

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2026.01.013

## 内源性大麻素系统在偏头痛发病机制中的作用

朱玉璞 综述 郝昊 审校

(济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)

**摘要** 偏头痛是一种临床常见的慢性致残性疾病,其发病机制目前尚未完全阐明,目前主流观点为三叉神经血管学说,其慢性化过程与中枢敏化和外周敏化密切相关。大麻用于头痛的治疗有悠久的历史,但是其治疗机制尚未完全阐明。内源性大麻素系统具有镇痛、调节免疫和情绪等作用,其对神经突触、神经胶质细胞的调控都与偏头痛的病理机制密切相关,该系统可以通过 PI3K-Akt, cAMP-PKA 等通路调节 GABA 等神经递质的释放,从而调节疼痛传导通路的上行易化与下行抑制,同时还能够产生显著的抗炎作用,最终介导偏头痛发作及其慢性化。偏头痛的防治目前面临可选药物少,有效率低以及强效镇痛药物无法长期服用等困境。本文以偏头痛的发病机制和内源性大麻素的镇痛机制为切入点进行论述,以期系统阐述内源性大麻素系统与偏头痛的关系。

**关键词** 偏头痛;内源性大麻素系统;镇痛;发病机制

**中图分类号**:R747.2;R338 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2026)02-077-06

## The endocannabinoid system regulates the pathogenesis of migraine

ZHU Yupu, YU Hao

(School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

**Abstract:** Migraine is a clinically common chronic disabling disease, and its pathogenesis has not yet been fully elucidated. The current mainstream view of migraine is the trigeminovascular theory, and its chronicization process is closely associated with central and peripheral sensitization. Cannabis has a long history of being used in the treatment of headaches, yet its therapeutic mechanism remains incompletely understood. The endocannabinoid system exerts effects such as analgesia, immune regulation, and mood modulation. Its regulation of neural synapses and neuroglial cells is closely linked to the pathological mechanisms of migraine. This system can regulate the release of neurotransmitters included GABA through pathways such as PI3K-Akt and cAMP-PKA, thereby modulating the ascending facilitation and descending inhibition of pain transmission pathways. Additionally, it can produce significant anti-inflammatory effects, ultimately mediating migraine attacks and their chronicization. The prevention and treatment of migraine currently face challenges such as a limited range of available drugs, low efficacy, and the inability to take potent analgesics for long periods. This article discusses the pathogenesis of migraine and the analgesic mechanism of endocannabinoids as entry points, aiming to systematically elaborate on the relationship between the endocannabinoid system and migraine.

**Keywords:** Migraine; Endocannabinoid system; Analgesia; Pathogenesis

偏头痛是一种多因素神经血管紊乱疾病,临床表现为反复发作性头痛,并伴有神经、胃肠道及自主神经功能紊乱症状<sup>[1]</sup>。而且,偏头痛在世界范围内已成为一种致残性疾病,本病可严重影响患者生活质量,严重发作可导致患者失能,无论对于家庭还是社会都带来了巨大的经济负担。根

据 2015 年全球疾病负担<sup>[2]</sup>, 调查显示,将常见疾病按照健康寿命损失年( Years lived with disability, YLDs) 进行排序,偏头痛在全球排第 7 名。目前,在偏头痛的药物治疗中,曲普坦类药物是公认的治疗偏头痛的一线用药,也是在偏头痛的急性期治疗当中公认的循证医学证据最充分的。但据研究发现<sup>[3]</sup>,仅 18% 至 50% 的患者实现了 2 h 持续的镇痛,标准剂量曲普坦在 29% 至 50% 的患者中可提供持续 24 h 的头痛缓解,在 18% 至 33% 的患者中实现持续镇痛,并且心血管疾病是该药的严格禁忌证。降钙素基因相关肽( calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是近年来新兴的偏头痛治

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2019BH001, ZR2021YQ55); 山东泰山学者计划项目(tsqn201909146)

[通信作者] 郝昊, E-mail: yuhao@mail.jnmc.edu.cn

疗药物,与之相关的药物在临床中表现出确实的疗效<sup>[4]</sup>,但其潜在的副作用仍需要长期临床观察验证。随着研究的进展,学界逐渐理清了内源性大麻素(endogenous cannabinoids, eCBs)系统作为一条重要的分子生物学环路,能够介导多种与偏头痛相关的细胞分子通路。该系统的激活可以降低 CGRP 的分泌,抑制神经元的激活以及通过抑制肥大细胞脱颗粒减少炎症等。同时还有研究指出 eCBs 系统可能表现出与阿片系统有协同作用,同时应用可能降低阿片成瘾的风险<sup>[5]</sup>。大麻作为用于治疗偏头痛的天然植物药历史悠久,大麻素及其相关化合物在偏头痛治疗中仍有广阔的挖掘空间,以此靶点开发新的治疗方案可能为偏头痛领域带来新的治疗方案,有利于临床治疗手段选择的多样化。

近年来,eCBs 系统对偏头痛发病机制中的作用开始得到学界关注,但是具体机制尚不明了。在当前偏头痛尚无法根治的情况下,研究 eCBs 系统在偏头痛治疗中的作用可能会为偏头痛治疗的发展提供新思路。

## 1 偏头痛的病理机制

偏头痛是一种常见的神经血管性头痛疾病,反复发作且具有致残性。该病目前发病机制不明,发病因素多样且具有遗传倾向。头痛一旦发作,则具有典型的伴随颅内压增加引起的搏动样疼痛,并且出现恶心、呕吐以及对光线、声音、气味的感觉过敏。先兆型偏头痛患者在发病前伴有视觉、运动等方面的先兆。本病可伴有皮肤感觉敏化和肌肉压痛。偏头痛通常在患者未成年时期每年发作数次,随着年龄增长发病逐渐频繁,成年后可发展为每周数次。偏头痛发病年龄多集中在 22~55 岁,年患病率大约有 15%,男女发病比例约为 1:3<sup>[6]</sup>。关于偏头痛的发病机制目前有多种学说,在 19 世纪人们已经认识到本病是一种脑部疾病,到 20 世纪中叶的主流观点则强调脑血管变化为其病理生理基础。目前三叉神经血管学说是较为主流的学说。但是,目前针对偏头痛的各种病理机制学说都无法全部或完美解释偏头痛发作的所有症状和表现。

### 1.1 三叉神经血管学说

偏头痛发作时剧烈的搏动样疼痛感是由激活三叉神经血管系统引起的。长期以来,三叉神经血管系统是炎症和偏头痛的二级血管响应的一部分,天冬氨酸/谷氨酸系统在其中起连接作用<sup>[7]</sup>。刺激三叉神经伤害性感受器,神经末梢可释放具有血管活性的神经肽,诸如: CGRP、P 物质、神经激肽 A 等。这些物质的释放可以引起硬脑膜和软脑膜的血管舒张,从而引起偏头痛患者剧烈的搏动样疼痛。因此,外周的三叉神经血管系统的激活是偏头痛发病机制中的重要一环。相关研究表明<sup>[8]</sup>,无论是用机械、化学还是电刺激的方式刺激硬脑膜等颅内结构,均可以造成偏头痛样疼痛,并且刺激的部位越远离血管,则疼痛症状越轻。同时,上述刺激同样可以引起恶心呕吐,畏光等偏头痛伴随症状。由此可见,三叉神经血管系统的激活与偏头痛的发生有着不

可忽视的联系,这一系统的激活造成了患者发病时表现出典型的单侧搏动样疼痛。同时,三叉神经核向背侧延伸,与高颈段的背根神经节形成功能上的连接,称为三叉神经颈髓复合体(trigemincervical complex, TCC)。这一结构负责接收来自颅内以及面部皮肤、肌肉的伤害性刺激。

### 1.2 皮层扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)

三叉神经血管通路为偏头痛的症状和发病机制提供了解剖和生理上的支持,虽然这一系统的激活和敏化可以解释偏头痛患者出现的搏动样头痛,但是对先兆偏头痛患者头痛发作前的先兆症状解释不足,而 CSD 可以解释先兆症状的发生机制。CSD 是一种常始发于顶叶与枕叶交界处的异常神经放电活动,从起始点开始向外扩散引发大脑皮层神经元的去极化,进而影响脑血流。CSD 可以激活三叉神经血管通路的中枢和外周神经元,应用钾离子通道激动剂 KCNQ2/3 可以预防 CSD 引起的伤害性感受器的激活<sup>[9]</sup>。偏头痛的复杂症状暗示,神经系统功能紊乱可能与此病有关,包括脑干和间脑,这种紊乱导致了先兆症状,影响了硬脑膜的三叉神经血管系统以及偏头痛发作时的头痛<sup>[10]</sup>。因此,偏头痛的发病可能是起始于大脑的功能紊乱,这种功能紊乱导致了三叉神经血管系统的激活。

### 1.3 中枢敏化的形成

慢性偏头痛是由于偏头痛反复发作引发疾病亚型转化,其主要机制涉及中枢敏化和外周敏化。慢性偏头痛患者在发作间期会出现痛觉过敏现象或触觉敏化,这种现象机制主要由中枢敏化和外周敏化解释。

中枢内源性下行痛觉调制系统是以脑干中线结构为中心组成,包括下行抑制系统和下行易化系统,是三叉神经血管痛觉通路的重要组成部分,两大系统间的相对失衡可能导致痛觉中枢敏化及慢性疼痛的形成<sup>[11]</sup>。目前的研究认为内源性痛觉调制系统是一个主要由中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、延髓头端腹内侧核群(rosal ventrolateral emedulla, RVM)和一部分脑桥背外侧网状结构的神经元组成的神经网络结构,经脊髓背外侧束和腹外侧束下行至延髓和脊髓背角浅层,对 TCC 的伤害性感受进行双向调节,即 PAG-RVM-TCC 通路。慢性偏头痛可以导致 PAG-RVM-TCC 的下行易化正反馈环路活动的持续放大,从而诱导慢性疼痛的加剧和维持。

Burstein 等<sup>[12]</sup>研究发现,在偏头痛患者 TCC 或丘脑部位能够发现中枢敏化的发生;Edelmayer 等<sup>[13]</sup>在此基础上提出了更高级神经系统的敏化理论,实验发现 RVM 的下行通路在下行易化系统中可以激活中枢敏化;Boyer 等<sup>[14]</sup>发现,当 RVM 脑区的下行易化抑制通路发生损伤时则有可能诱发中枢敏化的发生,并且在此过程中反复刺激硬脑膜可以增强中枢敏化的发生。

电刺激三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)可以激活三叉神经元和胶质细胞,通过引发肥大细胞脱颗粒释放环

氧酯酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2), 生成前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 引发神经性炎症, 新合成的 PGE2 造成三叉神经元释放 CGRP 同时敏化辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)。TRPV1 的敏化可引起  $Ca^{2+}$  内流, 这些改变可以造成外周敏化而引起偏头痛发病。

## 2 eCBs 系统的发现

大麻类植物是人类最早认识的成瘾类植物之一, 其作为药物应用已经有几个世纪的时间了, 公元前 1 400~2 000 年印度已经将大麻作为药物使用。大麻最为人们所熟知的作用是镇痛、抗炎和免疫调节, 19 世纪人们将其应用于偏头痛的治疗和预防。El-Mallakh 的研究发现, 大麻吸食者在戒毒后出现的戒断症状中就包含头痛, 这也与已知的临床相符<sup>[15]</sup>。随着科技的发展, eCBs 系统逐渐被解明, 针对该系统的药物研发也逐渐增多。

### 2.1 大麻素药物的早期应用

Clendinning<sup>[16]</sup> 医生在 1840 首次将印度大麻作为偏头痛的治疗药物。印度大麻可以治疗偏头痛在内的多种神经系统及其他各种系统疾病<sup>[13]</sup>。吸食大麻可以带来精神放松和欣快感, 这或许能够减轻头痛患者的焦虑情绪, 大麻的主要化学成分  $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol,  $\Delta 9$ -THC) 除镇痛作用之外, 还有一些显著的“附带效益”, 例如镇吐作用<sup>[17]</sup>。20 世纪 30 年代, 美国颁布了《1937 年大麻税法案》, 对任何用于医疗以及工业的印度大麻及其他大麻类植物课以重税<sup>[18]</sup>。随后, 美国逐步禁止了印度大麻的使用, 并将印度大麻从《美国药典和国家处方集》中移除<sup>[18]</sup>。目前, 虽然在部分欧美国家和地区将大麻的娱乐用途合法化, 但是美国缉毒署仍然将大麻列入管制药品目录 1 中的“最危险”级别<sup>[19]</sup>。因此, 尽管目前大麻素相关化合物表现出相当的药用价值, 但仍应该警惕其精神方面的副作用。例如, 减肥药利莫那班因具有潜在的严重心理副作用, 包括自杀倾向和抑郁, 美国食品与药品监督管理局在 2007 做出了不批准上市的决定, 欧洲药品管理局于 2009 年也正式撤回了该药。

### 2.2 eCBs 系统的科学发现

1992 年以色列的 Raphael 研究室首次从猪脑中提取出一种 eCBs 样物质: N-花生四烯酸氨基乙醇 (anandamine, AEA), 随后又从大鼠脑中分离出了 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidin glycerol, 2-AG), 二者具有与 THC 极为相似的三维结构, 从而提出 eCBs 样物质的理论, 进一步又论证了体内与之结合的大麻素受体 (cannabinoid receptors, CBR) 的存在<sup>[20]</sup>。从此, 人们对于大麻开始有了进一步的了解, 大麻的镇痛机制以及精神作用机制也逐步被人们所知晓。

近年来国内研究发现为该领域带来了极大推动。内源性大麻素 1 受体 (cannabinoid receptors 1, CB1R) 与 2 受体 (cannabinoid receptors, CB2R) 具有高度同源性, 两者共享了

44% 的序列<sup>[21]</sup>, 因此, 针对单一受体开发药物时往往特异性差, 例如植物大麻中的有效成分大麻二酚是 CB2R 激动剂, 但是高剂量使用大麻二酚仍能看到 CB1R 激活<sup>[22]</sup>。上海科技大学刘志杰团队首次解析了对 CB1R 的三维精细结构<sup>[23]</sup>, 随后该团队解析了 CB2R 晶体结构, 并设计了 CB2R 特异性拮抗剂 AM10257<sup>[24]</sup>。对内源性 eCBs 受体结构的解析可能极大推动针对该系统的药物研发, 未来有望针对这种受体的晶体结构差异以及与药物的亲和力的不同开发出特异性更高的药物, 这将有助于解决 eCBs 系统药物研发所面对的精神副作用大等问题。

## 3 eCBs 系统的组成

eCBs 系统主要包括 eCBs、eCBs 受体以及 eCBs 的分解酶。

### 3.1 eCBs 受体

目前认为, eCBs 受体拥有两个亚型, 即内源性 CB1R 和内源性 CB2R, 这两种受体均为 G 蛋白偶联受体。目前经典理论认为, CB1R 和 CB2R 的表达部位有所不同, CB1R 主要分布在哺乳动物的中枢神经系统, 但在外周也有分布; CB2R 主要分布在外周系统, 尤其以免疫系统分布较为广泛, 在中枢系统中主要分布在小胶质细胞和星形胶质细胞中。CB1R 也在细胞内, 如线粒体、溶酶体有表达。激活内源性 CBR 可以产生诸多生物学效应, 诸如可以抑制 cAMP 的合成, 调节 ERK 等下行分子信号通路, 改变离子通道状态等<sup>[25]</sup>。

### 3.2 eCBs

eCBs 是与 THC 性质相似的脂溶性成分, 且多为花生四烯酸的派生物。其中, 人们研究最为充分的是 AEA 和 2-AG。大麻素从细胞体和/或树突释放, 作用于传入方向的轴突末梢, 或者附近的星形胶质细胞, 抑制神经传导。激动 CB1R 可以激活或者抑制谷氨酸能和  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 能神经环路<sup>[26]</sup>。除目前研究最多的 AEA 和 2-AG 之外, 还有其他不同的 eCBs 在近些年被发现, 诸如: N-eicosapentaenoylethanolamine (EPEA)、N-docosahexaenoyl-ethanolamine 等, 研究发现这些物质确实可以激动 CB1R 和 CB2R, EPEA 可能与 eCBs 系统的抗炎作用有关<sup>[27]</sup>, 而 N-docosa-hexaenoyl-ethanolamine 可以显著提高小鼠疼痛阈值。另外还存在一些“类大麻素样”物质, 此类物质并不会直接作用于 CB1R 或 CB2R, 但可以与机体内的 eCBs 的合成酶或是分解酶发生反应, 对于此类物质的作用仍需进一步的研究<sup>[19]</sup>。

eCBs 在体内并无储存形式, 机体仅在有需要时即时合成, 当其发生生物学效应后会立即分解<sup>[25]</sup>。AEA 主要通过脂肪酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 进行分解, 产生代谢产物乙醇胺和花生四烯酸; 而 2-AG 主要通过单酰基甘油酯酶 (monoacylglycerol lipase, MAGL) 代谢成丙三醇和花生四烯酸。除此之外, AEA 和 2-AG 可以通过

COX-2, 脂加氧酶同工酶和 p450 等其他途径代谢, 产生前列腺素, 甘油三酯等氧化物, 这些产物同样可以与 CBR 结合, 但其具体的生物学效应并不清楚。eCBs 的分解是由“内源性大麻素转运体”实现的, 细胞通过胞吞将失活的 eCBs 胞吞进入细胞体内, 然后由上述的分解酶以及代谢途径进行代谢。eCBs 的合成和代谢途径构成了机体内 eCBs 的动态平衡。

eCBs 系统在机体内保持动态平衡, 当打破这一平衡时则有可能引起疼痛, 或通过干预这一平衡达到镇痛的目的, 这一平衡表现如下<sup>[28]</sup>: 1) 部分 CBR 可在两种状态之间转换, 持续活跃的 on 状态, 这一状态下即使没有激动剂也可以激活效应器系统; 非持续活跃的 off 状态。2) 拮抗剂对两种状态的受体有同样的亲和力, 两者处于平衡状态。3) 完全激动剂对 on 有更高的亲和力, 平衡被打破。4) 部分激动剂对 on 高亲和, 但是平衡向 on 移动比完全激动剂少, 因此对 off 有明显的亲和。5) 在某些时候或某些位点, 大麻素可完全处于 off 状态。6) 反向的激动剂对 off 高亲和, 因此平衡向 off 移动。

## 4 eCBs 对偏头痛发病的调控作用

### 4.1 中枢疼痛通路的调控

eCBs 系统通过调节 PAG-RVM 神经传导通路的动态平衡达到对偏头痛发作的抑制。eCBs 作为一种逆行神经递质, 从突触后膜分泌到突触前膜, 通过负反馈机制来调节神经递质的释放。当 eCBs 系统介导疼痛的突触传导时, eCBs 由突触后膜释放作用于突触前膜的 CB1R, 受体激活后可调控 GABA 的释放和  $Ca^{2+}$  通道<sup>[29]</sup> 的状态。神经细胞  $Ca^{2+}$  内流使得花生四烯酸合成为 eCBs, 并通过突触后膜释放作用于突触前膜 CB1R, 阻断  $Ca^{2+}$  内流, 从而结束神经递质的释放<sup>[30]</sup>。RVM 的神经元可分为“on cell”“off cell”和“neutral cell”3 种, 当激活“off cell”时可抑制伤害性感觉的上传, 达到镇痛目的。在突触前 GABA 能末端表达的 CB1R 激活, 降低神经递质释放的概率, 从而解除 PAG-RVM-脊髓背角抗伤害感受通路的抑制。除此之外, eCBs 还可能通过减少 GABA 的释放, 并且增加谷氨酸受体激活诱导镇痛<sup>[31]</sup>。通过电生理和双光子钙成像技术研究发现<sup>[9]</sup>, CB1R 激活通过抑制 N 型电压门控  $Ca^{2+}$  通道功能, 抑制突触前囊泡中的  $Ca^{2+}$  内流, 降低 GABA 的释放从而产生突触抑制作用<sup>[9]</sup>。CB1R 在谷氨酸能神经元上也存在表达<sup>[23]</sup>, 2-AG 和 AEA 的合成发生在突触后细胞, 并响应 I 型代谢性谷氨酸受体激活<sup>[32]</sup>。

eCBs 系统的激活可能是通过调控多种分子信号通路介导上述突触间传递, 从而达到缓解偏头痛的效果。在分子信号通路层面激活 CB1R 可以引起其他多种信号转导机制, 如 PI3K-Akt 以及 ERK1/2<sup>[33]</sup>。抑制 MAGL 对 2-AG 的分解, 增强 CB1R 激活, 进而能够调节 PI3K-Akt<sup>[33-34]</sup> 和 ERK1/2-CREB<sup>[33]</sup> 通路的磷酸化水平, 可以改变神经元远端

的突触可塑性。除此之外, 轴突 CB1R 能够通过非传统下游途径进行信号传导, CB1R 可以通过 cAMP-PKA 通路介导抑制性突触小体形成, 从而抑制突触传递<sup>[35]</sup>。

### 4.2 对炎症通路的调控

由硬脑膜神经源性炎症引发的三叉神经血管系统激活是偏头痛发生的主要机制之一。而 eCBs 系统具有强大的抗炎作用, THC 的抗炎作用是阿司匹林的 20 倍, 是氢化可的松的 2 倍。CB2R 主要表达在免疫系统当中, 中枢 CB2R 的表达以小胶质细胞和星形胶质细胞为主, 该受体与神经炎症性疼痛的病理过程密切相关。有文献称<sup>[36]</sup>, CBR 激动剂甲烷酰胺通过调控 CB2R 抑制硬脑膜肥大细胞脱颗粒, 而 CB2R 拮抗剂 SR144528 逆转了甲烷酰胺的抑制作用。由此可见, eCBs 系统可以通过激活 CB2R 带来的抗炎作用来抑制偏头痛发作期的硬脑膜炎, 从而缓解头痛的发生。此外, AEA 可能通过激动 CB2R 来抑制 c-fos 的表达。有学者利用坐骨神经结扎和注射人 HIV 糖化蛋白 120 对 CB2R 介导的病理性疼痛以及相关的细胞因子水平进行了研究<sup>[37]</sup>, 发现 CB2R 激活小胶质细胞中的 MAPK, 从而抑制 ERK1/2 和 NO; 同时 CB2R 激活诱发 IL-10 的产生, IL-10 抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NO 的产生。CB2R 介导的 IL-10 的产生需要 p38、ERK1/2、JNK-MAPK 的激活, 这一些共同抑制了下游的核内转录因子的激活。

研究显示<sup>[38]</sup>, CB2R 激活可上调 M2 型标志物 Arg-1 和 CD206 的表达, 并促进抗炎因子 IL-10 和 TGF- $\beta$  的释放。在炎症模型中, CB2R 通过激活 PPAR $\gamma$  信号通路, 抑制 NF- $\kappa$ B 的促炎作用, 从而增强小胶质细胞的修复功能<sup>[39]</sup>。此外, CB2R 可以通过抑制 PKA-CREB 通路的磷酸化降低 c-fos 蛋白的生成, 从而抑制配体调节因子 C3a/C3aR, 调控小胶质细胞对突触的修剪<sup>[40]</sup>。通过注射硝酸甘油增加 NF- $\kappa$ B 和 c-fos 的生成可以诱发大鼠偏头痛样反应<sup>[41]</sup>, 但是目前尚不清楚炎症引起小胶质细胞对突触修剪作用在偏头痛病理机制中的作用, 针对这一靶点开发新的偏头痛治疗方法可能能够绕开 eCBs 在镇痛中产生的精神副作用。

### 4.3 与阿片系统的协同作用

阿片和大麻同为经典的镇痛药物, 二者作为治疗头痛的药物都有悠久的历史, eCBs 系统与内源性阿片系统之间存在某种相互作用的联系。动物研究报告<sup>[42]</sup>, 由于 eCBs 系统与内源性阿片类药物系统在中枢神经系统中具有协同作用, 大麻素增强了阿片类药物的镇痛作用。这可能预示着 eCBs 系统对药物过用性头痛 (Medication overuse headache, MOH) 可以起到一定的调节作用。长期的偏头痛急性期用药会导致药物滥用性头痛的发生<sup>[31]</sup>, 甚至形成药物成瘾, 对本就患有偏头痛的患者来说是雪上加霜, 如果 eCBs 系统对阿片类药物成瘾的调节作用得以证实, 那么可能是 MOH 患者的福音, 因为应用类大麻素物质不仅可以缓解头痛, 同时还可能减少对成瘾性药物的摄入, 减轻患者的负担。

## 5 总结与展望

随着研究的进展,虽然学界对于偏头痛的认识在逐步加深,但其病理机制仍未完全解明。从目前的研究结果来看,偏头痛的发作与多种因素相关,但是诱发因素与偏头痛发作之间的机制尚欠缺解释,三叉神经血管学说和 CSD 分别解释了偏头痛的疼痛发作与先兆症状,但是两者之间缺乏联系。慢性偏头痛患者可发生痛觉的中枢敏化和外周敏化,打破疼痛的上行易化传导通路和下行抑制传导通路之间的平衡,但是这一机制不仅适用于偏头痛的发生,易化抑制系统的紊乱可以解释多种慢性疼痛的机制,这一机制发生并非只会有偏头痛样的疼痛发生。因此,单纯的大脑功能紊乱和结构改变并不能完全解释偏头痛发作的特征,疼痛传导系统的易化抑制理论为预防偏头痛慢性化提供了理论基础,但是目前仍欠缺针对该系统的治疗手段。大麻素治疗各种头痛有悠久的历史,综述 eCBs 系统的镇痛作用可以发现,该系统与偏头痛的病理机制具有密切联系,该系统的阐明可能为理解偏头痛提供新的视角。此外,我们也应该警惕大麻素相关化合物带来的精神副作用,防止药物滥用的发生,需警惕其潜在滥用风险,避免重蹈“阿片危机”覆辙。同时,eCBs 系统调控了中枢与外周的神经传导和炎症,是沟通神经系统与免疫系统的潜在桥梁。偏头痛的发生机制中,有大量的分子信号通路涉及神经血管炎症,但目前对 CB2R 的研究仍不够深入,研究 CB2R 或许可以规避内源性大麻素系统所带来的不良作用,打破镇痛领域强效与长时间服用的不可兼得,为抗炎镇痛提供新的启示。针对 eCBs 分解酶的研究也有助于开发非成瘾的镇痛药物。总之,对 eCBs 系统的深入研究能为抗炎镇痛领域带来更多新的进展。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] Dodick DW. Migraine [J]. *Lancet*, 2018, 391 ( 10127 ) : 1315-1330. DOI: 10. 1016/S0140-6736( 18 ) 30478-1.
- [2] GBD 2016 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 ( 10100 ) : 1211-1259. DOI: 10. 1016/S0140-6736( 17 ) 32154-2.
- [3] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Headache*, 2015, 55 Suppl 4: 221-235. DOI: 10. 1111/head. 12601.
- [4] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies-successful translation from bench to clinic [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 ( 6 ) : 338-350. DOI: 10. 1038/s41582-018-0003-1.
- [5] Solinas M, Panlilio LV, Antoniou K, et al. The cannabinoid CB1 antagonist N-piperidinyl-5-( 4-chlorophenyl ) -1-( 2, 4-dichlorophenyl ) -4-methylpyrazole-3-carboxamide ( SR-141716A ) differentially alters the reinforcing effects of heroin under continuous reinforcement, fixed ratio, and progressive ratio schedules of drug self-administration in rats [J]. *J Pharmacology Exp Ther*, 2003, 306( 1 ) : 93-102. DOI: 10. 1124/jpet. 102. 047928.
- [6] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care [J]. *Lancet*, 2021, 397 ( 10283 ) : 1485-1495. DOI: 10. 1016/S0140-6736( 20 ) 32160-7.
- [7] Storer RJ, Goadsby PJ. Trigeminovascular nociceptive transmission involves N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors [J]. *Neuroscience*, 1999, 90 ( 4 ) : 1371-1376. DOI: 10. 1016/S0306-4522( 98 ) 00536-3.
- [8] Levy D, Moskowitz MA. Meningeal mechanisms and the migraine connection [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2023, 46: 39-58. DOI: 10. 1146/annurev-neuro-080422-105509.
- [9] Szabó GG, Lenkey N, Holderith N, et al. Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 ( 23 ) : 7958-7963. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0247-14. 2014.
- [10] Akerman S, Romero-reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 151-170. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2016. 12. 005.
- [11] Schwedt TJ, Larson-prior L, Coalson RS, et al. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis [J]. *Pain Med*, 2014, 15 ( 1 ) : 154-165. DOI: 10. 1111/pme. 12267.
- [12] 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. DOI: 10. 1002/ana. 21994.
- [13] Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65( 2 ) : 184-193. DOI: 10. 1002/ana. 21537.
- [14] Boyer N, Dalle R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression [J]. *Pain*, 2014, 155 ( 7 ) : 1196-1205. DOI: 10. 1016/j. pain. 2014. 03. 001.
- [15] El-mallakh RS. Marijuana and migraine [J]. *Headache*, 1987, 27 ( 8 ) : 442-443. DOI: 10. 1111/j. 1526-4610. 1987. hed2708442. x.
- [16] Clendinning J. Observations on the medicinal properties of the cannabis sativa of India [J]. *Med Chir Trans*, 1843, 26: 188-210. DOI: 10. 1177/095952874302600116.
- [17] Stjepanović D, Kirkman J, Hall W. Rare but relevant: cannabinoid hyperemesis syndrome [J]. *Addiction*, 2025, 120 ( 2 ) : 380-384. DOI: 10. 1111/add. 16693.
- [18] Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? an historical and scientific review [J]. *Pain*, 1998, 76( 1-2 ) : 3-8. DOI: 10. 1016/S0304-3959( 98 ) 00033-5.
- [19] Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, canna-

- binoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been ... [J]. *Headache*, 2015, 55 (6): 885-916. DOI: 10.1111/head.12570.
- [20] Pertwee RG. The 90th birthday of professor raphael mechoulam, a top cannabinoid scientist and pioneer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): 7653. DOI: 10.3390/ijms21207653.
- [21] Munro S, Thomas KL, Abu-shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids [J]. *Nature*, 1993, 365 (6441): 61-65. DOI: 10.1038/365061a0.
- [22] Rañch I, Lillo J, Rivas-santisteban R, et al. Potential of CBD acting on cannabinoid receptors CB1 and CB2 in ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (12): 6708. DOI: 10.3390/ijms25126708.
- [23] Hua T, Vemuri K, Pu M, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1 [J]. *Cell*, 2016, 167 (3): 750-762. e14. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.004.
- [24] Li X, Hua T, Vemuri K, et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB2 [J]. *Cell*, 2019, 176 (3): 459-467. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.011.
- [25] ChiurchiŪ V, Van Der Stelt M, Centonze D, et al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: clues for other neuroinflammatory diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 160: 82-100. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.007.
- [26] Zorrilla E, Pietra AD, Russo AF. Interplay between cannabinoids and the neuroimmune system in migraine [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25 (1): 178. DOI: 10.1186/s10194-024-01883-3.
- [27] Tyrtshnaia A, Konovalova S, Bondar A, et al. Anti-inflammatory activity of N-docosahexaenoylethanolamine and N-eicosapentaenoylethanolamine in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10728. DOI: 10.3390/ijms221910728.
- [28] Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63 (5): 569-611. DOI: 10.1016/s0301-0082(00)00031-9.
- [29] Sitzia G, Abrahao KP, Liput D, et al. Distinct mechanisms of CB1 and GABAB receptor presynaptic modulation of striatal indirect pathway projections to mouse globus pallidus [J]. *J Physiol*, 2023, 601 (1): 195-209. DOI: 10.1113/JP283614.
- [30] Howard P, Twycross R, Shuster J, et al. Cannabinoids [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46 (1): 142-149. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.05.002.
- [31] Palazzo E, Luongo L, Novellis V, et al. The role of cannabinoid receptors in the descending modulation of pain [J]. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2010, 3 (8): 2661-2673. DOI: 10.3390/ph3082661.
- [32] Jung KM, Mangieri R, Stapleton C, et al. Stimulation of endocannabinoid formation in brain slice cultures through activation of group I metabotropic glutamate receptors [J]. *Mol Pharmacology*, 2005, 68 (5): 1196-1202. DOI: 10.1124/mol.105.013961.
- [33] Robledo-montañ AJ, Díaz-garcía C, Martínez M, et al. Microglial morphological/inflammatory phenotypes and endocannabinoid signaling in a preclinical model of periodontitis and depression [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21 (1): 219. DOI: 10.1186/s12974-024-03213-5.
- [34] Blázquez C, Chiarlone A, Bellocchio L, et al. The CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/akt/mTORC1/BDNF pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22 (10): 1618-1629. DOI: 10.1038/cdd.2015.11.
- [35] Liang J, Kruijssen DLH, Verschuuren ACJ, et al. Axonal CB1 receptors mediate inhibitory bouton formation via cAMP increase and PKA [J]. *J Neurosci*, 2021, 41 (40): 8279-8296. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0851-21.2021.
- [36] Chiochetti R, Galiazzo G, Tagliavia C, et al. Cellular distribution of canonical and putative cannabinoid receptors in canine cervical dorsal root ganglia [J]. *Front Vet Sci*, 2019, 6: 313. DOI: 10.3389/fvets.2019.00313.
- [37] Yao G, Han X, Hao T, et al. Effects of rizatriptan on the expression of calcitonin gene-related peptide and cholecystokinin in the periaqueductal gray of a rat migraine model [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587: 29-34. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.021.
- [38] Wang M, Liu M, Ma Z. Cannabinoid type 2 receptor activation inhibits MPP<sup>+</sup>-induced M1 differentiation of microglia through activating PI3K/akt/Nrf2 signal pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50 (5): 4423-4433. DOI: 10.1007/s11033-023-08395-4.
- [39] Mazzantini C, El Bourji Z, Parisio C, et al. Anti-inflammatory properties of cannabidiol and beta-caryophyllene alone or combined in an In vitro inflammation model [J]. *Pharmaceuticals (basel)*, 2024, 17 (4): 467. DOI: 10.3390/ph17040467.
- [40] Feng L, Lo H, You H, et al. Loss of cannabinoid receptor 2 promotes  $\alpha$ -synuclein-induced microglial synaptic pruning in nucleus accumbens by modulating the pCREB-c-fos signaling pathway and complement system [J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114230. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114230.
- [41] Greco R, Tassorelli C, Cappelletti D, et al. Activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B in the nucleus trigeminalis caudalis in an animal model of migraine [J]. *Neurotoxicology*, 2005, 26 (5): 795-800. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.02.005.
- [42] Corchero J, Oliva JM, García-Lecumberri C, et al. Repeated administration with  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol regulates  $\mu$ -opioid receptor density in the rat brain [J]. *J Psychopharmacol*, 2004, 18 (1): 54-58. DOI: 10.1177/0269881104040237.

(收稿日期 2024-11-18)

(本文编辑:石俊强)