

- migraine in the large Norfolk Island pedigree. *Cephalalgia*, 2013, 33(14): 1139-1147.
- [26] Eising E, A Datson N, van den Maagdenberg AM, et al. Epigenetic mechanisms in migraine: a promising avenue? *BMC Med*, 2013, 11: 26.
- [27] Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*, 2009, 8(6): 560-568.
- [28] May A. New insights into headache: an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(4): 199-209.
- [29] Guidetti V, Lucchese F, Bellini B. Is the migrainous female brain different? Some new evidence. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2311-2313.
- [30] Maleki N, Linnman C, Brawn J, et al. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2546-2559.
- [31] Liu Y, Zhu X, Feinberg D, et al. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magn Reson Med*, 2012, 68(3): 912-922.
- [32] Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behav Neurol*, 2011, 24(1): 55-65.
- [33] Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*, 2011, 70(5): 838-845.
- [34] Chu MK, Kim DW, Kim BK, et al. Gender-specific influence of socioeconomic status on the prevalence of migraine and tension-type headache: the results from the Korean Headache Survey. *J Headache Pain*, 2013, 14: 82.

核转录因子- κ B 信号通路在偏头痛发病机制中的相关研究进展

张芹, 齐丹丹 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 偏头痛是一种临床常见的致残性慢性神经血管紊乱性疾病,严重影响患者生活质量,增加患者的经济负担,目前治疗效果不佳。核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路广泛存在于真核细胞内调节免疫及炎症基因表达。研究发现,硝酸甘油诱导的三叉神经脊束核 NF- κ B 激活, p65 含量显著增加,被认为参与偏头痛的发病机理,且起着关键的作用。因此,本文对 NF- κ B 信号通路在偏头痛发病机制中的相关研究进展作一综述,旨在为偏头痛的基础研究和临床诊治提供一些参考。

关键词: 偏头痛; 发病机制; 核转录因子- κ B; 信号通路

偏头痛(migraine)是一种临床常见的致残性慢性神经血管紊乱性疾病,具有反复发作、头部单侧或双侧搏动性疼痛、发作时伴有自主神经症状等特点,其在全球的发病率约为 14.7%,是世界上第三大常见的疾病^[1],总体发病率为女性高于男性,发病年龄大多在 25~55 岁,且有明显的家族遗传倾向,患者生活质量降低,经济负担加重^[2,3]。随着发病机制研究的不断深入,已开发出许多用于偏头痛发作治疗和预防的药物,包括非特异性止痛药物和特异性止痛药物^[4],但这些药物只是对症治疗,不仅效果不佳,而且并非对所有患者均有效^[5],

还可能会因止痛药物的滥用造成更为严重的头痛^[6]。由此可见,偏头痛的临床治疗虽已取得了较大进展,但效果不甚理想。因此,进一步深入研究偏头痛的发病机制,对于临床提高偏头痛的治疗效果具有重要的理论和实际意义。

本病反复发作且迁延不愈,其深层发病机制迄今尚未完全阐明^[7],目前有许多种假说:血管学说、神经学说、三叉神经血管学说^[8]、皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)假说^[9]等,在众多假说中,三叉神经血管反射学说,将神经、血管、神经递质三者结合起来,能够较全面的解释偏头痛

收稿日期: 2015-10-30; 修回日期: 2016-01-20

作者简介: 张芹(1985-),女,主治医师,医学硕士,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。

通讯作者: 张忠玲(1970-),男,主任医师,医学博士,教授,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。E-mail: zhangzhongling@outlook.com。

的病理生理机制及相关的临床表现和动物实验结果,为治疗药物的作用机制提供了相对合理的解释,因此,被认为是目前研究偏头痛发病机制的主流学说^[10];该学说认为偏头痛的主要病理改变为硬脑膜及其周围血管扩张、血浆蛋白渗出、肥大细胞脱颗粒及其神经源性炎症反应。研究发现,核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 在偏头痛发病过程中发挥着至关重要的作用。

1 NF- κ B 信号通路及其生物学特性

NF- κ B 是一种广泛存在于真核细胞内,介导细胞内信号传递的重要的基因多向性信号快反应转录因子,能够调节免疫及炎症基因表达,参与神经系统的多种生理及病理过程^[11]。其由 NF- κ B 家族及其抑制蛋白 (inhibitory- κ B, I- κ B) 家族共同组成。NF- κ B 是由两类亚基形成的同源或异源二聚体。其中,最常见构成形式为 p65/p50 二聚体。未被激活时, NF- κ B 与 I- κ B 形成复合物以非活性状态存在于胞浆内^[12]。当炎症因子、生长因子、趋化因子等可激活 NF- κ B 的一些刺激因素存在时, I- κ B 被磷酸化,随之被降解;二者解聚后, NF- κ B 的核定位序列暴露,随之被转运至细胞核内并活化^[13],促进 NF- κ B 依赖的靶基因的转录及细胞因子释放^[14]。其诱导产生的基因产物,进一步参与炎症、免疫和疼痛反应等,在机体发挥着重要功能^[15]。

NF- κ B 信号通路的过度活化与人类多种疾病的发生发展密切相关,如各种慢性感染性和非感染性炎症^[16]、休克、代谢性疾病、多种肿瘤^[17]、动脉粥样硬化、脑卒中^[18]、艾滋病、偏头痛、痴呆等。

2 炎症因子与偏头痛

三叉神经血管反射学说认为偏头痛的主要病理改变是炎症反应和脑膜血管的扩张,从而激活感觉传入纤维并将痛觉信息传递到三叉神经脊束核。该学说提示我们,诸多炎症细胞因子的异常与偏头痛有关,如白细胞介素-1 (IL-1)、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 等及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),趋化因子,生长因子等^[15]。其中, TNF- α 具有多种效应功能,其生物作用与感染、炎症、自身免疫及恶性病变中的免疫介导有关,其在中枢神经系统 (CNS) 内由小胶质细胞和星形胶质细胞合成和释放,主要作用是参与炎症反应的级联过程,促使更多的细胞因子和炎症细胞参与炎症反应,形成正反馈环路,引起血管通透性增加、白细胞浸润、组织损伤等作用。Coverly 等^[19]的研究发现, TNF- α 在 CNS 中与神经源

性疼痛的发生和维持起着重要作用。Rozen 等^[20]研究表明,偏头痛患者的脑脊液中 TNF- α 明显升高。有研究发现,偏头痛患者急性发作期,血浆中 TNF- α 、IL-1 β 水平较缓解期显著增高^[21]。偏头痛发作时,一氧化氮合酶 (NOS) 的活性升高,生成较多一氧化氮 (NO),促使硬脑膜分泌 IL-1 β ,引发伤害性刺激传入神经而致敏,从而加重头痛的感觉^[22]。偏头痛发作时激活三叉神经内星形胶质细胞合成释放 TNF- α 、IL-1 β ,促进中枢痛觉调制、外周痛觉传入纤维敏感化。在外周,由激活的单核/巨噬细胞产生的 TNF- α 是自发性疼痛和痛觉超敏的潜在性因素,参与了神经源性头痛的发生^[23],而白介素-17 (IL-17) 通过上调炎症因子的表达、促进具有神经毒性作用的 NO 释放增加,从而参与偏头痛的发生与发展^[14]。越来越多的研究证明,上述炎症因子在介导和维持神经源性疼痛中起到一定的作用,显示出其在偏头痛发病过程中发挥重要作用。

3 NF- κ B 与偏头痛相关的炎症反应

NF- κ B 可介导免疫反应,并在调节多种炎症物质的转录中起着关键作用^[20],其通过调控细胞因子、免疫相关因子等多种基因的表达参与炎症过程^[15],且在炎症部位高度表达。目前已发现 NF- κ B 调节着 100 多种靶基因的表达,释放的细胞因子有进一步活化 NF- κ B,形成正反馈调节,使炎症放大;同时合成蛋白 I- κ B,而起着负反馈调节作用。在炎症反应中能观察到 NF- κ B 活性的增强,抑制 NF- κ B 的活性则可抑制炎症的病理反应,在炎症的不同时期,有不同亚单位的 NF- κ B 参与。梅海云等^[21]通过细胞培养的方法观察到偏头痛患者发作期可能存在 NF- κ B 导致的炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF α)、IL-17 的分泌增加,且 NF- κ B 调控着它们相互之间的作用。有研究发现,在硝酸甘油诱导的偏头痛大鼠模型中, NF- κ B 在三叉神经脊束核以及三叉神经分布的硬脑膜处表达明显增强,血浆蛋白渗出,炎症细胞因子趋化,表明 NF- κ B 在偏头痛神经源性炎症的产生中起着关键性作用^[22]。

4 NF- κ B 与偏头痛

近年研究证实, NF- κ B 信号通路在偏头痛的发作中起着重要的作用,与偏头痛的发生发展密切相关^[22]。Greco 等^[23]研究证实,硝酸甘油通过激活 NF- κ B 信号通路引发脑膜组织血管周围炎症反应,导致神经血管紊乱,是诱发偏头痛发作的病理生理

学重要机制之一,并通过免疫组化技术和 Western 印迹分析检测到在大脑区域的 NF- κ B 激活的一项指标 p65 核免疫染色显著增加。Reuter 等^[24]的研究同样证明,硝酸甘油可以激活 NF- κ B 信号通路,在脑膜组织内促进炎症蛋白的表达,诱导炎症反应,从而诱导偏头痛发作,并提示 NF- κ B 可以作为偏头痛临床治疗的分子靶点之一。国内研究在硝酸甘油诱导的偏头痛的大鼠模型中发现,脑膜 NF- κ B 核呈阳性反应,脑膜 NF- κ B 蛋白表达量增加;另有研究显示,电刺激大鼠上矢状窦区硬脑膜引发硬脑膜神经源性炎症后,在中脑导水管周围灰质区(periaqueductal gray, PAG)出现了 NF- κ B 信号通路的激活,说明 NF- κ B 在偏头痛的发生及发展中起到一定作用,而钙通道阻滞剂氟桂利嗪通过抑制 NF- κ B 蛋白的表达从而达到治疗偏头痛的目的^[25]。最新有研究提出,硝酸甘油诱导的脑干三叉神经脊束核(又称尾核) NF- κ B 激活被认为参与偏头痛的发病机理;且给大鼠注射硝酸甘油后在三叉神经核中检测到核 p65 含量显著增加,其代表 NF- κ B 活化的指标,并已证明阿托伐他汀降低偏头痛的大鼠模型脑干三叉神经脊束核 NF- κ B 的活性,降低 NF- κ B p65 表达,从而减轻硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛,且呈剂量依赖性而成为偏头痛的一种新颖的和有前景的候选治疗或预防方法^[22]。

5 结语与展望

综上,NF- κ B 信号通路的激活,在偏头痛的发生和发展中起着决定性的作用,通过对 NF- κ B 信号通路及其作用的调节,为临床上偏头痛的预防和治疗提供了新的思路,指明了新方向。随着今后对 NF- κ B 信号通路在偏头痛发作中的具体作用机制的进一步深入研究,期望能为偏头痛的临床防治提供新的分子靶点及充分的理论依据,同时为目前已广泛用于临床、且已取得较好疗效的药物寻找坚实可靠的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380: 2163–2196.
- [2] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Ann Rev Physiol*, 2013, 75: 365–391.
- [3] Eikermann-Haerter K, Negro A, Ayata C. Spreading depression and the clinical correlates of migraine. *Rev Neurosci*, 2013, 24(4): 353–363.
- [4] Weatherall MW. Drug therapy in headache. *Clin Med*, 2015, 15(3): 273–279.
- [5] Tfelt-Hansen PC. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2013, 80(9): 869–870.
- [6] Labrujere S, Stolk L, Verbiest M, et al. Methylation of migraine-related genes in different tissues of the rat. *PLoS One*, 2014, 9(3): e87616.
- [7] Harnod T, Wang YC, Kao CH. Higher risk of developing a subsequent migraine in adults with nonapnea sleep disorders: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(4): 232–236.
- [8] Nardone R, Ausserer H, Bratti A, et al. Trigemino-cervical reflex abnormalities in patients with migraine and cluster headache. *Headache*, 2008, 48(4): 578–585.
- [9] Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigemino-vascular sensory system. *Cephalalgia*, 2011, 31(14): 1439–1451.
- [10] 秦光成, 陈力学, 周冀英. 慢性偏头痛研究进展. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 3: 176–178.
- [11] Pozniak PD, White MK, Khalili K. TNF- α / NF- κ B signaling in the CNS: possible connection to EPHB2. *J Neuroimmun Pharmacol*, 2014, 9(2): 133–141.
- [12] Ghosh S, Hayden MS. Celebrating 25 years of NF- κ B research. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 5–13.
- [13] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nat Immunol*, 2011, 12: 695–708.
- [14] Lee HJ, Seo HS, Kim GJ. *Houttuynia cordata* thunb inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of the NF κ B signaling pathway in HMC-1 human mast cells. *Mol Med Rep*, 2013, 8(3): 731–736.
- [15] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol*, 2011, 12: 715–723.
- [16] Devaney J, Curley GF, Hayes M, et al. Inhibition of pulmonary nuclear factor kappa-B decreases the severity of acute *Escherichia coli* pneumonia but worsens prolonged pneumonia. *Crit Care*, 2013, 17(2): R82.
- [17] Marwarha G, Raza S, Prasanthi JR, et al. Gadd153 and NF- κ B crosstalk regulates 27-hydroxycholesterol-induced increase in BACE1 and beta-amyloid production in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70773.
- [18] Guan T, Liu Q, Qian Y, et al. Ruscogenin reduces cerebral ischemic injury via NF- κ B-mediated inflammatory path-

- way in the mouse model of experimental stroke. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 303-311.
- [19] Covey WC, Ignatowski TA, Renauld AE, et al. Expression of neuron-associated tumor necrosis factor alpha in the brain is increased during persistent pain. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27(4): 357-366.
- [20] Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache*, 2007, 47(7): 1050-1055.
- [21] Perini F, Dandrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*, 2005, 45(7): 926-931.
- [22] Capuano A, DE Corto A, Lisi L, et al. Proinflammatory activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain*, 2009, 5(8): 43.
- [23] Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, et al. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 2007, 69(1): 42-49.
- [24] McGuire C, Prinz M, Beyaert R, van Loo G. Nuclear factor kappaB (NF-kappaB) in multiple sclerosis pathology. *Trends Molecular Med*, 2013, 19(10): 604-613.
- [25] 梅海云, 杨晓苏. 核因子- κ B 抑制剂对偏头痛患者血清培养正常人单核细胞株表达的血清促炎细胞因子的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 215-217.
- [26] Yin Z, Fang Y, Ren L, et al. Atorvastatin attenuates NF-kappaB activation in trigeminal nucleus caudalis in a rat model of migraine. *Neurosci Lett*, 2009, 465(1): 61-65.
- [27] Greco R, Tassorelli C, Cappelletti D, et al. Activation of the transcription factor NF-kappaB in the nucleus trigeminalis caudalis in an animal model of migraine. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 795-800.
- [28] Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, et al. Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol*, 2002, 51(4): 507-516.
- [29] 王蓉飞, 于生元. 氟桂利嗪对偏头痛模型大鼠中脑导水管周围灰质区 NF- κ B 蛋白表达的影响. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2): 107-110.

丙戊酸钠的抗氧化应激作用在偏头痛中的作用机制

李原超, 齐丹丹 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科七科 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 近年来,大量研究表明丙戊酸钠对于偏头痛具有显著预防作用,但目前丙戊酸钠对偏头痛预防作用的机制尚不清楚。研究发现氧化应激可能通过调节蛋白激酶、谷氨酸能神经传导、神经源性炎症等途径参与偏头痛病理生理过程,而丙戊酸钠可能通过修复线粒体损伤、增加内质网应激蛋白 GRP78 的表达以及 GRP78 基因转录率和蛋白水平、抑制诱导型 NOS 表达、调节抗凋亡因子 BCL-2 表达、促进大脑源性神经生长因子(BDNF)表达等方面降低体内氧化应激水平,由此我们推测丙戊酸钠通过降低偏头痛患者体内氧化应激水平进而对偏头痛发挥预防作用。

关键词: 偏头痛; 丙戊酸钠; 氧化应激

偏头痛是一种常见的慢性发作性神经血管疾患,于发作前可伴有视觉、感觉、运动等先兆症状^[1]。最近的流行病学调查显示中国大陆偏头痛的年患病率约为 9.3%^[2],严重影响了患者的工作和日常生活。

目前偏头痛的发病原因及具体发病机制尚未

完全明确。三叉神经血管反射学说^[3]是目前解释偏头痛发病机制的主流学说。另外,应用皮质抑制扩散学说^[4]解释偏头痛先兆的产生亦得到许多学者的认可。近年来,有研究表明丙戊酸钠(valproate, VPA)对于偏头痛具有显著预防作用,药物不良反应较少,生物利用度较高^[5,6]。美国头痛协

收稿日期: 2015-10-28; 修回日期: 2016-01-20

作者简介: 李原超(1989-),男,硕士,主要从事偏头痛及脑血管病的预防与治疗方向的研究。

通讯作者: 张忠玲(1970-),男,教授,主任医师,博士,主要从事脑血管病及偏头痛预防和治疗方向的研究。Email: zhangzhongling@outlook.com。