

## 性激素对偏头痛的影响和机制

刁晓君 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科,山东省济南市 250021

**摘要:** 偏头痛是一种以女性为主要患病人群的疾病,且在女性的不同生命阶段和月经周期偏头痛的患病率和头痛特征不同。内源性激素的变化及外源性激素的使用均不同程度地影响偏头痛的发作,雌激素的不稳定波动可诱发偏头痛,严重的偏头痛常导致泌乳素水平升高,孕激素、雄激素对偏头痛有保护作用。在多种性激素中,雌激素对偏头痛的影响最大。除了个体差异,先兆偏头痛和无先兆偏头痛患者对激素波动的反应也不同。本文旨在对各类性激素对偏头痛的影响及其作用机制做一综述。

**关键词:** 偏头痛; 雌激素; 孕激素; 雄激素; 泌乳素

偏头痛是一种常见的原发性头痛,其发病机制尚未完全明确。我国人群的偏头痛患病率为9.3%<sup>[1]</sup>。偏头痛在女性中的患病率明显高于男性。青春期之前,两性患病率几乎一致。女性在月经初潮后患病率逐渐上升。神经系统结构和功能的改变可能是激素对青春期后女性发挥作用的基础<sup>[2]</sup>。Buse等<sup>[3]</sup>研究发现,18~29岁之间的女性患病率是男性的3.25倍,且这种趋势在不同种族间具有一致性。在50岁以上的人群中,两性的患病率又趋于一致。女性患者更容易出现恶心、畏光等伴随症状。Maleki等<sup>[4]</sup>通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发现,女性偏头痛患者的脑结构改变好发于脑岛和楔前叶皮质,而男性更多见于海马旁回。利用功能性MRI(fMRI)检测发现,女性偏头痛患者的杏仁核及海马区对伤害性刺激反应更强烈。

### 1 雌激素

#### 1.1 雌激素对不同生理阶段女性患者的影响

女性偏头痛患者多有月经期头痛加重,妊娠期和绝经后头痛改善。由于女性在不同生理阶段雌激素的分泌水平变化很大,故不同时期偏头痛的发生发展可能与雌激素的波动有关。

约60%的育龄期女性患者称自己有月经期头痛发作,月经期1~3天发生严重偏头痛的风险是月经周期中其他时间的3.4倍<sup>[5]</sup>。经期偏头痛发作的持续时间更长更为严重,对治疗的抗药性更强,并会造成更严重的失能。经期偏头痛与月经刚

开始之前雌激素的自然下降有关。经期偏头痛还涉及与严重疼痛相关的前列腺素释放。

妊娠对偏头痛女性具有保护作用,并随妊娠时间延长,头痛改善愈加明显,月经相关性偏头痛患者症状改善尤为显著<sup>[6]</sup>。妊娠并不能影响偏头痛的头痛特征,而且分娩以后,大多数患者又恢复到以前的状态,哺乳有助于改善产后偏头痛复发。部分在妊娠期头痛没有明显好转反而加重,或在此期间首次发生偏头痛症状的患者多为先兆型偏头痛,应谨防脑卒中。

许多女性患者在绝经前和绝经期头痛加重,之后则普遍缓解,原因是此时的雌激素水平发生大幅度波动。Mattsson等<sup>[7]</sup>发现,与无先兆偏头痛不同,先兆偏头痛患者在绝经期症状并未得到改善。

#### 1.2 雌激素的作用机制

##### 1.2.1 内源性雌激素

1.2.1.1 皮质扩散性抑制 皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)在偏头痛病因学和症状学中的重要作用已得到普遍认可,有研究发现雌激素不仅可以增加CSD的频率,还会影响其幅度,但对持续时间和传播速度无影响<sup>[8]</sup>。NMDA受体的激活是CSD发生的关键,而雌激素恰好对NMDA受体具有易化作用,从而提高了CSD发生的易感性。

1.2.1.2 神经递质 现在普遍认为降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是引起偏头痛发作的重要因素,CGRP受体拮抗剂可有

收稿日期:2015-08-10;修回日期:2015-10-14

作者简介:刁晓君(1991-),女,山东大学医学院2013级神经病学硕士,主要从事头痛的研究。

通讯作者:陈春富(1963-),男,主任医师,博士后,主要从事偏头痛、癫痫的研究。

效治疗偏头痛急性发作也有力地证明了这一点。雌激素可以影响 CGRP 在中枢神经系统中的合成和功能, CGRP 和雌激素的血浆水平呈正相关。去甲肾上腺素是公认的与偏头痛有密切关系的神经递质,  $17\beta$ -雌二醇可以增加下丘脑去甲肾上腺素的释放, 引起丘脑腹内侧兴奋性提高。  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 是脑内最主要的抑制性神经递质, 其在偏头痛发生过程中的作用也不能忽视, 而雌激素对 GABA 具有双重作用。

通过扰乱机体内微量物质的动态平衡引起褪黑激素缺乏, 后者是偏头痛发作的诱因。雌激素还可以通过调节 NO、5-HT 等对外周血管的作用影响偏头痛的发生。由此可见, 雌激素对偏头痛的影响是一个综合作用的结果, 在不同的病理生理条件下所表现的作用不同, 甚至相反。

1.2.1.3 遗传学研究 激素受体的遗传多态性被认为是偏头痛发作的危险因素, 已有研究支持激素受体的遗传变异对偏头痛有重要影响, 特别是雌激素受体-1 基因 (ESR-1)。近期, Rodriguez 等<sup>[9]</sup>通过对诺福克岛 (该地区人群血缘水平及生活方式同质性水平较高, 偏头痛的患病率也较高) 人口遗传学进行评估, 发现至少 10 种与偏头痛相关的雌激素受体 1-基因。Markus 等<sup>[10]</sup>通过对白种人的性激素受体基因多态性与偏头痛的关系研究进行荟萃分析发现, ESR-1 594 G > A 和 ESR-1 325 C > G 与不同类型偏头痛的发生有关, 但与是否伴有先兆无关。

### 1.2.2 外源性雌激素

1.2.2.1 口服避孕药 如果使用超低剂量的口服避孕药能够抑制排卵, 而且使雌激素低于正常月经周期, 从而避免雌激素水平波动, 可降低偏头痛的发生率。通过口服避孕药来控制体内雌激素下降的幅度和速度可以改善患者头痛症状。由于口服避孕药会增加偏头痛患者脑卒中的发病风险尤其是先兆偏头痛患者, 因此单纯孕激素避孕药对先兆偏头痛患者, 合并有其他血管危险因素的先兆偏头痛患者是个更为安全的选择。在一项对有和无使用普通避孕药经历的先兆偏头痛患者的研究中发现, 仅含孕激素的避孕药可有效减少两种患者的头痛发作次数, 对使用过普通避孕药并且敏感的患者收益更多, 可显著缩短其先兆及神经症状的持续时间<sup>[11]</sup>。对先兆偏头痛和无先兆偏头痛患者之间的差异还需要更深入的研究。

目前口服避孕药并无明确的指征和禁忌, 临床医生应结合患者偏头痛的类型和是否有高血压、糖尿病、吸烟及凝血异常等卒中危险因素来决定, 做出合理的选择, 并谨记患者服用口服避孕药的剂量和类型。

1.2.2.2 激素替代疗法 雌激素的突然下降一直被认为是偏头痛发作的诱因, 减小雌激素下降幅度, 使用雌激素替代治疗也由此产生<sup>[12]</sup>。近期两项研究发现, 经过戊酸雌二醇/地诺孕素 (E2V/DNG) 治疗的偏头痛患者, 头痛频率、持续时间、严重程度以及头痛急救药物的使用量均下降<sup>[13,14]</sup>。Calhoun 等<sup>[15]</sup>研究发现, 通过外源给药使月经周期延长, 确保超低剂量即能够抑制排卵, 从而使雌激素水平低于正常月经周期, 治疗后发现先兆频率大为下降, 先兆偏头痛以及月经相关性偏头痛的症状也得到了显著改善。亦有研究发现雌激素替代治疗加重了先兆偏头痛, 撤除雌激素后症状改善, 提示当雌激素水平超过某临界值容易触发先兆<sup>[16,17]</sup>。因此, 很多学者认为先兆偏头痛患者不宜使用激素替代疗法, 因其可能增加缺血性卒中的风险。

与雌激素口服制剂替代疗法相比, 非口服疗法似乎不会对偏头痛产生负面影响, 持续性复合激素替代疗法具有更好的耐受性。对雌激素干预治疗的研究结果从无改善到改善率达到 80%, 不过仍存在很大争议, 将来的研究可探索孕激素干预治疗偏头痛的作用效果。

1.2.2.3 变性人 在一项对男变女变性人的调查研究中发现, 注射雌激素导致他们的头痛发展和恶化<sup>[18]</sup>。男性变性者的偏头痛发病率接近女性发病率而非男性, 且半数以上的患者有视觉先兆, 推测可能与这部分患者使用大量雌激素有关<sup>[19]</sup>。

内源性或外源性雌激素均可以导致偏头痛患者头痛模式的改变, 避免雌激素水平的大幅度下降可有效改善月经相关性偏头痛或其它与雌激素下降相关的偏头痛。

## 2 孕激素

### 2.1 孕激素对偏头痛的影响

孕激素可抑制偏头痛的发作, 黄体期孕激素的缺乏是头痛发生的诱因, 持续的孕激素治疗可有效预防经期偏头痛<sup>[20]</sup>。一项对 1150 例男性和女性的横向关联分析结果显示, 孕酮受体多态性可以使偏头痛发病率增加 1.8 倍, 女性 ESR-1 基因和孕

酮等位基因的基因效应使偏头痛发作增加3.2倍<sup>[21]</sup>。Lee等<sup>[22]</sup>研究发现孕激素受体基因的变异和前庭性偏头痛的眩晕有密切关系。

## 2.2 孕激素的作用机制

目前大量研究集中在雌激素,而对孕激素对偏头痛的作用和机制鲜有报道。孕激素在处理三叉神经的伤害性刺激中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。与雌激素的神经兴奋作用相反,孕激素抑制三叉神经脊束核内神经递质的传递<sup>[24]</sup>。孕激素的代谢物可通过与GABA受体的相互作用降低三叉神经核团的活性,其本身可以发挥类似神经类固醇的作用,改变某些神经递质对周围感觉神经的过分激活。在一系列与偏头痛有关的神经递质系统和疼痛处理网络结构中,孕激素都发挥重要作用。

## 3 泌乳素

### 3.1 泌乳素对偏头痛的影响

Cavestro等<sup>[25]</sup>研究发现,当偏头痛患者的发作频率升高、疼痛程度加重时,部分患者有泌乳素水平升高。对于泌乳素水平未升高的患者,则可能是多种因素共同作用的结果。泌乳素水平升高是偏头痛加重的一个容易被忽略的危险因素。Bosco等<sup>[26]</sup>通过对29例伴有垂体泌乳素微腺瘤的头痛患者研究发现,高泌乳素分泌是偏头痛患者头痛发作的重要诱因。

### 3.2 泌乳素的作用机制

泌乳素分泌增加,一方面通过刺激前列腺素分泌造成血管扩张后收缩,激发偏头痛;一方面通过抑制排卵,造成垂体促性腺激素分泌受抑制,使血清中雌激素水平低下,雌激素水平的波动也可以诱发偏头痛。另外,泌乳素可以促进T细胞分裂和B细胞分泌免疫球蛋白,致使细胞体液免疫增强,免疫球蛋白、循环免疫复合物、抗磷脂抗体等促使血小板聚集,释放生物活性物质,造成血管收缩扩张,引起偏头痛的发作。月经期PRL升高是生理性的下丘脑-垂体-卵巢轴调节性反应,这也许是女性患者月经期偏头痛发作的生理基础。

## 4 雄激素

### 4.1 雄激素对偏头痛的影响

相比使用雌激素的男变性者,使用睾酮治疗的女变性者较为乐观,后者经治疗后慢性疼痛减少<sup>[27]</sup>。临床研究发现雄激素在偏头痛的发病中同样具有重要作用。首先,雄激素及其合成衍生物可有效改善偏头痛,男女患者均受益<sup>[28,29]</sup>;其次,使

用促性腺激素治疗不毛的患者其偏头痛症状也得到好转,结果在无先兆偏头痛和先兆偏头痛患者中一致<sup>[30]</sup>。最新研究发现使用雄激素颗粒植入持续治疗可有效降低围绝经期患者的头痛程度,对绝经前后患者的改善无差异,这种方法的效果优于口服和其他胃肠外途径用药<sup>[31]</sup>。

### 4.2 雄激素的作用机制

目前对雄激素改善偏头痛的机制还不清楚,人们普遍认同的是与偏头痛先兆密切相关的皮质播散抑制学说。Eikermann-Haerter等<sup>[32]</sup>通过一项家族性偏瘫性偏头痛的动物研究发现,摄入睾酮可以减少皮质播散频率,改善和预防偏头痛。另外,睾酮可以通过扩张血管稳定脑血流,抗炎和神经保护作用防止偏头痛发作,但目前对雄激素这些作用机制的研究还不成熟。

## 5 总结与展望

频繁头痛发生对患者的身心造成极大影响,病程长的患者往往继发患有焦虑、抑郁等心理疾病。尽管日益增多的证据支持性激素在偏头痛中具有重要作用,但性激素影响偏头痛的具体机制尚未明确,而且不同性激素之间的相互作用非常复杂,因此未来的研究应着重于探索各类性激素之间的相关性,下丘脑-垂体-性腺轴的异常也许在原发性头痛的发病机制中发挥重要作用。无论是在不同的年龄阶段,还是对避孕药使用的反应,偏头痛受性激素的影响都远远大于紧张型头痛。

## 参 考 文 献

- [1] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, 2011, 52(4): 582-591.
- [2] Borsook D, Erpelding N, Lebel A, et al. Sex and the migraine brain. *Neurobiol Dis*, 2014, 68: 200-214.
- [3] Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American migraine prevalence and prevention (AMPP) study. *Headache*, 2013, 53(8): 1278-1299.
- [4] Maleki N, Linnman C, Brawm J, et al. Her versus his migraine: multiple sex differences in the brain function and structure. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2546-2559.
- [5] Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, et al. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(2): 321-340.
- [6] Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, et al. The effect of preg-

- nancy and parity on headache prevalence: the headache-HUNT study. *Headache*, 2009, 49(6): 851-859.
- [7] Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*, 2003, 43(1): 27-35.
- [8] Sachs M, Pape HC, Speckmann EJ, et al. The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissues. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(1): 27-34.
- [9] Rodriguez-Acevedo AJ, Maher BH, Lea RA, et al. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk island pedigree. *Cephalalgia*, 2013, 33: 1139-1147.
- [10] Schürks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1306-1328.
- [11] Nappi RE, Sances G, Allais G, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception*, 2011, 83(3): 223-228.
- [12] Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(3): 315-324.
- [13] Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33(6): 591-596.
- [14] Nappi RE, Terreno E, Sances G, et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*, 2013, 88(3): 369-375.
- [15] Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: a retrospective case series. *Headache*, 2012, 52(8): 1246-1253.
- [16] Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases in women. *JAMA*, 2006, 296(3): 283-291.
- [17] MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*, 1999, 39(9): 674-678.
- [18] Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain*, 2007, 132(Suppl 1): S60-S67.
- [19] Pringsheim T, Gooren L. Migraine prevalence in male to female transsexuals on hormone therapy. *Neurology*, 2004, 63(3): 593-594.
- [20] Somerville B, Carey M. The use of continuous progestogen contraception in the treatment of migraine. *Med J Aust*, 1970, 1(21): 1043-1045.
- [21] Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, et al. Investigation of hormone receptor genes in migraine. *Neurogenetics*, 2005, 6(1): 17-23.
- [22] Lee H, Sininger L, Jen JC, et al. Association of progesterone receptor with migraine associated vertigo. *Neurogenetics*, 2007, 8(3): 195-200.
- [23] Gupta S, McCarter KE, Welch KM, et al. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine. *Headache*, 2011, 51(6): 905-922.
- [24] Martin VT, Behbehani M. Ovarian Hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis-part I. *Headache*, 2006, 46(1): 3-23.
- [25] Cavestro C, Rosatello A, Marino MP, et al. High prolactin levels as a worsening factor for migraine. *J Headache Pain*, 2006, 7(2): 83-89.
- [26] Bosco D, Belfiore A, Fava A, et al. Relationship between high prolactin levels and migraine attacks in patients with microprolactinoma. *J Headache Pain*, 2008, 9(2): 103-107.
- [27] Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, et al. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain*, 2007, 132(Suppl. 1): S60-S67.
- [28] Calton G. J, Burnett JW. Danazol and migraine. *N Engl J Med*, 1984, 310(11): 721-722.
- [29] Lichten EM, Bennett RS, Whitty AJ, et al. Efficacy of danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med*, 1991, 36(6): 419-424.
- [30] Arango O, Bielsa O, Pascual-Calvet J, et al. Disappearance of migraine crises in two patients with male infertility treated with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin. *Rev Neurol*, 1996, 24(132): 977-979.
- [31] Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, et al. Testosterone pellet implants and migraine headaches: A pilot study. *Maturitas*, 2012, 71(4): 385-388.
- [32] Eikermann-Haerter K, Baum MJ, Ferrari MD, et al. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *Ann Neurol*, 2009, 66(4): 564-568.