

Advances in the Pathogenesis of Migraine

Peng Li¹, Aiqin Zhu²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Email: 1308557833@qq.com

Received: Jul. 27th, 2017; accepted: Aug. 10th, 2017; published: Aug. 17th, 2017

Abstract

This paper elaborates recent advances in the study of pathogenesis of migraine, including the classic neurobiological theory, 5-serotonin, nitric oxide, endothelin, beta endorphin, genetics and other related mechanisms of migraine, aiming to promote migraine clinical research based on these theories.

Keywords

Migraine, Calcitonin Gene-Related Peptide, 5-Serotonin, Endothelin, Beta Endorphin

偏头痛发病机制的研究进展

李 鹏¹, 朱爱琴²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院, 青海 西宁

Email: 1308557833@qq.com

收稿日期: 2017年7月27日; 录用日期: 2017年8月10日; 发布日期: 2017年8月17日

摘 要

本文阐述了最近几年来偏头痛在发病机理研究方面的最新研究进展, 包括经典的神经生物学说、5-羟色胺、一氧化氮、内皮素、 β 内啡肽、遗传等与偏头痛相关性机制研究的阐明, 旨在这些理论的基础上促进偏头痛临床研究。

关键词

偏头痛, 降钙素基因相关肽, 5-羟色胺, 内皮素, β 内啡肽

Copyright © 2017 by authors 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

偏头痛(Migraine)是临床上常见的原发性头痛, 主要临床表现为发作性单侧或双侧搏动样头痛, 伴或不伴有眼前闪光、暗点、视野缺损及麻木等先兆症状, 具有病程长、间歇性反复发作、缠绵难愈等特点, 目前被世界卫生组织(WHO)列为第七位失能性疾病[1]。相关研究调查[2]显示, 我国女性偏头痛(12.8%)患病率明显大于男性(5.9%), 偏头痛年患病率为 9.3%, 并且有家族遗传倾向。因本病反复发作、迁延难愈, 给患者带来极大痛苦, 严重影响患者的身心健康, 导致其生活质量明显下降, 研究发现偏头痛与癫痫、抑郁症、脑出血、脑梗死、不宁腿综合征、眩晕、哮喘、心血管疾病等共病的概率高于普通人[3]。然而针对偏头痛的发病机理至今尚不明确, 本文就最近几年来偏头痛在发病机理研究方面的最新进展进行综述。

1. 神经生物学说

20 世纪 30 年代 Wolff 首先提出血管源学说, 该学说认为偏头痛是原发性血管疾病, 由血管舒缩功能障碍引起[4]。首先偏头痛先兆症状由颅内血管收缩所引起, 然后颅内及颅外的血管扩张, 从而引起搏动性头痛发生。但是, 近几年研究证实, 血管扩张并非是发生偏头痛的必要条件, 其可能仅仅是偏头痛发作的伴随症状[5]。

1944 年 Leao 提出了偏头痛发病机理的皮质扩布性抑制学说(CSD)。该学说认为原发性神经功能紊乱为偏头痛的发病机理, CSD 抑制导致偏头痛先兆的发生。CSD 是指各种有害刺激引起的起源于大脑后部皮质的神经电活动抑制带, 此抑制带以 2~5 mm/min 的速度向邻近皮质扩展, 并伴随出现扩展性血量减少[6]。而德国学者 Frank Richter [7]博士报告, 当皮质 CSD 受到刺激的时候, 神经元电活动抑制带并没有被触发, 故认为 CSD 学说可能部分是不正确的。

Moskowitz 认为三叉神经血管复合体可能存在功能上的缺陷, 当硬脑膜、颅血管壁上三叉神经末梢受刺激时(如牵拉), 可引起 P 物质、降钙素基因相关肽(CGRP)和其他神经肽释放增加, 一方面这些活性物质作用于邻近脑血管壁, 引起血管扩张而导致搏动性头痛, 另一方面这些活性物质还可使血管通透性增加, 引起血浆蛋白渗出, 产生无菌性炎症而加剧头痛[8]。

2. 生化因素

2.1. 5-羟色胺(5-HT)

5-羟色胺(5-Hydroxy tryptamine, 5-HT)既是一种体液介质, 也是一种神经递质, 对于偏头痛的发生、发展, 目前 5-HT 被认为既可以充当激活剂, 也可以充当诱导剂[9]。Schürks 等[10]研究发现, 5-HT 的浓度在偏头痛患者血浆中明显高于健康人群($P < 0.05$), 同时还发现, 偏头痛患者病情的严重程度与其血浆 5-HT 的浓度呈正相关; 有研究还发现[11], 偏头痛患者血浆 5-HT 的表达高于对照人群($P < 0.05$), 同时未治疗组患者血浆 5-HT 的表达高于治疗组($P < 0.05$); 这可能是因为在偏头痛患者发作的时候, 血小板的活化增多, 从而导致 5-HT 的表达增加。大量的临床经验告诉我们, 与卒中相关的头痛, 双氢麦角碱有比较理想的疗效, 双氢麦角碱在国际上一直是治疗偏头痛的首选推荐药物[12], 其机理[13]可能是双氢麦角碱是多种原料的复合产物, 并且双氢麦角碱的化学式与一些生物胺有相同的基团, 所以 5-HT 和 α -肾上腺素受体就很容易与其结合, 从而影响血管的张力, 以达到缓解偏头痛的目的。

2.2. 降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种迄今为止最强的血管扩张剂,也是一种重要的血管活性肽类物质之一,它主要由感觉神经释放,所以 CGRP 与疼痛通路可能存在一定联系[14]。在大部分的血管中, CGRP 可以通过对平滑肌细胞作用,使一些依赖内皮和 NO 的血管产生扩张,这其中与一个腺苷活化蛋白激酶三磷酸腺苷(ATP)依赖性 K⁺通道有明显关系。同时, CGRP 还可以刺激内皮细胞释放 NO,从而引起一些血管的扩张。研究发现[15], 芎麻汤能够使偏头痛大鼠血浆中 CGRP 水平的表达明显下降。另外硝酸甘油引起的偏头痛使用芎麻汤后疗效明显,其机制可能是颅内 CGRP 的表达水平被芎麻汤有效的抑制了。

2.3. P 物质

P 物质(substance P, SP)是中枢神经的致痛物质,广泛分布在中枢神经系统中直接作用于组织引起疼痛,另外 SP 能通过传导痛觉,引起疼痛的发生[16]。朱晓凤等[17]用动物试验证明了 SP 与偏头痛的关系,首先健康大鼠通过用硝酸甘油引发偏头痛症状,发现试验组大鼠血浆中 CGRP 和 SP 水平较前增多,当应用热凝脑膜中动脉的方法去抑制 CGRP 和 SP 的表达后,大鼠偏头痛症状就会得到明显缓解。

2.4. 镁

关于镁在偏头痛发病机理中的作用正逐步受到广泛关注。有关报道发现,低镁含可引起 5-HT 和 NE 神经递质释放量增加,并且使血小板激活过度,从而引发皮层扩散抑制,最终使中枢神经细胞敏化,导致偏头痛患者疼痛的阈值下降。研究还发现[18],健康人群组和非偏头痛性头痛组血清镁含量明显高于偏头痛组发作期。大多数偏头痛患者经静脉滴注硫酸镁后,急性期偏头痛患者的头痛症状多在 24 小时内得到有效控制,有效率高达 88%。

2.5. 一氧化氮

一氧化氮(NO)是一种 EDRF(血管内皮舒张因子)及神经递质,在偏头痛及其他头痛的发生、发展中,NO 是一个比较关键信息因子。据报道,偏头痛患者使用 NO 供体后其体内 NO 含量就会增高,而后出现类似偏头痛样头痛,并且其血管扩张时间延长。研究发现[19],在偏头痛患者发作期,血清中与偏头痛有关的因子如 NO、CGRP、ET 含量比正常对照组均增高,当治疗后,在治疗组及对照组血清中 NO、CGRP、ET 含量会明显下降,而天麻素治疗组降低更加明显,同时偏头痛患者的临床症状也能得到明显缓解。

2.6. 内皮素

内皮素(endothelin, ET)是一种强烈的血管收缩剂,能引起动静脉血管非常剧烈的收缩,同时 ET 也是脑内比较重要的神经肽,ET 可以加强各种血管内皮收缩因子的释放,从而引起组织缺血、缺氧的发生[20]。正常情况下 ET 释放量比较低,当 ET 释放量增加时,ET 通过血管平滑肌细胞膜上的受体与靶细胞膜结合,通过一系列的生化反应,最后通过使细胞质中 Ca²⁺量的增多来影响血管壁的弹性,从而引起头痛的发生[21]。

2.7. β 内啡肽

β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)既是一种氨基酸,也是一种重要的神经递质[22],垂体合成 β -EP 后储存在丘脑、垂体等组织中,当 β -EP 释放量减少时,由 β -EP 抑制去甲肾上腺素神经元胞体活性的能力就会下降,这样就会引起颈部血管舒缩功能发生失调,而血管舒缩变化的特征与偏头痛患者前期血管舒缩的变化是一样的。孙达等[23]研究发现,给予川芎茶调散或盐酸氟桂利嗪胶囊均可上调 β -EP 水平,发挥抗

偏头痛的作用。

3. 神经源性炎症

研究表明[24], 当刺激三叉神经感觉神经元后, 其释放 SP、NKA(神经激肽 A)和 CGRP 增加, 从而导致肥大细胞脱颗粒和无菌性神经源性炎症形成, 炎症的形成能激活神经末梢, 而且可以使外周组织敏化, 头痛是由于伤害性感受器被原本非伤害性刺激激活而引起。偏头痛患者出现先兆时, 给予造影后, 可有脑实质内造影剂的渗出, 提示血脑屏障在先兆期间存在一定程度的损害, 这也从间接说明了偏头痛患者存在神经源性炎症[25]。

4. 基因

偏头痛遗传性也很强[26]。约 60%~80%偏头痛病人有家族史, 多为多因子遗传, 也有常染色体显性遗传。Ophoff 等[27]第一次发现了家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)为常染色体显性遗传病, 并且在病人 Ch19P 脑特异性电压门控 P/Q 型钙通道, $\alpha 1A$ 亚单位基因(CACNL1A4)位点上发现错义突变。研究表明[28], PRDM16、TRPM8、TSPAN2、MMP16 基因的 SNP 位点与无先兆偏头痛的发病存在联系。另外细胞癌基因 fos(c-fos)可以被第二信使激活, 如 Ca^{2+} 、cAMP 等, 这些第二信使可诱导 c-fos 转录, 而后高表达水平的 fos 基因就会编码更多的核蛋白, 从而参与痛觉传导[29]。

5. 总结

总之, 目前偏头痛的发病机理尚不十分明确, 近年来由于先进的研究方法和检测手段的出现, 除三种经典学说外, 其他相关因素如神经源性炎症因素、低镁因素、阳离子通道受损、线粒体功能异常等等正逐步成为本领域研究的热点, 相信不久的将来关于偏头痛发病机理的内容会更加丰富。而目前国内关于偏头痛发病机制的研究仍缺乏足够的循证医学依据, 并且大多数研究都比较浅显, 研究成果的深入有待进一步提高。

参考文献 (References)

- [1] 周志彬, 于生元. 偏头痛相关评价工具[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(4): 241-244.
- [2] Yu, S., Liu, R., Zhao, D., et al. (2012) The Prevalence and Burden of Primary Headaches in China: A Population-Based Door-to-Door Survey. *Headache*, **52**, 582-591. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02061.x>
- [3] 张月战, 徐峰. 偏头痛共病的发病机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 360-364.
- [4] 黎云飞. 氟桂利嗪联合泰必利治疗偏头痛疗效分析[J]. 中国医学创新, 2015, 12(3): 118-120.
- [5] 李大维. 血府逐瘀汤加减治疗偏头痛的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [6] 姚文光. 小剂量阿米替林防治偏头痛的临床观察[J]. 临床与实践, 2010(14): 702-703.
- [7] Goadsby, P.J. (2001) Migraine, Aura, and Cortical Spreading Depression: Why Are We Still Talking about It? *Annals of Neurology*, **49**, 4-6. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200101\)49:1<4::AID-ANA3>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200101)49:1<4::AID-ANA3>3.0.CO;2-W)
- [8] 赵维民, 张波. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(1): 125-127.
- [9] 门凌, 张洪钦. 治偏痛胶囊治疗偏头痛的疗效及对血浆 5-羟色胺的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 336-339.
- [10] Schürks, M., Rist, P.M. and Kurth, T. (2010) 5-HTTLPR Polymorphism in Theserotonin Transporter Gene and Migraine: A Systematic Review and Meta Analysis. *Cephalalgia*, **30**, 1296-1305.
- [11] 黄清根. 偏头痛患者血浆 5-羟色胺与脑血流速度变化的相关性研究[J]. 健康研究, 2014, 34(5): 638-640.
- [12] Saper, J.R. (2011) Silberstein S Phramacology Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **17**, 605-619.
- [13] 吕玉花, 谭戈. 甲磺酸双氢麦角毒碱治疗缺血性卒中所致头痛的疗效观察[J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3121-3126.

- [14] Russo, A.F. (2015) Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **55**, 533-552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
- [15] 刘顶鼎, 郭建生, 郭倩瑶, 等. 芎麻汤对硝酸甘油型偏头痛大鼠血浆及三叉神经颈髓复合体上 CGRP 表达影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1580-1582.
- [16] 郑淑美, 陈玉静, 崔海. 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, 9(7): 961-964.
- [17] 朱晓凤, 韩月臣, 熊文萍, 等. 热凝脑膜中动脉对硝酸甘油致偏头痛大鼠血 CGRP 和 SP 含量的影响[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志, 2011, 25(10): 460-468.
- [18] 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.
- [19] 杨小艳, 石国霁, 曾利, 等. 天麻素对偏头痛患者外周血 CGRP、NO 和 ET-1 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 23-25.
- [20] 宋叶华, 牛建平, 李妙端, 等. 偏头痛患者与血浆溶血磷脂酸及内皮素-1 的相关性研究进展[J]. 海峡药学, 2014, 26(3): 96-98.
- [21] 董武松, 李馨欣, 杨俊. 内皮素-1 在心血管系统中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2012(3): 153-156.
- [22] 杨佃会, 马祖彬, 韩晶, 等. 自血穴注阳陵泉对偏头痛模型大鼠血浆 5-羟色胺、 β -内啡肽和 P 物质的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(5): 768-769.
- [23] 孙达, 许保海. 川芎茶调散治疗偏头痛的疗效观察及对 β 内啡肽、五羟色胺的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(11): 2117-2119.
- [24] 董兰真, 蒲圣雄. 偏头痛与神经源性炎症的研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(8): 1126-1128.
- [25] Smith, M., Cros, D. and Sheen, V. (2002) Hyperperfusion with Vasogenic Leakage by fMRI in Migraine with Prolonged Aura. *Neurology*, **58**, 1308-1310. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1308-a>
- [26] Wessman, M., Tewindt, G.M., Kaunisto, M.A., et al. (2007) Migraine: A Complex Genetic Disorder. *The Lancet Neurology*, **6**, 521-532.
- [27] Terwindt, G.M., Ophoff, R.A., Haan, J., et al. (1998) Variable Clinical Expression of Mutations in the P/Q-Type Calcium Channel Gene in Familial Hemiplegic Migraine. *Neurology*, **50**, 1105-1110. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.1105>
- [28] 王普. PRDM16, TRPM8, TSPAN2 及 MMP16 等基因多态性与无先兆偏头痛关联性研究[J]. 四川医学, 2016, 37(2): 131-134.
- [29] 张慧, 胡幼平. 针药防治偏头痛生物学机制的研究概况[J]. 国医论坛, 2013, 28(5): 60-62.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ijpn@hanspub.org