

论著·临床研究

月经相关性偏头痛患者的维生素 D 水平研究

袁欣¹, 蒋伟青¹, 任潇¹, 刘晨², 王永刚¹

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127; 2. 郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州 450052

[摘要] **目的**·比较月经相关性偏头痛患者与非月经性偏头痛患者维生素 D 水平的差异。**方法**·纳入 2017 年 6 月—2018 年 6 月于上海交通大学附属仁济医院就诊的符合月经相关性偏头痛患者 100 例为病例组, 匹配 100 例非月经性偏头痛患者为对照组。采集患者临床信息及检测血清维生素 D 水平。采用单因素分析比较组间临床资料的差异, 采用 Logistic 回归模型分析月经相关性偏头痛与维生素 D 水平的关系。**结果**·与对照组相比, 病例组维生素 D 水平较低 [(13.48±5.02) ng/mL vs (14.93±4.94) ng/mL], 组间差异有统计学意义 ($P=0.042$)。其余临床资料的组间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 维生素 D 低于 10 ng/mL 的患者是高于 20 ng/mL 的患者发生月经相关性偏头痛的 3.656 倍 ($OR=3.656$, 95% CI 1.382 ~ 9.672, $P=0.009$)。另外, 偏头痛发生于月经前与月经中的患者在临床特点及维生素 D 水平等方面的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。**结论**·低维生素 D 水平可能与月经相关性偏头痛发生相关, 但与偏头痛发生于月经前或月经中无关。

[关键词] 偏头痛; 月经相关; 维生素 D

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.009 **[中图分类号]** R742 **[文献标志码]** A

Vitamin D level in patients with menstrually related migraine

YUAN Xin¹, JIANG Wei-qing¹, REN Xiao¹, LIU Chen², WANG Yong-gang¹

1. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

[Abstract] **Objective**·To compare vitamin D levels in the patients with menstrually related migraine and those with non-menstrual migraine. **Methods**·A total of 100 patients with menstrually related migraine were enrolled as case group, and 100 patients with non-menstrual migraine were matched as control group in Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from June 2017 to June 2018. The patients' information was collected and serum vitamin D levels were measured. Univariate analysis was performed to analyze the differences between the groups, and Logistic regression model was performed to analyze the relationship between menstrually related migraine and vitamin D levels. **Results**·Vitamin D levels were lower in case group than those in control group [(13.48±5.02) ng/mL vs (14.93±4.94) ng/mL, $P=0.042$]. There were no statistically significant differences in other indexes between the groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that the patients with vitamin D less than 10 ng/mL were more likely to have menstrually related migraine than those with vitamin D more than 20 ng/mL ($OR=3.656$, 95% CI 1.382–9.672, $P=0.009$). In addition, there were no statistically significant differences in clinical characteristics and vitamin D levels between the patients with migraine occurring in premenstrual period and menstrual period ($P>0.05$). **Conclusion**·Low vitamin D levels may be associated with menstrually related migraine, but not with its occurrence in premenstrual or menstrual period.

[Key words] migraine; menstrually related; vitamin D

偏头痛是神经科常见的头痛类型, 其确切机制尚不明确。然而临床中可以观察到超过 50% 的无先兆偏头痛的女性患者, 头痛的发作与月经周期有关, 称为月经相关性偏头痛^[1]。与非月经性偏头痛比较, 这种头痛通常发作程度更重, 持续时间更久, 对药物的反应性更差^[2]。通常认为, 雌激素的撤退可能是月经相关性偏头痛的直接诱发

因素^[3]。一项随机临床试验^[4]发现, 雌激素的补充能缓解月经相关性偏头痛的发作, 但停药后头痛再发; 但通过口服避孕药预防月经相关性偏头痛, 不可避免地增加了脑血管病发生风险, 不适用于年龄小于 45 岁和有先兆偏头痛患者^[5]。

近年来, 维生素 D 缺乏与偏头痛的关系得到了越来越

[基金项目] 国家自然科学基金 (31770800, 81571329, 81271140); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20161414) (National Natural Science Foundation of China, 31770800, 81571329, 81271140; Shanghai Municipal Education Commission—GaoFeng Clinical Medicine Grant Support, 20161414)。

[作者简介] 袁欣 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: 13262627180@163.com。

[通信作者] 王永刚, 电子信箱: wangyg@shsmu.edu.cn。



多的关注^[6]。值得注意的是,一项研究^[7]发现,经过2个月的钙和维生素D的补充,月经相关性偏头痛患者的症状得到了明显改善,提示维生素D和钙可能与月经相关性偏头痛相关;但目前尚无研究证实两者的直接关系。本研究通过对比月经相关性偏头痛患者与非月经性偏头痛患者的维生素D水平,分析维生素D与月经相关性偏头痛的关系,可能为临床治疗提供新的思路和证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续性纳入2017年6月—2018年6月于上海交通大学医学院附属仁济医院门诊就诊,符合《国际头痛分类第三版(beta版)》[*International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version)*], ICHD-3-beta^[8]中“1.1 无先兆偏头痛”诊断标准的育龄期女性,选择其中临床资料完善,符合“1.1.2 月经相关性无先兆偏头痛”诊断标准的患者100例为病例组,1:1匹配同时期就诊的符合“1.1.3 非月经性无先兆偏头痛”诊断标准的患者100例为对照组。病例组与对照组平均年龄 $[(35.60 \pm 7.82) \text{岁} \text{ vs } (35.61 \pm 9.73) \text{岁}]$ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组根据偏头痛发生于月经前或月经中分为月经前头痛组和月经中头痛组。月经第1日记为第1日,月经前1日记为第-1日,依次类推(无第0日)。偏头痛发生于月经期的第-2日至第-1日间的患者为月经前头痛组,发生于月经期的第1日至第3日的患者为月经中头痛组。本研究获得上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准。所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 ①符合ICHD-3-beta中相应的诊断标准。②既往无药物滥用史、吸烟及饮酒史。③无心、肝或肾功能受损等严重的器质性疾病。

1.2.2 排除标准 ①合并非偏头痛的其他原发或继发性头痛。②近3个月内服用过维生素D制剂、激素类药物或苯巴比妥类药物。③正在接受偏头痛预防性治疗的患者。④合并骨质疏松、佝偻病等严重骨骼肌肉疾病。⑤常规头颅磁共振(MRI)检查有异常信号。⑥患者拒绝签署知情同意书。

1.3 临床资料收集及维生素D检测

1.3.1 临床资料 所有对象均填写1份自制头痛问卷,由

有经验的临床医师进行面对面评估。内容包括:①人口学指标,即年龄、性别、住址、教育水平等。②头痛特点,即偏头痛病程、头痛部位、发作程度、伴随症状、发作时长、发作频率及服用药物等;发作程度以视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)表示,发作时长以平均每次头痛的小时数表示,发作频率以每月头痛的天数表示。③偏头痛家族史。④其他病史,即有无高血压、高血脂、糖尿病、睡眠障碍、骨关节疾病或其他系统性疾病;睡眠障碍的诊断需满足《国际疾病分类(第10版)》(*International classification of diseases, 10th revision*)中“F51.0 非器质性失眠症”的诊断标准。患者同时需填写广泛性焦虑障碍量表(generalized anxiety disorder-7, GAD-7)及9条目患者健康问卷(patient health questionnaire-9, PHQ-9)。

1.3.2 维生素D水平的测量 采用液相色谱串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)测量血清25-(OH)D浓度,由上海可力梅塔生物医药科技有限公司利用液相色谱串联质谱仪(AB3200)完成。根据维生素D水平的不同将其分为3级:正常($>20 \text{ ng/mL}$)、缺乏($10 \sim 20 \text{ ng/mL}$)和严重缺乏($<10 \text{ ng/mL}$)^[9]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行分析。正态性检验采用K-S检验,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。定性资料采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将年龄及单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 月经相关性偏头痛和非月经性偏头痛患者临床特点和维生素D水平比较

病例组较对照组患者的偏头痛病程长、发作频率高、发作程度重、发作时长久,但差异均未达到统计学意义(均 $P > 0.05$)。病例组患者的维生素D水平明显低于对照组 $[(13.48 \pm 5.02) \text{ ng/mL} \text{ vs } (14.93 \pm 4.94) \text{ ng/mL}, P = 0.042]$,按维生素D水平高低分级的分布差异也有统计学意义($P = 0.028$)。其他如家族史、焦虑障碍、抑郁障碍、骨关节痛及睡眠障碍等资料的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表1)。



表 1 2 组患者的临床特点和维生素 D 水平比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics and vitamin D between the two groups

指标	病例组 (N=100)	对照组 (N=100)	P 值
年龄 / 岁	35.60 ± 7.82	35.61 ± 9.73	0.994
偏头痛病程 / 年	13.32 ± 8.12	12.75 ± 8.86	0.637
发作频率 / (d/ 月)	5.83 ± 6.67	5.47 ± 6.14	0.698
发作程度	7.74 ± 1.59	7.49 ± 1.45	0.246
发作时长 /h	32.78 ± 23.75	29.82 ± 23.55	0.405
偏头痛家族史 /n (%)	52 (52.0)	40 (40.0)	0.089
焦虑障碍 /n (%)	7 (7.0)	5 (5.0)	0.552
抑郁障碍 /n (%)	7 (7.0)	3 (3.0)	0.194
睡眠障碍 /n (%)	14 (14.0)	7 (7.0)	0.106
骨关节痛 /n (%)	10 (10.0)	8 (8.0)	0.621
季节 (夏秋) ^① /n (%)	61 (61.0)	50 (50.0)	0.099
维生素 D ^② / (ng/mL)	13.48 ± 5.02	14.93 ± 4.94	0.042
维生素 D 分级 /n (%)			0.028
<10 ng/mL	28 (28.0)	13 (13.0)	
10 ~ 20 ng/mL	60 (60.0)	70 (70.0)	
>20 ng/mL	12 (12.0)	17 (17.0)	

注：^①指检测维生素 D 的季节，夏秋季是指 6 月 ~ 11 月；^②维生素 D 用 25-(OH)D 值表示。

2.2 Logistic 回归分析

Logistic 回归模型在调整了年龄后，维生素 D 低于 10 ng/mL 的患者发生月经相关性偏头痛的风险是维生素 D 高于 20 ng/mL 患者的 3.656 倍 (95% CI 1.382 ~ 9.672, P=0.009) (表 2)。

表 2 Logistic 回归分析维生素 D 与月经相关性偏头痛的关系

Tab 2 Correlation between vitamin D and menstrually related migraine analyzed by Logistic regression

因素	β 值	标准误	Wald χ ²	OR 值 (95% CI)	P 值
年龄	-0.001	0.016	0.002	0.999 (0.968 ~ 1.032)	0.967
维生素 D					
>20 ng/mL	—	—	—	1.000	—
10 ~ 20 ng/mL	0.301	0.410	0.539	1.351 (0.605 ~ 3.019)	0.463
< 10 ng/mL	1.296	0.496	6.820	3.656 (1.382 ~ 9.672)	0.009

2.3 月经前和月经中偏头痛发作患者的临床特点及维生素 D 的比较

偏头痛发生于月经前的患者与月经中的患者在临床特点及维生素 D 水平等方面的差异均无统计学意义 (均 P>0.05) (表 3)。

表 3 月经前头痛组和月经中头痛组患者的临床特点及维生素 D 水平的比较

Tab 3 Comparison of clinical characteristics and vitamin D in the patients with migraine occurring in premenstrual and menstrual period

指标	月经前偏头痛 (N=30)	月经中偏头痛 (N=70)	P 值
年龄 / 岁	33.77 ± 6.65	36.39 ± 8.18	0.125
偏头痛病程 / 年	12.18 ± 8.34	13.81 ± 8.03	0.362
发作频率 / (d/ 月)	4.13 ± 5.92	6.55 ± 6.87	0.096
发作程度	7.47 ± 1.61	7.86 ± 1.57	0.262
发作时长 /h	26.24 ± 22.41	35.66 ± 23.92	0.075
季节 (夏秋) /n (%)	21 (70.0)	40 (57.1)	0.770
维生素 D / (ng/mL)	12.51 ± 4.24	13.90 ± 5.29	0.207
维生素 D 分级 /n (%)			0.181
< 10 ng/mL	8 (26.7)	20 (28.6)	
10 ~ 20 ng/mL	21 (70.0)	39 (55.7)	
> 20 ng/mL	1 (3.3)	11 (15.7)	

3 讨论

近年来偏头痛和维生素 D 的关系在临床上广受关注。Celikbilek 等^[10]通过 ELISA 法检测发现，偏头痛患者的维生素 D 和维生素 D 受体水平均较健康受试者低；另一项研究^[11]采用化学发光免疫法发现，低水平的维生素 D 不仅与偏头痛有关，还可能增加偏头痛的发作频率。但并非所有的研究结果都一致，Zandifar 等^[12]观察了 105 例偏头痛患者和 110 例健康对照 (化学发光免疫法)，并未发现 2 组维生素 D 水平差异有统计学意义。Kjaergaard 等^[13]发现，在非抽烟者中偏头痛与维生素 D 水平有关 (电化学发光免疫法)，但在抽烟的偏头痛患者中没有相同发现。以上差异可以解释为：一方面，不同的检测方法可能产生不同的结果；另一方面，偏头痛是一种异质性很高的疾病，病因复杂，维生素 D 可能对不同个体或不同偏头痛亚型产生不同的影响。

Thys-Jacobs^[7]曾给 2 例月经相关性偏头痛患者补充钙和维生素 D，2 个月后患者头痛症状明显改善，但是由于病例数较少，而且同时补充了钙，无法单独评估维生素 D 的效果。Bahrami 等^[14]发现，高剂量的维生素 D 补充可以减少经前综合征和月经期的不适，而头痛、恶心、呕吐等症状是经前综合征的常见表现，但此项研究并未将头痛限制为偏头痛。据我们所知，本研究可能是第一项关于维生素 D 与月经相关性偏头痛的病例对照研究。本研究结果显示，无论是月经相关性偏头痛还是非月经性偏头痛患者的维生素 D 水平普遍较低，远低于正常参考值 (20 ng/mL)，在校正了可能的混杂因素后，此种相关性仍然存在，提示

超低水平的维生素 D 是月经相关性偏头痛发生的独立危险因素。但是本研究没有发现偏头痛发生在月经前或月经中的患者临床特点和维生素 D 水平有显著差异,这可能与样本量较小有关。本研究对既往研究进行了补充,进一步佐证了维生素 D 水平和月经相关性偏头痛的相关性。

目前,维生素 D 缺乏与偏头痛的关系尚不清楚。理论上,维生素 D 可能通过调节白介素和肿瘤坏死因子参与抗炎反应,而神经源性炎症是偏头痛发生的可能机制之一。另外,维生素 D 还可能通过影响血液镁离子浓度,调节内皮细胞功能或神经递质等方面影响偏头痛的发生。针对月经相关性偏头痛,考虑到维生素 D 与雌激素有复杂的相互作用^[15],猜测其缺乏可能使患者对雌激素的波动更

为敏感,而非直接影响了雌激素的水平。另外,有研究^[16]发现,单纯月经相关性偏头痛的患者在头痛发作时,血液及唾液中的前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE₂) 水平显著升高;而基础实验^[17]已经证明维生素 D 可以抑制前列腺素的合成及其生物学功能,提示维生素 D 可能通过作用于前列腺素通路对月经相关性偏头痛产生一定的影响。

综上所述,维生素 D 严重缺乏可能是月经相关性偏头痛的独立危险因素。本研究尚存在一定的局限性:首先,本研究非干预性研究,无法评估因果关系;其次,由于剔除了病例资料不完整的患者,样本的选择可能对结局有不同的影响。干预性、大样本的临床试验有待进一步开展。

参·考·文·献

- [1] Calhoun AH. Understanding menstrual migraine[J]. Headache, 2018, 58(4): 626-630.
- [2] Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, et al. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment[J]. Cephalalgia, 2003, 23(4): 302-308.
- [3] Newman LC, Yugrakh MS. Menstrual migraine: treatment options[J]. Neurol Sci, 2014, 35(Suppl 1): 57-60.
- [4] Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol[J]. Br Med J, 1986, 293(6561): 1540.
- [5] Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice[J]. Headache, 2005, 45 (3): 224-231.
- [6] Rapisarda L, Mazza MR, Tosto F, et al. Relationship between severity of migraine and vitamin D deficiency: a case-control study[J]. Neurol Sci, 2018, 39(Suppl 1): 167-168.
- [7] Thys-Jacobs S. Vitamin D and calcium in menstrual migraine[J]. Headache, 1994, 34(9): 544-546.
- [8] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- [9] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [10] Celikbilek A, Gocmen AY, Zararsiz G, et al. Serum levels of vitamin D, vitamin D-binding protein and vitamin D receptor in migraine patients from central Anatolia region[J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(10): 1272-1277.
- [11] Song TJ, Chu MK, Sohn JH, et al. Effect of vitamin D deficiency on the frequency of headaches in migraine[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(3): 366-373.
- [12] Zandifar A, Masjedi SS, Banihashemi M, et al. Vitamin D status in migraine patients: a case-control study[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 514782.
- [13] Kjaergaard M, Eggen AE, Mathiesen EB, et al. Association between headache and serum 25-hydroxyvitamin D: the Tromsø Study: Tromsø 6[J]. Headache, 2012, 52(10): 1499-1505.
- [14] Bahrani A, Avan A, Sadeghnia HR, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(8): 659-663.
- [15] Disanto G, Handel AE, Ramagopalan SV. Estrogen-vitamin D interaction in multiple sclerosis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1): 3-4.
- [16] Nattero G, Allais G, De Lorenzo C, et al. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine[J]. Headache, 1989, 29(4): 233-238.
- [17] Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(1): R19-R38.

[收稿日期] 2018-12-12

[本文编辑] 瞿麟平