

神经免疫在偏头痛发生与慢性化过程中的作用

陈俊玮¹, 董天一², 李一凡¹, 仲芳田¹, 张吴琮¹, 莫多¹, 施苗¹, 吴百华¹综述,
于澎³, 董铭¹审校

摘要: 偏头痛作为一种临床常见的失能性神经系统疾病,其发病机制与三叉神经血管系统的异常激活及敏化过程密切相关。近年研究表明,神经免疫相互作用在偏头痛病理生理过程中扮演关键角色。本综述系统梳理了临床研究中免疫系统功能紊乱与偏头痛发病关联的多维度证据,涵盖遗传易感性、外周循环炎症因子谱以及中枢神经系统神经影像特征等方面;同时深入探讨了基于啮齿类动物模型的最新研究进展,这些研究揭示了在三叉神经血管通路各级结构中,包括先天性免疫细胞、适应性免疫细胞以及神经胶质细胞在内的多种免疫活性细胞的动态募集过程。这些免疫效应细胞通过分泌复杂的促炎与抗炎介质网络,双向调控神经元兴奋性,进而参与外周和中枢敏化机制的形成。本文特别关注这些基础研究成果向临床诊疗转化的潜在应用价值。

关键词: 偏头痛; 发病机制; 神经免疫

中图分类号: R747.2

文献标识码: A

The role of neuroimmune interactions in the pathogenesis and chronicity of migraine CHEN Junwei, DONG Tianyi, LI Yifan, et al. (Department of Neurology and Neuroscience Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Migraine is a debilitating neurological disorder commonly observed in clinical practice, and its pathogenesis is closely associated with abnormal activation and sensitization of the trigeminovascular system. Recent studies have shown that neuroimmune interactions play a pivotal role in the pathophysiological process of migraine. This article systematically reviews the multidimensional clinical evidence for the link between immune system dysregulation and the development of migraine, covering the aspects of genetic susceptibility, inflammatory factors in peripheral circulation, and neuroimaging features of the central nervous system. Furthermore, this article discusses the latest research advances based on rodent animal models, which reveals the dynamic recruitment of diverse immunocompetent cells, including innate immune cells, adaptive immune cells, and neuroglial cells, across the hierarchical structures of the trigeminovascular pathway. These immune effector cells bidirectionally modulate neuronal excitability through the complex network of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, thereby participating in the formation of peripheral and central sensitization. This article especially focuses on the potential application value of these fundamental research findings in clinical translation.

Key words: Migraine; Pathogenesis; Neuroimmune interactions

临床研究证据表明,人类外周促炎因子水平的异常变化及神经影像学特征均提示偏头痛患者存在显著的免疫系统功能紊乱。基于啮齿类动物模型的研究进一步证实,三叉神经血管通路的免疫调节失衡是驱动偏头痛病理生理过程的核心机制。在这一过程中,免疫细胞与脑膜传入神经元之间的动态相互作用通过复杂的分子机制双向调控外周及中枢敏化状态,最终导致持续性头痛症状及其慢性化转归。

1 偏头痛的病理生理机制与神经敏化

偏头痛作为神经系统疾病中发病率最高、致残性最强的疾病之一,其典型临床特征为反复发作、持续4~72 h的单侧搏动性头痛。流行病学数据显示,全球约12.5%~16.7% (1/8~1/6) 人群受发作性偏头痛困扰,且女性患病率显著高于男性(约3:1)。值得注意的是,约2%的全球患者会随着病程进展出现发作频率递增,最终演变为慢性偏头痛。鉴于其高疾病负担,偏头痛的病理生理机制必然涉及多系统、多

层面的复杂调控^[1]。目前学界共识认为,持续性头痛的根源在于三叉神经血管通路神经元的异常激活与病理性敏化^[2],但该通路与其他细胞系统的交互作用机制,特别是敏化状态的启动、维持及逆转过程,仍有待深入解析。

从解剖学角度看,三叉神经血管通路的初级感觉神经元胞体集中分布于三叉神经节,其外周轴突主要支配硬脑膜血管系统,部分分支延伸至颅骨缝,

收稿日期:2025-04-25;修订日期:2025-06-27

基金项目:吉林省自然科学基金面上项目(医学科学领域)(YDZJ202501ZYTS084);吉林省卫生健康科技能力提升项目(2024A015);国家重点研发项目子课题(2023YFC2508701)

作者单位:(1. 吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心,吉林长春130021;2. 吉林大学白求恩第一临床医学院,吉林长春130021;3. 吉林大学第二医院眼科中心眼底病科,吉林长春130041)

通信作者:董铭, E-mail: dongge@jlu.edu.cn; 于澎, E-mail: 895222700@qq.com

少数可投射至颅外组织。这类特异性神经元通过检测脑膜组织的机械变形与化学微环境变化,将伤害性信息经由外周-中枢轴突传递至三叉神经颈复合体(trigemino-cervical complex, TCC),进而通过多级神经环路投射至高级中枢,最终形成头痛的感觉维度(如疼痛强度、定位)与情感维度(如痛苦体验)^[1,2]。最新研究表明,脑膜传入神经的持续性放电不仅直接导致顽固性头痛,还会引发TCC神经元的跨模态敏化—这些神经元同时接收来自硬脑膜与面部皮肤的汇聚性输入,这种神经可塑性改变可能是偏头痛患者出现皮肤异常性疼痛(触诱发痛)的核心机制。在基础研究中,面部机械性痛觉超敏已被确立为评估偏头痛相关神经敏化的标准化行为学范式。

2 偏头痛中的免疫系统失调

2.1 遗传学证据揭示免疫系统参与偏头痛易感性 关于免疫系统参与偏头痛病理过程的假说可追溯至数十年前。现有临床与基础研究证据一致表明,神经免疫相互作用在偏头痛的急性发作、慢性化转归及症状缓解过程中均发挥关键作用。近年来,随着免疫组学技术的发展,促炎/抗炎免疫细胞亚群及其效应分子在偏头痛中的功能研究取得显著进展。大规模全基因组关联研究(GWAS)已鉴定出120余个与偏头痛显著相关的遗传位点^[3],其中多个风险位点定位在免疫细胞特异性表达的炎症调控基因上,包括:转化生长因子 β 受体3(TGFB β 3)、Yes1相关转录调节因子(YAP1)、PR/SET结构域16(PRDM16)及低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)。最新一项针对731种免疫细胞表型的全基因组分析显示,偏头痛患者存在特异性免疫细胞标志物谱改变,其中部分具有保护性效应,部分则显著增加疾病风险^[4]。这些发现为“免疫细胞功能紊乱影响偏头痛易感性”的理论提供了遗传学基础。

2.2 外周与中枢免疫激活的生物学标志物特征 通过液相芯片技术检测发现,偏头痛患者血清中促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)及趋化因子(IL-8)水平显著升高,且这种改变在发作期与间歇期持续存在^[5]。值得注意的是,脑脊液检测显示更特异的炎症模式:TNF- α 、CX3CL1(分形素)及CCL2(MCP-1)浓度选择性增高^[6]。组织学研究进一步证实,慢性偏头痛患者颅骨骨膜组织中CCL2 mRNA表达显著上调,生物信息学分析将其确定为局部炎症网络的核心调控因子。尽管现有研究存在样本量局限和方法学异质性,但多维度证据均指向偏头痛患者存在系统性促炎状态偏移。

2.3 神经调控与影像学的佐证 临床研究发现,非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS)不仅能有效缓解偏头痛症状,还可显著降低循环促炎介质水平。这一现象提示,nVNS的治疗机制可能部分通过纠正免疫系统功能紊乱实现。靶向转运蛋白(translocator protein,

TSPO)的PET成像研究显示,偏头痛患者皮质及皮质下区域的TSPO信号强度与发作频率呈正相关。特别值得注意的是,伴视觉先兆的偏头痛患者在枕叶上方脑膜-颅骨交界区呈现特征性TSPO高信号^[7]。最新磁共振淋巴造影研究则揭示,慢性偏头痛(尤其是药物过量性头痛亚型)患者存在明显的类淋巴系统引流功能障碍^[8]。这些影像学发现为中枢免疫激活理论提供了直观证据。

2.4 免疫细胞亚群失衡的特征 流式细胞术分析显示,偏头痛患者外周免疫细胞谱呈现以下特征性改变:固有免疫方面:CD56⁺NK细胞增多而CD14⁺CD16^{high}抗炎型单核细胞减少^[9]。适应性免疫方面:CD4⁺T细胞比例存在研究间差异,但CD8⁺T细胞减少的结论较为一致。免疫调节方面:调节性T细胞(Treg)数量显著降低,且其表面免疫调节分子CD39/CD73表达缺陷^[9],提示腺苷能免疫抑制通路受损。

现有临床证据共同表明,偏头痛的发生发展与免疫激活-抑制平衡的破坏密切相关。以下将系统阐述利用啮齿类动物模型揭示的三叉神经血管系统外周/中枢敏化过程中神经免疫交互作用的具体机制。

3 神经免疫相互作用促进外周敏化

脑膜作为头痛产生的关键解剖结构,具有独特的神经免疫微环境特征。其不仅接受密集的三叉神经感觉纤维和自主神经支配,还富含多种常驻免疫细胞群,包括肥大细胞、巨噬细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)以及树突状细胞。研究表明,皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)作为偏头痛先兆的潜在神经电活动基础,能够显著调节脑膜传入神经的兴奋性。在CSD过程中,活化的神经元和星形胶质细胞会向皮质实质释放大促炎介质,这些分子随后进入脑脊液循环系统^[10]。

除CSD外,其他常见偏头痛诱因同样可通过改变免疫微环境触发头痛发作。心理应激作为最普遍的诱发因素之一,在动物模型中显示出明确的神经免疫调节作用。慢性可变压力可显著上调硬脑膜免疫细胞中促炎介质(如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的表达水平,同时降低髓系来源免疫细胞的抗炎介质IL-10产生,这种效应在雌性大鼠中尤为显著^[11]。

从分子机制来看,IL-1 β 和IL-6通过直接激活神经元表面相应受体导致传入神经敏化,而TNF- α 则通过双重途径间接发挥作用:一方面作用于血管内皮细胞诱导环氧合酶活化,另一方面通过结合硬脑膜巨噬细胞受体激活p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路。值得注意的是,慢性可变压力在不同性别动物中诱导差异化的免疫应答:雄性大鼠主要表现为巨噬细胞和树突状细胞数量增加,而雌性个体则以T淋巴细胞浸润为特征,这一发现为发展性别特异

性的偏头痛治疗策略提供了理论依据。

在干预研究方面,通过全身给予CCL2中和抗体可有效阻断脑膜和三叉神经节中巨噬细胞/T细胞的CCR2信号通路,从而消除重复束缚应激诱导的偏头痛样行为^[12]。

4 脑膜传入神经活动对免疫细胞的募集作用及其在外周敏化中的维持机制

激活的硬脑膜传入神经元可释放多种神经肽类物质,包括降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP),以及ATP和谷氨酸等神经递质。这些物质除通过各自受体直接敏化硬脑膜传入神经元外, CGRP和PACAP还能激活多种免疫细胞,促使其释放更多炎症介质,从而形成正反馈调节环路,持续增强脑膜传入神经元的活动性。

在靶向治疗方面,抗CGRP通路抗体的临床应用成功推动了PACAP信号通路作为治疗靶点的深入研究。动物实验显示,抗大鼠PAC1受体的抗体可有效抑制三叉颈髓复合体神经元活动,但抗人PAC1抗体在临床试验中未能预防偏头痛发作^[13]。值得注意的是,近期Ⅱ期临床试验结果表明,直接靶向PACAP的抗体可显著减少患者每月头痛天数,提示针对PACAP整体的阻断策略可能比针对单一受体更为有效。这一发现与动物研究结果相吻合,即PACAP主要通过激活小鼠Mas相关G蛋白偶联受体B2(MrgprB2)或其人类同源物MRGPRX2(而非经典受体)来促进脑膜肥大细胞脱颗粒。

虽然人类肥大细胞对CGRP不敏感,但脑膜巨噬细胞、树突状细胞和T细胞均表达CGRP受体。研究表明, CGRP可诱导T细胞等免疫细胞分泌促炎和抗炎细胞因子。在细菌性脑膜炎小鼠模型中, CGRP通过调节巨噬细胞极化和抑制趋化因子表达来减轻免疫反应^[14]。然而, CGRP在偏头痛发作期间对脑膜免疫细胞的整体调控作用仍有待阐明。

在小鼠模型中,脑膜淋巴管内皮细胞的CGRP信号参与调控脑脊液向深部颈淋巴结的引流过程,并与一氧化氮及CGRP诱导的行为敏化密切相关^[15]。在三叉神经节内,神经元胞体释放的CGRP可激活邻近卫星胶质细胞,促使后者释放一氧化氮和促炎细胞因子,从而维持外周敏化状态。最新研究发现,眶周注射CGRP可通过激活轴突包裹的施万细胞释放活性氧,进而敏化面部皮肤传入神经元产生触诱发痛^[16]。这提示我们需进一步探究硬脑膜传入神经元释放的CGRP是否在脑膜中引发类似的级联反应而导致头痛。

现有抗偏头痛药物(包括急性期治疗的曲坦类和地坦类5-HT_{1B/1D/1F}受体激动剂、预防性治疗的A型肉毒杆菌毒素以及CGRP信号通路拮抗剂)通过结合脑膜传入神经元相应受体,有效抑制三叉神经

节轴突终末和胞体释放谷氨酸、ATP、CGRP及PACAP^[2]。这种作用不仅降低三叉神经颈复合体神经元兴奋性,还能减少脑膜与三叉神经节中免疫细胞和胶质细胞的促炎介质释放,从而有效缓解外周敏化。

除神经递质和神经肽外,三叉神经节神经元和硬脑膜血管周细胞还是趋化因子CCL2的重要来源^[12]。在啮齿类动物实验中,重复给予硝酸甘油(作为一氧化氮供体模拟慢性偏头痛发作)可诱发高频头痛样行为。值得注意的是,在此过程中使用CCL2中和抗体可预防偏头痛相关行为的发展^[12],提示硝酸甘油重复给药可能导致CCL2在外周组织(包括三叉神经节与硬脑膜)释放。由于三叉神经节神经元不表达CCR2受体, CCL2-CCR2信号并不直接激活或敏化硬脑膜传入神经元^[12]。然而,硬脑膜与三叉神经节中的巨噬细胞和T细胞亚群高表达CCR2。研究发现,硝酸甘油重复给药后,硬脑膜血管沿线与三叉神经节的巨噬细胞密度显著增加。特别值得注意的是,细胞选择性CCR2敲除实验表明,急慢性头痛相关行为敏化的发展不仅依赖于巨噬细胞的CCR2信号,还需要T细胞完整的CCR2信号^[12]。激活的巨噬细胞通过释放活性氧和羰基物质,可打开硬脑膜传入神经元的TRPA1与TRPM8通道,从而增强神经元活动^[17]。然而, CCR2阳性T细胞与硬脑膜传入神经元相互作用的分子机制及其对神经元和行为敏化的具体影响仍需进一步阐明。

尽管许多慢性偏头痛患者对CGRP通路拮抗剂治疗反应良好,但部分患者对该疗法无显著改善^[18]。类似地,在已出现慢性头痛相关面部皮肤触诱发痛的啮齿类动物中,单纯阻断CGRP信号并不能完全逆转行为敏化^[12]。研究发现,硝酸甘油重复给药可增加三叉神经节神经元CGRP的产生,并上调功能性CGRP与PACAP受体的表达水平^[12]。特别值得注意的是,硝酸甘油诱导的神经元CGRP与PACAP信号通路增强需要非神经元细胞完整的CCL2-CCR2信号^[12]。与CGRP和CCL2-CCR2通路可能存在协同作用相一致的是, CGRP与CCL2中和抗体的联合治疗可完全消除硝酸甘油重复给药诱导的小鼠面部皮肤持久性触诱发痛^[12],这为联合阻断外周CGRP与CCL2-CCR2信号治疗慢性偏头痛提供了重要的概念验证。值得关注的是,靶向CCL2-CCR2信号通路的抗体与小分子抑制剂已在其他疾病领域进入Ⅱ期临床试验,这为未来开展相关联合治疗的临床研究提供了可行性基础。

最新研究发现,连接颅骨骨髓与硬脑膜的血管通道允许脑脊液进入骨髓,同时促进巨噬细胞向硬脑膜迁移^[19]。相比之下, T细胞主要在接收脑脊液引流的深部颈淋巴结中完成“训练”,随后通过血液循环被募集至脑膜^[19]。尽管巨噬细胞与T细胞的来源不同,但二者在抵达硬脑膜前均可受到脑脊液的

调节,这一发现为理解偏头痛诱因、脑脊液、脑膜传入神经元与免疫细胞之间的复杂相互作用提供了新的视角。

综上所述,现有研究数据表明,偏头痛诱因通过多种免疫细胞和促炎介质激活并敏化脑膜传入神经元。神经肽和趋化因子的释放可募集硬脑膜与三叉神经节中的先天性和适应性免疫细胞以及胶质细胞,形成正反馈调节环路,持续促进外周敏化。最终,这种外周敏化状态将导致中枢敏化的形成,引发持续性头痛及其慢性化进程。

5 偏头痛慢性化过程中三叉神经颈复合体的小胶质细胞-神经元相互作用

小胶质细胞作为中枢神经系统主要常驻免疫细胞,持续监测局部微环境。表达家族性偏瘫型偏头痛1型相关突变Cav2.1电压门控钙通道的小鼠在基线状态下即出现脑内小胶质细胞激活与反应性星形胶质细胞增生^[20],提示其可能调节偏头痛易感性。野生型小鼠与大鼠中,三叉神经颈复合体小胶质细胞激活仅见于偏头痛样刺激重复暴露后,提示其参与偏头痛慢性化。

在反复经历偏头痛样发作的小鼠与大鼠中,三叉神经颈髓复合体神经元释放的ATP通过P2X4、P2X7与P2Y12嘌呤受体激活小胶质细胞,导致髓系细胞触发受体1(TREM-1)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)及Toll样受体2(TLR2)与4(TLR4)上调^[21]。这通过p38丝裂原活化蛋白激酶、Ras同源基因家族成员A/Rho关联卷曲螺旋蛋白激酶1(RhoA/ROCK)、核因子 κ B(NF- κ B)及炎症小体激活信号转导,导致脑源性神经营养因子及促炎介质(包括TNF- α 、IL-1 β 与IL-6)合成与释放^[22]。这些介质可直接或间接增强三叉神经颈复合体神经元兴奋性及/或突触传递,从而建立中枢敏化。表现为硬脑膜传入神经末梢CGRP释放增加、即刻早期基因产物c-FOS表达的激活神经元数量增多,以及面部皮肤与头外部位持久性触诱发痛。抑制这些小胶质细胞受体与通路的表达或功能可标准化CGRP水平、减少c-FOS表达并逆转慢性头痛相关持久性皮肤触诱发痛,提示小胶质细胞可能是偏头痛反复发作的核心环节,也是慢性头痛治疗的潜在靶点。

大鼠中,Toll样受体3(TLR3)配体的全身给药减轻重复CSD诱导的细胞因子产生与脑神经元损伤标志,提示TLR3信号对偏头痛具有神经保护与抗炎作用。但这些有益效应是否通过小胶质细胞或其他细胞的TLR3信号介导需进一步研究。

原则上,参与偏头痛病理生理的各种促炎细胞与介质均可作为新治疗靶点开发的候选。啮齿类模型中,TLR4、IL-1 β 受体、蛋白酶激活受体2及P2X4、P2X7与P2Y12受体的基因或药物抑制显著减轻头痛相关行为^[10]。抑制TNF- α 、IL-1 β 与IL-6信号通路

的生物制剂已用于炎症性疼痛的临床管理^[23];而阻断TLR4或P2X7受体的药物迄今未显示疗效。靶向这些信号通路能否减轻偏头痛严重程度及/或频率尚待确定。

虽然小胶质细胞与星形胶质细胞抑制剂在临床前研究中抑制头痛相关神经元与行为敏化,但胶质细胞调节剂异丁司特未能减少慢性偏头痛患者头痛频率。米诺环素与丙戊茶碱对其他慢性疼痛患者的临床获益有限^[24],其对发作性或慢性偏头痛的疗效尚未充分探索。

6 慢性偏头痛中的调节性T细胞

众多促炎细胞与介质可能调节三叉神经血管通路活动并参与偏头痛病理生理,这反映了疾病机制在个体患者间的异质性。靶向任何特定细胞或介质可能仅对少数患者有效,而缺乏可靠生物标志物难以识别这些患者。一个可能的例外是通过靶向调节性T细胞恢复免疫激活与抑制的平衡,或使更多慢性偏头痛患者受益。

调节性T细胞作为CD3⁺CD4⁺T细胞的特化亚群,对多种免疫细胞具有广泛抑制活性。低剂量LD-IL-2治疗可选择性扩增或激活啮齿类与人类的调节性T细胞。在已出现硝酸甘油重复给药诱导面部皮肤触诱发痛的小鼠中,LD-IL-2治疗逆转了雄性与雌性、远交系与近交系小鼠的慢性头痛相关敏化。重要的是,LD-IL-2治疗不改变基线伤害性反应,且重复使用不诱导耐受性。治疗后,外周组织(包括硬脑膜与三叉神经节)调节性T细胞显著扩增,而中枢神经系统无此现象^[25],提示LD-IL-2逆转慢性头痛相关行为的作用位点在外周。

机制上,LD-IL-2处理小鼠的调节性T细胞较对照组释放更多IL-10与转化生长因子 β 1(TGF β 1),并可能增强其他免疫细胞IL-10与TGF β 1的产生与释放。有趣的是,IL-10或TGF β 中和抗体均能消除LD-IL-2的益处,表明LD-IL-2与调节性T细胞通过IL-10与TGF β 信号通路逆转慢性偏头痛相关敏化。LD-IL-2的潜在作用机制之一是IL-10与TGF β 1通过激活三叉神经节神经元相应受体,使CGRP与PACAP信号通路强度正常化,从而逆转外周敏化。

LD-IL-2治疗对药物过量性头痛小鼠模型的行为敏化也有效,该病症常伴随慢性偏头痛并加剧头痛频率^[26]。在轻度创伤性脑损伤(mTBI)小鼠模型中,LD-IL-2治疗逆转创伤后头痛相关行为及mTBI诱导的认知衰退,且治疗时间窗宽泛^[25]。这些研究共同确认调节性T细胞作为靶点、LD-IL-2作为潜在疗法,对多种慢性头痛疾病具有区别于现有治疗机制的作用。值得注意的是,LD-IL-2治疗在众多自身免疫疾病的临床研究中显示出优异的安全性,这支持进一步评估LD-IL-2作为慢性偏头痛与其他慢性头痛疾病预防性治疗的临床价值。

7 结 论

本文重点综述了神经免疫相互作用参与偏头痛病理生理机制的最新进展。偏头痛中的神经免疫相互作用贯穿整个三叉神经血管通路。虽然前文强调了部分关键细胞类型的作用,但其他细胞与系统(包括少突胶质细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞(见待解决问题)及肠道微生物组)同样重要。在清醒动物实验中更广泛采用非侵入性成像与记录方法,有助于在更生理状态下揭示个体神经免疫界面调节偏头痛发生与慢性化的分子机制^[10,27]。动物研究发现的许多临床相关性有待验证,这需要技术进步以区分人类中的各类神经免疫相互作用,并追踪其在发作性与慢性偏头痛病程中的变化。偏头痛与其他病症(包括其他类型慢性疼痛、自身免疫疾病与癌症)在神经免疫相互作用上的显著重叠,为重新利用靶向神经免疫界面的现有疗法治疗偏头痛提供了众多机遇。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈俊玮、董天一、李一凡负责撰写论文;仲芳田负责文献收集;张吴琮、吴百华、莫多、施苗负责数据收集;董铭、于澎负责拟定写作思路、指导撰写论文、修改论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8: 2.
- [2] Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(8): 795-804.
- [3] Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102, 084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles[J]. Nat Genet, 2022, 54(2): 152-160.
- [4] Chai W, Chai W, Guo F. Causal associations of immune cell phenotypes with migraine: A mendelian randomization study[J]. Mol Pain, 2024, 20: 17448069241274679.
- [5] Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, et al. Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: A narrative review[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 207(1): 11-26.
- [6] Süße M, Kloeitner C, Strauß S, et al. Increased CX3CL1 in cerebrospinal fluid and ictal serum t-tau elevations in migraine: Results from a cross-sectional exploratory case-control study[J]. J Headache Pain, 2024, 25(1): 46.
- [7] Hadjikhani N, Albrecht DS, Mainero C, et al. Extra-axial inflammatory signal in parameninges in migraine with visual aura[J]. Ann Neurol, 2020, 87(6): 939-949.
- [8] Wu CH, Chang FC, Wang YF, et al. Impaired glymphatic and meningeal lymphatic functions in patients with chronic migraine[J]. Ann Neurol, 2024, 95(3): 583-595.
- [9] Li H, Fu Q, Philips K, et al. Leukocyte inflammatory phenotype and function in migraine patients compared with matched non-migraine volunteers: A pilot study[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 278.
- [10] Takizawa T, Qin T, Lopes de Moraes A, et al. Non-invasively triggered spreading depolarizations induce a rapid pro-inflammatory response in cerebral cortex[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(5): 1117-

1131.

- [11] McIlvried LA, Borghesi LA, Gold MS. Sex-, stress-, and sympathetic post-ganglionic neuron-dependent changes in the expression of pro- and anti-inflammatory mediators in rat dural immune cells[J]. Headache, 2015, 55(7): 943-957.
- [12] Ryu S, Liu X, Guo T, et al. Peripheral CCL2-CCR2 signalling contributes to chronic headache-related sensitization[J]. Brain, 2023, 146(10): 4274-4291.
- [13] Ashina M, Doležil D, Bonner JH, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention[J]. Cephalalgia, 2021, 41(1): 33-44.
- [14] Pinho-Ribeiro FA, Deng L, Neel DV, et al. Bacteria hijack a meningeal neuroimmune axis to facilitate brain invasion[J]. Nature, 2023, 615(7952): 472-481.
- [15] Nelson-Maney NP, Bölint L, Beeson AL, et al. Meningeal lymphatic CGRP signaling governs pain via cerebrospinal fluid efflux and neuroinflammation in migraine models[J]. J Clin Invest, 2024, 134(15): e175616.
- [16] De Logu F, Nassini R, Hegron A, et al. Schwann cell endosome CGRP signals elicit periorbital mechanical allodynia in mice[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 646.
- [17] Marone IM, De Logu F, Nassini R, et al. TRPA1/NOX in the soma of trigeminal ganglion neurons mediates migraine-related pain of glyceryl trinitrate in mice[J]. Brain, 2018, 141(8): 2312-2328.
- [18] Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond[J]. Physiol Rev, 2023, 103(2): 1565-1644.
- [19] Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma[J]. Science, 2021, 373(6553): eabf7844.
- [20] Magni G, Boccazzi M, Bodini A, et al. Basal astrocyte and microglia activation in the central nervous system of Familial Hemiplegic Migraine Type I mice[J]. Cephalalgia, 2019, 39(14): 1809-1817.
- [21] Sun S, Fan Z, Liu X, et al. Microglia TREM1-mediated neuroinflammation contributes to central sensitization via the NF-κB pathway in a chronic migraine model[J]. J Headache Pain, 2024, 25(1): 3.
- [22] He W, Wang Y, Zhang Y, et al. The status of knowledge on migraines: the role of microglia[J]. J Neuroimmunol, 2023, 381: 578118.
- [23] Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? [J]. BioDrugs, 2024, 38(1): 61-71.
- [24] Su PP, Zhang L, He L, et al. The role of neuro-immune interactions in chronic pain: Implications for clinical practice[J]. J Pain Res, 2022, 15: 2223-2248.
- [25] Czerpaniak K, do Nascimento LF, Guo T, et al. Low-dose interleukin-2 reverses traumatic brain injury-induced cognitive deficit and pain in a murine model[J]. Ann Neurol, 2024, 96(3): 508-525.
- [26] Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 5.
- [27] Yousef Yengej DN, Ferando I, Kechechyan G, et al. Continuous long-term recording and triggering of brain neurovascular activity and behaviour in freely moving rodents[J]. J Physiol, 2021, 599(20): 4545-4559.

引证本文:陈俊玮,董天一,李一凡,等. 神经免疫在偏头痛发生与慢性化过程中的作用[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2025, 42(7): 605-609.