

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.10.008

• 综 述 •

性激素及神经递质对月经性偏头痛的影响 *

刘晨宇¹ 陈 艳¹ 张晓杰² 郭继东^{1△}
(北华大学附属医院¹ 神经内科; ² 消化内科, 吉林 132011)

摘 要 月经性偏头痛作为女性高发致残性神经系统疾病, 持续时间长, 严重影响病人生活质量。其发病机制与雌激素波动引发神经递质交互作用密切相关。既往研究多以雌激素、神经递质单一角度探讨发病机制与治疗方案, 缺乏对性激素神经递质多层次交互整合。本文系统梳理雌激素波动导致降低皮质扩散性抑制、调控 5-羟色胺代谢, 以及调控降钙素基因相关肽释放等途径, 协同激活三叉神经血管系统, 进而介导神经源性炎症与中枢敏化的周期性发生机制。进一步总结相关药物治疗策略的临床应用与局限, 为月经性偏头痛的研究提供新的思考角度。

关键词 月经性偏头痛; 雌激素; 睾酮; 神经递质; 离子

The influence of sex hormones and neurotransmitters on menstrual migraine *

LIU Chen-yu¹, CHEN Yan¹, ZHANG Xiao-jie², GUO Ji-dong^{1△}

(¹ Department of Neurology; ² Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Bei-Hua University, Jilin 132011, China)

Abstract As a high incidence and disabling neurological disease in women, menstrual migraine has a long duration and seriously affects the quality of life of patients. Its pathogenesis is closely related to the interaction of neurotransmitters triggered by the fluctuation of estrogen. Previous studies mostly explored the pathogenesis and treatment from a single perspective of estrogen and neurotransmitters, lacking the multi-level interaction and integration of sex hormones and neurotransmitters. This article systematically reviews the periodic mechanisms of estrogen fluctuation in reducing cortical spreading depression, regulating serotonin metabolism, and regulating calcitonin gene-related peptide release, which synergistically activate the trigeminal neurovascular system and mediate neurogenic inflammation and central sensitization. The clinical application and limitations of related drug treatment strategies were further summarized to provide a new perspective for the study of menstrual migraine.

Keywords menstrual migraine; estrogen; testosterone; neurotransmitters; ions

月经性偏头痛是女性高发的致残性神经系统疾病, 约 20% 病人因月经周期雌激素水平波动而剧烈头痛反复发作^[1], 其疼痛程度、持续时间及社会负担显著高于非月经性偏头痛^[2]。该疾病严重影响病人的劳动能力与生活质量, 构成突出的公共卫生问题。当前“雌激素戒断假说”认为雌激素骤降可引发疼痛, 其核心机制涉及因雌激素水平波动触发三叉神经血管系统激活: 雌激素戒断会降低皮质扩散性抑制阈值、促进降钙素基因相关肽与 P 物质释放, 引发神经源性炎症; 性激素与神经递质交互失调, 而放大疼痛信号。然而, 当前研究多聚焦于雌激素或单

一神经递质通路机制, 对性激素波动引发神经递质/离子通道协同作用缺乏系统整合与整体动态联系的深入揭露, 治疗靶点多分散^[3,4]。本文系统整合雌激素与多种神经递质等的交互作用, 探讨其周期性驱动月经性偏头痛发作的机制, 为治疗策略提供新的思考角度。

一、性激素

1. 雌激素

研究表明, 性激素失衡可能在月经性偏头痛发病机制中发挥重要作用。雌激素是由卵巢合成、以胆固醇为前体的亲脂性类固醇激素, 通过与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 相结合调节人类生理活

* 基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JKKH20220073KJ)

△ 通信作者 郭继东 1535935026@qq.com



动。内源性雌激素包括雌酮 (E1)、雌二醇 (E2)、雌三醇 (E3)、雌四醇 (E4) 四种亚型^[5], 雌二醇是育龄女性体内最主要的活性雌激素形式。雌激素与对应受体, 如雌激素受体- α (estrogen receptor α , ER α)、雌激素受体- β 和 G 蛋白偶联雌激素受体 1 (G-protein coupled estrogen receptor 1, GPER1) 特异性结合产生作用^[5]。ER 在大脑中分布具有区域特异性: ER α 主要表达在下丘脑视上核、室旁核、下丘脑分泌催产素以及加压素的分泌细胞, 另外 ER α 同时在腹侧纹状体、脑干及颈段脊髓 C₁ 节段中高度表达; ER β 分布于海马和小脑; GPER1 在脑桥、小脑和三叉神经脊束核中显著表达^[6]。这种空间分布的重叠性提示 ER 介导的雌激素信号在偏头痛病理机制中发挥作用。

Somerville 于 1972 年首次提出雌激素在月经性偏头痛中的作用, 通过对参与实验人员注射外源性雌激素控制变量得出结论——雌激素戒断假说。该假说认为雌激素浓度突然下降是引发月经性偏头痛的原因。为了更深入探究雌激素与月经性偏头痛之间的关系, Somerville^[7] 再次进行了干预性研究, 证明雌激素补充治疗对于预防月经性偏头痛的有效性。

雌激素波动影响皮质扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD), CSD 通过诱导脑灰质中神经胶质细胞活化, 触发信号级联反应, 进而激活脑三叉神经脊束核及三叉神经血管系统, 通过对信息的处理及整合, 最终产生头痛信号^[6]。CSD 作为一种神经元胶质细胞去极化的缓慢进展波, 被认为在偏头痛先兆中产生重要作用^[8]。CSD 通过引发脑膜血管周围中枢神经源性炎症, 激活三叉神经中的三叉神经血管伤害感受器^[9]。雌激素水平波动可以影响 CSD 阈值: 通过对雌性小鼠与雄性小鼠的皮质切片对比可发现, 诱导雌性小鼠达到 CSD 阈值水平较雄性小鼠更低^[10]。对卵巢切除大鼠监测 CSD 频率, 观察到 CSD 频率变化可通过雌激素补充治疗恢复^[11]。这说明高水平雌激素可以增加 CSD 易感性, 而当雌激素补充治疗停止或雌激素水平降低时, CSD 的发生风险会随之降低。这为雌激素戒断假说提供了神经生理学方面的证据。

雌激素作为月经性偏头痛目前发病的核心机制, 其与受体相结合调控偏头痛相关脑区功能, 通过影响多种神经递质激活三叉神经血管系统, 引起神经源性炎症与疼痛信号传递。目前虽存在雌激素外用补充疗法, 但考虑其疗法雌激素水平控制差, 停用后头痛复发风险高, 且使用雌激素可增加血液高凝风险, 因此国内专家指南并未推荐该疗法^[12]。

2. 睾酮

睾酮作为类固醇激素, 主要来源于男性睾丸或

女性卵巢, 肾上腺亦少量分泌。Kobus 等^[13] 认为月经性偏头痛发作与雌激素和雄激素失衡有关, 雄激素和雌激素可能通过相互调节部分尚未明确的多基因偏头痛易感因素来影响偏头痛, 这表明睾酮在偏头痛中的作用可能与雌激素存在复杂的相互作用, 这种相互作用提示性激素对偏头痛的影响可能涉及复杂雌激素调控网络。Eikermann-Haerter 等^[14] 首次通过家族性偏瘫型偏头痛 1 型突变小鼠模型证明睾酮通过抑制 CSD 的传播, 从而降低月经性偏头痛发作频率, 该研究揭示睾酮具有双向调节, 睾酮通过下调雌激素受体表达, 调节性激素平衡来发挥保护作用。这些发现为睾酮制剂的临床应用提供了循证医学依据。

睾酮通过抑制 CSD 的传播, 降低偏头痛发作风险, 但其具体作用通路尚未明确。睾酮与双向调节作用为偏头痛临床治疗提供了新的方向, 但尚未证明睾酮治疗的安全性与普适性。

3. 孕激素

孕酮及其代谢产物在月经性偏头痛中通过调控 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 与降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 释放产生双重调控作用。抑制性神经递质 GABA 可抑制疼痛信号传导, 机制上孕酮及其代谢产物别孕烯醇酮作为 GABA 受体阳性变构调节剂, 抑制三叉神经尾核兴奋性, 与雌激素共同增强 GABA 活性, 拮抗神经源性炎症, 以减轻伤害性刺激^[5]。另一方面, 孕酮通过诱导 CGRP 与 P 物质的释放, 促进偏头痛发生。Labastida-Ramírez 等^[15] 研究表明, 雌激素通过抑制三叉神经节中 CGRP 与 P 物质的产生来减轻神经炎症, 而孕酮促进三叉神经节中 CGRP 与 P 物质的释放。二者在 GABA 促进通路中的协同作用与 CGRP 中的对抗作用, 共同构成月经性偏头痛的周期性调控。

综上所述, 性激素失衡引发周期性发作, 雌激素 (月经性偏头痛核心激素) 的周期性波动 (尤其水平下降) 可降低 CSD 阈值, 促进 CGRP 的释放, 进而触发神经源性炎症与疼痛信号的传播; 睾酮则是通过抑制 CSD 的传播, 降低偏头痛发作风险; 孕激素则参与双重调控, 与雌激素共同通过增加 GABA 表达, 降低偏头痛发作风险, 同时与雌激素之间, 形成了抑制孕激素诱导的 CGRP 及 P 物质释放的动态平衡。三种激素通过 CGRP、GABA、CSD 阈值构成特异性机制, 其性激素动态水平失衡可能是引发月经性偏头痛周期性发作与难治性的病因。

二、神经递质

雌激素周期性波动通过影响多重神经递质与离子



水平,成为激素触发与疼痛感知的关键节点。这些因素共同激活三叉神经血管系统并影响 CGRP 释放。

1. 5-羟色胺

在月经性偏头痛中的发病机制中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 扮演关键角色,因其与雌激素相互作用而备受关注。作为色氨酸通过一系列酶促反应合成的重要神经递质,5-HT 不仅参与调节情绪、睡眠、食欲等多种功能,更在月经性偏头痛中发挥核心作用。5-HT 作为一种血管活性物质,其受体 5-HT₁ 激活后可以引发血管收缩,减少 CGRP 释放,缓解偏头痛发作;而受体 5-HT₇ 激活后则会引发血管扩张,激活三叉神经系统与疼痛信号传导,引发偏头痛^[16]。另一方面,5-HT 在卵巢激素环境中,可导致 CSD 阈值下降。Chauvel 等^[17] 动物实验对发情期间的雌性小鼠与雄性小鼠腹腔内注射 5-羟基色氨酸增加 5-HT 合成,可观察到雌性小鼠 CSD 频率降低而雄性小鼠 CSD 频率未改变,提示 5-HT 在卵巢激素环境中参与 CSD 的调节。雌激素可通过上调色氨酸羟化酶水平促进 5-HT 合成,同时抑制单胺氧化酶及 5-HT 再摄取转运蛋白,减少 5-HT 的降解与再摄取过程,从而维持 5-HT 水平。当雌激素水平下降时,5-HT 合成减少且代谢速率加快,导致 5-HT 水平降低^[5],CSD 阈值下降导致月经性偏头痛发作风险增加。上述证据表明,雌激素周期波动通过调控 5-HT 水平,影响 CSD 的易感性与血管收缩,进而进一步参与月经性偏头痛发作。

5-HT 是连接雌激素波动与偏头痛的信使分子,雌激素水平下降导致 5-HT 合成速度降低,加速 5-HT 代谢,降低 5-HT 水平。低 5-HT 水平状态一方面降低 CSD 阈值,增加偏头痛风险,另一方面削弱 5-HT₁ 受体介导的血管收缩与 CGRP 抑制,增强 5-HT₇ 介导的血管扩张与疼痛信号传导,增加偏头痛发作风险。

2. 前列腺素

前列腺素 (prostaglandins, PG) 是一种由花生四烯酸通过环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 催化在多种类型细胞中合成以应对各类刺激的神经递质,广泛参与疼痛调控及炎症反应。PG 在月经性偏头痛发病过程中通过多种途径介导神经血管调节与疼痛敏化机制。目前已经发现 4 种主要前列腺素亚型,包括前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、前列腺素 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α)、前列腺素 I2 (prostaglandin I2, PGI2)、前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2),通过与对应的受体特异性结合产生作用。PGE2 主要作用于 EP1、EP2、EP3、EP4 受体;PGI2 作用于 IP 受体;PGD2 作用于 DP1、DP2 受体;

PGF2 α 作用于 FP 受体,PGE2 通过与 EP4 相结合诱导 MCA 扩张。月经性偏头痛病人在发作期间存在皮肤异常疼痛的现象,这种现象对应的是中枢疼痛敏化。PGE2 参与多种生理反应包括对疼痛的处理,其对应受体 EP1-4 分配在中枢及外周系统中。动物模型实验表明,PGI2 可直接作用于伤害感受器使其致敏,并激活脑膜伤害感受器,产生疼痛过敏。临床报告显示,偏头痛病人唾液中 PGE2、PGD2、PGF2 α 水平升高,PGD2 和 PGF2 α 在疼痛处理中存在交叉作用^[18]。影像学研究表明,大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 和脑膜中动脉 (meningeal middle artery, MMA) 在偏头痛发作期间异常扩张^[19]。Harder 等^[20] 研究通过对小鼠模型进行体外电刺激可观察到 PGE2 在大脑硬脑膜中释放,对小鼠模型进行 PGE2 静脉注射则会引发小鼠三叉神经元中 CGRP 释放,进一步引发月经性偏头痛发作。雌激素可以通过介导 NF- κ B 途径减少 COX 表达^[5],而月经周期中雌激素水平波动会导致前列腺素水平升高,增加对前列腺素敏感性。Cupini 等^[21] 研究表明,PG 水平在月经周期中卵泡期和黄体期可观察到增加 3 倍,雌激素与前列腺素相互作用参与月经性偏头痛。综上所述,前列腺素通过与其对应受体相结合在月经性偏头痛中产生作用,在另一方面又引发血管舒张及中枢疼痛敏化并与雌激素相互作用参与月经性偏头痛的发作。

PG 通过受体介导血管扩张与中枢疼痛敏化,与雌激素协同放大疼痛信号。月经期雌激素水平波动作用于 COX 影响 PG 的表达,协同参与月经性偏头痛发生。针对发病机制,抑制 PG 合成 (如非甾体抗炎药) 是急性治疗的基础,长期使用需注意胃肠道不良反应。未来可探索 PG 受体靶向治疗,以提高疗效,减少不良反应。

3. 催产素

催产素是一种由下丘脑视上核和室旁核合成并释放的神经肽类递质,其通过与催产素受体相结合,能够参与多种生理功能调节,包括子宫收缩、乳汁排出及情绪和社会行为的调节。近年来研究发现催产素在月经性偏头痛发病机制中也可能产生重要作用。机制研究表明,催产素通过直接作用三叉神经节神经元,抑制三叉神经尾侧核中的伤害性信号传导,参与调控月经性偏头痛发生^[22]。CGRP 作为一种多功能神经肽,在三叉神经系统中广泛分布,通过炎症反应,与 P 物质以及组胺产生协同作用,舒张血管,使外周神经系统疼痛敏化,促进血管舒张,参与偏头痛发生。免疫组化显示,催产素受体表达



蛋白在 CGRP 阳性神经纤维中呈现特异性分布,提示可参与调控伤害感受器的信号转导过程。催产素与催产素受体结合后,能够降低初级传入伤害感受器兴奋性,抑制 CGRP 释放,减轻疼痛^[23]。月经性偏头痛病人月经周期中催产素以及雌激素水平呈现同步波动特征^[22],这种内分泌激素波动进一步证明了雌激素与催产素相互作用参与月经性偏头痛发病过程。Tzabazis 等^[24]研究对慢性偏头痛病人给予鼻内催产素,观察到给药 4h 后疼痛缓解,头痛的严重程度明显下降,从平均 2.4 (中度至重度)降至平均 1.7 (轻度至中度),这表明催产素可以成为一种新的偏头痛治疗药物。综上所述,催产素作为关键的神经递质与雌激素共同作用,通过参与调节伤害感受器的兴奋性以及 CGRP 的释放,参与月经性偏头痛的发病。

催产素通过与受体结合抑制三叉神经元兴奋与 CGRP 的释放发挥镇痛作用。催产素水平与雌激素呈波动性特征,未来可针对催产素在月经周期不同阶段的疗效差异,设置动态给药方案匹配波动。

4. 镁离子

月经性偏头痛的发病机制涉及雌激素水平变化、神经递质失衡以及离子通道功能障碍等多种因素交互作用。其中,镁离子和钠离子作为细胞内外的信号分子,在偏头痛发病过程中起关键调节作用。镁离子是一种二价金属阳离子,通过调控神经元跨膜电位、催产素与催产素受体结合、脑血管张力、神经肽的释放参与月经性偏头痛发作。催产素受体存在高亲和力 β 构型和低亲和力 β 构型,镁离子通过变构调节使受体处于高亲和力 β 构型,从而使催产素受体更稳定,增加催产素与受体的结合力,使三叉神经系统神经元兴奋性下降;与镁离子作用相反,钠离子使催产素受体维持在低亲和力 β 构型,降低结合力,使三叉神经血管系统神经元过度兴奋^[22]。Talebi 等^[25]通过对 140 例偏头痛病人进行镁离子水平测试与正常健康人群进行对比,得出偏头痛病人发作时血清镁离子较正常病人镁离子水平更低的结论。在月经周期中,患有月经性偏头痛的病人钠离子处于高水平,镁离子处于低水平,这种离子浓度失衡状态与偏头痛发作时呈显著相关性^[22]。

镁离子通过变构调节催产素受体高亲和力构象,抑制三叉神经血管系统兴奋性;而钠离子则通过稳定低亲和力构象增强痛觉信号传导。临床研究表明月经性偏头痛病人发作频率与镁离子相关,未来可探究补镁疗法及钠离子通道阻滞剂疗法的应用价值。

5. 降钙素基因相关肽

CGRP 是由 37 个氨基酸组成的神经肽,在周围

神经系统中主要分布在三叉神经节与背根神经节的感觉神经元中,在中枢神经系统中主要分布在脊髓背角、三叉神经脊束核、丘脑、杏仁核等偏头痛主要分布区域。在外周系统中,激素波动等因素可激活 CGRP 从三叉神经末梢释放导致硬脑膜血管扩张引发炎症介质释放,激活疼痛感受器;同时在中枢系统中, CGRP 可在脊髓三叉神经核中增强谷氨酸能的传递,将疼痛信号上传至丘脑与皮质导致中枢敏化^[26]。

一项动物实验表明, E2 可以影响啮齿动物三叉神经系统中 CGRP 表达^[15]。雌激素波动通过刺激三叉神经节,增强三叉神经节兴奋性,促进三叉神经节中 TRPV1 通道表达,进而增加囊泡释放;同时 ER α 直接结合 CALCA 基因启动子,增强 CGRP mRNA 表达;当雌激素水平上升时,血管内皮 eNOS 活性上升,与 CGRP 协同扩张血管,雌激素与 CGRP 共同参与月经性偏头痛的发作^[26]。

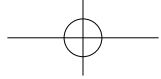
总之,雌激素波动可影响多种参与因子释放: 5-HT 减少削弱了对 CGRP 释放的抑制, PG 升高刺激了 CGRP 的释放、催产素/镁离子的减少也削弱了对 CGRP 释放的抑制,这些变化最终因雌激素水平波动汇聚于 CGRP 释放这一核心环节,进而激活三叉神经血管系统并传导疼痛信号。CGRP 与雌激素共同成为调节月经性偏头痛发生的核心环节。

三、性激素-神经递质交互机制

月经性偏头痛周期性发作核心在于激素波动,尤其是雌激素水平下降引起的神经递质交互作用。雌激素戒断直接导致 5-HT 合成减少与代谢加速,雌激素水平下降一方面削弱了 5-HT₁ 受体介导的抑制性血管收缩以及抑制 CGRP 的分泌效应,另一方面加重了 5-HT₇ 受体介导的血管舒张与疼痛信号传导,并降低了 CSD 阈值。雌激素波动上调了 PG 合成, PG 通过特异性受体介导血管舒张、中枢疼痛敏化、与 CGRP 的释放,协同放大疼痛信号。此外,雌激素与催产素水平呈现同步波动,催产素通过与受体结合抑制 CGRP 释放发挥内源性镇痛。与此同时,镁离子通过稳定催产素受体高亲和力构象,增强其镇痛作用。上述由雌激素驱动的神递质变化与离子缺乏形成共同通路,最终汇聚并激活三叉神经血管系统,同时干预 CGRP 释放,引起神经源性炎症与中枢敏化,参与月经性偏头痛发作。

四、治疗方案

月经性偏头痛治疗核心在于干预其周期性发作的核心机制,即以雌激素戒断为核心的性激素波动,及其引发的神经递质失衡。针对不同发病机制节点,治疗手段需精准匹配其病理生理过程。



1. 性激素治疗

(1) 雌激素与孕激素补充疗法: 针对雌激素戒断假说, 月经周期引发的周期性雌激素波动会打破体内激素平衡, 因此需维持体内雌激素水平稳定, 以阻止由此引发的多重神经递质失衡。常用方法包括周期性贴剂/凝胶: 100 μg 或 1.5 mg 雌激素凝胶, 采用“21/7”, 需在预期激素下降期开始应用; 联合激素避孕药 (combined estrogen-progestin hormonal contraception, CHC): 通过抑制排卵和维持相对稳定雌激素水平, 诱导假性闭经, 从而降低偏头痛发作频率^[27]。应用雌激素治疗手段时, 禁止应用于有先兆的月经性偏头痛病人, 因其可显著增加脑卒中风险。所有雌激素疗法均需评估血栓栓塞风险, 且停用后存在复发风险, 国内专家指南基于其潜在风险通常不推荐作为常规首选^[12]。

(2) 睾酮疗法: 睾酮可通过抑制 CSD 传播、下调 ER α 表达、调节性激素平衡, 从而降低偏头痛发作风险。目前睾酮替代疗法用于月经性偏头痛的临床证据尚不充分, 多用于治疗睾酮缺乏而引发的相关症状 (如性欲减退、情绪异常)^[28]。研究表明, 皮下植入睾酮可显著降低偏头痛严重程度, 平均疼痛评分从 3.6 降低至 0.37^[28], 但该研究设计存在缺少对照组与量表未经过验证等局限性, 未来需大规模、设计严谨的临床试验验证睾酮补充疗法的疗效、安全性及普适性。应用时需严格检测血清睾酮水平, 避免过量带来的不良反应 (如多毛症、痤疮、代谢异常)。

2. 针对神经递质失衡的治疗

(1) 非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs): 主要针对 PG 通路, 通过抑制 COX 合成, 减少 PG, 尤其 PGE₂ 的合成, 从而拮抗 PG 介导的血管扩张、中枢敏化、CGRP 释放和神经源性炎症引起的月经性偏头痛。NSAIDs 适用于月经性偏头痛急性发作期治疗, 同时也可作为短期预防性用药。常用药物包括布洛芬、双氯芬酸、萘普生、甲芬那酸。预防用药推荐: 萘普生因半衰期时间较长, 预防效果更持久, 推荐用药 550 mg, 每日 2 次; 甲芬那酸 500 mg, 每日 3 次, 需在预期头痛发作前开始服药, 持续 10~14 天^[29]。但在使用期间, 需警惕胃肠道不良反应 (如溃疡、出血、因过量用药) 引发的药物过度使用性头痛^[12]。

(2) 曲坦类药物: 曲坦类药物通过选择性激动 5-HT_{1B/1D} 受体, 促进颅内血管收缩, 抑制三叉神经末梢释放 CGRP 与 P 物质, 抑制三叉神经兴奋性传递, 阻滞因雌激素戒断导致的 5-HT 功能失调, 以及引发的血管扩张与疼痛信号传导。主要用于急性期镇痛,

部分药物也可用于短期预防。国内常用曲坦类药物为舒马曲坦、佐米曲坦、利扎曲坦。急性发病期间, 舒马曲坦 100 mg 在 2 小时以内疼痛缓解效果最佳, 如果单药应用不佳, 可联合 NSAIDs^[30,31]。预防性用药方面, 推荐夫罗曲坦 2.5 mg, 每日 2 次; 那拉曲坦 1 mg, 每日 2 次; 舒马曲坦 25 mg, 每日 2 次, 需在预期头痛发作前 2~3 天前开始用药, 持续 3~5 天^[29]。

(3) 催产素药物: 催产素药物主要通过三叉神经节与 CGRP 阳性纤维上的催产素受体相结合, 直接抑制伤害感受器兴奋性, 从而减少 CGRP 的释放, 发挥内源性镇痛作用。鼻内催产素作为急性镇痛手段的初步临床研究显示, 给药 4 h 后可以显著减轻头痛程度^[24]。但目前尚未形成标准化治疗方案, 需要更多研究确定最佳剂量与给药时机。

(4) 镁剂补充: 镁剂主要通过变构调节催产素受体, 使其稳定在高亲和力构象, 进而增强催产素与受体结合, 最终抑制三叉神经血管系统兴奋性, 减少疼痛信号传导。根据最新临床指南, 可在月经周期第 15 天开始服用, 每日补充镁剂 360 mg, 持续至月经来潮^[12]。研究提示在先兆偏头痛病人中其疗效更佳^[32]。

3. 个性化管理

建议病人记录 ≥ 3 个月的详细头痛日记, 记录发作日期、时间、强度、伴随症状、镇痛药使用情况、月经周期, 并客观确认头痛与月经的关联性, 避免回忆偏倚, 为精准干预提供依据。

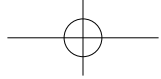
五、总结

月经性偏头痛的核心机制是因雌激素波动引发的神经递质与离子交互失衡。雌激素下降可降低 CSD 阈值、干扰 5-HT 代谢、上调 PG 等促炎因子、削弱催产素及镁离子的镇痛作用, 这些因素协同影响 CGRP 的释放, 进而激活三叉神经血管系统, 介导神经源性炎症与中枢敏化, 导致疼痛发生。现有疗法针对不同发病节点发挥作用, NSAIDs 抑制 PG, 曲坦类药物激动 5-HT_{1B/1D} 受体, 催产素与镁离子增加内源性镇痛作用, 但均面临安全风险、证据不足、不良反应及个体化的局限 (如雌激素疗法增加血栓风险)。睾酮目前临床应用证据不足, NSAIDs/曲坦类药物存在不良反应, 催产素与镁离子方案待标准化方案。未来研究需深入解析性激素神经递质的动态整合机制, 并探索更高效的靶向治疗。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, *et al.* Migraine:



- epidemiology and systems of care[J]. *Lancet*, 2021, 397(10283):1485-1495.
- [2] Verhagen IE, van der Arend BWH, van Casteren DS, *et al*. Sex differences in migraine attack characteristics: a longitudinal E-diary study[J]. *Headache*, 2023, 63(3): 333-341.
- [3] MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: a narrative review[J]. *Maturitas*, 2020, 142:24-30.
- [4] Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review[J]. *Headache*, 2017, 57(2): 194-208.
- [5] Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, *et al*. Role of estrogens in menstrual migraine[J]. *Cells*, 2022, 11(8):1355.
- [6] Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, *et al*. Estrogen receptors α , β and GPER in the CNS and trigeminal system-molecular and functional aspects[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):131.
- [7] Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration[J]. *Neurology*, 1975, 25(3):245-250.
- [8] Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(5):812-822.
- [9] Zhang X, Levy D, Kainz V, *et al*. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5):855-865.
- [10] Brennan KC, Romero Reyes M, López Valdés HE, *et al*. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(6):603-606.
- [11] Chauvel V, Schoenen J, Multon S. Influence of ovarian hormones on cortical spreading depression and its suppression by L-kynurenine in rat[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e82279.
- [12] 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委会. 月经性偏头痛诊断和治疗中国专家共识(2025版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2025, 31(1):2-12.
- [13] Kobus M, Sitek A, Antoszewski B, *et al*. Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):119.
- [14] Eikermann-Haerter K, Baum MJ, Ferrari MD, *et al*. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(4):564-568.
- [15] Labastida-Ramírez A, Rubio-Beltrán E, Villalón CM, *et al*. Gender aspects of CGRP in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(3):435-444.
- [16] de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211:107528.
- [17] Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(3):427-436.
- [18] Antonova M, Wienecke T, Olesen J, *et al*. Prostaglandins in migraine: update[J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(3):269-275.
- [19] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, *et al*. Evidence for a vascular factor in migraine[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4):635-645.
- [20] Harder AVE, Onderwater GLJ, van Dongen RM, *et al*. Prostaglandin-E2 levels over the course of glyceryl trinitrate provoked migraine attacks[J]. *Neurobiol Pain*, 2022, 13:100112.
- [21] Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter?[J]. *J Neurol*, 2021, 268(7): 2355-2363.
- [22] Bharadwaj VN, Porreca F, Cowan RP, *et al*. A new hypothesis linking oxytocin to menstrual migraine[J]. *Headache*, 2021, 61(7):1051-1059.
- [23] Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, *et al*. Oxytocin as a regulatory neuropeptide in the trigeminovascular system: localization, expression and function of oxytocin and oxytocin receptors[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(12):1283-1295.
- [24] Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, *et al*. Oxytocin and migraine headache[J]. *Headache*, 2017, 57 (Suppl 2):64-75.
- [25] Talebi M, Savadi-Oskouei D, Farhoudi M, *et al*. Relation between serum magnesium level and migraine attacks[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2011, 16(4):320-323.
- [26] Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2):1565-1644.
- [27] Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4):304-315.
- [28] Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, *et al*. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study[J]. *Maturitas*, 2012, 71(4):385-388.
- [29] Ansari T, Lagman-Bartolome AM, Monsour D, *et al*. Management of menstrual migraine[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(10):45.
- [30] 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委会. 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.
- [31] Zhang H, Qi JZ, Zhang ZH. Comparative efficacy of different treatments for menstrual migraine: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):81.
- [32] Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, *et al*. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(5):345-353.