

偏头痛脑能量代谢机制

金海娣 潘梦雄 陈媚娇 刘恺鸣

【摘要】 偏头痛是临床最常见的原发性头痛之一,其发病机制尚未阐明。偏头痛发作可能是对脑能量代谢和氧化应激失衡的反应,提示偏头痛可能是线粒体功能障碍相关性脑代谢性疾病。本文以偏头痛触发和缓解因素、生物学标志物、遗传学研究证据和循证治疗证据为切入点,探讨偏头痛脑能量代谢机制及其与其他发病机制的关联性,以为偏头痛的预防与治疗提供新的策略,推动偏头痛个体化和精准治疗的发展。

【关键词】 偏头痛; 能量代谢; 线粒体; 降钙素基因相关肽; 综述

Cerebral metabolic mechanisms of migraine

JIN Hai-di¹, PAN Meng-xiong², CHEN Mei-jiao³, LIU Kai-ming⁴

¹Grade 2014, Clinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China

²Department of Neurology, The First People's Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, Zhejiang, China

³Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

⁴Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

JIN Hai-di and PAN Meng-xiong contributed equally to the article

Corresponding author: LIU Kai-ming (Email: 2314411@zju.edu.cn)

【Abstract】 Migraine is one of the most common primary headaches, but its pathogenesis remains unclear. Recent studies have found that the onset of migraine may be a response to the imbalance of brain energy metabolism and oxidative stress, suggesting that migraine may be a metabolic disease of brain related to mitochondrial dysfunction. This study uses the migraine trigger and mitigating factors, biological markers, genetic research and evidence - based treatment as the breakthrough point, to explore the pathogenesis of migraine brain energy metabolism, and explores the mechanism of brain energy metabolism and other associated with migraine mechanism, in order to provide a new strategy for the treatment of migraine and promote the development of the individual and precise treatment of migraine.

【Key words】 Migraine; Energy metabolism; Mitochondria; Calcitonin gene - related peptide; Review

Conflicts of interest: none declared

偏头痛是临床最常见的原发性头痛之一,多呈单侧、搏动性、反复发作,常伴有恶心、呕吐、畏光、畏声等症状,日常活动可加重症状。偏头痛全球患病率约 15%;作为常见的失能性疾病,偏头痛在全球疾病负担(GBD)中位居第 6 位,尤其对中青年的

影响更突出,在 < 50 岁人群全球疾病负担中位居首位^[1]。目前,我国偏头痛患病率约为 9.3%,疾病负担沉重,对此类患者的管理仍存在较大问题,主要体现在预防性治疗不充分和过度应用镇痛药等方面^[2]。缺乏对偏头痛发病机制的深入认识在一定程度上制约临床医师对偏头痛诊断与治疗的规范性,例如将关注点仅集中于疼痛这一表面症状,而未认识到偏头痛是机制复杂的脑功能障碍性疾病,可能造成镇痛药的过度应用,从而导致针对发病机制的预防性治疗缺失。偏头痛的发病机制主要涉及三叉神经血管系统、皮质扩散性抑制(CSD)、血管活性肽和神经细胞离子通道异常等。疲劳、高强度脑力

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.02.003

作者单位: 241002 芜湖, 皖南医学院临床医学院 2014 级(金海娣); 313000 浙江省湖州市第一人民医院神经内科(潘梦雄); 310009 杭州, 浙江中医药大学附属第一医院神经内科(陈媚娇); 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院神经内科(刘恺鸣)

金海娣与潘梦雄对本文有同等贡献

通讯作者: 刘恺鸣, Email: 2314411@zju.edu.cn

活动、睡眠缺乏是偏头痛发作的常见诱因,休息和睡眠可以显著缓解头痛症状,提示偏头痛的发病可能与脑能量代谢机制相关,同时,偏头痛常具有母系遗传特点,尤其是辅酶 Q₁₀、维生素 B₂ 和镁盐等线粒体代谢相关药物在偏头痛的治疗中获得的确切的循证医学证据,亦提示脑组织线粒体代谢障碍可能参与偏头痛的发病。早在 1935 年偏头痛即被称为低血糖性头痛^[3],可见偏头痛与脑能量代谢之间的关系很早已发现,但后续研究主要集中于神经递质和血管调节机制,直至 1982 年,Amery^[4]重新提出脑能量代谢与偏头痛发病机制相关。此后越来越多的证据表明,偏头痛是线粒体功能障碍相关性脑代谢性疾病^[5],偏头痛发作可能是对脑能量代谢失衡和氧化应激的反应。本文以偏头痛触发和缓解因素、生物学标志物、遗传学研究证据、循证治疗证据作为切入点,探讨偏头痛的脑能量代谢机制及其与其他发病机制的关联性,以为偏头痛的治疗提供新的策略。

一、偏头痛触发和缓解因素

了解偏头痛的触发和缓解因素可为研究其脑能量代谢相关机制提供临床证据。最常见的触发因素为饥饿、睡眠异常、劳累,导致脑能量代谢障碍,如禁食、睡眠缺乏、劳累与脑能量代谢直接相关,剧烈体力劳动和长期压力增加中枢神经系统氧化应激水平^[6];其他触发因素还包括卵巢激素变化(如月经期和口服避孕药)、天气和环境(如温度变化、缺氧、高海拔)、强烈气味(尤其是香水或香烟)、强光(尤其是明亮或蓝光)、噪音等^[5]。一方面,饮食和睡眠生理过程与下丘脑密切相关,偏头痛患者存在下丘脑代谢和功能异常,可能是偏头痛发作的诱发因素;同时,这些应激事件刺激中枢神经系统,尤其对存在能量代谢障碍的脑组织更突出,可能导致进一步的氧化应激反应。偏头痛患者对能量变化的敏感性增强,如受到强光、强声等刺激时,大脑皮质反应更强,这种高强度反应对脑能量的需求和利用度增高,进而导致脑能量代谢障碍。偏头痛发作时的畏光、畏声、畏嗅状态有助于患者采取减少刺激信号传入的行为方式,以避免感觉中枢刺激超负荷。作为一种失能性疾病,偏头痛发作可以导致患者进入强制休息状态,并由此获得充足睡眠,这种强制休息和睡眠有助于脑能量的重新储备和修复。上述研究均提示,偏头痛与脑能量代谢之间密切相关,避免和控制相关触发因素可以恢复脑能量代

平衡,进而缓解或终止偏头痛发作。

二、偏头痛生物学标志物

脑能量代谢障碍与偏头痛的发作阈值密切相关^[5],线粒体酶功能异常是导致脑能量代谢障碍的常见原因。在特定环境和诱发因素下,氧化应激和脑能量代谢障碍不仅可以触发偏头痛发作,甚至可以影响偏头痛的严重程度。

1. 线粒体酶 研究显示,无论是否有先兆,偏头痛患者均存在血小板线粒体酶如单胺氧化酶(MAO)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)脱氢酶等功能异常,且主要表现为由线粒体 DNA(mtDNA)编码的电子呼吸传递链酶功能异常^[7]。这些参与电子呼吸传递链的线粒体酶活性降低,进一步支持线粒体功能异常参与偏头痛脑能量代谢障碍的发生机制。

2. 氧化应激相关生物学标志物 常见的偏头痛触发因素均有可能增加氧化应激水平。研究显示,偏头痛发作期氧化应激水平升高、发作间期下降^[8],导致大部分氧化应激相关生物学标志物如某些重金属(铁离子)、一氧化氮等在偏头痛不同时期出现相应的表达变化。这些氧化应激相关生物学标志物水平可因偏头痛发作频率、发作周期、有无先兆等因素出现明显波动^[9-10]。

3. 葡萄糖代谢 葡萄糖是脑组织最主要的能量来源,作为能量需求量最高的器官,大脑因缺乏糖原储备能力极易受葡萄糖代谢障碍的影响。一项采用¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 评估脑能量代谢的研究显示,约 90% 的无先兆偏头痛(MO)患者发作期存在葡萄糖摄取增加^[11],提示葡萄糖代谢与脑能量代谢障碍相关,可能参与偏头痛的发病机制。多项针对有先兆偏头痛(MA)的研究显示,其发作期存在明显的葡萄糖耐量受损(IGT),并伴有胰岛素水平降低,而血液中游离脂肪酸、酮体、甘油和皮质醇含量增加,同时 β -羟基丁酸酯/乙酰乙酸酯比值亦增加^[12-13]。在氧化应激反应过程中,脂质代谢和生酮作用的增强有助于脑组织对葡萄糖缺乏的补充和调节^[5]。葡萄糖缺乏时,一定程度的酮体水平升高有助于恢复脑能量代谢平衡。目前,胰岛素敏感性降低是否参与偏头痛的发病机制尚不明确,但其很可能作为临时适应性反应的一部分,满足偏头痛应激状态下脑组织对能量的需求。此外,胰高血糖素也参与对血糖的调节,研究显示,注射胰高血糖素后偏头痛患者血糖升高程度显著低于对照者,提

示葡萄糖代谢障碍可能参与偏头痛的发病机制^[14]。

4. 影像学标志物 磁共振波谱(MRS)可以测量脑组织乳酸、镁离子和 ATP 含量,是脑能量代谢研究的一种重要无创性检查方法。氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)研究显示,有先兆偏头痛患者脑组织乳酸水平升高,尤其是有典型视觉先兆的偏头痛患者枕叶皮质乳酸水平显著升高,而无先兆偏头痛患者则未见乳酸水平升高^[15]。镁离子是 ATP 生成的重要辅助因子,可稳定线粒体膜电位。磷质子磁共振波谱(³¹P-MRS)研究显示,偏头痛患者枕叶神经元胞质游离镁离子减少^[16]。上述研究均提示,偏头痛患者存在脑组织线粒体功能异常和能量代谢障碍。

三、偏头痛遗传学研究

大多数偏头痛患者均呈现母系遗传倾向。近年相关研究显示,偏头痛具有显著的线粒体病遗传学证据^[17]。全基因组关联分析(GWAS)有助于发现偏头痛相关基因变异位点。

1. 编码区的线粒体 DNA 偏头痛患者合并线粒体病的概率高于普通人群,且携带 mtDNA 3243 点突变的人群偏头痛终身患病率显著高于未携带该突变的人群(58%对 18%, $P < 0.001$)^[18]。携带 mtDNA 8344 点突变的肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(MERRF)患者偏头痛发病率高达 52%^[19]。上述研究表明,mtDNA 单基因遗传病与偏头痛易感性之间存在联系。

2. 非编码区的线粒体 DNA mtDNA 非编码区单核苷酸多态性(SNP)可以导致线粒体功能障碍,从而影响偏头痛患者脑组织线粒体代谢^[5]。由 mtDNA 非编码区高度保守的多态性组合定义的线粒体单倍群与特定的有氧代谢谱相关,如核黄素对 H 型单倍体患者的治疗效果差于其他类型单倍体型。此外,偏头痛患者 mtDNA 非编码区 Cys16519Thr 和 Gly3010Ala 多态性的出现概率显著高于健康人群^[20]。上述研究表明,mtDNA 非编码区基因多态性与偏头痛的发病相关,但其作用机制尚待进一步研究。

3. 编码线粒体的核基因 大多数参与线粒体功能的蛋白质由核基因编码,因此编码线粒体的核基因在偏头痛易感性中的作用机制值得深入研究^[5]。GWAS 分析显示,偏头痛与编码线粒体的核基因 *CSNK1G3*、*ELOVL6* 和 *SARDH* 之间存在显著关联性,分别参与线粒体磷酸化、脂肪酸代谢和氧化脱甲基过程^[21]。这一发现为偏头痛与线粒体功能之间的

关系提供进一步证据。

4. 非线粒体基因 一些非线粒体基因的遗传易感性也与偏头痛抗氧化能力降低或氧化应激反应增强密切相关,如超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)可以减少活性氧(ROS)的积聚。此外,在偏头痛患者中还发现影响氧化应激反应的其他遗传变异,如部分有先兆偏头痛与编码 N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的 Cys677Thr 突变相关,这一突变可削弱同型半胱氨酸(Hcy)再甲基化形成甲硫氨酸的能力,显著提高氧化应激水平^[22]。

四、偏头痛循证治疗

1. 预防性药物 《中国偏头痛防治指南》^[2]推荐核黄素、辅酶 Q₁₀、镁盐为偏头痛预防性药物。与经典的预防性药物(丙戊酸钠,普萘洛尔)相比,核黄素、辅酶 Q₁₀ 和镁盐几乎无药物不良反应,通过纠正神经元代谢紊乱以减少和预防偏头痛发作。丙戊酸钠主要通过神经递质和离子通道机制预防偏头痛发作,但能量代谢的上游机制并未得到改善,这种单一针对下游机制的预防性治疗,让临床医师应对偏头痛患者施行个体化治疗。核黄素(B级推荐)作为黄素核苷酸的前体,在糖、脂肪和蛋白质代谢以及氧化型谷胱甘肽(GSSG)再循环特别是电子呼吸传递链中发挥重要作用,具有减轻氧化应激反应、线粒体功能障碍和谷氨酸兴奋性毒性的作用;其价格低廉,便于购买,大剂量核黄素(400 mg/d)尚可有效降低偏头痛发作频率且耐受性良好^[23]。辅酶 Q₁₀(B级推荐)作为电子呼吸传递链的重要辅助因子,具有显著抗氧化能力,其疗效已经多项研究证实。Dahri 等^[24]和 Hajhashemi 等^[25]发现,辅酶 Q₁₀ 可以显著降低降钙素基因相关肽(CGRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,对偏头痛发作频率、持续时间和严重程度均有显著改善作用。镁盐(B级推荐)作为 300 余种酶的重要辅助因子,在脑能量代谢中发挥重要作用。偏头痛患者血清镁水平降低,静脉注射镁盐对偏头痛急性发作有益^[5],口服镁盐(氧化镁)可以降低偏头痛发作频率和疼痛程度。一项随机对照临床试验显示,氧化镁 500 mg/d 口服与丙戊酸钠 400 mg/d 口服对偏头痛的预防效果相似,但应注意重度肾功能障碍、心肌损害、心脏传导阻滞患者禁用^[26]。目前,我国学者新设计的临床研究(试验编号:NCT04151472)首次将线粒体靶向治疗药物艾地苯醌纳入偏头痛治疗的药物试验中。此外,针对线粒体和脑能量代谢的新型偏头痛预防性药物

也具备理论上的可行性。

2. 生酮饮食 研究显示,生酮饮食可以显著减少偏头痛发作频率和疼痛程度^[27]。生酮饮食促进肝脏产生酮体,以替代葡萄糖作为大脑能量底物,这一过程的核心是产生内源性酮体如乙酰乙酸酯、 β -羟基丁酸酯和丙酮,内源性酮体透过血-脑屏障,并在长期饥饿、低血糖和神经元活动增加时充当能量合成的替代能量来源^[25]。上述机制是生酮饮食作为偏头痛预防性治疗的基础。

五、脑能量代谢机制与其他偏头痛机制的关联性

1. 下丘脑和脑干激活 下丘脑在偏头痛先兆期即已被激活^[27],但其具体机制尚不明确。下丘脑存在化学敏感性神经元,可以感知脑能量代谢障碍,部分原因可能是由于某些下丘脑区域缺乏完善的血-脑屏障,这些化学敏感性神经元组成自丘脑延伸至脑干的网状系统。因此有学者推测,脑能量代谢变化可能激活这些神经元系统并诱发偏头痛^[28]。

2. 皮质扩散性抑制 皮质扩散性抑制(CSD)是神经元和神经胶质细胞产生的沿大脑皮质自行扩散的去极化波,是引起偏头痛先兆的病理生理学机制。皮质扩散性抑制的易感性受诸多代谢因子的调节,Grech等^[29]认为脑组织葡萄糖和血糖水平可调节皮质扩散性抑制,高血糖抑制皮质扩散性抑制、低血糖则促进皮质扩散性抑制。在有充足葡萄糖供能的情况下,ATP泵可保持细胞内钾离子的蓄积,阻止细胞达到皮质扩散性抑制的触发阈值^[29];而在低血糖状态下,细胞绝对不应期延长,去极化总持续时间增加,从而增强皮质扩散性抑制^[30]。生酮饮食可以提供葡萄糖以外的能量底物,从而防止皮质扩散性抑制和偏头痛的发生,也是类似的作用机制^[30]。

3. 三叉神经血管系统与降钙素基因相关肽 在具有遗传倾向的个体中,偏头痛触发因素可以增强氧化应激反应和亚硝化应激反应,降低脑组织ATP水平。这一过程引发一系列事件,如皮质醇释放增加、胰岛素抵抗、脑组织兴奋性增强等,从而有助于脑能量代谢平衡的恢复。降钙素基因相关肽的释放是对脑能量代谢障碍的适应性反应的一部分,从而挑战降钙素基因相关肽是偏头痛病理生理学触发因素的观点,降钙素基因相关肽具有明显的抗氧化和抗炎作用^[31-32];此外,动物实验显示,偏头痛发作可以影响三叉神经节线粒体能量代谢,使慢性

偏头痛模型大鼠出现三叉神经节线粒体动力学改变和线粒体合成障碍^[33]。

综上所述,偏头痛的脑能量代谢机制逐步受到关注,深入探讨脑能量代谢与感觉中枢之间的关系具有重要意义。常见的偏头痛触发因素通常与脑能量代谢障碍和氧化应激反应有关。偏头痛患者存在显著的脑能量代谢障碍。偏头痛发作可能是一种保守的适应性反应,发作时失能状态和强迫睡眠有助于降低氧化应激水平并恢复脑能量稳态。对偏头痛脑能量代谢机制的深入研究有助于探讨新的偏头痛治疗途径。此外,镁盐、大剂量核黄素、辅酶 Q_{10} 以及提供替代能量的生酮饮食为偏头痛的脑能量代谢机制提供循证治疗支持。未来,改善脑能量储备与能量消耗的不匹配,有望成为偏头痛预防与治疗的新方式。同时,针对不同偏头痛代谢亚型与基因型之间的关联性以及针对脑能量代谢药物反应的研究,也有助于推动偏头痛个体化和精准治疗的发展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options [J]. Am J Manag Care, 2019, 25(2 Suppl):23-34.
- [2] Head and Facial Pain Group, Pain Branch, Chinese Medical Association; Pain and Sensory Disorder Special Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for prevention and treatment of migraine in China [J]. Zhongguo Teng Tong Yi Xue Za Zhi, 2016, 22:721-727. [中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22:721-727.]
- [3] Gray PA, Burtness HI. Hypoglycemic headache [J]. Endocrinology, 1935, 19:549-560.
- [4] Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack [J]? Cephalalgia, 1982, 2:83-109.
- [5] Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine: from pathophysiology to treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15:627-643.
- [6] Szabo E, Green S, Karunakaran KD, Sieberg CB, Elman I, Burstein R, Borsook D. Migraine: interactions between brain's trait and state [J]. CNS Spectr, 2021, 21:1-9.
- [7] Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Montagna P. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura [J]. Cephalalgia, 1994, 14:21-23.
- [8] Borkum JM. Brain energy deficit as a source of oxidative stress in migraine: a molecular basis for migraine susceptibility [J]. Neurochem Res, 2021, 46:1913-1932.
- [9] Togha M, Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Ghaemi A, Rafiee P. An investigation of oxidant/antioxidant balance in patients with migraine: a case-control study [J]. BMC Neurol, 2019, 19:323.
- [10] Fila M, Chojnacki C, Chojnacki J, Blasiak J. Nutrients to improve mitochondrial function to reduce brain energy deficit

- and oxidative stress in migraine[J]. *Nutrients*, 2021, 13:4433.
- [11] Lisicki M, D'Ostilio K, Coppola G, Scholtes F, Maertens de Noordhout A, Parisi V, Schoenen J, Magis D. Evidence of an increased neuronal activation-to-resting glucose uptake ratio in the visual cortex of migraine patients: a study comparing ¹⁸FDG-PET and visual evoked potentials[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19:49.
- [12] Zhang DG, Amin FM, Guo S, Vestergaard MB, Hougaard A, Ashina M. Plasma glucose levels increase during spontaneous attacks of migraine with and without aura[J]. *Headache*, 2020, 60:655-664.
- [13] Shaw SW, Johnson RH, Keogh HJ. Metabolic changes during glucose tolerance tests in migraine attacks[J]. *J Neurol Sci*, 1977, 33:51-59.
- [14] De Silva KL, Ron MA, Pearce J. Blood sugar response to glucagon in migraine[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37:105-107.
- [15] Sándor PS, Dydak U, Schoenen J, Kollias SS, Hess K, Boesiger P, Agosti RM. MR - spectroscopic imaging during visual stimulation in subgroups of migraine with aura[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25:507-518.
- [16] Maier JA, Pickering G, Giacomoni E, Cazzaniga A, Pellegrino P. Headaches and magnesium: mechanisms, bioavailability, therapeutic efficacy and potential advantage of magnesium pidolate[J]. *Nutrients*, 2020, 12:2660.
- [17] Ebahimzadeh K, Gholipour M, Samadian M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. A comprehensive review on the role of genetic factors in the pathogenesis of migraine[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71: 1987-2006.
- [18] Guo S, Esserlind AL, Andersson Z, Frederiksen AL, Olesen J, Vissing J, Ashina M. Prevalence of migraine in persons with the 3243A > G mutation in mitochondrial DNA [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23:175-181.
- [19] Hou Y, Zhao XT, Xie ZY, Yuan Y, Wang ZX. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke - like episodes/myoclonus epilepsy with ragged - red fibers/leigh overlap syndrome caused by mitochondrial DNA 8344A > G mutation [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020, 52:851-855.
- [20] Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, Baldwin EE, Heisner KR, Adams K, Dichgans M, Wagler S, Boles RC. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome [J]. *Cephalalgia*, 2009, 29:719-728.
- [21] Rainero I, Vacca A, Govone F, Gai A, Pinessi L, Rubino E. Migraine: genetic variants and clinical phenotypes [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26:6207-6221.
- [22] Liu L, Yu Y, He J, Guo L, Li H, Teng J. Effects of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on migraine susceptibility: a meta-analysis of 26 studies[J]. *Headache*, 2019, 59:891-905.
- [23] Yamanaka G, Suzuki S, Morishita N, Takeshita M, Kanou K, Takamatsu T, Morichi S, Ishida Y, Watanabe Y, Go S, Oana S, Kawashima H. Experimental and clinical evidence of the effectiveness of riboflavin on migraines[J]. *Nutrients*, 2021, 13: 2612.
- [24] Dahri M, Tarighat - Esfanjani A, Asghari - Jafarabadi M, Hashemilar M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: effects on clinical features and inflammatory markers[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22:607-615.
- [25] Hajihashemi P, Askari G, Khorvash F, Reza Maracy M, Nourian M. The effects of concurrent coenzyme Q10, L - carnitine supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39:648-654.
- [26] Karimi N, Razian A, Heidari M. The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double - blind, crossover study [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121:167-173.
- [27] Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Parisi V, Serrao M, Spagnoli A, Vestri A, Schoenen J, Donini LM, Pierelli F. A randomized double-blind, cross-over trial of very low-calorie diet in overweight migraine patients: a possible role for ketones[J]? *Nutrients*, 2019, 11:1742.
- [28] Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological mechanisms in migraine and the identification of new therapeutic targets [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33:525-537.
- [29] Grech O, Mollan SP, Wakerley BR, Fulton D, Lavery GG, Sinclair AJ. The role of metabolism in migraine pathophysiology and susceptibility[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11:415.
- [30] Gross EC, Klement RJ, Schoenen J, D'Agostino DP, Fischer D. Potential protective mechanisms of ketone bodies in migraine prevention[J]. *Nutrients*, 2019, 11:811.
- [31] De Luca C, Baldacci F, Mazzucchi S, Lombardo I, Curto L, Ulivi M, Chico L, Papa M, Siciliano G, Gori S. CGRP inhibitors and oxidative stress biomarkers in resistant migraine: a real-life study with erenumab, fremanezumab, and galcanezumab [J]. *J Clin Med*, 2021, 10:4586.
- [32] Hu SH, Guang Y, Wang WX. Protective effects of calcitonin gene - related peptide - mediated p38 mitogen - activated protein kinase pathway on severe acute pancreatitis in rats[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64:447-455.
- [33] Dong X, Guan X, Chen K, Jin S, Wang C, Yan L, Shi Z, Zhang X, Chen L, Wan Q. Abnormal mitochondrial dynamics and impaired mitochondrial biogenesis in trigeminal ganglion neurons in a rat model of migraine[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 127-133.

(收稿日期:2022-02-15)

(本文编辑:袁云)

下期内容预告 本刊2022年第3期报道专题为帕金森病及运动障碍性疾病,重点内容包括:特发性快速眼动睡眠期行为障碍转变为突触核蛋白谱系疾病的预警;基于静息态功能磁共振成像的动态脑功能分析及其在神经系统变性病中的应用;帕金森病睡眠障碍与认知功能障碍关系研究进展;帕金森病修饰治疗研究进展;快速眼动睡眠期行为障碍发病时间至帕金森病症状出现时间与帕金森病临床特征相关性分析;初诊帕金森病患者疼痛相关危险因素分析;B-SITC量表在帕金森病患者嗅觉功能评估中的应用;黄芪甲苷通过JAK2/STAT3信号转导通路减轻MPP⁺诱导的帕金森病SK-N-SH细胞损伤的机制探讨