

Pathogenesis of Migraine and Magnesium Deficiency

Jialin Pan, Liangyu Zou

Second Clinical Medical College of Jinan University Shenzhen People's Hospital, Shenzhen Guangdong
Email: 382114149@qq.com

Received: Nov. 15th, 2019; accepted: Nov. 29th, 2019; published: Dec. 6th, 2019

Abstract

The migraine is a kind of disabling neurovascular disease that is common in the clinical practice of chronic recurrence, which brings a heavy economic burden on patients, family and society. In recent years, more and more scholars have found that the serum magnesium ion in migraine patients has decreased, and the administration of magnesium can alleviate the symptoms of some migraine patients. Therefore, magnesium deficiency is closely related to migraine attack. Based on the review of the domestic and foreign literature on the pathogenesis of migraine and magnesium deficiency, this paper summarizes the role of magnesium in the pathogenesis of migraine, and develops a new direction for the prevention and treatment of migraine.

Keywords

Pathogenesis, Metabolic Disorder, Magnesium Deficiency, Migraine

偏头痛发病机制和镁缺乏

潘嘉琳, 邹良玉

暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院, 广东 深圳
Email: 382114149@qq.com

收稿日期: 2019年11月15日; 录用日期: 2019年11月29日; 发布日期: 2019年12月6日

摘要

偏头痛是一种临床常见慢性反复发作的致残性神经血管性疾病, 给患者、家庭和社会均带来沉重的经济负担。近年来越来越多学者研究发现偏头痛患者血清镁离子下降, 给予镁剂能缓解部分偏头痛患者的症状, 由此推测镁缺乏与偏头痛发作有密切关系。本文基于此对镁缺乏和偏头痛发病机制的国内外研究文

献进行综述, 对镁剂在偏头痛发病机制中的作用进行总结, 为偏头痛的防治展开新的方向。

关键词

发病机制, 代谢异常, 镁缺乏, 偏头痛

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

偏头痛是常见的一种原发性头痛的类型, 临床表现为单侧或双侧搏动样头痛, 可伴有畏光、畏声等先兆症状及自主神经症状, 并且在临床治疗中难以治疗痊愈[1]。根据研究显示, 全世界约 15%的成年人患有偏头痛, 而在中国偏头痛患病率为 9.3%, 相当于每十个人中就有一人患有偏头痛[2] [3]。近年来, 偏头痛发病率逐渐增高, 但是其发病机制尚不明确, 缺乏特异性药物治疗。英国戴维在 1808 年在用钾来还原氧化镁的过程中产生了金属镁, 其认为镁是一种银白色的轻碱土金属, 具有化学活性, 能与酸反应生成氢气, 具有一定的延展性和散热性[4] [5]。镁在自然界中分布广泛, 是人体最重要的元素之一, 也是人体重要的微量元素, 是人体继钠、钾、钙之后的第四大阳离子。在细胞内, 镁离子发挥的作用仅仅位于钾离子之后。大量的研究已经证实, 缺镁与偏头痛之间存在着紧密的联系, 本文就镁与偏头痛相关的研究进展综述如下。

2. 偏头痛发病机制

偏头痛是临床常见的原发性头痛, 其特征是发作性、多为偏侧、中重度、搏动样头痛。一般持续 4~72 小时, 可伴有恶心和呕吐, 声、光刺激或日常活动均可加重头痛[6]。流行病学资料显示: 我国人群患病率为 5%~10%, 偏头痛是一个重大的全球公共卫生问题[7], 据调查 51.1%的女性和 38.1%的男性偏头痛患者每年至少丢失正常工作 6 天以上[8]。而慢性偏头痛(chronic migraine, CM)患者症状反复发作, 病程缠绵难愈, 严重影响患者工作、学习和生活[9]。偏头痛机制众多, 受到广泛而长期的研究, 众多机制仍不能完全解释病机[10]。尤其是偏头痛转变为慢性机制复杂, 病因众多, 为临床控制延缓病情增加了难度[11]。

2.1. 神经生物学说

20 世纪 80 年代以前, 血管源学说占主导地位, 而目前三叉神经血管反射学说被认为是偏头痛发病机制的主流学说。Wolff 提出的血管源学说认为偏头痛的发生主要是血管舒缩功能障碍引起的[12]。血管学说同时认为, 各种原因造成血浆内皮素(endothelin, ET), 释放过多, 会导致颅内局部血管收缩, ET 是血管收缩因子的主要成分, 血管依赖性收缩因子及舒张因子共同维持血管张力, 保持血管收缩舒张的动态平衡。颅内血的收缩导致的脑动脉痉挛缺血发生在偏头痛的先兆期[13]。头痛发作期颈外动脉扩张产生搏动性头痛, 如果血管扩张持续不得缓解, 可使受累血管壁发生水肿, 从而导致头痛由搏动性转变为持续性[14]。但是头痛发作期的脑血管扩张主要发生在颈外动脉, 并可产生搏动性的头痛, 一旦血管扩张持续不得缓解, 可使受累血管壁发生水肿, 从而导致头痛由搏动性转变为持续性[15]。Leao 提出了皮层扩展性抑制学说[16], Leao 发现动物大脑皮质受到伤害后通过皮质脑电图可以观察到枕部脑电活动低落,

同时这一现象向前扩展。因此推测偏头痛发作出现的脑血流变化,可能是通过神经系统产生的。三叉神经学说是目前普遍认为最可能的机制,三叉神经血管系统的炎性反应与系统收缩功能异常及大脑神经源扩散性抑制为重要的生理病理基础[17]。Moskowitz发现三叉神经血管系统或中枢神经内源性疼痛调节系统存在功能缺陷,使得分布于硬脑膜的三叉神经无髓C纤维受到刺激时,释放血管活性物质产生神经源性炎症,使血管扩张、血浆成分外渗、肥大细胞脱颗粒和血小板激活[18]。三叉神经血管学说近年来受到越来越多医学家的青睐。该学说认为颅内感受器受到刺激是偏头痛发作的基础。这些感受器包括硬脑膜血管、蛛网膜和脑动脉感受器等。这些感受器受到刺激后被激活,机械、电流或化学、促炎症等这些刺激后产生头痛,会引致偏头痛伴发症,如恶心、呕吐等。

2.2. 血管活性物质

血管活性物质包括5-羟色胺(5-HT)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(substance P, SP)等多种物质[19]。血管活性物质异常分泌与偏头痛发生密切相关。郭宇博的研究指出5-羟色胺的代谢及其所介导的反应,与偏头痛的发作期和间歇期的病理生理均有关[20]。头痛大鼠脑干及三叉神经节组织的5-HT 1Fm RNA表达减弱,合成5-HT减少,这种变化可能与5-HT受体抑制三叉神经节电刺激诱发的血浆蛋白渗出减弱,增强神经肽释放和中枢三叉神经元伤害信息传递有关[21][22]。临床上很多治疗偏头痛的药物是通过作用于5-HT递质或受体预防和改善偏头痛发作的如曲坦类药物。J Zeller等人的研究指出,降钙素基因相关肽的水平在偏头痛发作期间明显增高,在使用硝酸甘油诱导的偏头痛中,头痛程度越厉害,CGRP水平越高[23]。郑淑美[24]等人的研究认为,P物质与疼痛的关系十分复杂,它可以产生与疼痛相关的双向调节作用,既可以镇痛,又可传导痛觉,产生疼痛。

2.3. 基因遗传学说

以往研究对于偏头痛的发病机制尚无明确定论,认为其可能与遗传有关[25]。偏头痛患者外周血中血小板基因、特异性线粒体基因和早期反应基因呈高水平表达[26]。通过对偏头痛患者单胺氧化酶A和B的基因多态现象进行研究,发现单胺氧化酶A基因启动子多态性与无先兆偏头痛有关,单胺氧化酶A通过调节单胺类神经递质水平,改变皮质神经元活性和脑干功能,从而参与偏头痛的发病。

FANG报道GRIA1启动子多态性与中国汉族女性易感偏头痛的发生密切相关。家族性偶发偏头痛发生常与谷氨酸的增加与神经元的兴奋性、离子通道基因突变有紧密联系[27]。Nyholt[28]等通过对3个多代偏头痛患者的家族进行观察研究,其中家庭总人数105人,其中偏头痛家庭成员41例,进行基因分析及遗传统计分析,证实偏头痛的基因编码定位于X染色体上,后有人对偏头痛中基因中X的连锁成分进行深入细化的探索。方杰、安星凯[29]等对神经内科偏头痛患者进行了基因研究,总共随机选择了396例患者,并对所有患者TSPAN-2基因S2078371位点基因进行检测,得出结论:该基因核苷酸序列多态性与中国人偏头痛发病具有相关性。另外,细胞癌基因fos(cellular oncogene fos, c-fos)通常被血清钙等第二信使激活,诱导其转录,再通过编码核蛋白fos发生高水平的表达,参与痛觉调控[30]。

3. 镁和镁的生理功能

成年人体内镁的总量约为21~28克。其中有50%的镁存在于骨骼中,48%的镁存在于细胞中,只有2%的镁存在于细胞外液中[31]。骨骼肌、心肌、肝脏、肾脏、大脑等组织中镁的含量高于血液中镁的浓度[32]。血液里约65%~70%的镁与蛋白质结合,30%~35%是游离镁,后者包括离子镁和复合镁,由磷酸盐、柠檬酸盐和碳酸盐组成。与蛋白质结合的镁会随着蛋白质和离子镁浓度和pH值的变化而变化[33]。血浆中高浓度的镁会抑制甲状旁腺激素的分泌,血浆中低浓度的镁会促进其分泌。骨骼中的镁在调节血

浆镁的浓度中起重要的作用。镁还具有广泛的生理功能, 在细胞代谢中起着至关重要的作用, 并在许多重要的酶促反应中起着辅酶的作用[34]。

4. 镁与偏头痛

偏头痛确切发病机制尚不清楚[35]。研究显示, 偏头痛发作与脑兴奋性增高、血小板功能异常、一氧化氮功能障碍及合成、释放失衡、神经介质异常等相关[36]。近年关于镁在偏头痛发病机制中的研究日趋广泛, 镁可能通过影响上述多个环节在偏头痛发作机制中扮演重要角色。

4.1. 血清镁含量与偏头痛

多项目研究证实血清镁含量与偏头痛密切相关。Trauninger [37]析发现偏头痛患者血清镁较健康人的水平偏低。方国华等人的研究中选择了偏头痛病例、非偏头痛性疼痛病例、健康人各 56 例, 对三组患者的血清镁进行测定。结果显示: 偏头痛组血清镁明显低于非偏头痛性疼痛组和健康组[38]。杨丽等人采用放射免疫法及化学比色法对偏头痛患者发作期血清镁水平进行了测定。结果发现偏头痛患者的血清镁水平低于对照组[39]。赵晓红等人对将 57 例偏头痛组和 60 例健康对照组, 发现偏头痛组患者血清中血清总胆固醇及高密度脂蛋白水平均高于健康对照组, 偏头痛组患者的血清镁水平显著低于健康对照组[40]。以上学者的研究均说明, 偏头痛患者的血清镁水平偏低, 血清镁水平与偏头痛发作密切相关。

4.2. 镁通过影响神经元兴奋性诱发偏头痛

研究证明, 在发作间期, 偏头痛患者脑耗氧量增加, 说明偏头痛患者神经元活跃[41]。镁主要是通过两个机制兴奋性氨基酸和神经细胞机能影响脑神经元的兴奋性, 从而诱发偏头痛[42]。一是镁与兴奋性氨基酸相关联。偏头痛发作时, 神经元释放多量的兴奋性氨基酸与受体结合, 引致神经元过度兴奋[43]。镁离子通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体的活性, 减缓细胞毒性作用, 使神经元兴奋性受到抑制, 抑制神经元异常兴奋。二是镁与神经细胞机能的正常维持具有重要关系。镁离子参与的花生四烯酸 CoA 合成酶在花生四烯酸嵌入到膜磷酸酯的过程中至关重要[44]。一旦镁离子减少, 花生四烯酸在环氧酶和磷脂酶 A2 异常作用下, 形成了大量自由基, 神经细胞的细胞膜遭到破坏, 神经细胞机能无法得到正常维持。人体能量代谢需要多种酶的协同作用, 镁离子缺乏, 能量产生不足, 导致细胞的兴奋性增加, 在某种条件下诱发偏头痛的发生[45]。

4.3. 镁通过影响血小板功能诱发偏头痛

研究表明镁与血小板的联系也与偏头痛具有一定关系。偏头痛患者无论是处于发作期抑或在间歇期, 血细胞比容, 血黏度明显高于正常。Shechter 等通过实验得出结论, 当人体的血清镁含量降低时, 血小板依赖性血栓的产生率高于正常组。镁通过对血小板正常功能的影响, 诱发偏头痛的产生[46]。实验结果显示, 血小板产生可逆性聚集或者不可逆性聚集与钙浓度密切相关, 镁通过竞争钙离子的结合部位, 对血小板转运产生抑制, 继而影响血小板功能[47]。Mauskop A [48]研究发现镁离子拮抗钙离子的作用, 抑制血小板聚集, 使 5-HT 释放减少, 从而避免引起皮质扩展性抑制, 减少偏头痛发作。

4.4. 镁通过影响一氧化氮诱发偏头痛

研究发现镁离子在偏头痛发生过程中的作用与一氧化氮(nitric oxide, NO)有着紧密的联系。NO [49]在偏头痛的产生过程中具有重要影响, NO 是血管内皮舒张因子, 可使三叉神经纤维释放血管活性物质, 致使血管通透性增加, 引起神经源性炎症从而偏头痛发作。在镁缺乏情况下, NO 的合成更为活跃, 易诱发头痛。同时 NO 的释放, 需要钙离子参与, 镁离子可以抑制钙离子向细胞内转移, 从而使 NO 释放减

少[50]。镁离子不仅参与了 NO 的释放、更与 NO 的生理功能息息相关。通过对 NO 影响, 镁离子与偏头痛的产生发展具有重要关系。

5. 结语

偏头痛作为一种临床常见的慢性、反复发作性的神经血管性疾病, 具有致残性, 是心脑血管等疾病的危险因素, 临床上治疗的理想目标是预防其频次发作, 然而偏头痛治疗及预防发作的药物副作用众多, 治疗型药物副作用如药物依赖性, 乏力嗜睡, 消化道症状, 同时使用禁忌症较多; 预防性药物副作用广泛, 如恶心、厌食、记忆力减退, 呼吸及消化道症状, 情绪低落, 锥体外系症状。例如 β 受体阻断剂中普萘洛尔和美托洛尔和钙离子通道阻断剂氟桂利嗪等。本文通过对镁缺乏和偏头痛发病机制的研究进行综述发现, 目前偏头痛发病机制主要包括神经生物学说、血管活性物质和基因遗传, 尽管偏头痛的临床研究发展迅速, 但是偏头痛的发病机制仍未得到阐明。但是大量的研究表明, 镁与兴奋性氨基酸、细胞膜的稳定性、血小板、NO 等有着紧密的联系, 可导致偏头痛的发生, 并且通过不同实验得出偏头痛患者的血清镁含量会下降。

参考文献

- [1] 张兵帅, 李博文, 邱智东, 等. 偏头痛研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(22): 43-45.
- [2] Herd, C.P., Sinclair, A., Ives, N., et al. (2015) Botulinum Toxins for the Prevention of Migraine in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011616>
- [3] Yu, S., Zhang, M., Zhou, J., et al. (2014) Headache Care in China. *Headache*, **54**, 601-609. <https://doi.org/10.1111/head.12330>
- [4] Witte, F. (2010) The History of Biodegradable Magnesium Implants: A Review. *Acta Biomaterialia*, **6**, 1680-1692. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.02.028>
- [5] Jang, Y., Collins, B., Sankar, J. and Yun, Y. (2013) Effect of Biologically Relevant Ions on the Corrosion Products Formed on Alloy AZ31B: An Improved Understanding of Magnesium Corrosion. *Acta Biomaterialia*, **9**, 8761-8770. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.026>
- [6] 刁晓君. 性激素对偏头痛的影响和机制[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(5): 471-474.
- [7] Yaksh, T.L., Zillen, J.W., Veasart, S.L., et al. (2013) Role of Meningeal Mast Cells in Intrathecal Morphine-Evoked Granuloma Formation. *Anesthesiology*, **118**, 664-678. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828351aa>
- [8] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*, **24**, 9-160.
- [9] 李婴婴, 陈春富. 偏头痛的性别差异[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(1): 83-87.
- [10] Maher, B., Lea, R.A., Follett, J., et al. (2013) Association of $\alpha 1r$, GRIA3 α , Gene Polymorphism with Migraine in an Australian Case-Control Cohort. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **53**, 1245-1249. <https://doi.org/10.1111/head.12151>
- [11] Jain, I., Lal, C. and Jain, A. (2010) Hydrogen Storage in Mg: A Most Promising Material. *International Journal of Hydrogen Energy*, **35**, 5133-5144. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2009.08.088>
- [12] Ozturk, S. and Cillier, A.E. (2006) Magnesium Supplementation in the Treatment of Dementia Patients. *Medical Hypotheses*, **67**, 1223-1225. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.047>
- [13] 王钢, 黄翠瑶, 刘哲, 等. 尿激酶对急性心肌梗死老龄鼠血液流变学及血浆内皮素浓度的影响[J]. 实用医学杂志, 2004(1): 14-16.
- [14] Ducros, A., Arnold, M., Dichgans, M., et al. (2013) The International Classification of Headache Disorders. 3rd Edition, (Beta Version), AASM.
- [15] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016) 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. *The Lancet*, **388**, 1545-1602.
- [16] Leão, A.A. (1986) Spreading Depression. *Functional Neurology*, **1**, 363-366.
- [17] Atasoy, H.T., Unal, A.E., Atasoy, N., Emre, U. and Sumer, M. (2010) Low Income and Education Levels May Cause

- Medication Overuse and Chronicity in Migraine Patients. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, **45**, 25-31. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05006.x>
- [18] Moskowitz, M.A. (1990) Basic Mechanisms in Vascular Headache. *Neurologic Clinics*, **8**, 801-815. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(18\)30318-9](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(18)30318-9)
- [19] Vetvik, K.G. and Macgregor, E.A. (2016) Sex Differences in the Epidemiology, Clinical Features, and Pathophysiology of Migraine. *The Lancet Neurology*, **16**, 76-87.
- [20] 郭宇博. 不同配伍中药方剂对偏头痛大鼠血清和脑组织中 5-HT 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 206-208.
- [21] Stewart, W.F., Wood, G.C., Manack, A., et al. (2010) Employment and Work Impact of Chronic Migraine and Episodic Migraine. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **52**, 8-14. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181c1dc56>
- [22] Peng, K.P. and Wang, S.J. (2014) Epidemiology of Headache Disorders in the Asia-Pacific Region. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **54**, 610-618. <https://doi.org/10.1111/head.12328>
- [23] Zeller, J., Poulsen, K.T., Sutton, J.E., et al. (2008) CGRP Function-Blocking Antibodies Inhibit Neurogenic Vasodilatation without Affecting Heart Rate or Arterial Blood Pressure in the Rat. *British Journal of Pharmacology*, **155**, 1093-1103. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.334>
- [24] 郑淑美, 陈玉静, 崔海, 等. 基于大鼠中脑 SP 及其受体变化探讨针刺治疗偏头痛作用机制[J]. 世界中医药, 2014(7): 961-964.
- [25] 李春林, 于生元. 偏头痛的表现遗传学研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(11): 852-854.
- [26] Ghosh, J., Joshi, G., Pradhan, S. and Mittal, B. (2012) Potential Role of Aromatase over Estrogen Receptor Gene Polymorphisms in Migraine Susceptibility: A Case Control Study from North India. *PLoS ONE*, **7**, e34828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034828>
- [27] Fang, J., An, X., Chen, S., et al. (2015) Case-Control Study of GRIA1 and GRIA3 Gene Variants in Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **17**, 2. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0592-2>
- [28] Nyholt, D.R., Dawkins, J.L., Brimage, P.J., et al. (1998) Evidence for an X-Linked Genetic Component in Familial Typical Migraine. *Human Molecular Genetics*, **7**, 459-463. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.3.459>
- [29] 方杰. TSPAN-2 基因多态性与偏头痛的相关性研究[C]//中华医学会、中华医学会神经病学分会. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(下). 2015: 1145.
- [30] 杨天华, 张勤, 周沐科, 等. 天舒胶囊对偏头痛大鼠血浆β内啡肽、五羟色胺含量及其脑组织 c-fos 表达的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(5): 368-370.
- [31] Sales, C.H., Santos, A.R., Cintra, D.E. and Colli, C. (2014) Magnesium-Deficient High-Fat Diet: Effects on Adiposity, Lipid Profile and Insulin Sensitivity in Growing Rats. *Clinical Nutrition*, **33**, 879-888. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.10.004>
- [32] Bhatt, D.K., Gupta, S., Jansen-Olesen, I., Andrews, J.S. and Olesen, J. (2013) NXN-188, a Selective nNOS Inhibitor and a 5-HT_{1B/1D} Receptor Agonist, Inhibits CGRP Release in Preclinical Migraine Models. *Cephalalgia*, **33**, 87-100. <https://doi.org/10.1177/0333102412466967>
- [33] Allais, G. and Benedetto, C. (2004) Update on Menstrual Migraine: From Clinical Aspects to Therapeutical Strategies. *Neurological Sciences*, **25**, s229-s231. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0292-6>
- [34] Goldstein, S. and Zsotér, T.T. (1978) The Effect of Magnesium on the Response of Smooth Muscle to 5-Hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*, **62**, 507-514. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1978.tb07754.x>
- [35] Aurora, S.K., Barrodale, P.M., Tipton, R.L. and Khodavirdi, A. (2010) Brainstem Dysfunction in Chronic Migraine as Evidenced by Neurophysiological and Positron Emission Tomography Studies. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, **47**, 996-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00853.x>
- [36] Calhoun, A.H. and Ford, S. (2007) Behavioral Sleep Modification May Revert Transformed Migraine to Episodic Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **47**, 1178-1183. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00780.x>
- [37] Trauinger, A., Pfund, Z., Koszegi, T. and Czopf, J. (2002) Oral magnesium Load Test in Patients with Migraine. *Headache*, **42**, 114-119. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02026.x>
- [38] 方国华, 赵贺秋, 周艾青. 血清镁水平对偏头痛的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(11): 772-774.
- [39] 杨丽, 成敏, 郭志良, 等. 偏头痛患者血浆 P 物质与 Mg²⁺相关性研究[J]. 中风与神经疾病, 2004, 21(3): 257-258.
- [40] 赵晓红, 蒋绍军, 侯宇峰. 偏头痛发作与血脂异常及血镁的相关性研究[J]. 中国保健营养旬刊, 2013(2): 205.

- [41] 杨占礼. 氯吡格雷对偏头痛患者增效作用的临床研究[J]. 临床医学, 2011, 31(12): 65-67.
- [42] Bussone, G. (2004) Pathophysiology of Migraine. *Neurological Sciences*, **25**, s239-s241. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0295-3>
- [43] 胡金城. 柴芍冲剂对偏头痛患者血浆和血小板中 NO 和 NO 合酶含量的调整作用[J]. 中医临床研究, 2014(11): 1-3.
- [44] 于挺敏, 姚刚. 镁与偏头痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2008(1): 49-51.
- [45] Kumari, A., Yadav, S.K. and Yadav, S.C. (2010) Biodegradable Polymeric Nanoparticles Based Drug Delivery Systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **75**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001>
- [46] Shechter, M., Merz, C.N.B., Rude, R.K., *et al.* (2000) Low Intracellular Magnesium Levels Promote Platelet-Dependent Thrombosis in Patients with Coronary Artery Disease. *American Heart Journal*, **140**, 212-218. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.107553>
- [47] Noway, L., Bracglovskip, P., Asellerp, P., *et al.* (1981) Magnesium Gates Glutamateactivated Cheanncls in Mouse Central Neurons. *Nature*, **397**, 462-465.
- [48] Mauskop, A. and Altura, B.M. (1998) Role of Magnesium in the Pathogenesis and Treatment of Migraines. *Journal of Clinical Neuroscience*, **5**, 24-27.
- [49] 胡金城. 柴芍冲剂对偏头痛患者血浆和血小板中 NO 和 NO 合酶含量的调整作用[J]. 中医临床研究, 2014(11): 1-3.
- [50] Chakraborti, S., Chakraborti, T., Mandal, M., *et al.* (2002) Protective Role of Magnesium in Cardiovascular Diseases: A Review. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **238**, 163-179. <https://doi.org/10.1023/A:1019998702946>