

褪黑激素治疗偏头痛的作用机制和临床应用的研究进展

谢丹娜, 陈金波*, 翟庆龄, 宋晓文

滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256600

摘要: 偏头痛是一种临床常见的原发性头痛疾病, 其发病率、致残率逐年升高, 给患者、家庭和社会带来沉重负担。目前偏头痛发病机制尚不明确。有研究表明压力、睡眠障碍等与偏头痛周期性发作有密切联系。褪黑激素在临床上广泛应用, 尤其在其节律性减少或失调有关的疾病中, 如昼夜节律性睡眠障碍、阿尔茨海默病等。偏头痛患者被证明存在时间生物学功能障碍, 并且褪黑激素被证明具有抗炎、抗氧化、抗焦虑、镇痛等作用, 因此对褪黑激素治疗偏头痛的作用机制和临床应用研究进展进行概括, 以期为偏头痛的防治提供参考。

关键词: 褪黑激素; 偏头痛; 睡眠障碍; 抗炎; 作用机制; 临床应用

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0203-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.036

Research progress on mechanism and clinical application of melatonin in treatment of migraine

XIE Dan-na, CHEN Jin-bo, ZHAI Qing-ling, SONG Xiao-wen

Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, China

Abstract: Migraine is a common clinical primary headache disease. Its incidence and disability rate are increasing year by year, which brings a heavy burden to patients, families, and society. At present, the pathogenesis of migraine is still unclear. Studies have shown that stress, sleep disturbance, etc. are closely related to the periodic attacks of migraine. Melatonin is widely used in clinics, especially in diseases related to its rhythmic reduction or imbalance, such as circadian rhythm sleep disorder, Alzheimer's disease, and so on. Patients with migraine have been proved to have chronobiological dysfunction, and melatonin has been shown to have anti-inflammatory, antioxidant, anti-anxiety, and analgesic effects. This article discusses the mechanism and clinical application of melatonin in treatment of migraine, which provides reference for the prevention and treatment of migraine.

Key words: melatonin; migraine; sleep disorder; anti-inflammatory; mechanism; clinical application

偏头痛是常见的致残性原发性头痛疾病, 直接影响到全世界超过 10 亿人, 且大多数为男性^[1]。尽管在诊断和治疗方面有了明显进步, 但偏头痛仍然是全球第二大致残原因, 仅次于下腰痛^[2]。偏头痛主要有 2 种类型, 包括先兆性偏头痛和无先兆性偏头痛, 其中具备以下临床症状的应考虑为偏头痛: 发作时间为 4~72 h, 头痛的典型特征为单侧位置、搏动性、中度或重度, 常规体力活动使其加重, 并伴有恶心和(或)畏光、畏声^[3]。褪黑素的分泌对睡眠调节至关重要, 此外褪黑素还参与许多病理生理过程, 显示具有抗氧化、抗炎和免疫调节特性^[4]。

越来越多的证据表明褪黑素通过多种机制在偏头痛中起着重要作用, 因此本文对褪黑素与偏头痛病理生理学机制和临床研究进展进行了综述。

1 褪黑激素作用于偏头痛的病理生理学机制

褪黑激素是一种吲哚胺, 由松果体产生, 可能通过多种机制参与偏头痛的病理生理过程, 其抗疼痛作用的首次报道要追溯到 1969 年, 由 Morris 和 Lutsch 发表^[5], 当时证明了褪黑激素的血浆水平在昼夜节律的黑暗期更高, 而小鼠在黑暗期对伤害性刺激的敏感性更低。1989 年褪黑素在偏头痛患者中首次被研究, 结果表明, 患者的血浆褪黑素水平低

收稿日期: 2021-11-29

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2019WS322)

作者简介: 谢丹娜, 女, 硕士, 研究方向为神经病学。E-mail: 2235728240@qq.com

*通信作者: 陈金波, 教授, 主任医师, 从事头痛疾病、脑血管疾病的诊治。E-mail: chenjinbo6720@126.com

于对照组^[6]。近年来证明偏头痛与睡眠时间存在相关性,并且褪黑素对疼痛的影响是独立于睡眠变化的^[7]。褪黑素影响疼痛通路或调节疼痛的信号化学物质的水平,在偏头痛中发挥了多种镇痛机制,总结有以下方面:(1)抑制脊髓和大脑痛觉感受器;(2)通过抑制降钙素基因相关肽(CGRP)产生发挥抑制脑血管扩张作用;(3)通过多种途径抑制三叉血管系统炎症激活物前列腺素 E、一氧化氮(NO)的合成,降低促炎细胞因子的表达;(4)诱导调节睡眠。

1.1 中枢外周镇痛作用

近年来,在动物电刺激、热诱发、机械刺激、神经性疼痛模型中,褪黑素被证明具有明显的镇痛作用^[8]。褪黑素的膜受体是褪黑激素镇痛作用的重要机制之一,尤其是 MT2 受体。选择性 MT2 受体部分激动剂已被报道通过调节脑干下行抗伤害感受通路发挥镇痛效果^[9-10]。有趣的是,Castro 等^[11]发现丙戊酸显著增加了 MT1 受体的信使 RNA 表达,可能通过与褪黑素受体相互作用来发挥预防偏头痛的作用。褪黑素能通过介导 γ -氨基丁酸(GABA)能通路抑制与疼痛相关的过度兴奋性,对慢性疼痛的治疗有效^[12]。褪黑素还通过 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体参与疼痛调节作用,特别是在外周和中枢的痛觉敏化中^[13]。褪黑素以 20 mg/kg ip 大鼠,可以减轻奥沙利铂诱导的大鼠机械性疼痛和热痛觉过敏^[14]。褪黑激素在神经性疼痛中也发挥重要作用,在脊髓神经结扎的啮齿动物中,给予褪黑素可能逆转伤害性阈值,同时 MT2 受体选择性拮抗剂治疗逆转了褪黑激素的作用,表明 MT2 受体可能是治疗神经性疼痛的新靶点^[15]。以上多种研究证据表明,褪黑素在不同疼痛类型中发挥镇痛作用。

1.2 抑制 CGRP 释放

CGRP 通过调控脑血管扩张、炎性因子释放表达等在偏头痛中发挥关键作用。Viswanathan^[16]研究褪黑素对 CGRP 诱导的脑动脉血管舒张的影响,证实褪黑素呈剂量相关性抑制脑血管扩张,并增加大鼠大脑中动脉中环磷酸腺苷(cAMP)表达水平。褪黑素对血管收缩作用是由褪黑激素 1a 受体介导的。在月经性偏头痛患者中,褪黑素治疗组明显减少了 CGRP 表达^[17]。释放的 CGRP 可以刺激其他细胞分泌促炎介质如 NO 和白细胞介素 1 β (IL-1 β),大量报道表明,多种生物活性物质如 CGRP、NO、细胞因子和前列腺素 E₂ 通过各种诱导因子参与脑功能

调节,这些促炎介质的释放诱导脊髓和脑的疼痛效应。因此,褪黑激素降低 CGRP 的表达,可以减少炎症,进而缓解头痛。

1.3 抗炎作用

三叉神经血管学说认为神经源性炎症在偏头痛中发挥重要作用,褪黑素已被证明具有抗炎作用,凭借其直接清除有毒自由基的能力,可以减少各器官的大分子损伤^[18]。褪黑素可以激活辅助性 T2 淋巴细胞,抑制辅助性 T1 淋巴细胞,抑制促炎细胞因子产生,发挥抗炎特性^[19]。此外还抑制核因子 κ B(NF- κ B)转位到细胞核及其与 DNA 的结合,抑制前列腺素 E 的合成,从而减少各种促炎细胞因子、白细胞介素和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的上调^[20]。有证据表明褪黑素能够通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号通路来减轻神经性疼痛^[21]。褪黑素通过抑制诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)表达和一氧化氮-环磷鸟苷(NO-cGMP)信号通路阻断 NO 的产生而减轻炎症性疼痛^[22-23]。此外,褪黑素抑制黏附分子的产生,促进白细胞与内皮细胞的粘附,减少跨内皮细胞迁移和水肿^[24-25]。因此认为褪黑素通过多种抗炎机制控制炎症细胞的募集和迁移来发挥抗炎作用。

1.4 诱导调节睡眠

在原发性头痛疾病中,睡眠是仅次于压力的第二大最常见的触发因素^[26]。偏头痛与失眠呈双向共病,有共同的病理生理机制^[27]。褪黑素在睡眠调节中发挥有效作用。有人认为褪黑激素的催眠活动是由 GABA 系统介导的^[28],能够可逆地增强 GABA 受体介导的反应^[29]。褪黑激素的昼夜节律是由视交叉上核调节的,视交叉上核通过激活 MT1/MT2 受体反馈到细胞核来调节睡眠和昼夜节律阶段。此外研究发现褪黑素作用的受体 MT1 主要参与非快速眼动睡眠的调节,而 MT2 受体选择性地增加快速眼动睡眠^[30]。

2 褪黑素用于偏头痛的临床研究进展

褪黑素在防治偏头痛中得到了临床证据支持,尽管有一些相互矛盾的数据^[31]。研究表明,睡前服用 3 mg^[32-33]和 4 mg^[34]褪黑素可以预防偏头痛和慢性紧张性头痛的发生。相反,一项使用 circadin(2 mg 缓释褪黑素)的研究未能重复这些结果^[35]。在一项研究中表明,褪黑素 3 mg 组在预防偏头痛方面优于安慰剂组,比阿米替林更容易耐受,与阿米替林 25 mg 组有相同的疗效^[36]。褪黑素联合丙戊酸

预防治疗偏头痛可以显著减少头痛发作频率、发作持续时间,且不良反应降低,也说明褪黑素具有预防治疗偏头痛的作用^[37]。

此外,褪黑素作为儿童急性偏头痛的一种治疗方法,低、高剂量褪黑素都与减轻疼痛有关^[38]。在一项对月经性偏头痛患者研究中,褪黑素治疗显著降低了患者 CGRP 释放、NO 产生和 iNOS 活性的 mRNA 表达,减轻其炎症反应,对偏头痛具有保护作用^[17]。褪黑素是一种非常有前途的预防偏头痛的替代疗法,需要进一步的研究来加深褪黑素治疗偏头痛的认识。

3 结语

褪黑激素作用于偏头痛的机制多样,在抑制 CGRP 表达、炎性因子释放表达、睡眠调节等方面已取得显著进展。褪黑素在偏头痛共病中发挥重要作用,特别是抑郁和失眠,用褪黑素受体激动剂雷美替胺和阿格美拉汀治疗头痛障碍是很有前途的,在头痛治疗中有很大的应用潜力。未来的研究需要进一步阐明褪黑素是否是一种耐受性良好、有益的治疗方法,在偏头痛、疼痛中的有效机制,及其在偏头痛共病中挖掘更大潜力,并确定用于偏头痛治疗的褪黑素的最佳剂量和配方,为褪黑素防治偏头痛作出有效规范指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ashina M. Migraine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19): 1866-1876.
- [2] Ashina M, Katsarava Z, Do T P, *et al.* Migraine: Epidemiology and systems of care [J]. *Lancet*, 2021, 397(10283): 1485-1495.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [4] Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter R J, *et al.* Analgesic effects of melatonin: A review of current evidence from experimental and clinical studies [J]. *J Pineal Res*, 2011, 51(3): 270-277.
- [5] Morris R W, Lutsch E F. Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia [J]. *J Pharm Sci*, 1969, 58(3): 374-376.
- [6] Claustrat B, Loisy C, Brun J, *et al.* Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: A preliminary report [J]. *Headache*, 1989, 29(4): 242-245.
- [7] Vidor L P, Torres I L, Custodio D S I, *et al.* Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular

disorders: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(3): 422-432.

- [8] Chen W W, Zhang X, Huang W J. Pain control by melatonin: Physiological and pharmacological effects [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 1963-1968.
- [9] Lopez-Canul M, Comai S, Dominguez-Lopez S, *et al.* Antinociceptive properties of selective MT(2) melatonin receptor partial agonists [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 424-432.
- [10] Lopez-Canul M, Palazzo E, Dominguez-Lopez S, *et al.* Selective melatonin MT2 receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways [J]. *Pain*, 2015, 156(2): 305-317.
- [11] Castro L M, Gallant M, Niles L P. Novel targets for valproic acid: Up-regulation of melatonin receptors and neurotrophic factors in C6 glioma cells [J]. *J Neurochem*, 2005, 95(5): 1227-1236.
- [12] Peres M F, Masruha M R, Zukerman E, *et al.* Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15(4): 367-375.
- [13] Costigan M, Woolf C J. Pain: Molecular mechanisms [J]. *J Pain*, 2000, 1(3 Suppl): 35-44.
- [14] Wang Y S, Li Y Y, Cui W, *et al.* Melatonin attenuates pain hypersensitivity and decreases astrocyte-mediated spinal neuroinflammation in a rat model of oxaliplatin-induced pain [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 2052-2061.
- [15] Xie S, Fan W, He H, *et al.* Role of melatonin in the regulation of pain [J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 331-343.
- [16] Viswanathan M. Melatonin inhibits calcitonin gene-related peptide-induced vasodilation and increase in cAMP in rat middle cerebral arteries [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 415(2-3): 247-250.
- [17] Ansari M, Karkhaneh A, Kheirollahi A, *et al.* The effect of melatonin on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some proinflammatory mediators in patients with pure menstrual migraine [J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(3): 677-685.
- [18] Reiter R J, Calvo J R, Karbownik M, *et al.* Melatonin and its relation to the immune system and inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917: 376-386.
- [19] Calvo J R, Gonzalez-Yanes C, Maldonado M D. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: A review [J]. *J Pineal Res*, 2013, 55(2): 103-120.
- [20] Chuang J I, Mohan N, Meltz M L, *et al.* Effect of melatonin on NF-kappa-B DNA-binding activity in the rat spleen [J].

- Cell Biol Int*, 1996, 20(10): 687-692.
- [21] Wang Y H, Tang Y R, Gao X, *et al*. The anti- inflammatory and analgesic effects of intraperitoneal melatonin after spinal nerve ligation are mediated by inhibition of the NF-kappaB/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 169: 156-166.
- [22] Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, *et al*. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4): 321-331.
- [23] Hernandez-Pacheco A, Araiza-Saldana C I, Granados-Soto V, *et al*. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 596(1-3): 70-76.
- [24] Peroutka S J. Dopamine and migraine [J]. *Neurology*, 1997, 49(3): 650-656.
- [25] Carrillo-Vico A, Garcia-Maurino S, Calvo J R, *et al*. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor [J]. *FASEB J*, 2003, 17(6): 755-757.
- [26] Pellegrino A, Davis-Martin R E, Houle T T, *et al*. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6): 1188-1198.
- [27] Ødegård S S, Sand T, Engstrøm M, *et al*. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 24.
- [28] Wang F, Li J C, Wu C F, *et al*. Hypnotic activity of melatonin: involvement of semicarbazide hydrochloride, blocker of synthetic enzyme for GABA [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(9): 860-864.
- [29] Wu F S, Yang Y C, Tsai J J. Melatonin potentiates the GABA(A) receptor-mediated current in cultured chick spinal cord neurons [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 260(3): 177-180.
- [30] Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 87.
- [31] Alstadhaug K B, Odeh F, Salvesen R, *et al*. Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2010, 75(17): 1527-1532.
- [32] Miano S, Parisi P, Pelliccia A, *et al*. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children [J]. *Neurol Sci*, 2008, 29(4): 285-287.
- [33] Peres M F, Zukerman E, Da C T F, *et al*. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention [J]. *Neurology*, 2004, 63(4): 757.
- [34] Bougea A, Spantideas N, Lyras V, *et al*. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: A pilot study [J]. *Funct Neurol*, 2016, 31(1): 33-37.
- [35] Alstadhaug K B, Odeh F, Salvesen R, *et al*. Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2010, 75(17): 1527-1532.
- [36] Goncalves A L, Martini F A, Ribeiro R T, *et al*. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(10): 1127- 1132.
- [37] 温秦庆, 贾健, 刘亚峰. 褪黑素和丙戊酸在预防偏头痛中的临床研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(10): 615-619.
- [38] Gelfand A A, Ross A C, Irwin S L, *et al*. Melatonin for acute treatment of migraine in children and adolescents: A pilot randomized trial [J]. *Headache*, 2020, 60(8): 1712-1721.

【责任编辑 解学星】