

维生素D在偏头痛临床治疗效果中的系统综述

李楚翘

格拉斯哥大学医学兽医学和生命科学学院, 英国 格拉斯哥

收稿日期: 2024年11月2日; 录用日期: 2024年11月26日; 发布日期: 2024年12月4日

摘要

目前偏头痛的研究表明, 维生素D逐渐成为一种可行的治疗策略。然而, 由于偏头痛的发病机制尚未完全明确, 维生素D干预偏头痛的理论支持并不充分, 补充维生素D能否改善偏头痛患者的临床症状仍存在争议。本研究采用RevMan5软件对1980年1月至2021年7月有关补充维生素D治疗偏头痛的研究文献进行了评估。作者使用Cochrane干预评估和NOS量表标准独立对Web of Science、Embase、Medline、PubMed和Cochrane Library进行系统检索, 六项研究, 共涉及389名偏头痛患者。收集的数据显示, 与对照组相比, 维生素D能有效降低偏头痛严重程度($P = 0.005$)、偏头痛持续时间($P = 0.0004$)、偏头痛天数/月($P = 0.0002$)和偏头痛频率(月) ($P = 0.01$)。这表明维生素D的干预治疗对改善偏头痛的临床症状有良好效果。

关键词

维生素D, 偏头痛, 临床治疗

A Systematic Review of the Effects of Vitamin D in the Clinical Treatment of Migraine

Chuqiao Li

College of Medical, Veterinary & Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK

Received: Nov. 2nd, 2024; accepted: Nov. 26th, 2024; published: Dec. 4th, 2024

Abstract

Currently, research on migraines suggests that vitamin D is becoming a viable treatment strategy. However, as the pathogenesis of migraine is not completely clear, the theoretical support of vitamin D intervention in migraine is not much sufficient, and it is still controversial whether vitamin D supplementation can improve the clinical symptoms of migraine patients. This systematic review evaluated the literature on studies of vitamin D supplementation for migraine using a meta-analysis

from January 1980 to July 2021 using RevMan5 software. A systematic search of Web of Science, Embase, Medline, PubMed and Cochrane Library has been performed independently by the author using Cochrane intervention evaluation and NOS scale criteria. This systematic review included six studies involving 389 migraine patients. The data collected showed that: compared with the control group, vitamin D supplementation was effective in reducing migraine severity ($P = 0.005$), duration of migraine ($P = 0.0004$), migraine days/month ($P = 0.0002$) and migraine frequency (month) ($P = 0.01$). It is concluded that the intervention therapy of vitamin D supplement has a good effect on improving the clinical symptoms of migraine.

Keywords

Vitamin D, Migraine, Clinical Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

偏头痛是世界上第二大致残性疾病，在人群中的发病率约为5%~10% [1]。该病多在儿童或青少年时期发病，中年时达到高峰。女性发病率高于男性，约半数患者有家族史[2]。根据国际头痛疾病分类(International Classification of Headache Diseases, ICHD-3) [3]，偏头痛分为六大类19种，据估计，有10.2亿人曾经或正在遭受该疾病的困扰[4]，对患者的生活质量、身心健康以及工作和学习成绩都有严重的负面影响[5]。世卫组织将严重偏头痛与四肢瘫痪、痴呆和严重精神疾病一样定义为致残性慢性疾病[6]。在卫生经济学领域，一些偏头痛患者的生活质量甚至低于阿尔茨海默氏症患者[7]。因此，寻找有效的治疗方法已成为公众关注的话题。

目前治疗偏头痛的方法主要是减少或阻止头痛发作，减轻伴随症状，防止头痛复发[8]。治疗方法包括药物治疗和非药物治疗。非药物治疗主要是物理疗法，如氧疗、磁疗、心理咨询、缓解压力、保持健康的生活方式和避免各种偏头痛诱因[9]。相比之下，药物治疗更为直接。它可分为预防性治疗和阵发性治疗。治疗药物包括阿片类、非甾体抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)等非特异性止痛药和三苯氧胺、麦角等特异性药物[10]。然而，由于不良反应和昂贵的药价，患者的依从性往往很差。

维生素D是一种脂溶性维生素，其中维生素D₂和维生素D₃与人类健康有关[11]。正常生理条件下，生物活性维生素D不能直接作用于目标器官，其作用依赖于维生素D受体(vitamin D receptor, VDR) [12]。维生素D首先与VDR结合，而后与细胞核中的维生素D反应因子(vitamin D response element, VDRE)结合，最终激活相关下游信号[13]。目前研究发现，维生素D对脑细胞具有神经保护作用。围产期维生素D缺乏的大鼠在脑细胞发育过程中会出现多种蛋白质合成异常，这可能与自闭症、抑郁症、精神分裂症和多发性硬化症的病理生理过程有关[14]。这构成了维生素D治疗偏头痛的部分理论基础。此外，在一项多种族研究[15]中，对患有肌肉骨骼疼痛、头痛和疲劳的挪威患者进行了调查，发现头痛与维生素D水平呈负相关，维生素D水平的增加与头痛频率的降低有关。在对性别、年龄、季节和地理区域进行调整后，这种关系依然存在($OR = 2.7, P = 0.007$) [16]。这些研究表明，维生素D缺乏可能与偏头痛有关。

维生素D与偏头痛之间的相关性也在临床试验有所体现[17] [18]。一项关于偏头痛患者血清维生素D水平和头痛症状的研究显示，血清维生素D与头痛之间存在关联。Thys-Jacobs [19]于1994年报告称，2名绝经前女性偏头痛患者存在维生素D缺乏症。补充维生素D 2个月后，偏头痛发作频率明显降低。

Turner 等人[20]报告称,在 267 名慢性疼痛患者(包括 25 名偏头痛患者)中,维生素 D 缺乏症的发病率为 26%。Khorvash 等人[21]发现,在 66 名偏头痛患者中,维生素 D 缺乏和缺乏的发生率分别为 13.6%和 66.7%。Gocmen 等人在[22]发现,偏头痛患者的维生素 D 和维生素 D 受体水平均低于健康对照组。

然而,关于维生素 D 与偏头痛之间的关系也存在一些争论。在英国女性群体中,慢性头痛与维生素 D 水平有明显相关性,但在[23]男性中则没有。Kjærgaard 等人的研究[24]没有发现血清维生素 D 水平与偏头痛之间存在显著关联。Zandifar 等人[25]对 105 名偏头痛患者和 110 名健康对照者进行了横断面研究,结果表明 D 浓度与对照组无明显差异。目前还没有强有力的证据可以证明维生素 D 水平与偏头痛发作的频率、持续时间或家族史有关。

由于存在诸多争议,对维生素 D 和偏头痛之间的相关性进行系统性综述是有必要的。本文搜索诸多类似综述,发现相关文献较少,且存在局限性。偏头痛的发病率因年龄、种族和性别而异。儿童偏头痛的总发病率为 9.1%,并随着年龄的增长而增加,从幼儿期的 3%增加到青春期的约 15% [26]。一项研究[27]显示,青少年和成年女性的头痛和慢性偏头痛发病率明显高于同龄男性。这表明,儿童、青少年和女性应更加关注偏头痛。然而,很少有综述将这些群体单独列出或与成年患者进行比较。本研究的结果可以补充以往的研究结果,并阐明维生素 D 对偏头痛的影响。此外,它还能对维生素 D 对偏头痛的影响提供有力证据,并将偏头痛的可能发病机制与维生素 D 的可能作用机制联系起来。在临床实践中,它可为偏头痛患者尤其是儿童患者的维生素 D 指导用药提供理论指导。

2. 方法

2.1. 文献检索

对 1980 年 1 月至 2021 年 7 月期间 Web of Science、Medline、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 等数据库进行系统检索,获取有关维生素 D 与偏头痛的相关性和治疗方法的文献。设置语言限制为英语,使用关键词和自由词进行检索。关键词为 migraine, migraineur, migraine disorders, headache, cephalalgia, calcifediol, vitamin D, hydroxyvitamin D, Hydroxycholecalciferols, calcidiol, therapeutic。检索策略如下: Migraine OR headache OR migraine disorders OR cephalalgia OR Migraineur(s) AND vitamin D OR Hydroxyvitamin D OR hydroxycholecalciferols OR calcidiol OR calcifediol AND therapeutic(s) OR therapy OR Treatment(s)。经检索,共获得 868 篇文献。

2.2. 纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

1) 文献发表时间介于 1980 年至 2021 年 7 月之间。2) 偏头痛的诊断遵循 ICHD-3 中的相关标准。3) 需记录维生素 D 治疗(包括联合用药)患者,用药前后的临床表现指标。4) 研究类型仅限于临床试验。5) 文献语言为英文。

2.2.2. 排除标准

1) 排除其他并发症以及接受其他营养素干预的患者。2) 不包含动物实验。3) 不纳入会议摘要、综述、病例报告、信件、评论。

2.3. 文献筛选、数据提取和质量评估

在多项研究中,收集的数据应涵盖以下核心信息:研究作者的姓名、发表年份、采用的设计方案、具体的维生素 D 干预措施、实验组与对照组各自所含受试者人数,受试者的年龄分布范围及性别比例。研究结果应尽可能详列,具体涵盖每月发作频率、发作次数、持续时间(小时)和严重程度(visual analogue

scale, VAS)。此外,可参照《科克伦干预措施系统评价手册》[28],将研究中的多个干预组进行合并。具体方案如下:若设定 N_1 代表第一组的样本数量, M_1 代表该组的平均值,而 SD_1 代表其标准差;相应地, N_2 即表示第二组的样本数量, M_2 为该组的平均值, SD_2 则为其标准差,因此合并样本量为 $N = N_1 + N_2$, 均值为 $M = (N_1M_1 + N_2M_2)/(N_1 + N_2)$, 标准差 SD 计算如下(图 1):

$$SD = \sqrt{\left[(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + N_1N_2 / (N_1 + N_2) (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2) \right] / (N_1 + N_2 - 1)}$$

Figure 1. Standard deviation calculation formula

图 1. 标准偏差计算公式

纳入的非随机试验的质量由纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)进行评估,将得分为 7 星以上的试验认定为高质量[29]。此外,纳入的 RCTS 还需要进行偏倚风险评估,本文选用 Cochrane 系统的偏倚风险评估工具执行此项操作。文献筛选流程图如下(图 2):

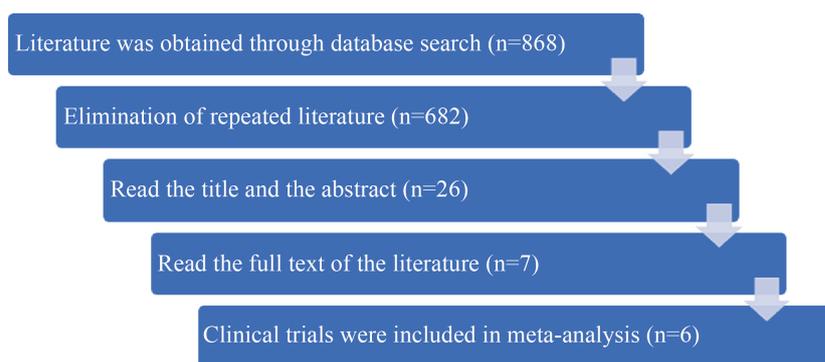


Figure 2. Literature screening process diagram

图 2. 文献筛选流程图

第二步(n = 682)至第三步(n = 26)排除的 656 篇文献为综述、会议摘要、评论、Meta 分析、病例报告和无关文献。从第四步(n = 26)到第五步(n = 7),有 19 篇文献被排除在外,因为它们没有研究维生素 D 对偏头痛的影响。6 项临床试验被纳入 Meta 分析,1 项非临床试验被排除在外。

2.4. 统计分析

统计分析由统计软件(RevMan5)进行。连续变量用 95%置信区间(CI)和标准化平均差(SMD)表示。Q 检验和 I^2 定量分析可用于分析研究结果之间的异质性。异质性较低时,即 $I^2 < 50%$,分析时选用固定效应模型;若 $I^2 > 50%$,则选用随机效应模型。此外,研究结果的异质性来源则需要分组分析或敏感性分析来深入探讨。通常,当 $P < 0.05$ 时,认为 Meta 分析具有统计学意义。所有结果均以森林图的形式显示。

3. 结果

通过综合检索数据库共获得 868 篇相关文献。在进行了重复文献的剔除、标题与摘要的初步筛选、全文的深入阅读以及排除那些未对维生素 D 在偏头痛治疗中的效果进行评估的文献后,我们最终筛选出了 7 篇文献,这些文献涵盖了 6 项相关研究。这些研究共涉及 389 名患者,包含了 4 项随机对照试验(RCTS)和 2 项观察性研究。它们分别是 Cayir 于 2014 年进行的关于维生素 D 和阿米替林对儿童偏头痛影响的试验[30]、Buettner 于 2015 年进行的关于辛伐他汀和维生素预防偏头痛的试验[31]、Mottaghi 于 2015

年进行的关于维生素 D 对偏头痛和 C 反应蛋白影响的试验[32]、2019 年 Gazerani 关于补充维生素 D3 对成人偏头痛影响的试验[33]，2019 年 Kılıç 关于维生素 D 水平对儿童偏头痛影响的试验[34]，2020 年 Ghorbani 关于维生素 D 对偏头痛炎症影响的试验[35]。筛选出的文献中，两项研究专门针对 145 名儿童进行，三项研究则针对 179 名成人展开，还有一项研究则混合纳入了 65 名儿童与成人。具体特征见下表(表 1)：

Table 1. Specific characteristics of 6 included studies

表 1. 6 项纳入研究的具体特点

纳入研究	研究领域	研究类型	样本量 (VD 组/ 对照组)	年龄 (VD 组/对照组)/ 年数	女性人数 (VD 组/ 对照组)	干预措施		干预 时间/ 周	成果 指标
						VD 组	对照组		
Cayir 2014	土耳其	观察 研究	40/13	VD 小组： 第二组：12 ± 0.69 第三组 12.7 ± 0.62 第四组 12.3 ± 0.52 对照组 第一组 11.8 ± 0.58	VD 小组： 第二组 5 第三组 5 第四组 7 对照组 第一组 3	第二组 VD 400 IU·d ⁻¹ + 阿 米替林 1 mg·kg ⁻¹ 第三组：VD 800 IU·d ⁻¹ + 阿米替林 1 mg·kg ⁻¹ 第四组：VD 5000 IU·d ⁻¹ + 阿米替林 1 mg·kg ⁻¹	阿米替林 1 毫克·千 克 ⁻¹	24	1
Buettner 2015	美国	RCT	28/29	40 (23~46)/ 28 (21~34)	27/25	VD 1000 IU bid + simvastatin 20 mg bid	安慰剂	24	2
Mottaghi 2015	伊朗	RCT	33/32	32.7 ± 10.6/ 33.9 ± 11.6	25/22	VD 50,000 IU/周	安慰剂	10	1, 3, 4
Gazerani 2019	丹麦	RCT	24/24	45.5 ± 12.1/ 43.7 ± 10.2	18/18	VD 100 µg·d ⁻¹	安慰剂	24	1, 2, 4
Kılıç 2019	土耳其	观察 研究	42/50	14 (7~18)/ 12.2 (6~16.6)	32/35	VD 剂量为 2000 IU·d ⁻¹ 持 续 8 周，然后是 600~1000 IU·d ⁻¹ 持续 24 周	不干预	32	1, 3, 4
Ghorbani 2020	伊朗	RCT	38/36	37 (8)/38 (12)	32/32	VD 2000 IU (50 µg·d ⁻¹ + 传统药物疗法	安慰剂 + 常规药物 疗法	12	1, 2, 3, 4

注(成果指标)：1) 偏头痛发作频率/月；2) 偏头痛天数/月；3) 偏头痛持续时间(小时)；4) 偏头痛严重程度(VAS 评分)。

这两项观察性研究采用 NOS 量表进行评分，其中包括三个方面的评估：病例组和对照组的选择方法、病例组和对照组的可比性以及暴露评估方法。经过评估，星级越多，质量越好，10 星级为最佳。一项 Meta 分析至少包括五项研究。结果见下表 2 和图 3：

Table 2. NOS scores in two observational studies

表 2. 两项观察性研究中的 NOS 分数

研究	队列选择	可比性	暴露/结果评估	NOS 评分
Cayir 2014	3	2	2	7
Kılıç 2019	3	2	1	6

其余四个 RCTs 的偏差风险评估结果可以用柱状图表示，并标明比例(图 3)：

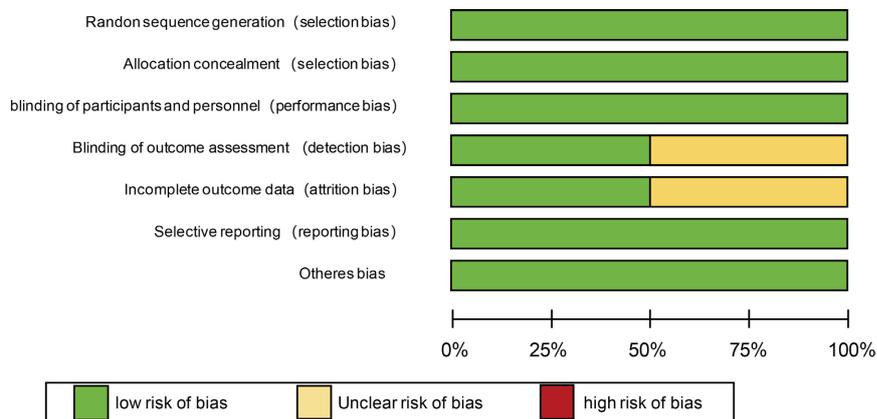


Figure 3. Risk assessment of bias in 4 studies

图 3. 4 项研究偏倚风险评估

从图中可以看出，这四项研究的大部分偏倚风险都较低，只有检测偏倚和自然减员偏倚的偏倚风险不明确，不存在高偏倚风险。因此，这四项研究可以纳入 Meta 分析。根据结果指标将 Meta 分析结果分为四组，并根据年龄进行亚组分析和一项敏感性分析。结果指标主要包括 1) 偏头痛发作频率/月；2) 偏头痛天数/月；3) 偏头痛持续时间(小时)；4) 偏头痛严重程度(VAS 评分)以及年龄因素的影响的分析结果。

3.1. 偏头痛发作频率/月

我们共筛选出 4 篇文献，但由于 Kılıç 等人的研究中，对照组缺乏必要数据，因此被剔除。此外，由于高度异质性存在于各研究之间($P < 0.00001$, $I^2 = 91\%$)，因此 Meta 分析选用随机效应模型，具体结果如下(图 4)：

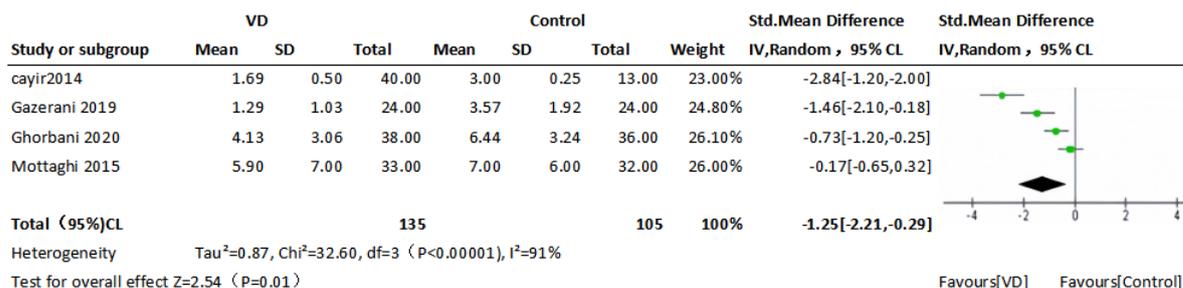


Figure 4. Migraine attack frequency/monthly forest chart

图 4. 偏头痛发作频率/月森林图

森林图显示，与对照组相比，偏头痛的月发生频率在维生素 D 治疗组出现显著降低，且有统计学意义[SMD = -1.25, 95% CI (-2.21, -0.29) $P = 0.01$]。

3.2. 偏头痛天数/月

我们共筛选出三篇文献，且各实验之间异质性较低($P = 0.91$, $I^2 = 0\%$)，因此后续 Meta 分析选用固定效应反应模型(图 5)。

森林图显示，维生素 D 治疗组能够显著降低偏头痛的月发作次数，且有统计学意义[SMD = -0.56, 95% CI (-0.86, -0.27), $P = 0.0002$]。

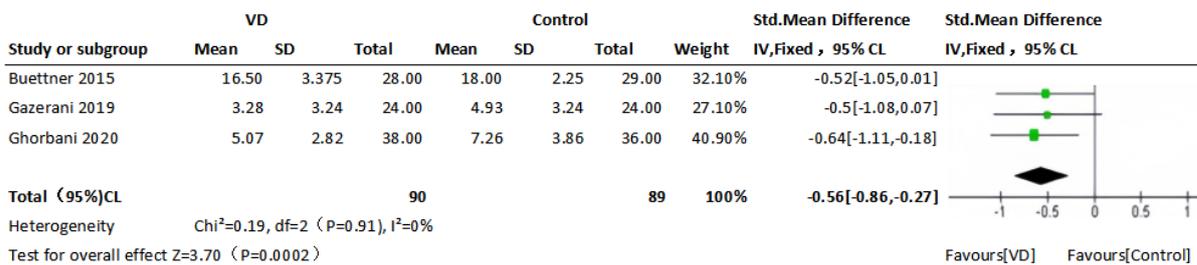


Figure 5. Migraine days/monthly frequency forest chart

图 5. 偏头痛天数/月频率森林图

3.3. 偏头痛持续时间(小时)

我们共筛选出两篇文献，由于 Kılıç 等人的研究中，对照组缺乏必要数据，因此被剔除。与此同时，各研究之间无异质性(P = 0.83, I² = 0%)，因此，Meta 分析选用固定效应模型(图 6)。

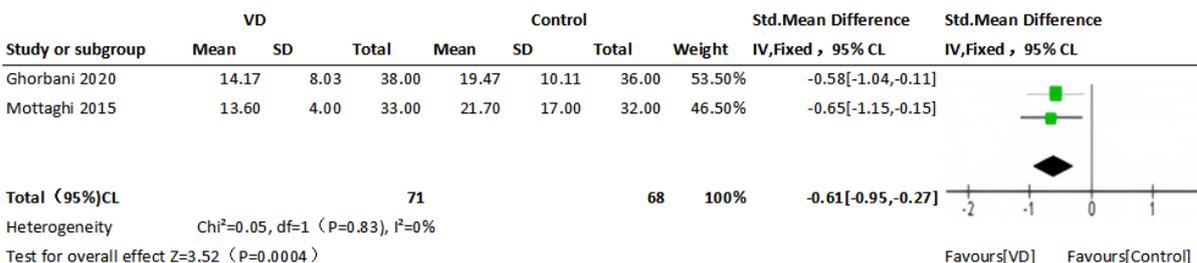


Figure 6. Migraine duration (hours) frequency forest plot

图 6. 偏头痛持续时间(小时)频率森林图

森林图显示，患者偏头痛的持续时间大幅缩减发生在维生素 D 治疗组，且有统计学意义[SMD = -0.60, 95% CI (-0.94, -0.28), P = 0.0004]。

3.4. 偏头痛严重程度(VAS 评分)

出于同样的原因，我们共筛选出三篇文献由于 Kılıç 等人的研究中，对照组缺乏必要数据，因此被剔除。研究之间具有一定的异质性(P = 0.12, I² = 52%)，因此 Meta 分析选用固定效应模型(图 7)：

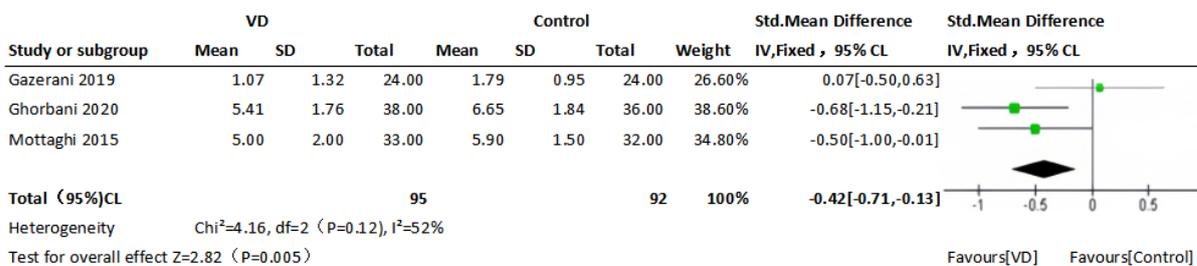


Figure 7. Forest plot of migraine severity (VAS score)

图 7. 偏头痛严重程度(VAS 评分)的森林图

结果显示，患者偏头痛的严重程度在维生素 D 治疗组显著下调，且具有统计学意义[SMD = -0.41, 95% CI (-0.70, -0.13), P = 0.005]。

3.5. 分组分析

年龄作为偏头痛的重要决定因素之一，需要将年龄作为一个单独的分组进行分析。通常根据年龄可分为儿童和成人两个组。其中，在 Mottaghi 等人的研究中，因未按年龄分组而被排除。具体结果见下表 (表 3)：

Table 3. Grouping analysis of children and adults

表 3. 儿童和成人分组分析

研究	组别	SMD [95% CI]	I ² %	P
卡伊尔 2014	儿童	-2.84 [-3.69, -2.00]	---	<0.00001
加泽拉尼 2019	成人	-1.06 [-1.77, -0.34]	69	0.004

结果表明，与对照组相比，维生素 D 组儿童偏头痛患者和成人偏头痛患者的头痛频率均有统计学意义的显著降低。

3.6. 敏感性分析

敏感性分析是 Meta 分析不可或缺的一部分，通常用于评价 Meta 分析结果的稳定性。因此，选择不同的效应模型进行 Meta 分析是有必要的。使用随机效应模型发现，维生素 D 治疗能够显著降低偏头痛的月发作次数[SMD= -0.56, 95% CI (-0.86, -0.27), P = 0.0002]，缩短发作持续时间[SMD = -0.60, 95% CI (-0.94, -0.28), P = 0.0004]。采用固定效应模型也得到相同的结论。偏头痛的月发生频率的降低存在于维生素 D 治疗组[SMD = -0.92, 95% CI (-1.20, -0.64), P < 0.00001]。此外，在分析偏头痛严重程度时出现差异，随机效应模型分析结果与固定效应模型不一致。在对纳入研究的各个方面进行分析后，我们推测造成这种情况的原因可能为，在 Gazerani 的研究中，维生素 D 干预时间较长，导致结果测量的异质性。总体而言，这项 Meta 分析的结果是可靠的。

4. 讨论

偏头痛作为一种复杂的神经系统疾病，其发病机制涉及多种因素，包括遗传、环境、荷尔蒙以及食物刺激等。近年来，越来越多的研究开始关注维生素 D 与偏头痛之间的关系，特别是维生素 D 缺乏是否可能加剧偏头痛的症状。2020 年发表的 Meta 分析[36]发现，偏头痛患者的血清维生素 D 浓度低于健康人，这一发现提示我们，维生素 D 的状态可能与偏头痛的发病或症状严重程度有关。这项 Meta 分析研究包括六项关于维生素 D 治疗偏头痛的研究，结果表明，偏头痛患者偏头痛的频率、天数、持续时间和严重程度的减少均发生在补充维生素 D 后。因此，这表明补充维生素 D 对改善偏头痛患者的临床症状有良好的效果。

然而也存在争议的观点，在 Buettner 的偏头痛预防试验中，维生素 D 缺乏的患者和维生素 D 正常的患者在头痛相关的临床特征上没有显著差异。上述结果可以解释为，一方面，影响维生素 D 的因素很多，例如，维生素 D 可以通过皮肤暴露于阳光下合成，在阳光充足的季节和地区，体内维生素 D 的水平可能更高。当然，饮食和生活方式的差异也是一个原因。另一方面，偏头痛的发病机制比较复杂，大脑皮层弥散抑制、神经源性炎症反应、神经递质紊乱等已被大多数学者所认识，维生素 D 缺乏可能对其影响不大。结合上述结果和一些文献综述，可以合理地得出结论，维生素 D 治疗偏头痛可能涉及以下机制：

炎症反应的机制

大量研究发现，血清维生素 D 水平与全身炎症程度呈负相关，这表明维生素 D 具有抗炎作用[37]。

维生素 D 参与免疫系统调节和炎症反应,抑制辅助性 T 细胞(Th)介导的白细胞介素-2 (IL-2)、IL-12、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等促炎因子的释放,并诱导 Th2 细胞和调节性 T 细胞的表达。增加抗炎细胞因子 IL-3、IL-4 和 IL-10 的合成和释放[37]。许多研究表明,炎症与偏头痛的发病机制有关,偏头痛发作与脑内和脑外血管的神经血管炎症有关。急性和间歇性偏头痛发作时,炎症细胞和白细胞介素明显增加。研究表明,肥大细胞(尤其是脑膜中的肥大细胞)产生的炎症介质会激活三叉神经,导致偏头痛。在这篇系统综述中,Ghorbani [35]等人发现,维生素 D 可通过降低白细胞介素-6 和血清 CGRP 水平来缓解偏头痛的神经炎症。Mottaghi 等人[32]对 50 名偏头痛患者进行的病例对照研究进一步证实了这一结论。

5-HT 的机制

大脑中 5-羟色胺(5-HT)的水平取决于血液中色氨酸的水平,色氨酸是一种必需氨基酸,与 5-HT 不同,它与支链氨基酸竞争通过血脑屏障[38]。外周组织过量合成 5-HT 会消耗大部分色氨酸,进一步减少色氨酸向大脑的输送。色氨酸羟化酶(TPH)是色氨酸合成 5-HT 的限速酶。TPH 由两个基因编码,即 TPH1 和 TPH2,它们分布在不同的组织中。TPH1 主要分布在肠道绒毛细胞、松果体、胎盘和 T 细胞等非神经系统组织中,在人体内产生大部分 5-HT。TPH2 定位于剑突核和肠神经系统神经元,产生大脑中所有的 5-HT 合成酶。研究发现,TPH1 和 TPH2 中都存在 VDRE,但对 5-HT 合成的调控却相反[38]。维生素 D 激活大脑中 TPH2 的 VDRE,抑制外周组织中 TPH1 的 VDRE。TPH1 产生的外周 5-HT 在冬季最高,夏季最低,而 TPH2 产生的脑内 5-HT 在冬季最低,夏季最高,这与血清维生素 D 水平的季节性变化一致。5-HT 在偏头痛中的确切作用机制尚不清楚。然而,成人偏头痛在急性发作期 5-羟色胺功能降低,导致脑血管扩张和三叉神经脑膜传入部分敏感化。在发作间期,无先兆的偏头痛患者大脑中的 5-羟色胺合成增加[38]。

在这项 Meta 分析中,当每月偏头痛发生频率按年龄亚组分析结束指标时,发现维生素 D 能降低儿童患者和成人患者的偏头痛发生频率,但由于各结束指标纳入文献有限,结果仍有争议,这需要更多高质量的证据来支持。

内皮细胞的机制

血管内皮细胞可调节多种血管功能。内皮细胞局部分泌血管舒张因子一氧化氮(NO)、组织纤溶酶原激活剂(T-PA)、血管收缩因子内皮素-1 (ET-1)和其他血管活性介质,在特定刺激条件下有助于纤维蛋白溶解[39]。NO 是内皮细胞产生的一种内皮松弛因子,可松弛血管平滑肌细胞、抑制动脉粥样硬化、抑制血小板粘附和血栓形成。NO 可诱发偏头痛样头痛发作。NO 在偏头痛发病机制中的作用已被广泛接受。在偏头痛发作期和间歇期,脑脊液和血清中的 NO 明显增加。一氧化氮合酶是内皮细胞合成一氧化氮的关键酶。内皮细胞具有 VDR,可表达 1α 羟化酶并合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。内皮细胞中 1α 羟化酶和 VDR 的表达表明,维生素 D 可通过自分泌或旁分泌机制调节内皮细胞功能[39]。在本研究中,Ghorbani 等人发现,维生素 D 可通过减少内皮细胞中合成 NO 的关键酶 iNOS 来缓解偏头痛。Kılıç 等人[34]进一步支持了这一结论。

当然,本系统综述也存在一些局限性,可分为两类:所纳入研究的局限性,以及 Meta 分析的局限性。

纳入研究的局限性:

1) 不同的干预措施:

纳入的六项研究对实验组和对照组采用了不同的干预措施。Cayir、Buettner 和 Ghorbani 的临床研究分别将维生素 D 作为辅助药物与阿米替林、辛伐他汀和其他常规药物联合使用。Mottaghi's、Kılıç's 和 Gazerani 的研究将维生素 D 作为主要药物。将维生素 D 与治疗偏头痛的其他药物结合使用的研究结果与对照组相当,但没有确定维生素 D 单独使用的效果。此外,在 Buettner 的研究中,对照组没有使用辛伐他汀,只使用安慰剂作为对照,因此无法确定维生素 D 的治疗效果。

2) 维生素 D 吸收的个体差异:

日照时间和强度是影响维生素 D 合成和吸收的关键因素。所纳入的六项研究位于不同的纬度地区, 这会影响这一变量, 导致结果不准确。儿童、青少年和老年人等特定人群以及维生素 D 吸收的个体差异会导致初始维生素 D 含量和试验期间维生素 D 吸收的差异。

Meta 分析的局限性:

1) 文献遗漏:

本综述仅在五个数据库中检索了 1980 年至 2021 年的相关文献。不排除这些数据库未收录某些高质量文献, 从而造成遗漏。这种遗漏几乎是不可避免的, 只有通过检索更多的文献才能减少遗漏。

2) 纳入和排除标准不够完整:

文献发表的语言仅限于英文, 导致其他高质量的外文文献未能被收录, 从而影响了推断结果。对于非英语国家的研究人员来说, 他们可能会在有影响力的国际期刊之外的地方期刊上发表文章。然而, 当研究结果呈阳性时, 作者更倾向于在英文国际期刊上发表, 这可能是一种发表偏差。这一局限性对后续研究的建议是, 应更多地考虑外文文献。还应关注结果为负的研究。

3) 使用不同模型造成的误差:

本研究采用的固定效应模型和随机效应模型是 meta 分析中最常用的两种模型。它们的使用条件和范围不同, 结果也不完全相同。一般来说, 随机效应模型得出的结论往往比较保守, 置信区间较大, 更难发现差异。当各种检验的结果相差较大时, 有必要仔细考虑是否将各种检验结合起来, 做出更谨慎的结论。此外, 在所有情况下都要使用随机效应模型, 因为如果异质性很小, 那么随机效应模型和固定效应模型的综合结果就不会有很大差别, 当异质性很大时, 只能使用随机效应模型。

4) 其他偏见:

由于本综述由个人独立完成, 在文献筛选过程中可能存在个人偏好, 文献质量评估不够客观。针对这种情况, 解决的办法是由两名研究人员根据纳入和排除标准独立筛选文献, 提取信息并交叉核对结果。如有争议, 由第三位研究人员进一步协商解决。

5. 结论

本综述收集了有关维生素 D 治疗偏头痛的高质量研究, 包括儿童等特殊群体, 并进行了亚组分析。它将维生素 D 的治疗原理与偏头痛的发病机制联系在一起, 梳理了两者之间的联系, 深化了偏头痛治疗的理论基础。同时也为今后儿童青少年偏头痛的研究开辟了视野, 为促进偏头痛人群合理使用维生素 D 提供了一些思路。未来需要大样本量、前瞻性、高质量的研究来进一步探讨维生素 D 在偏头痛治疗中的临床价值。

参考文献

- [1] Evers, S. (2015) Früher als Symptom überspannter Menschen abgestempelt. Migräne—Wenn der Kopf zu platzen droht. *MMW—Fortschritte der Medizin*, **157**, 68-71. <https://doi.org/10.1007/s15006-015-2732-z>
- [2] Pelzer, N., Louter, M.A., van Zwet, E.W., Nyholt, D.R., Ferrari, M.D., van den Maagdenberg, A.M., *et al.* (2018) Linking Migraine Frequency with Family History of Migraine. *Cephalalgia*, **39**, 229-236. <https://doi.org/10.1177/0333102418783295>
- [3] Munoz-Ceron, J., Marin-Careaga, V., Peña, L., Mutis, J. and Ortiz, G. (2019) Headache at the Emergency Room: Etiologies, Diagnostic Usefulness of the ICHD 3 Criteria, Red and Green Flags. *PLOS ONE*, **14**, e0208728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208728>
- [4] von Brevem, M. and Lempert, T. (2016) Vestibular Migraine. *Handbook of Clinical Neurology*, **137**, 301-316. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63437-5.00022-4>
- [5] Blumenfeld, A.E., Victorio, M.C. and Berenson, F.R. (2016) Complicated Migraines. *Seminars in Pediatric Neurology*,

- 23, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.01.007>
- [6] Schwedt, T.J. (2014) Chronic Migraine. *BMJ*, **348**, g1416. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1416>
- [7] Leadley, R.M., Armstrong, N., Lee, Y.C., Allen, A. and Kleijnen, J. (2012) Chronic Diseases in the European Union: The Prevalence and Health Cost Implications of Chronic Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, **26**, 310-325. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.736933>
- [8] Mayans, L. and Walling, A. (2018) Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *American Family Physician*, **97**, 243-251.
- [9] Lisicki, M. and Schoenen, J. (2020) Metabolic Treatments of Migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **20**, 295-302. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1729130>
- [10] Ha, H. and Gonzalez, A. (2019) Migraine Headache Prophylaxis. *American Family Physician*, **99**, 17-24.
- [11] Digre, K.B. (2019) What's New in the Treatment of Migraine? *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **39**, 352-359. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000837>
- [12] Motaghi, M., Haghjooy Javanmard, S., Haghdoost, F., Tajadini, M., Saadatnia, M., Rafiee, L., et al. (2013) Relationship between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Migraine without Aura in an Iranian Population. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 351942. <https://doi.org/10.1155/2013/351942>
- [13] Celikbilek, A., Gocmen, A.Y., Zararsiz, G., Tanik, N., Ak, H., Borekci, E., et al. (2014) Serum Levels of Vitamin D, Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Receptor in Migraine Patients from Central Anatolia Region. *International Journal of Clinical Practice*, **68**, 1272-1277. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12456>
- [14] Putz, Z., Martos, T., Németh, N., Körei, A.E., Szabó, M., Vági, O.E., et al. (2013) Vitamin D and Neuropathy. *Orvosi Hetilap*, **154**, 2012-2015. <https://doi.org/10.1556/oh.2013.29769>
- [15] Ketharanathan, V., Torgersen, G.R., Petrovski, B.É. and Preus, H.R. (2019) Radiographic Alveolar Bone Level and Levels of Serum 25-OH-Vitamin D3 in Ethnic Norwegian and Tamil Periodontitis Patients and Their Periodontally Healthy Controls. *BMC Oral Health*, **19**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0769-6>
- [16] Isa, H., Almaliki, M., Alsabea, A. and Mohamed, A. (2020) Vitamin D Deficiency in Healthy Children in Bahrain: Do Gender and Age Matter? *Eastern Mediterranean Health Journal*, **26**, 260-267. <https://doi.org/10.26719/emhj.19.084>
- [17] Ghorbani, Z., Togha, M., Rafiee, P., Ahmadi, Z.S., Rasekh Magham, R., Haghghi, S., et al. (2019) Vitamin D in Migraine Headache: A Comprehensive Review on Literature. *Neurological Sciences*, **40**, 2459-2477. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04021-z>
- [18] Patel, U., Kodumuri, N., Malik, P., Kapoor, A., Malhi, P., Patel, K., et al. (2019) Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency Amongst Migraine Patients: A Nationwide Retrospective Study. *Medicina*, **55**, Article 407. <https://doi.org/10.3390/medicina55080407>
- [19] Jacobs, E.T. and Mullany, C.J. (2015) Vitamin D Deficiency and Inadequacy in a Correctional Population. *Nutrition*, **31**, 659-663. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.10.010>
- [20] Arzani, M., Jahromi, S.R., Ghorbani, Z., Vahabzad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., et al. (2020) Gut-Brain Axis and Migraine Headache: A Comprehensive Review. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9>
- [21] Khorvash, F., Askari, G., Maracy, M.R., Ghiasvand, R., Maghsoudi, Z. and Iraj, B. (2013) The Relationship between Serum Levels of Vitamin D and Migraine. *Journal of Research in Medical Sciences*, **18**, S66-S70.
- [22] Celikbilek, A., Gocmen, A.Y., Zararsiz, G., Tanik, N., Ak, H., Borekci, E., et al. (2014) Serum Levels of Vitamin D, Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Receptor in Migraine Patients from Central Anatolia Region. *International Journal of Clinical Practice*, **68**, 1272-1277. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12456>
- [23] Todd, C., Lagman-Bartolome, A.M. and Lay, C. (2018) Women and Migraine: The Role of Hormones. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **18**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>
- [24] Kjærgaard, M., Waterloo, K., Wang, C.E.A., Almås, B., Figenschau, Y., Hutchinson, M.S., et al. (2012) Effect of Vitamin D Supplement on Depression Scores in People with Low Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D: Nested Case—Control Study and Randomised Clinical Trial. *British Journal of Psychiatry*, **201**, 360-368. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.104349>
- [25] Zandifar, A., Masjedi, S.s., Banihashemi, M., Asgari, F., Manouchehri, N., Ebrahimi, H., et al. (2014) Vitamin D Status in Migraine Patients: A Case-Control Study. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 514782. <https://doi.org/10.1155/2014/514782>
- [26] Rao, R. and Hershey, A.D. (2020) An Update on Acute and Preventive Treatments for Migraine in Children and Adolescents. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **20**, 1017-1027. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1797493>
- [27] Greene, K., Irwin, S.L. and Gelfand, A.A. (2019) Pediatric Migraine: An Update. *Neurologic Clinics*, **37**, 815-833. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.009>

- [28] Luedtke, K., Allers, A., Schulte, L.H. and May, A. (2015) Efficacy of Interventions Used by Physiotherapists for Patients with Headache and Migraine—Systematic Review and Meta-Analysis. *Cephalalgia*, **36**, 474-492. <https://doi.org/10.1177/0333102415597889>
- [29] Lo, C.K., Mertz, D. and Loeb, M. (2014) Newcastle-ottawa Scale: Comparing Reviewers' to Authors' Assessments. *BMC Medical Research Methodology*, **14**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- [30] Cayir, A., Turan, M.I. and Tan, H. (2014) Effect of Vitamin D Therapy in Addition to Amitriptyline on Migraine Attacks in Pediatric Patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **47**, 349-354. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143606>
- [31] Buettner, C., Nir, R., Bertisch, S.M., Bernstein, C., Schain, A., Mittleman, M.A., *et al.* (2015) Simvastatin and Vitamin D for Migraine Prevention: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Neurology*, **78**, 970-981. <https://doi.org/10.1002/ana.24534>
- [32] Askari, G., Mottaghi, T., Khorvash, F. and Maracy, M. (2015) Effect of Vitamin D Supplementation on Symptoms and C-Reactive Protein in Migraine Patients. *Journal of Research in Medical Sciences*, **20**, 477-482. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.163971>
- [33] Gazerani, P., Fuglsang, R., Pedersen, J.G., Sørensen, J., Kjeldsen, J.L., Yassin, H., *et al.* (2018) A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel Trial of Vitamin D₃ Supplementation in Adult Patients with Migraine. *Current Medical Research and Opinion*, **35**, 715-723. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519503>
- [34] Kılıç, B. and Kılıç, M. (2019) Evaluation of Vitamin D Levels and Response to Therapy of Childhood Migraine. *Medicina*, **55**, Article 321. <https://doi.org/10.3390/medicina55070321>
- [35] Ghorbani, Z., Togha, M., Rafiee, P., Ahmadi, Z.S., Rasekh Magham, R., Djalali, M., *et al.* (2020) Vitamin D₃ Might Improve Headache Characteristics and Protect against Inflammation in Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Neurological Sciences*, **41**, 1183-1192. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04220-8>
- [36] Jolliffe, D.A., Camargo Jr., C.A., Sluyter, J.D., Aglipay, M., Aloia, J.F., Ganmaa, D., *et al.* (2020) Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data from Randomised Controlled Trials. medRxiv.
- [37] Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. and Amrein, K. (2013) Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, **5**, 2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- [38] Patrick, R.P. and Ames, B.N. (2015) Vitamin D and the Omega-3 Fatty Acids Control Serotonin Synthesis and Action, Part 2: Relevance for ADHD, Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Impulsive Behavior. *The FASEB Journal*, **29**, 2207-2222. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
- [39] Charoengam, N. and Holick, M.F. (2020) Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, **12**, Article 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>