

偏头痛三叉神经血管学说的研究进展

王雅娟 肖哲曼

【中图分类号】 R747.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)05-0491-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.05.021

偏头痛是一种反复发作的慢性神经系统致残性疾病,以发作性搏动样头痛为主要表现,常伴恶心和(或)呕吐,部分患者还伴有畏光、畏声、焦虑、抑郁等非头痛症状^[1]。在 2019 年神经系统疾病负担排名中仅偏头痛单病种的疾病负担就位列第二^[2]。

偏头痛发病机制的研究进程是一段神经机制与血管机制博弈的历史。直到 1979 年《柳叶刀》杂志发表“三叉神经血管学说”,首次将两种机制进行整合,提出三叉神经血管疼痛通路是导致偏头痛发生的最终共同通路^[3]。三叉神经节及其纤维受刺激释放血管活性神经肽,通过一系列级联反应促使血管舒张,还可使血管通透性增加,血浆蛋白渗出,产生无菌性炎症,激活分布在硬脑膜和脑膜血管的伤害性感受器,经三叉神经感觉传入纤维将疼痛信号传入中枢,引发偏头痛^[3]。随后一些与偏头痛有关的血管活性神经肽相继被发现,如 P 物质、降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)和垂体腺苷酸环化酶激活肽(Pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP)等,为该学说提供了证据支持。

如今距“三叉神经血管学说”首次提出已有 40 余年,本研究对这 40 余年以来发表的与该学说相关的重要文献进行梳理,系统总结了三叉神经血管学说相关的解剖学、神经生理学、药理学、神经化学、人体病理生理学、神经影像学以及药物研发等方面的进展,为研究偏头痛的发病机制和治疗方案提供理论支持。

1 三叉神经血管系统的早期研究和进一步发展

1.1 解剖学

早期免疫组化研究发现,在包括人类在内的许多动物物种中普遍存在三叉神经支配硬脑膜及脑膜血管这一解剖通路^[4-5],随后通过刺激猫的颈背根神经节发现,颈背根神经节发出的支配硬脑膜的神经纤维与偏侧头痛发作有关^[6]。三叉神经发出传导痛觉的无髓鞘 C 类纤维和薄髓鞘 A δ 类纤维,两种神经纤维在脑膜中主要分布于血管周围。刺激偏头痛患者的脑膜血管可诱发偏头痛发作,但是刺激无血管分布的脑膜没有诱发类似反应^[7]。支配硬脑膜伤害性感受器的三叉神经末梢发出分支,部分分支穿过蛛网膜下腔分布于软

脑膜,部分分支穿过骨膜分布于颅周肌肉,通过该解剖结构,颅内和颅外刺激均可激活分布于硬脑膜的伤害性感受器,诱发头痛发作^[8]。

基于猫和啮齿动物的多项解剖学研究,逐步形成了较为完善的三叉神经血管系统。分布于脑膜血管、眶周皮肤以及颅周肌肉等痛觉敏感组织的周围神经纤维随三叉神经进入三叉神经节,或入第 1-3 颈神经(C1-C3)后根至颈背根神经节(C1-C3),然后发出神经纤维至三叉神经脊束核^[9-11],由三叉神经脊束核的 2 级神经元发出纤维交叉至对侧组成三叉丘系,大部分纤维止于丘脑腹后内侧核,小部分纤维发出分支止于海马、基底节和下丘脑的神经核团^[12]。这些分支通路可以解释偏头痛患者的自主神经症状(恶心、呕吐、打哈欠)、情绪障碍(焦虑、烦躁)以及内环境失调(食欲减退、疲劳)^[13]。从丘脑的 3 级神经元发出的纤维投射到躯体感觉皮层、岛叶皮层、听觉皮层、视觉皮层以及嗅觉皮层等广泛皮层区域,丘脑与大脑皮层的广泛连接可以解释偏头痛患者的皮肤异常性疼痛、畏声、畏光和畏嗅等症状^[14]。

1.2 神经生理机制

偏头痛的先兆症状是皮层扩散性抑制(Cortical spreading depression, CSD)的临床表现^[15-16]。CSD 是起源于大脑后部皮质并向邻近皮质扩展的神经电活动抑制带,可以解释偏头痛的先兆症状主要表现为可逆的局灶性神经系统症状^[17]。通过在啮齿动物模型中诱导 CSD 发现, CSD 通过即时激活或延后激活三叉神经节和三叉神经脊束核中的三叉神经血管神经元诱发头痛发作。该激活模式可以解释在偏头痛中头痛有时与先兆症状同时发生,有时发生在先兆症状后^[18-19]。使用炎症因子和 CGRP 刺激硬脑膜可诱导 CSD 发生^[17],表明头痛发作起源于硬脑膜。硬脑膜是三叉神经血管疼痛通路的起点,三叉神经节及其纤维受刺激后释放血管活性肽,这些活性物质作用于硬脑膜,引起硬脑膜肥大细胞脱颗粒与神经源性炎症,激活分布在硬脑膜和脑膜血管的伤害性感受器^[20]。

当伤害性刺激持续存在或处置不当时会导致伤害性感受器出现持续性可塑性改变,出现外周敏化和中枢敏化。在偏头痛中外周敏化是指外周伤害性感受器以及外周三叉神经血管神经元(三叉神经节和颈背根神经节的 1 级神经元)的激活阈值降低;中枢敏化是指三叉神经血管系统的 2 级和 3 级神经元的兴奋性异常性增加,其中 2 级神经元主要分布于三叉神经脊束核,3 级神经元主要分布于丘脑^[13,21]。偏头痛患者弯腰时头痛加重是外周敏化的临床表现,而偏头痛患者的皮肤异常性疼痛是中枢敏化的临床表现^[22]。

基金项目:国家自然科学基金(81971055, 81471133)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[王雅娟 肖哲曼(通信作者)]

有研究显示,通过抑制外周三叉神经血管系统的激活和敏化,可终止或预防偏头痛发作。曲普坦类制剂是 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)_{1B/1D}受体选择性激动剂,可通过作用于三叉神经血管系统的 5-HT 受体,终止偏头痛急性发作。曲普坦类制剂主要通过阻断疼痛信号从三叉神经血管系统的外周部分向中枢部分传递发挥治疗作用,因此在偏头痛的早期阶段(中枢敏化形成前)应用该药物效果较好^[23]。舒马普坦与大脑中的 5-HT_{1B}受体结合可以导致中枢神经系统不良反应如头痛和嗜睡,但舒马普坦是否通过该结合方式发挥治疗作用目前尚不明确^[24]。后续研究发现,两种作用于外周三叉神经血管系统的药物,如肉毒素 A 和抗 CGRP 单克隆抗体可用于偏头痛的预防性治疗;两种药物通过抑制外周脑膜伤害性感受器的激活和敏化来发挥作用,其中肉毒素 A 主要抑制无髓鞘 C 类纤维,但是对薄髓鞘 A δ 纤维无作用^[25],而抗 CGRP 单克隆抗体主要抑制薄髓鞘 A δ 纤维,但是对无髓鞘 C 类纤维无作用^[26]。

1.3 神经肽

分布于硬脑膜和脑膜血管的三叉神经传入纤维受刺激后可释放神经肽,目前已相继发现三种具有强效扩血管作用的血管活性神经肽(P 物质、CGRP 和 PACAP)。1931 年发现的 P 物质属于速激肽家族的成员,广泛分布于中枢神经系统和周围神经系统如颅内血管、神经节和三叉神经感觉传入纤维^[27]。临床前研究发现,P 物质在疼痛形成过程中发挥关键作用^[28]。P 物质主要表达在小直径神经节细胞,并与 CGRP 共定位表达于无髓鞘的神经纤维^[9]。毁损单侧三叉神经节或分布于脑膜的三叉神经末梢,病变同侧的颅内血管中 P 物质的水平显著下降^[4,29]。这些研究结果表明,P 物质主要由三叉神经的轴突末梢释放^[20]。但是分布于脑膜的三叉神经纤维中只有一小部分释放 P 物质,提示三叉神经血管系统中尚存在其它感觉神经递质^[30]。

CGRP 于 1982 年首次发现,是三叉神经血管系统中发现的第 2 个血管活性神经肽。CGRP 的扩血管作用明显强于 P 物质,是目前发现的效果最强的颅内血管扩张剂之一。抑制 CGRP 释放可使同侧动脉管腔直径显著缩小^[9,31]。CGRP 广泛分布于三叉神经血管系统,在脑膜血管以及 Willis 动脉环附近均发现大量含 CGRP 的神经纤维^[32]。与 P 物质的释放机制相似,三叉神经节及其纤维受刺激后释放 CGRP。在成年大鼠的原代三叉神经节细胞中 CGRP 以钙依赖性的方式释放,提示 CGRP 作为细胞外调节因子发挥作用^[33-34]。以 9 例三叉神经痛患者和 5 只猫为研究对象的临床研究发现,三叉神经痛患者接受三叉神经节射频热凝术治疗时血浆中 CGRP 水平升高;电刺激猫的三叉神经节可以诱导猫血浆中 CGRP 水平升高^[35]。电刺激三叉神经节后神经激肽 A、P 物质和 CGRP 同时释放,表明 P 物质并非调控三叉神经感觉传导通路的唯一介质^[36]。通过靶向阻断 CGRP 功能可以有效地预防或治疗偏头痛,进一步证明了 CGRP 在偏头痛病理生理机制中的重要作用。但是靶向阻断 P 物质的临床研究却宣告失败,与接受安慰剂治疗的偏头痛患者比较,接受 P 物质受体拮抗剂治疗的偏头痛患者头痛程度无明显减轻。虽然靶向阻断 P 物质的治疗失败,但这是

偏头痛治疗从基础研究走向临床实践的第 1 次尝试,标志着偏头痛治疗靶点不再局限于血管平滑肌,三叉神经血管系统中的各种血管活性神经肽及其下游产物均有可能成为偏头痛的潜在治疗靶点。在未来需要更多的研究来探索靶向向一种神经递质有效而靶向向另一种神经递质无效的机制以及阻断 CGRP 受体仅在头痛中发挥镇痛作用,但是在其它非头痛性质的疼痛(如内脏痛和躯体痛)中无效的机制^[37]。

PACAP 于 1989 年被首次发现^[38],有 PACAP38 和 PACAP27 两种生物活性形式^[39]。在三叉神经血管痛觉传导通路的多个部位均发现有 PACAP,如三叉神经节及其纤维^[40]、蝶腭神经节^[41]、三叉神经脊束核^[42]。电刺激三叉神经节和上矢状窦时血浆中 PACAP 水平升高^[43-44]。上述证据提示 PACAP 在三叉神经血管系统诱导的偏头痛发作中发挥重要作用。但是在炎性刺激硬脑膜诱导头痛发作的慢性偏头痛大鼠模型中发现,接受硬脑膜炎性刺激的慢性偏头痛大鼠的血浆和三叉神经节中的 PACAP 水平均较对照组显著下降^[45],与电刺激三叉神经节和上矢状窦的结果相反^[43-44]。在不同刺激下 PACAP 表现出截然相反的变化趋势,提示在三叉神经血管系统中 PACAP 对不同性质刺激的反应不同。目前尚无靶向 PACAP 及其受体的临床药物实验,PACAP 的临床价值尚不明确。

1.4 受体亚型

5-HT_{1B/1D/1F}受体亚型广泛分布于三叉神经系统中。1988 年一项临床实验首次报道了一种新型的 5-HT 受体激动剂 GR43175(该药物之后被命名为“舒马普坦”)可用于治疗急性偏头痛。同年,一项药理学实验发现使用麦角生物碱(5-HT₁受体非选择性激动剂)可以阻断电刺激三叉神经诱导的血管活性神经肽释放;后续研究发现舒马普坦也有类似作用^[46-47]。通过电刺激大鼠的三叉神经发现,使用舒马普坦和麦角生物碱均可降低电刺激三叉神经诱导的血浆 CGRP 水平升高^[47]。上述研究结果表明,5-HT 受体激动剂通过抑制血管活性神经肽释放来缓解偏头痛。自此,偏头痛治疗靶点从血管平滑肌转向三叉神经血管系统中的血管活性神经肽及其受体^[48]。

临床前研究发现,5-HT_{1B/1D}受体亚型激活可抑制三叉神经节和三叉神经脊束核中 P 物质和 CGRP 的释放,而且 5-HT₁受体激动剂可诱导颅内血管收缩^[49]。5-HT_{1D}受体亚型激活可以抑制三叉神经元释放 CGRP^[50]。在三叉神经节、三叉神经脊束核和颅内血管中也存在 5-HT_{1F}受体亚型;但是与其它的 5-HT₁受体亚型不同,5-HT_{1F}受体亚型没有诱导血管收缩的作用^[51]。

P 物质通过与神经激肽(Neurokinin, NK)受体结合来发挥生物学效应,包括 NK₁、NK₂和 NK₃受体,三种受体均为 G 蛋白耦联受体,其中 P 物质与位于脊髓背角、蓝斑核和网状核的 NK₁受体亲和力最高^[27]。P 物质激活位于血管内皮细胞上的 NK₁受体,可以导致血管收缩、肥大细胞脱颗粒和血浆蛋白外渗。NK₁受体拮抗剂可以阻断 P 物质诱导的脑膜血管舒张^[27],但是 NK₁受体拮抗剂对电刺激三叉神经节诱导的血管张力改变没有影响^[52]。上述结果提示,除了 P 物质和 NK₁受体,三叉神经血管系统中尚存在其它可以介导

神经源性血管舒张的神经递质和受体亚型。

CGRP 通过与 CGRP 受体结合发挥生物学效应。在目前研究的几乎所有物种中均发现, CGRP 受体分布于三叉神经节^[53]。虽然 CGRP 主要表达于无髓鞘 C 类纤维, 但是 CGRP 受体主要表达于薄髓鞘 A δ 纤维和三叉神经节的神经元。CGRP 受体激活后通过激活腺苷酸环化酶使细胞内的环磷酸腺苷 (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平升高^[54]。CGRP 还可以激活胰淀粉样蛋白受体^[54], 但是胰淀粉样蛋白受体在偏头痛中的作用尚不明确。

PACAP 通过激活多种 G 蛋白耦联受体包括垂体腺苷酸环化酶激活多肽 I 型受体 (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type I receptor, PAC₁)、血管活性肠肽 I 型受体 (Vasoactive intestinal polypeptide receptor 1, VPAC₁) 和 VPAC₂, 导致细胞内 cAMP 水平升高^[38]。这三种受体分布于三叉神经节、耳神经节和颅内血管等部位。其中 VPAC₁ 和 VPAC₂ 受体主要介导血管舒张和肥大细胞脱颗粒, 而 PAC₁ 受体参与多种生物进程^[38]。肥大细胞脱颗粒继而激活支配硬脑膜的无髓鞘 C 类纤维^[55]。在炎症诱导的慢性疼痛动物模型中使用 PAC₁ 受体拮抗剂后可以缓解疼痛, 提示 PAC₁ 受体在痛觉调节过程中发挥重要作用^[56-57]。激活位于中枢神经系统的 PAC₁ 受体可以调控 PACAP 对中枢三叉神经血管系统的作用^[58]。

1.5 神经源性炎症

血浆蛋白外渗和血管扩张是神经源性炎症的两种主要表现; 有研究发现多种炎症因子在偏头痛的发病机制中发挥重要作用^[59]。三叉神经血管系统激活后引起 P 物质、CGRP 和其它血管活性神经肽释放增加; 这些活性物质作用于邻近血管壁, 引起血管扩张、血管通透性增加、血浆蛋白渗出, 产生无菌性炎症; 在颅外的痛觉敏感结构也有类似反应^[59-60]。硬脑膜位于血脑屏障外, 在硬脑膜上有血管、支配血管的神经纤维和肥大细胞分布。通过化学刺激或电刺激硬脑膜发现, 刺激硬脑膜后可以在硬脑膜中观察到血浆外渗, 但是在脑实质中没有观察到类似现象, 提示血脑屏障对脑实质有保护作用^[61]。在动物模型中应用吗啡美辛、乙酰水杨酸 (阿司匹林)、酒石酸麦角胺、双氢麦角胺或曲普坦类制剂可以阻断硬脑膜中的神经源性血浆蛋白外渗^[62-64]。临床前研究发现, 神经源性炎症动物模型使用 P 物质受体拮抗剂后血浆蛋白外渗显著减少^[27], 但是临床研究发现偏头痛患者接受口服或静脉应用 P 物质受体拮抗剂治疗后头痛无明显缓解, 说明 P 物质诱导的神经源性炎症不足以诱发偏头痛患者的头痛发作, 且 P 物质可以作为脑膜炎症反应的指示标志^[27]。

这些结果表明, 在偏头痛的神经源性炎症中 CGRP 诱导的血管扩张比 P 物质诱导的血管扩张更具有临床意义。偏头痛的神经源性炎症模型为寻找新的治疗靶点 (如 5-HT_{1F} 受体亚型) 以及新药研发 (如抗血管活性神经肽单克隆抗体) 提供了新的见解和思路^[65]。使用抗 CGRP 和 P 物质的抗血清可以阻断这些血管活性神经肽在外周三叉神经血管系统中的作用, 抗血清的发现首次为血管活性神经肽参与偏头痛发生提供了直接证据, 这比抗血管活性神经肽单克隆抗体的发明早了 30 多年^[66]。

1.6 神经影像学研究

神经影像学的发展使人们对三叉神经血管系统有了更直观的认识, 加深了对偏头痛病理生理机制的理解。氩 CT 脑血流成像 (CT angiography, CTA) 和功能磁共振成像 (Functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究发现, 在偏头痛的前驱期偏头痛患者出现起源于顶枕部并逐渐向前扩展的局部脑血流量减少^[67] 和血氧水平依赖信号改变^[68-69], 这与 CSD 的扩展模式基本一致, 提示偏头痛患者的先兆症状可能与血管功能障碍有关。但是单纯的血管功能障碍不足以解释偏头痛患者复杂的临床表现。多项磁共振血管成像 (MR angiography, MRA) 研究报道了偏头痛发作时脑膜中动脉的变化情况, 但是结果并不一致, 表现为无扩张、头痛侧扩张、早期阶段扩张或双侧扩张^[70-72]。自发性发作的偏头痛常伴有颅内动脉扩张, 但是颅外动脉无明显改变^[73]。这些结果表明, 在偏头痛发作时出现的血管直径改变并不是导致偏头痛发作的原因, 而是疼痛诱发的血管周围化学环境改变和自主神经反应的结果^[74]。

正电子发射计算机断层显像 (Positron emission tomography, PET) 研究发现, 自发性发作的偏头痛和硝酸甘油诱发的偏头痛均可导致偏头痛患者脑桥部位的血流量增多^[75-76]。偏头痛患者在发作间期三叉神经脊束核的活性较健康对照者降低, 但是在发作期三叉神经脊束核的活性明显增加^[77]。在自发性发作以及硝酸甘油诱发的偏头痛的前驱期发现下丘脑活性增加^[78-79]。在偏头痛发作前 1 d 以及偏头痛发作时发现, 下丘脑与三叉神经脊束核之间的功能连接改变^[79]。这些影像学发现进一步证明了三叉神经血管系统在偏头痛发病机制中发挥重要作用。

1.7 药物靶点的研究与发展

临床前研究已发现多个治疗偏头痛的潜在靶点, 但是这些药物靶点是否能够有效预防或治疗偏头痛, 需要进一步的临床药物试验证实。但是研究自发性发作的偏头痛较为困难, 直到偏头痛临床模型的建立, 有效解决了这一问题。在偏头痛患者中应用某些药物诱发头痛发作, 可以模拟偏头痛的自发性发作状态, 该临床模型已广泛用于偏头痛的临床研究。

CGRP, PACAP 及其下游分子均可诱发偏头痛发作。静脉注射 CGRP 或 PACAP 后 60%~70% 的偏头痛患者出现头痛发作, 使用磷酸二酯酶 3 抑制剂和磷酸二酯酶 5 抑制剂后偏头痛发作的比例增高, 约 80% 的偏头痛患者出现头痛发作, 提示第二信使 cAMP 和单磷酸鸟苷可能在偏头痛发作中发挥重要作用^[80]。偏头痛发作时这两种第二信使同时发生改变, 提示这两种第二信使的共同调控因子如 ATP 敏感性钾离子通道可能是偏头痛的潜在治疗靶点^[80-81]。

自曲普坦类药物问世以来, 相继出现一些有同等治疗效果但是无收缩血管作用的药物如选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂。一项纳入 1856 例偏头痛患者的多中心 3 期临床试验发现, 选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂拉米地坦治疗偏头痛的效果与舒马普坦类似^[82]。但是该药物的中枢神经系统相关的副作用发生率很高如眩晕和嗜睡, 提示该药物可以通过血脑屏障与大脑中的某些受体结合。

Olcegepant 是第 1 个选择性的 CGRP 受体拮抗剂。虽

然该药物目前尚未商业化(因为该药物口服吸收率低),但是一项基于 34 例偏头痛患者的临床试验发现静脉应用高剂量的 olcegepant 后 71% 的偏头痛患者症状完全缓解^[83]。之后一些 CGRP 受体拮抗剂相继问世如 Atogepant, Rimegepant 和 Ubrogapant, 这些药物用于偏头痛发作期治疗的 3 期临床试验已经完成, 用于偏头痛预防性治疗的 2 期临床试验正在进行。抗 CGRP 单克隆抗体已获得食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)和欧洲药品管理局(European medical agency, EMA)批准, 该类药物已被证明有较好的临床疗效和耐受性; 但是仍有 30%~40% 的偏头痛患者在使用该类药物后症状无明显改善^[84]。CGRP 受体拮抗剂和抗 CGRP 单克隆抗体难以通过血脑屏障, 其作用靶点位于血脑屏障外(与曲普坦类药物和麦角生物碱类似)。这些药物可能的作用靶点包括脑膜的伤害性感受器和三叉神经节中的三叉神经元^[26,85]。抗 PACAP[ALD1910(临床前阶段)]和抗 PAC1 受体[AMG-301(II 期临床试验), NCT03238781]的单克隆抗体目前尚在研发过程中。

2 结论和展望

“三叉神经血管学说”的提出加深了人们对偏头痛发病机制的理解, 促进了新型治疗靶点的研发。三叉神经血管系统是导致偏头痛发生的最终共同通路; 曲普坦类制剂和麦角类制剂对偏头痛的治疗作用与三叉神经血管系统中的血管活性神经肽有关, 这些药物的可能作用靶点位于血脑屏障外; 脑膜炎性刺激和大脑内源性神经活动可以激活和敏化三叉神经; 三叉神经及其释放的血管活性神经肽共同在偏头痛发病机制中发挥重要作用。

在未来三叉神经血管系统仍是偏头痛的研究重点。未来研究将进一步确定三叉神经血管系统内可以激活或抑制头痛发作的候选基因突变或多态性; 探索脑膜组织或三叉神经传入纤维上的离子通道(如瞬时受体电位香草酸受体、酸敏感离子通道、钾通道)能否作为偏头痛的潜在治疗靶点; 研究偏头痛其它可能的发病机制如炎症机制等。

1979 年发表于《柳叶刀》杂志的“三叉神经血管学说”首次将神经机制与血管机制整合, 改变了当时的研究方向和重点, 奠定了偏头痛研究的基石。越来越多靶向三叉神经血管系统信号通路的药物已用于临床实践, 进一步验证了三叉神经血管系统在偏头痛中的重要作用。现在研究疼痛和神经血管机制的新工具和新技术手段层出不穷, 我们期待在未来会有更多有意义的研究, 从而更好地理解和治疗偏头痛。

参 考 文 献

- [1] Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi M, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine [J]. *Lancet*, 2021, 397(1283): 1496-1504.
- [2] Collaborators GN. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] Moskowitz MA, Reinhard JF Jr, Romero J, et al. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache

- phase of migraine? [J]. *Lancet*, 1979, 2(8148): 883-885.
- [4] Liu-Chen LY, Mayberg MR, Moskowitz MA. Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats [J]. *Brain Res*, 1983, 268(1): 162-166.
- [5] Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz M. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in Cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry [J]. *J Comp Neurol*, 1984, 223(1): 46-56.
- [6] Keller JT, Saunders MC, Beduk A, et al. Innervation of the posterior fossa dura of the cat [J]. *Brain Res Bull*, 1985, 14(1): 97-102.
- [7] Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 679-690.
- [8] Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, et al. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse [J]. *J Comp Neurol*, 2009, 515(3): 331-348.
- [9] Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, et al. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P [J]. *Neurosci Lett*, 1985, 62(1): 131-136.
- [10] Davis KD, Dostrovsky JO. Responses of feline trigeminal spinal tract nucleus neurons to stimulation of the middle meningeal artery and sagittal sinus [J]. *J Neurophysiol*, 1988, 59(2): 648-666.
- [11] Liu Y, Broman J, Edvinsson L. Central projections of sensory innervation of the rat superior sagittal sinus [J]. *Neuroscience*, 2004, 129(2): 431-437.
- [12] Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat [J]. *J Neurophysiol*, 2000, 84(4): 2078-2112.
- [13] Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(1): 81-91.
- [14] Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14204-14217.
- [15] Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain [J]. *Ann Neurol*, 1984, 16(2): 157-168.
- [16] Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory [J]. *Brain*, 1994, 117 (Pt 1): 199-210.
- [17] Karatas H, Erdener SE, Gursay-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Pannx1 channels [J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1092-1095.
- [18] Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(26): 8807-8814.
- [19] Zhang X, Levy D, Kainz V, et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 855-865.
- [20] Moskowitz M A, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches [J]. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993, 5(期缺失): 159-177.

- [21] Burstein R, Falkowsky O, Borsook D, et al. Distinct lateral and medial projections of the spinothalamic tract of the rat [J]. *J Comp Neurol*, 1996, 373(4): 549-574.
- [22] Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(5): 614-624.
- [23] Levy D, Jakubowski M, Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT 1B/1D receptor agonists[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(12): 4274-4279.
- [24] Deen M, Hougaard A, Hansen HD, et al. Association between sumatriptan treatment during a migraine attack and central 5-HT_{1B} receptor binding[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 834-840.
- [25] Burstein R, Zhang X, Levy D, et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(11): 853-869.
- [26] Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremazumab-A humanized monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(44): 10587-10596.
- [27] May A, Goadsby PJ. Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(4): 673-678.
- [28] Rupniak N, Carlson E, Boyce S, et al. Enantioselective inhibition of the formalin paw late phase by the NK1 receptor antagonist L-733,060 in gerbils[J]. *Pain*, 1996, 67(1): 189-195.
- [29] Liu-Chen LY, Han DH, Moskowitz MA. Pia arachnoid contains substance P originating from trigeminal neurons [J]. *Neuroscience*, 1983, 9(4): 803-808.
- [30] Liu-Chen LY, Gillespie SA, Norregaard TV, et al. Co-localization of retrogradely transported wheat germ agglutinin and the putative neurotransmitter substance P within trigeminal ganglion cells projecting to cat middle cerebral artery[J]. *J Comp Neurol*, 1984, 225(2): 187-192.
- [31] Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and Cats[J]. *Ann Neurol*, 1993(33): 48-56.
- [32] Ashina H, Schytz HW, Ashina M. CGRP in human models of migraine[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 255(1): 109-120.
- [33] Mason RT, Peterfreund RA, Sawchenko PE, et al. Release of the predicted calcitonin gene-related peptide from cultured rat trigeminal ganglion cells[J]. *Nature*, 1984, 308(5960): 653-655.
- [34] Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, et al. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E₂ from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro[J]. *Neuroscience*, 1999, 89(3): 901-907.
- [35] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system [J]. *Ann Neurol*, 1988, 23(2): 193-196.
- [36] Samsam M, Coveñas R, Ahangari R, et al. Simultaneous depletion of neurokinin A, substance P and calcitonin gene-related peptide from the caudal trigeminal nucleus of the rat during electrical stimulation of the trigeminal ganglion [J]. *Pain*, 2000, 84(2/3): 389-395.
- [37] Schou WS, Ashina S, Amin FM, et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 34.
- [38] Vollesen AL, Amin FM, Ashina M. Targeted pituitary adenylate Cyclase-Activating peptide therapies for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2): 371-376.
- [39] Miyata A, Jiang L, Dahl RD, et al. Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP₃₈) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 170(2): 643-648.
- [40] Tajti J, Uddman R, Möller S, et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion[J]. *J Auton Nerv Syst*, 1999, 76(2/3): 176-183.
- [41] Uddman R, Tajti J, Möller S, et al. Neuronal messengers and peptide receptors in the human sphenopalatine and otic ganglia [J]. *Brain Res*, 1999, 826(2): 193-199.
- [42] Uddman R, Tajti J, Hou M, et al. Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord C1 and C2[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(2): 112-116.
- [43] Tuka B, Helyes Z, Markovics A, et al. Peripheral and central alterations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-like immunoreactivity in the rat in response to activation of the trigeminovascular system[J]. *Peptides*, 2012, 33(2): 307-316.
- [44] Zagami AS, Edvinsson L, Goadsby PJ. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and migraine[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014 (1): 1036-1040.
- [45] Han X, Ran Y, Su M, et al. Chronic changes in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and related receptors in response to repeated chemical dural stimulation in rats[J]. *Mol Pain*, 2017, 13(1): 1744806917720361.
- [46] Saito K, Markowitz S, Moskowitz M. Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches[J]. *Ann Neurol*, 1988, 24(6): 732-737.
- [47] Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, et al. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion [J]. *Neuropharmacology*, 1991, 30(11): 1193-1200.
- [48] Moskowitz M. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13(8): 307-311.
- [49] Van Den Broek RW, Maassenvandenbrink A, De Vries R, et al. Pharmacological analysis of contractile effects of eletriptan and sumatriptan on human isolated blood vessels[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407(1/2): 165-173.
- [50] Hou M, Kanje M, Longmore J, et al. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase[J]. *Brain Res*, 2001, 909(1/2): 112-120.
- [51] Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, et al. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis[J]. *Cephalalgia*, 2003, 23(8): 776-785.
- [52] Beattie DT, Connor H. The influence of the trigeminal gangli-

- on carotid blood flow in anaesthetized guinea-pigs[J]. *Br J Pharmacol*, 1994, 112(1): 262-266.
- [53] Eftekhari S, Salvatore CA, Jhansson S, et al. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier[J]. *Brain Res*, 2015, 1600(1):93-109.
 - [54] Hay DL. CGRP Receptor Biology: Is There More Than One Receptor[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 255(1):13-22.
 - [55] Levy D, Burstein R, Kainz V, et al. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache[J]. *Pain*, 2007, 130(1/2): 166-176.
 - [56] Ohsawa M, Brailoiu GC, Shiraki M, et al. Modulation of nociceptive transmission by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the spinal cord of the mouse[J]. *Pain*, 2002, 100(1/2): 27-34.
 - [57] Davis-Taber R, Baker S, Lehto SG, et al. Central pituitary adenylate cyclase 1 receptors modulate nociceptive behaviors in both inflammatory and neuropathic pain states[J]. *The Journal of Pain*, 2008, 9(5): 449-456.
 - [58] Akerman S, Goadsby P J. Neuronal PAC1 receptors mediate delayed activation and sensitization of trigeminocervical neurons: Relevance to migraine[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 308ra157.
 - [59] Waeber C, Moskowitz M. Migraine as an inflammatory disorder[J]. *Neurology*, 2005, 64(10 Suppl 2): S9-15.
 - [60] Lundberg JM, Brodin E, Hua X, et al. Vascular permeability changes and smooth muscle contraction in relation to capsaicin-sensitive substance P afferents in the guinea-pig [J]. *Acta Physiol Scand*, 1984, 120(2): 217-227.
 - [61] Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain[J]. *J Neurosci*, 1987, 7(12): 4129-4136.
 - [62] Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater; effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache[J]. *Cephalalgia*, 1988, 8(2): 83-91.
 - [63] Buzzi MG, Sakas D, Moskowitz M. Indomethacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater[J]. *Eur J Pharmacol*, 1989, 165(2/3): 251-258.
 - [64] Buzzi MG, Moskowitz M. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater[J]. *Br J Pharmacol*, 1990, 99(1): 202-206.
 - [65] Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, et al. 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in Guinea pigs[J]. *Neuroreport*, 1997, 8(9/10): 2237-2240.
 - [66] Louis SM, Jamieson A, Russell NJ, et al. The role of substance P and calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation and vasodilatation in the rat[J]. *Neuroscience*, 1989, 32(3): 581-586.
 - [67] Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine[J]. *Ann Neurol*, 1981, 9(4): 344-352.
 - [68] Hadjikhani N, Sanchez DM, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(8): 4687-4692.
 - [69] Arnglim N, Hougaard A, Ahmadi K, et al. Heterogenous migraine aura symptoms correlate with visual cortex functional magnetic resonance imaging responses[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(6): 925-939.
 - [70] Schoonman GG, Van Der Grond J, Kortmann C, et al. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 8): 2192-2200.
 - [71] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 635-645.
 - [72] Khan S, Amin FM, Christensen CE, et al. Meningeal contribution to migraine pain: a magnetic resonance angiography study[J]. *Brain*, 2019 (142): 93-102.
 - [73] Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 454-461.
 - [74] Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model[J]. *Nat Med*, 2002 (8): 136-142.
 - [75] Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks[J]. *Nat Med*, 1995, 1(7): 658-660.
 - [76] Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 932-939.
 - [77] Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks [J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(6): 1937-1943.
 - [78] Maniyan FH, Sprenger T, Monteith TA, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks[J]. *Brain*, 2014, 137(1): 232-241.
 - [79] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. *Brain*, 2016, 139(7): 1987-1993.
 - [80] Ashina M, Hansen JM, Á DO, et al. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 713-724.
 - [81] Al-Karagholi MA, Hansen JM, Severinsen J, et al. The K(ATP) channel in migraine pathophysiology: a novel therapeutic target for migraine[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 90.
 - [82] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24): e2222-e2232.
 - [83] Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11): 1104-1110.
 - [84] Ashina M. The most important advances in headache research in 2018[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 5-6.
 - [85] Miller S, Liu H, Warfvinge K, et al. Immunohistochemical localization of the calcitonin gene-related peptide binding site in the Primate trigeminovascular system using functional antagonist antibodies[J]. *Neuroscience*, 2016, 328(1): 165-183.