及发作间期的血浆及脑脊液 NPY 水平改变尚无定论,但关于 Y1 受体的临床前研究表明其是一个潜在的治疗靶点, NPY Y1 激动剂能否成为偏头痛的治疗靶点需要更多实验验证^[9]。

二、炎症介质

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,主要包括细胞因子、组胺、前列腺素等,产生无菌性神经源性炎症,而炎症又可以维持伤害性感觉神经纤维感受刺激并敏化。

1. 细胞因子

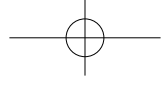
细胞因子是细胞信号转导过程中的重要组成成分,主要包括 IL 和 TNF,具有促进炎症的作用,在神经系统中由神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞产生。荟萃分析研究显示偏头痛病人外周血中 IL-6、IL-8 及 TNF- α 升高,而 IL-1 β 在发作期更高^[17]。促炎细胞因子通过促进 CGRP 转录使其释放增多,引起痛觉过敏,激活脑膜伤害感受器,通过对伤害性感受器的直接作用或中枢致敏,产生持续头痛^[2]。细胞因子之间的相互作用主要靠核因子 κ B 炎症通路产生。某些药物(如头痛宁)可以通过抑制 IL-1 β 基因转录达到治疗头痛的效果,因此抑制细胞因子的作用或减少其产生可能有助于偏头痛的进一步治疗。

2. 组胺 (histamine)

组胺可通过肥大细胞脱颗粒使三叉神经致敏,产生及维持神经源性炎症,诱发血管搏动性头痛。组胺可结合体内 4 种 G 蛋白耦联受体: H1R、H2R、H3R、H4R。其中突触后膜的 H1R 和 H2R 通过钙调蛋白 (cam)-PKC 和 cAMP-PKA 通路增强神经元兴奋性,诱发头痛^[18],目前具有 H1R/H2R 拮抗作用的氟桂利嗪广泛用于预防性治疗偏头痛。H3R 主要分布在中枢神经系统的胞体、树突及轴突前后膜处,通过 G 蛋白耦联信号转导通路增强神经元兴奋性。但当组胺结合于具有组胺能的感觉神经元突触前膜的 H3R 时,反而抑制组胺合成和 CGRP、谷氨酸等神经递质的释放,抑制肥大细胞脱颗粒从而减轻神经源性炎症和脑膜伤害感受器的激活,为小剂量组胺及 H3R 激动剂预防偏头痛提供理论基础^[18]。

3. 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)

活化 B 细胞的核因子 κ -轻链增强子 (NF- κ B) 作为关键的炎症介质,通过 5 个亚基成对结合而发挥作用,诱导各种促炎基因的表达,参与炎症小体的调节。NF- κ B 是巨噬细胞的关键转录因子,能够编码 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12 及环氧合酶-2 等炎症基因^[19]。泛连接蛋白 (pannexin, Panx) 为具有大孔离子通道的膜蛋白,激活后可以半通道形式组装于细胞膜上,其中 Panx1 和 Panx2 存在于神经系统^[2]。动物实验证明, CSD 及细胞外 K⁺、谷氨酸、Ca²⁺ 浓度增加可诱导 Panx1 通道开放启动神经炎症级联反应,导致神经元中炎症小体的形成和胱天蛋白酶 1 的激活,随后释放高迁移率族蛋白 B1 和 IL-1 β ^[2],从而触发星形胶质细胞中的 NF- κ B 核转位。NF- κ B 信号传导的经典途径可诱导炎性酶和细胞因子的转录,促使星形胶质细胞中的细胞因子、前列腺素和一氧化氮的合成并分泌到血管周围和蛛网膜下腔,刺



激脑膜伤害感受器。小白菊内酯及丙戊酸钠等药物可以通过抑制 NF- κ B 炎症通路达到治疗偏头痛的目的。

4. 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 和前列腺素 (prostaglandin, PG)

COX-2 高表达于单核细胞、巨噬细胞等与炎症密切相关组织, PG 可由肥大细胞脱颗粒产生, 其中主要以 PGE₂、PGI₂ 参与头痛的发作。PGE₂ 是花生四烯酸的代谢产物, COX-2 是此反应过程中的限速酶, 两者均参与多种炎症反应过程, 是炎症和疼痛的重要外周介质。有研究表明, IL-1 β 的激活使三叉神经节中神经元及神经胶质细胞中 COX-2 高表达, COX-2 诱导 PGE₂ 生成, 而 PGE₂ 参与 IL-1 β 神经元敏化现象并促进三叉神经释放 CGRP 增多^[20]。COX-2 抑制剂 (如吲哚美辛) 可抑制 PGE₂ 和 IL-1 β 诱导的 CGRP 而达到治疗偏头痛的作用。

三、血管活性物质

偏头痛发作与三叉神经血管系统的血管活性物质异常释放导致颅内血管舒缩功能失调有关。虽然目前血管学说已不占主导地位, 但 5-羟色胺、多巴胺、一氧化氮等血管活性物质在偏头痛发病机制中仍有重要作用。

1. 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT 可启动细胞内网络级联反应, 导致抑制性或兴奋性神经传递。在中枢神经系统中, 5-HT 能细胞主要存在于脑中缝背核, 并投射到中脑、前额叶、顶叶和枕叶皮质区域、海马等位置^[21]。5-HT 的数量、受体类型及作用部位的不同决定其具有伤害感受和抗伤害感受的作用, 如在外周系统, 5-HT 通过参与疼痛信号转导而产生痛觉, 而在脊髓内, 下行的 5-HT 能神经元作用于 5-HT₁ 受体产生抗伤害作用^[22]。在头痛发作前期精神紧张、焦虑、疲劳等因素可以激活 5-HT 能神经元释放 5-HT, 导致颅内血管收缩, 脑血流量下降, 而后在发作期时单胺氧化酶分解 5-HT, 5-HT 水平下降, 颅内外血管扩张、抗伤害作用减弱, 并诱发头痛发作^[23]。5-HT 受体在神经系统及外周广泛存在, 大多属于 G 蛋白耦联受体, 曲坦类药物作为 5-HT 受体激动剂已广泛应用于临床治疗偏头痛, 如舒马曲坦可通过 5-HT₁ 受体收缩脑动脉血管并且抑制三叉神经中 P 物质和 CGRP, 并通过抑制伤害感受器阻断疼痛信号而缓解头痛症状^[3]。

2. 多巴胺 (dopamine, DA)

DA 是中枢神经系统中重要的儿茶酚胺类神经递质。偏头痛病人影像学研究提示偏头痛病人基底神经节区域激活降低, 发作频率的升高与发作期间该区域的体积增加和激活减少有关, 基底神经

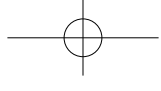
节通过感觉输入的直接连接参与头痛的调节^[24], 而 DA 在基底神经节功能中起着重要作用。研究表明, 纹状体 DA 是人类疼痛和动物伤害性感受的内源性衰减因子, 而疼痛刺激会使 DA 的内源性释放增加^[25]。多巴胺受体主要分为多巴胺 D1 受体 (dopamine D1 receptor, DRD1) 和多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2)。动物实验表明, DRD1 可以通过 PI2K 信号转导通路参与中枢敏化导致头痛, 而 DRD2 可以部分通过 PI3K 途径减弱慢性偏头痛的中枢致敏从而可能成为偏头痛的治疗药物^[26]。另外偏头痛病人表现出对 DA 受体的高度敏感性, 恶心、呕吐等不适症状的增加可能与突触后膜多巴胺受体的超敏有关, 这些发现为阻断高反应多巴胺能受体治疗偏头痛提供理论基础。

3. 一氧化氮 (nitric oxide, NO)

NO 是重要的神经递质, 也属于血管舒张因子, NO 合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 促进 NO 合成, 主要包括诱导型 NO 合酶 (iNOS)、神经元型 NO 合酶 (nNOS) 以及内皮型 NO 合酶 (eNOS)^[27]。偏头痛的动物模型支持 NO 的作用, 向大鼠注射硝酸甘油能够激活 iNOS 促进 NO 合成, 通过 cGMP 途径舒张脑膜血管, 激活偏头痛相关脑区神经元^[16], 并且 NO 可以通过正向调节三叉神经传入物 TRPV1 受体活性促进 CGRP 释放, CGRP 反过来也可促进 NO 合成, 从而促进中枢传导和中枢敏化^[27]。偏头痛病人的肌肉-神经-交感神经过度兴奋, 肌肉及血管收缩加剧, 刺激大动脉中压力感受器, 激活内皮 NOS 并引起 NO 的产生进而刺激伤害感受器, 并通过细胞外 K⁺ 增多诱导 CSD^[28]。动物实验表明, 抑制 NO-cGMP 级联反应途径可阻断小鼠产生的急性和持续的痛觉过敏, 目前已有针对阻止 NO-cGMP 级联反应途径的新药研究^[29]。另外, 虽然多种非选择性 NOS 抑制剂治疗偏头痛的临床试验以失败告终, 但针对靶向 NOS 治疗偏头痛的研究取得不同程度的成功, 其中以神经元型 NOS 是偏头痛治疗中选择性 NOS 抑制剂发展的最有前途的治疗策略^[30], 所以需要鉴别特定 NOS 的功能, 靶向用药达到治疗偏头痛的目的。

4. 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)

VIP 是由 28 个氨基酸组成的肽类物质, 通过 VPAC1、VPAC2 和 PAC1 三种 G 蛋白耦联受体结合发挥作用, 与 PACAP 同源, 具有舒张血管、参与腺体分泌、调节免疫和炎症反应及伤害感受的作用。VIP 可以结合平滑肌细胞上的受体通过 cAMP 信号转导通路介导 K⁺ 通道打开, 诱导血管扩张, 研究表明发作性偏头痛和慢性偏头痛病人发作间期外周



血 VIP 水平显著高于对照组^[31]。在一项双盲、安慰剂对照研究中,超过 2 小时静脉连续滴注 VIP 可诱导健康志愿者颅内血管舒张、脑副交感神经系统激活及迟发性轻度头痛,表明健康志愿者的大脑血管持续性舒张与延迟性头痛有关,延长血管舒张可能会激活支配脑动脉的感觉神经纤维产生疼痛感^[32]。目前研究结果表明, VIP 的长时间作用可能引起偏头痛发作,对于其受体的靶向抑制可能为治疗偏头痛提供新方法。

四、其他

1. 雌激素 (estrogen)

偏头痛女性病人占比更多,尤以围月经期和围绝经期的女性头痛发作频率及严重程度更高,临床观察研究显示偏头痛病人雌激素增加、妊娠期或者绝经后头痛症状好转,但在月经、口服避孕药及产后等雌激素戒断情况下病人头痛症状加重^[33]。雌激素主要与雌激素受体- α 、 β (ER α 、ER β) 和 G 蛋白耦联雌激素受体-1 (GPER/GPR30) 结合发挥作用, ER α 和 ER β 在大脑皮质均有表达,表明雌激素可在最高级神经活动基础上及神经传导下行途中调节疼痛。与偏头痛相关的中枢及外周区域上的 CGRP、CGRP 受体、催产素和/或催产素受体可共表达雌激素受体,表明其在功能上可能相互作用,体外及动物研究表明,在低雌激素阶段, CGRP 释放量增加^[34]。雌激素可通过调节色氨酸羟化酶和单胺氧化酶调节 5-HT 受体基因的表达,雌激素诱导的 5-HT 增加与 5-HT_{1B} 受体结合促进血管舒张。另外雌激素可抑制 NF- κ B 信号转导、促进抑制性 GABA 能系统功能及神经肽 Y、催乳素等抗伤害感受物质表达降低头痛易感性。雌激素替代疗法在一定水平上可以缓解偏头痛,但由于不良反应导致其适用范围有限。

2. 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group proteins B1, HMGB1)

HMGB1 为可与 DNA 结合的非组蛋白,具有 DNA 修复和转录、调节染色体结构和功能的作用, HMGB1 几乎在所有细胞中大量表达,可以激活各种炎症途径,是重要的促炎介质,另外其可以直接诱导疼痛^[35]。动物实验表明,腹腔注射抗 HMGB1 单克隆抗体对小鼠神经病理性疼痛有效,而其对治疗偏头痛的有效性 & 安全性需要更多试验研究证明^[36]。

CGRP、PACAP、NO、VIP 等物质可使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 及环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水平升高,促进 ATP 敏感性钾通道及大电导钙激活钾通道开放,细胞内钾离子外排增加,进而导致膜超极化和组织特异性细胞反应^[37],舒张脑膜血管,激活

神经元,调节伤害性感受传递。有证据表明, NO 与 CGRP 具有双向作用,如 NO 可以通过正向调节 TRPV1 受体直接增加 CGRP 的释放,而 CGRP 也可反向促进 NO 的产生^[27]。NPY 受体存在于不同的感觉神经元中,激活的 NPY 受体可能通过抑制型 G 蛋白 (inhibitory G proteins, Gi) 抑制腺苷酸环化酶,导致靶细胞中 cAMP 水平降低发挥镇痛作用^[9]。研究表明,输注 PACAP-38 可引起 VIP、催乳素等血浆水平的提高,但不会升高 CGRP 和 TNF- α ^[5]。NO 的产生很可能通过增加神经元型 NOS 的表达介导偏头痛相关神经肽的产生及释放,特别是 CGRP,但也可能是 PACAP^[30]。IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 可以促进 CGRP 转录并释放^[2]。VPAC1 和 VPAC2 对 PACAP 及 VIP 配体的亲和力相同,并有可能参与介导血管的舒张作用^[37],从而诱导偏头痛的发生。

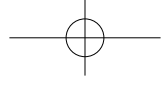
五、结论

偏头痛是常见的神经系统疾病,由病理、心理及社会等多种因素所诱发,慢性偏头痛的反复发作对病人生理及心理造成严重影响,并可出现抑郁、焦虑、认知障碍等多种共患病。目前对于偏头痛的发病机制研究已经越来越多,如前所述,多种物质参与偏头痛的发病且其间具有复杂的相互作用。临床上偏头痛的治疗药物较为单调,多是针对发病机制某一点的促进或抑制而达到治疗作用,并非对所有病人有效,能否针对不同的病人体内涉及偏头痛物质变化实现个体化治疗是个难点,需要更多的研究进一步明确偏头痛的更全面的发病机制,同时也需要更多临床前研究及临床试验明确靶向药物的有效性及安全性。

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] Erdener ŞE, Kaya Z, Dalkara T. Parenchymal neuroinflammatory signaling and dural neurogenic inflammation in migraine[J]. J Headache Pain, 2021, 22(1):138.
- [3] Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond[J]. Physiol Rev, 2023, 103(2):1565-644.
- [4] Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine[J]. Headache, 2019, 59(5):659-681.
- [5] Tanaka M, Szabó Á, Körtési T, et al. From CGRP to PACAP, VIP, and beyond: unraveling the next chapters in migraine treatment[J]. Cells, 2023, 12(22):2649.



- [6] Guo S, Jansen-Olesen I, Olesen J, *et al.* Role of PACAP in migraine: an alternative to CGRP?[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 176:105946.
- [7] Kuburas A, Russo AF. Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):34.
- [8] Stanyer EC, Hoffmann J, Holland PR. Orexins and primary headaches: an overview of the neurobiology and clinical impact[J]. *Expert Rev Neurother*, 2024, 24(5):487-496.
- [9] Strother L C, Srikiatkachorn A, Suprinsinchai W. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2):377-390.
- [10] Date Y, Ueta Y, Yamashita H, *et al.* Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(2):748-753.
- [11] Hoffmann J, Suprinsinchai W, Akerman S, *et al.* Evidence for orexinergic mechanisms in migraine[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74:137-143.
- [12] 李丽旋, 肖礼祖, 蒋昌宇. 催产素与催产素受体系统的镇痛作用及机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4):288-297.
- [13] Tzabazis A, Mechanic J, Miller J, *et al.* Oxytocin receptor: expression in the trigeminal nociceptive system and potential role in the treatment of headache disorders[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(10):943-950.
- [14] Bharadwaj VN, Tzabazis AZ, Klukinov M, *et al.* Intranasal administration for pain: oxytocin and other polypeptides[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7):1088.
- [15] Ashina M, Hansen JM, Do TP, *et al.* Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(8):795-804.
- [16] Karsan N, Gosalia H, Goadsby PJ. Molecular mechanisms of migraine: nitric oxide synthase and neuropeptides[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):11993.
- [17] Musubire AK, Cheema S, Ray JC, *et al.* Cytokines in primary headache disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):36.
- [18] Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):30.
- [19] Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:614.
- [20] Luo Y, Qiu Y, Zhou R, *et al.* Shaoyao Gancan decoction alleviates the central hyperalgesia of recurrent NTG-induced migraine in rats by regulating the NGF/TRPV1/COX-2 signal pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317:116781.
- [21] Paredes S, Cantillo S, Candido K D, *et al.* An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5729.
- [22] Yan XJ, Feng CC, Liu Q, *et al.* Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling[J]. *J Pain*, 2014, 15(2):204-217.
- [23] Macca AL. The treatment of migraine headache in the presence of selective serotonin reuptake inhibitor use: pharmacokinetic considerations[J]. *J Neurosci Nurs*, 2015, 47(4):235-238.
- [24] Maleki N, Becerra L, Nutile L, *et al.* Migraine attacks the basal ganglia[J]. *Mol Pain*, 2011, 7:71.
- [25] 杨建霞, 张莉莉, 周冀英, 等. 偏头痛多巴胺机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(8):602-605.
- [26] Zhang W, Lei M, Wen Q, *et al.* Dopamine receptor D2 regulates GLUA1-containing AMPA receptor trafficking and central sensitization through the PI3K signaling pathway in a male rat model of chronic migraine[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):98.
- [27] Koroleva K, Svitko S, Ananov A, *et al.* Effects of nitric oxide on the activity of P2X and TRPV1 receptors in rat meningeal afferents of the trigeminal nerve[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):7519.
- [28] Chaliha DR, Vaccarezza M, Takechi R, *et al.* A Paradoxical vasodilatory nutraceutical intervention for prevention and attenuation of migraine-a hypothetical review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2487.
- [29] Ben Aissa M, Tipton AF, Bertels Z, *et al.* Soluble guanylyl cyclase is a critical regulator of migraine-associated pain[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(8):1471-1484.
- [30] Pradhan AA, Bertels Z, Akerman S. Targeted nitric oxide synthase inhibitors for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2):391-401.
- [31] Al-Hassany L, Boucherie DM, Creene YH, *et al.* Future targets for migraine treatment beyond CGRP[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):76.
- [32] Pellesi L, Al-Karaghali MA, Chaudhry BA, *et al.* Two-hour infusion of vasoactive intestinal polypeptide induces delayed headache and extracranial vasodilation in healthy volunteers[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(11):1212-1223.
- [33] Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, *et al.* Male and female sex hormones in primary headaches[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):117.
- [34] Raffaelli B, Storch E, Overeem LH, *et al.* Sex hormones and calcitonin gene-related peptide in women with migraine: a cross-sectional, matched cohort study[J]. *Neurology*, 2023, 100(17):e1825-e1835.
- [35] Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2):91-102.
- [36] Du Y, Xu C L, Yu J, *et al.* HMGB1 in the mPFC governs comorbid anxiety in neuropathic pain[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):102.
- [37] Silvestro M, Iannone LF, Orologio I, *et al.* Migraine treatment: towards new pharmacological targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12268.