

南淞华,彭超杰,和琪琪,等. 线粒体功能障碍与偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 121-127.

Nan SH, Peng CJ, He QQ, et al. Research progress on mitochondrial dysfunction in relation to the pathogenesis of migraine [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 121-127.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.012

线粒体功能障碍与偏头痛发病机制的研究进展

南淞华¹, 彭超杰², 和琪琪¹, 李振家¹, 于 乐¹, 史子剑¹, 侯露阳², 崔应麟^{2*}

(1.河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450000; 2.河南省中医院, 郑州 450000)

【摘要】 偏头痛是一种常见的神经系统疾病,其发病机制复杂且尚未完全阐明。近年来,线粒体功能在偏头痛发病机制中的作用引起了广泛关注。本文综述了线粒体功能障碍与偏头痛之间的关系,包括线粒体能量代谢、氧化应激、钙稳态和神经炎症等方面的最新研究进展。文章首先介绍了偏头痛的流行病学和临床特征,并详细探讨了线粒体在这些过程中的关键作用。研究发现,线粒体功能障碍可能导致神经元兴奋性增加、血管舒缩异常和炎症反应,从而诱发偏头痛。本文基于线粒体参与偏头痛发病机制的证据,对当前线粒体功能障碍与偏头痛发病机制的研究进展进行了归纳,并提出未来研究的方向和潜在的治疗策略,旨在为偏头痛的预防和治疗提供新的思路。

【关键词】 线粒体功能障碍;偏头痛;发病机制;能量代谢;氧化应激;钙稳态;神经炎症

【中图分类号】 R747.2;R329.2⁺5;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 07-0121-07

Research progress on mitochondrial dysfunction in relation to the pathogenesis of migraine

NAN Songhua¹, PENG Chaojie², HE Qiqi¹, LI Zhenjia¹, YU Le¹, SHI Zijian¹, HOU Luyang², CUI Yinglin^{2*}

(1. Second School of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.

2. Henan Province Hospital of traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Migraine is a common neurological disorder with a complex pathogenesis that is currently not fully understood; however, the role of mitochondrial function in migraine pathogenesis has recently attracted widespread attention. This review considers the latest research progress on the relationship between mitochondrial dysfunction and migraine, including mitochondrial energy metabolism, oxidative stress, calcium homeostasis, and neuroinflammation. We introduce the epidemiological and clinical characteristics of migraine, and provide a detailed exploration of the key role of mitochondria in these processes. Mitochondrial dysfunction may lead to increased neuronal excitability, abnormal vasoconstriction, and inflammatory responses, thereby inducing migraine. Based on the evidence of mitochondrial involvement in the pathogenesis of migraine, we propose future research directions and potential treatment strategies, with the aim of providing new ideas for the prevention and treatment of migraine.

[基金项目] 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项课题 (GZY-KJS-2021-017); 国家中医药管理局 2022 年第二届全国名中医传承工作室建设项目 (国中医药办人教函〔2022〕245 号); 河南省重点研发专项项目 (221111310500)。

[作者简介] 南淞华 (1995—), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药防治脑血管疾病。E-mail: nansonghua@163.com

[通信作者] 崔应麟 (1963—), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治神经系统疾病。E-mail: cuiyinglin_vip@163.com

【Keywords】 mitochondrial dysfunction; migraine; pathogenesis; energy metabolism; oxidative stress; calcium homeostasis; neuroinflammation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

偏头痛是一种常见的神经系统疾病,其特征为反复发作的剧烈头痛,常伴有恶心、呕吐和对光、声敏感等症状^[1]。偏头痛的发病大大降低了患者的生活质量和工作效率,给家庭、社会带来了沉重的负担。据 2020 年《柳叶刀》发布的《2019 全球疾病负担(GBD2019)报告》显示,偏头痛造成残疾所致健康寿命损失年位居总人口全部病因的第 2 位,超过所有其他神经系统疾病的总和^[2]。且世界卫生组织的数据表明,全球约有 10% 的人口受到偏头痛的影响,其中女性患者数量约为男性的 3 倍^[3]。偏头痛的临床表现多样,根据头痛的性质和伴随症状,可以分为多种类型,如无先兆偏头痛、有先兆偏头痛、慢性偏头痛等^[4]。不同的疾病类型使得偏头痛在诊断和治疗上面临着不同的策略和挑战。

1 线粒体功能障碍参与偏头痛发病的病理生理机制

1.1 线粒体能量代谢与偏头痛

线粒体能量代谢是细胞内能量产生的关键过程,主要通过氧化磷酸化将营养物质转化为腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),为细胞的各种活动提供能量^[5]。线粒体通过电子传递链和 ATP 合酶的协同作用,将二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)磷酸化为 ATP^[6]。这一过程不仅为细胞提供了必要的能量,还参与了细胞内多种信号传导和代谢调控。偏头痛患者中线粒体能量代谢的异常主要表现为线粒体功能障碍和能量产生减少^[7]。当能量代谢异常时,线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)和线粒体内膜阴离子通道(inner mitochondrial membrane anion channel, IMAC)病理性开放,导致细胞色素 C(cytochrome C, cytC)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放;大量钙离子(calcium ion, Ca^{2+})通过线粒体钙单向转运体(mitochondrial Ca^{2+} uniporter, MCU)通道流入,导致线粒体内钙超载;线粒体呼吸链的功能障碍导致 ROS 的产生

和 ATP 的产生不足,从而刺激 NO 的产生;氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide, NADH)比值的降低可引起沉默信息调节因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)、亲环素 D(cyclophilin D, CYPD)等蛋白的改变,最终导致线粒体膜电位降低,线粒体通透性过渡孔打开;促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白比例异常可导致细胞凋亡,最终导致偏头痛^[8]。此外,偏头痛患者常伴有氧化应激增加,进一步加剧了线粒体的损伤和能量代谢的紊乱^[9]。这些异常不仅影响了神经元的正常功能,还可能导致神经元兴奋性增加和疼痛信号的过度传递^[10]。能量代谢障碍对神经元活动的影响主要体现在神经元兴奋性和疼痛信号的传导上,当线粒体发生能量代谢障碍会导致神经元 ATP 供应不足,影响了神经元的离子泵功能,使得细胞内外的离子平衡失调,进而导致神经元兴奋性增加;此外,能量代谢障碍还可能影响神经元的突触传递,导致疼痛信号的过度传递和放大。这些变化共同作用,可能导致偏头痛的发作和持续^[8,11]。

1.2 线粒体氧化应激与偏头痛

氧化应激是线粒体代谢的副产品,在偏头痛发病机制中也发挥着重要作用。线粒体作为细胞的能量工厂,其功能异常与氧化应激密切相关^[12]。线粒体不仅负责 ATP 的生成,还参与调节细胞内的氧化还原状态^[13]。在偏头痛患者中,线粒体的功能障碍可能导致 ROS 的过度产生,从而引发氧化应激,这种氧化应激状态可能进一步损害细胞结构和功能,破坏神经元功能并促进炎症,从而引发偏头痛发作,进而加剧偏头痛的症状^[14,15]。在硝酸甘油(NTG)诱导的偏头痛小鼠模型中,发现 ROS 通过激活 TRPA1 通道促进 CGRP 释放,而 ROS 抑制剂可减轻痛觉过敏,阐明了 ROS-TRPA1-CGRP 轴在线粒体氧化应激引起偏头痛外周敏化中的核心机制^[16]。此外,线粒体功能障碍和氧化应激之间的相互作用可能会

加剧神经元对偏头痛触发因素的敏感性,导致易感性增加的循环^[17]。研究表明,偏头痛患者中的氧化应激水平通常较高,偏头痛患者血液和脑脊液中的氧化应激标志物,如氧磷酶-1 (paraoxonase 1, PON-1)、氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 水平,显著高于健康对照组^[18]。这些标志物的升高提示体内氧化应激的增强,可能与偏头痛的发作频率和严重程度有关。此外,一些研究还发现,偏头痛患者体内的抗氧化酶活性降低,进一步加剧了氧化应激的影响^[19,20]。氧化应激与偏头痛发作的关系复杂且多层次。一方面,氧化应激可能通过损伤神经元和血管内皮细胞,直接诱发偏头痛的发作;另一方面,氧化应激还可能通过影响神经递质的代谢和释放,间接促进偏头痛的发生^[21]。并且,氧化应激还可能影响 5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的代谢,从而改变大脑的兴奋性和抑制性平衡,导致偏头痛的发作^[22]。因此,控制氧化应激可能是预防和治疗偏头痛的重要策略之一。

1.3 线粒体钙稳态与偏头痛

钙稳态在维持细胞功能和健康中起着至关重要的作用,尤其是在神经元中^[23]。线粒体不仅参与能量代谢和氧化应激,还在钙稳态的调节中扮演重要角色^[24]。线粒体通过其内膜上的 Ca^{2+} 通道 (如 MCU), 调节 Ca^{2+} 的流入和流出,从而维持细胞内 Ca^{2+} 的平衡^[25]。这种调节机制对于防止钙超载和细胞损伤至关重要。研究表明,偏头痛患者中存在明显的钙稳态异常^[26]。这种异常可能与线粒体功能障碍有关,导致 Ca^{2+} 在细胞内的分布和浓度失衡^[27]。具体来说,偏头痛患者可能表现出线粒体 Ca^{2+} 摄取能力下降,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,进而引发神经元过度兴奋和炎症反应^[28]。钙稳态异常对神经元兴奋性有着深远的影响。正常情况下, Ca^{2+} 作为第二信使,参与神经递质的释放和信号传导;然而,当钙稳态失衡时,神经元的兴奋性会显著增加,导致神经元过度放电和异常的神经活动^[29,30]。这种异常的神经活动可能是偏头痛发作的病理生理基础之一。有研究揭示琥珀酸盐作为一种重要的代谢信号分子,通过触发瞬时受体电位 M2 型离子通道 (transient receptor potential melastatin-2, TRPM2) 介导的钙超载介导偏头痛,通过抑制三叉神经节

(trigeminal ganglion, TG) 神经元琥珀酸/HIF-1 α /TRPM2 信号通路减轻 NTG 诱导的偏头痛样疼痛^[31]。因此,恢复钙稳态可能是治疗偏头痛的一个重要策略,通过调节线粒体功能和钙离子通道活性,可能有助于减轻偏头痛的症状和发作频率。

1.4 线粒体神经炎症与偏头痛

神经炎症与偏头痛之间的关系近年来引起了广泛关注,线粒体在神经炎症中的作用尤为重要^[32]。线粒体不仅是细胞的能量工厂,还参与调节细胞的氧化还原状态和炎症反应^[33]。大量的证据表明,线粒体在神经性和炎症性疼痛状态下对疼痛发生的贡献^[34]。研究表明,偏头痛患者中线粒体功能异常,可能导致神经元对炎症刺激的敏感性增加,从而引发或加剧偏头痛发作^[35]。偏头痛患者中的神经炎症标志物也显示出显著的变化。研究发现,线粒体氧化应激通过 TRPM2 通道激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 释放,加剧偏头痛模型中的神经炎症^[36]。同时,偏头痛模型中 TG 神经元中线粒体分裂蛋白 (Drp1/Fis1) 上调与炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β) 增加相关^[37]。此外,偏头痛患者血浆中的 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平显著升高,这些标志物通常与炎症反应密切相关^[38,39]。这些炎症标志物的升高可能反映了偏头痛发作期间中枢神经系统内的炎症活动增强。生化和遗传学研究发现,偏头痛患者线粒体呼吸链酶活性降低,ROS 形成增加,并检测到偏头痛易感性的特定线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 变异^[9,40]。神经炎症可能通过多种机制参与偏头痛的发病过程,包括神经元的兴奋性增加、血脑屏障的通透性改变以及神经递质的异常释放^[41]。这些机制共同作用,可能导致偏头痛的频繁发作和症状的加重。因此,深入研究神经炎症在偏头痛中的作用,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2 线粒体功能障碍在偏头痛发病中的作用

线粒体作为细胞的“能量工厂”,对于细胞的能量产生至关重要,在维持细胞正常功能中起着至关重要的作用,特别是在大脑等高能需求的组织中^[42]。线粒体功能障碍与多种神经系统疾

病密切相关,包括阿尔茨海默病、帕金森病和偏头痛等^[43]。当前认为,线粒体功能障碍与偏头痛病理生理学之间的关联存在多重相互作用(图1)。三叉血管系统的激活是偏头痛病理生理学的核心,与线粒体损伤有关,该系统涉及围绕颅血管的伤害性三叉神经感觉传入,负责与偏头痛相关的疼痛感,这些区域的线粒体功能失调可能会导致神经元信号改变和疼痛感知增加^[44]。研究表明,线粒体结构和功能的异常可能是导致偏头痛发作的机制,相关有临床观察发现,患有线粒体疾病的患者,例如携带 m. 3243A>G 突变的患者,与一般人群相比,偏头痛的患病率更高,这种突变会影响线粒体转移 RNA,并与一系列疾病相关,其中偏头痛是一种突出症状^[45,46]。同时,有研究表明,偏头痛患者的大脑皮层和脑干中线粒体数量减少,线粒体 DNA 突变率增加,导致线粒体功能受损^[40]。线粒体功能异常可能导致神经元损伤和炎症反应,从而加剧偏头痛的发作频率和严重程度^[34]。线粒体不仅负责产生细胞所需的能量,还参与细胞凋亡、钙稳态调节和自由基的生成与清除等重要生理过程^[8]。因此,深入理解线粒体在偏头痛中的作用机制,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

3 线粒体功能障碍的遗传和环境因素

线粒体功能障碍在偏头痛的发病机制中扮演着重要角色,而这一功能障碍受到遗传和环境

因素的共同影响。遗传因素对线粒体功能的影响主要体现在 mtDNA 的突变和核基因的变异上^[47]。线粒体 DNA 的突变可以直接影响线粒体的能量产生和氧化磷酸化过程,从而导致细胞能量供应不足,进而引发偏头痛^[48]。此外,核基因的变异也会影响线粒体的结构和功能,如 ATP 合成酶的基因突变会导致线粒体能量代谢异常,增加偏头痛的风险^[49]。此外,与偏头痛相关的线粒体功能的遗传基础,全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 已经确定了几个与偏头痛相关的核 DNA 位点,但 mtDNA 变异的作用尚未完全清楚^[50]。

环境因素如饮食和压力也对线粒体功能有显著影响^[51]。饮食中的某些成分,如高脂肪和高糖饮食,会导致线粒体氧化应激增加,从而损害线粒体功能^[52-54]。压力水平的变化可能是偏头痛发作的风险因素,可能诱导致敏和皮层兴奋性改变,部分解释了发作触发、慢性偏头痛的发展和症状负担增加^[55]。压力通过激活交感神经系统,增加儿茶酚胺的释放,导致线粒体能量需求增加,长期的压力会导致线粒体功能持续受损,增加偏头痛的发作频率和严重程度^[56]。遗传和环境因素在偏头痛发病机制中的相互作用是一个复杂的过程。遗传因素决定了个体对环境因素的敏感性,而环境因素则可以触发或加剧遗传因素导致的线粒体功能障碍^[57]。因此,理解遗传和环境因素在偏头痛发病机制中的相互作用,对于制定个性化预防和治疗策略具有重要意义。

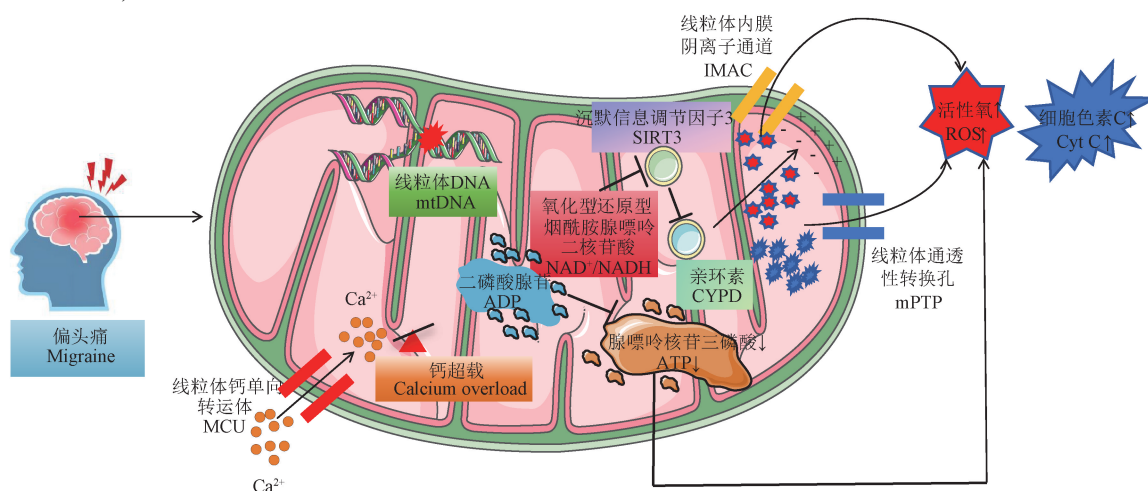


图1 线粒体功能障碍与偏头痛病理生理学之间的关联

Figure 1 Association between mitochondrial dysfunction and migraine pathophysiology

4 前景与展望

线粒体功能在偏头痛发病机制中的关键作用已经得到了广泛的研究和认可。线粒体作为细胞的“能量工厂”,其功能障碍不仅影响能量代谢,还与神经元的兴奋性和疼痛信号的传导密切相关。研究表明,线粒体功能障碍可能导致神经元过度兴奋,从而引发偏头痛。此外,线粒体 DNA 的突变和氧化应激也是偏头痛的重要诱因。虽然一些研究表明 mtDNA 变异与偏头痛易感性之间存在潜在联系,但最近的研究结果表明这些关联可能并不像之前想象的那么强烈,因此需要进一步研究罕见变异和表观遗传变化。这些发现为理解偏头痛的病理生理机制提供了新的视角。然而,当前的研究仍存在一些局限性。首先,大多数研究集中在动物模型和体外实验,缺乏足够的临床证据支持。其次,线粒体功能障碍在偏头痛中的具体作用机制尚未完全阐明,需要进一步深入研究。此外,不同研究之间的结果存在一定的差异,如何平衡这些不同的观点和发现,仍是一个挑战。

未来研究的方向应集中在以下几个方面:一是加强临床研究,验证线粒体功能障碍在偏头痛患者中的普遍性和特异性;二是深入探讨线粒体功能障碍与其他病理生理过程的相互作用,如神经炎症和血管功能异常;三是开发基于线粒体功能障碍的新的治疗策略,如线粒体靶向抗氧化剂和能量代谢调节剂。基于线粒体功能障碍的潜在治疗策略具有重要的临床意义。通过调节线粒体功能,可能有效缓解偏头痛的症状,甚至预防其发作。然而,这些策略的安全性和有效性需要在临床试验中进一步验证。总之,线粒体功能在偏头痛中的研究不仅有助于深化我们对这一疾病的理解,还为开发新的治疗手段提供了新的思路。

参考文献:

- [1] KIM S J, LEE H J, LEE S H, et al. Most bothersome symptom in migraine and probable migraine: a population-based study [J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0289729.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [3] STEINER T J, STOVNER L J, JENSEN R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 [J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 137.
- [4] CARVALHO G F, VIANNA-BELL F H, FLORENCIO L L, et al. Presence of vestibular symptoms and related disability in migraine with and without aura and chronic migraine [J]. Cephalalgia, 2019, 39(1): 29–37.
- [5] CARELLI V, CHAN D C. Mitochondrial DNA: impacting central and peripheral nervous systems [J]. Neuron, 2014, 84(6): 1126–1142.
- [6] JONCKHEERE A I, SMEITINK J A M, RODENBURG R J T. Mitochondrial ATP synthase: architecture, function and pathology [J]. J Inher Metab Dis, 2012, 35(2): 211–225.
- [7] CEVOLI S, FAVONI V, CORTELLI P. Energy metabolism impairment in migraine [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(34): 6253–6260.
- [8] WANG Y, WANG Y, YUE G, et al. Energy metabolism disturbance in migraine: from a mitochondrial point of view [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1133528.
- [9] BORKUM J M. Brain energy deficit as a source of oxidative stress in migraine: a molecular basis for migraine susceptibility [J]. Neurochem Res, 2021, 46(8): 1913–1932.
- [10] GWAK Y S, HULSEBOSCH C E. Neuronal hyperexcitability: a substrate for central neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Curr Pain Headache Rep, 2011, 15(3): 215–222.
- [11] 张衡楠, 冯晨晨, 董馨, 等. 脑能量代谢失衡在慢性疼痛中的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(6): 443–447.
ZHANG H N, FENG C C, DONG X, et al. Research progress on brain energy metabolism imbalance in chronic pain [J]. Chin J Pain Med, 2023, 29(6): 443–447.
- [12] BORKUM J M. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis [J]. Headache, 2016, 56(1): 12–35.
- [13] MAZAT J P, RANSAC S, HEISKE M, et al. Mitochondrial energetic metabolism-some general principles [J]. IUBMB Life, 2013, 65(3): 171–179.
- [14] KILINC Y B, KILINC E, DANIS A, et al. Mitochondrial metabolism related markers GDF-15, FGF-21, and HIF-1 α are elevated in pediatric migraine attacks [J]. Headache, 2023, 63(8): 1076–1086.
- [15] PIZZA V, CASSANO D, BUSILLO V, et al. P073. Impaired oxidative balance in migraine: an open study [J].

- J Headache Pain, 2015, 16(Suppl 1): A115.
- [16] JIANG L, MA D, GRUBB B D, et al. ROS/TRPA1/CGRP signaling mediates cortical spreading depression [J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 25.
- [17] DALLA VOLTA G, CARLI D, ZAVARISE P, et al. P026. Pilot study on the use of coenzyme Q10 in a group of patients with episodic migraine without aura [J]. J Headache Pain, 2015, 16(Suppl 1): A186.
- [18] 王丽波, 肖黎黎, 舒鑫, 等. 辅酶 Q10 联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效分析 [J]. 中国医刊, 2024, 59(9): 963-966.
- WANG L B, XIAO L L, SHU X, et al. Analysis of clinical efficacy of coenzyme Q10 combined with flunarizine in the treatment of migraine [J]. Chin J Med, 2024, 59(9): 963-966.
- [19] JIMÉNEZ-JIMÉNEZ F J, ALONSO-NAVARRO H, GARCÍA-MARTÍN E, et al. Oxidative stress and migraine [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 8344-8360.
- [20] EROL I, ALEHAN F, ALDEMIR D, et al. Increased vulnerability to oxidative stress in pediatric migraine patients [J]. Pediatr Neurol, 2010, 43(1): 21-24.
- [21] FILA M, PRZYSŁO L, DERWICH M, et al. The TRPA1 ion channel mediates oxidative stress-related migraine pathogenesis [J]. Molecules, 2024, 29(14): 3385.
- [22] 仇晨峰, 吴伟林, 冯学问, 等. 左乙拉西坦单药治疗对偏头痛患者脑内神经递质的作用机制 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1734-1738.
- QIU C F, WU W L, FENG X W, et al. Mechanism of levetiracetam monotherapy on neurotransmitters in the brain regions of migraine patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(14): 1734-1738.
- [23] RIVERO-RÍOS P, GÓMEZ-SUAGA P, FDEZ E, et al. Upstream deregulation of calcium signaling in Parkinson's disease [J]. Front Mol Neurosci, 2014, 7: 53.
- [24] VOORSLUIS V, AVANZINI F, FALASCO G, et al. Calcium oscillations optimize the energetic efficiency of mitochondrial metabolism [J]. iScience, 2024, 27(3): 109078.
- [25] WATANABE A, MAEDA K, NARA A, et al. Quantitative analysis of mitochondrial calcium uniporter (MCU) and essential MCU regulator (EMRE) in mitochondria from mouse tissues and HeLa cells [J]. FEBS Open Bio, 2022, 12(4): 811-826.
- [26] HARRINGTON M G, FONTEH A N, COWAN R P, et al. Cerebrospinal fluid sodium increases in migraine [J]. Headache, 2006, 46(7): 1128-1135.
- [27] ROMERO-GARCIA S, PRADO-GARCIA H. Mitochondrial calcium: Transport and modulation of cellular processes in homeostasis and cancer (Review) [J]. Int J Oncol, 2019, 54(4): 1155-1167.
- [28] BRUSICH D J, SPRING A M, JAMES T D, et al. *Drosophila* CaV2 channels harboring human migraine mutations cause synapse hyperexcitability that can be suppressed by inhibition of a Ca^{2+} store release pathway [J]. PLoS Genet, 2018, 14(8): e1007577.
- [29] ZÜNDORF G, REISER G. Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(7): 1275-1288.
- [30] KARSAN N. Pathophysiology of migraine [J]. Continuum (Minneapolis), 2024, 30(2): 325-343.
- [31] MA C, ZHU C, ZHANG Y, et al. Gastrodin alleviates NTG-induced migraine-like pain via inhibiting succinate/HIF-1 α /TRPM2 signaling pathway in trigeminal ganglion [J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155266.
- [32] QIN P, SUN Y, LI L. Mitochondrial dysfunction in chronic neuroinflammatory diseases (Review) [J]. Int J Mol Med, 2024, 53(5): 47.
- [33] LIAO P C, FRANCO-IBORRA S, YANG Y, et al. Live cell imaging of mitochondrial redox state in mammalian cells and yeast [J]. Methods Cell Biol, 2020, 155: 295-319.
- [34] FLATTERS S J L. The contribution of mitochondria to sensory processing and pain [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 131: 119-146.
- [35] BOHRA S K, ACHAR R R, CHIDAMBARAM S B, et al. Current perspectives on mitochondrial dysfunction in migraine [J]. Eur J Neurosci, 2022, 56(1): 3738-3754.
- [36] YAZGAN Y, NAZIROĞLU M. Involvement of TRPM2 in the neurobiology of experimental migraine: focus on oxidative stress and apoptosis [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 5581-5601.
- [37] DONG X, GUAN X, CHEN K, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and impaired mitochondrial biogenesis in trigeminal ganglion neurons in a rat model of migraine [J]. Neurosci Lett, 2017, 636: 127-133.
- [38] 郭啸鸣, 李新玲, 朱羽婷, 等. 超敏 C 反应蛋白与偏头痛患者脑微出血的关系 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(8): 1171-1175.
- GUO X M, LI X L, ZHU Y T, et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and cerebral microbleeds in migraine patients [J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2022, 42(8): 1171-1175.
- [39] 罗国臣, 赵睿超. 口服辅酶 Q10 对偏头痛患者炎症因子及头痛症状的影响 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(3): 410-412.
- LUO G C, ZHAO R C. Effect of oral coenzyme Q10 on inflammatory factors and headache symptoms in migraine

- patients [J]. J Med Theory Practice, 2021, 34(3): 410–412.
- [40] YORNS W R, HARDISON H H. Mitochondrial dysfunction in migraine [J]. Semin Pediatr Neurol, 2013, 20(3): 188–193.
- [41] 李琴瑶, 杨红军. 偏头痛相关炎症因子的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 456–459.
- LI Q Y, YANG H J. Research progress of inflammatory factors related to migraine [J]. Chin J Pain Med, 2018, 24(6): 456–459.
- [42] WANG N, WANG C, ZHAO H, et al. The MAMs structure and its role in cell death [J]. Cells, 2021, 10(3): 657.
- [43] PIECZENIK S R, NEUSTADT J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease [J]. Exp Mol Pathol, 2007, 83(1): 84–92.
- [44] XIE W, LI R, TANG W, et al. Proteomics profiling reveals mitochondrial damage in the thalamus in a mouse model of chronic migraine [J]. J Headache Pain, 2023, 24(1): 122.
- [45] SMEITINK J, KOENE S, BEYRATH J, et al. Mitochondrial Migraine: Disentangling the angiopathy paradigm in m.3243A>G patients [J]. JIMD Rep, 2019, 46(1): 52–62.
- [46] VOLLONO C, PRIMIANO G, LOSURDO A, et al. O035. headaches in mitochondrial disorders [J]. J Headache Pain, 2015, 16(1): A68.
- [47] ZHU Y, LI Y, WANG Y C, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms in COX1 affect the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through nuclear gene *dct-15* [J]. Gene, 2018, 845: 146776.
- [48] FILA M, PAWŁOWSKA E, BLASIAK J. Mitochondria in migraine pathophysiology-does epigenetics play a role? [J]. Arch Med Sci, 2019, 15(4): 944–956.
- [49] VANMOLKOT K R J, KORS E E, HOTTENGA J J, et al. Novel mutations in the Na^+ , K^+ -ATPase pump gene *ATP1A2* associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions [J]. Ann Neurol, 2003, 54(3): 360–366.
- [50] BØRTE S, ZWART J A, SKOGHOLT A H, et al. Mitochondrial genome-wide association study of migraine-the HUNT study [J]. Cephalalgia, 2020, 40(6): 625–634.
- [51] MARTEMUCCI G, PORTINCASA P, DI CIAULA A, et al. Oxidative stress, aging, antioxidant supplementation and their impact on human health: an overview [J]. Mech Ageing Dev, 2022, 206: 111707.
- [52] CAVALIERE G, TRINCHESE G, MUSCO N, et al. Milk from cows fed a diet with a high forage: concentrate ratio improves inflammatory state, oxidative stress, and mitochondrial function in rats [J]. J Dairy Sci, 2018, 101(3): 1843–1851.
- [53] ALAM M A, KAUTER K, BROWN L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats [J]. Nutrients, 2013, 5(3): 637–650.
- [54] FERRAMOSCA A, CONTE A, ZARA V. Krill oil ameliorates mitochondrial dysfunctions in rats treated with high-fat diet [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 645984.
- [55] STUBBERUD A, BUSE D C, KRISTOFFERSEN E S, et al. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management [J]. J Headache Pain, 2021, 22(1): 155.
- [56] AN Y C, LIANG C S, LEE J T, et al. Effect of sex and adaptation on migraine frequency and perceived stress: a cross-sectional case-control study [J]. Front Neurol, 2019, 10: 598.
- [57] LEE H K, CHO Y M, KWAK S H, et al. Mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome-looking for environmental factors [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(3): 282–289.

[收稿日期]2024-12-20