·综 述·

# 偏头痛的遗传学研究进展

马腾宇，杨广娥*
（复旦大学附属儿科医院安徽医院（安徽省儿童医院）神经内科，安徽合肥 230051）

**摘要：**偏头痛（migraine）是一种常见神经系统疾病，其发病机制尚未明确。目前认为，偏头痛作为一种复杂遗传性疾病是由遗传因素与环境因素共同作用所致。有关偏头痛的遗传研究仅在几种单基因遗传的偏头痛中取得统一认识，近年来全基因组关联分析技术被应用于偏头痛遗传研究并取得大量成果。偏头痛侯选基因亦在部分研究中取得重复验证。现就偏头痛的遗传学研究进展作一综述，以期为进一步改进偏头痛的诊治策略提供参考。

**关键词：**偏头痛；基因；遗传；发病机制
**中图分类号：**R747.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)06-0531-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.003



# Research progress in genetic of migraine

MA Tengyu, YANG Guange*
(*Department of Neurology, Anhui Hospital, Children's Hospital of Fudan University, Hefei 230051, Anhui Province, China*)

**Abstract:** Migraine is a common neurological disease, and its pathogenesis has not been clearly defined. It is believed that migraine as a complex hereditary disease is caused by the combination of genetic factors and environmental factors. At present, the genetic research of migraine has only obtained a unified understanding in several single gene inherited migraine. In recent years, the whole genome association analysis technique has been applied to the genetic research of migraine and a lot of achievements have been obtained. Migraine candidate genes have also been replicated in some studies. This article reviewed the research progress in genetic of migraine, in order to provide reference for further improving the diagnosis and treatment strategies of migraine.

**Key words:** migraine; gene; heredity; pathogenesis

偏头痛（migraine）是一种临床常见的神经血管功能紊乱疾病，其主要特征为反复发作的偏侧搏动样头痛，可伴有恶心、呕吐，被列为全球最致残疾病之一[1]。既往研究显示，其发病是由遗传因素与环境因素共同作用，遗传因素在偏头痛的发病过程中占比高达 34% ～ 57%[2—3]。

近年来，偏头痛致病基因相关研究取得显著进步，全基因组关联分析（genome wide association study，GWAS）被应用于偏头痛研究，偏头痛相关的变异基因组注释在血管和中枢神经系统组织 / 细胞类型中均非常丰富，明确支持神经血管机制是偏头痛病理生理学的基础。部分单基因遗传偏头痛的致病基因已确定，如偏瘫性偏头痛基因，在全球各地已得到重复验证。遗传学研究成果对偏头痛发病机制的研究，乃致偏头痛防治策略均有重要意义。

## 1 病因及发病机制

偏头痛的病因目前仍不明确，约 50% 的患者有家族史，精神紧张、过度劳累、强光刺激、烈日照射、低血糖、应用扩血管药物［如利舍平（reserpine）］、

**收稿日期：**2022-12-15
**作者简介：**马腾宇，住院医师，研究方向：小儿神经内科疾病的诊治。
**通信作者：**杨广娥，副主任医师，研究方向：小儿神经内科疾病的诊治。

食用高酪胺食物（如巧克力、乳酪、柑橘）及酒精类饮料等，均可诱发偏头痛发作。

偏头痛的发病机制尚不清楚，大体上分为以下几种学说：①血管源性学说，患者服用麦角胺（ergotamine）后颞动脉波动幅度降低，同时伴随头痛的缓解，认为典型偏头痛颅内动脉收缩、局部血流减少，导致出现视觉改变、感觉异常或轻度偏瘫先兆症状，继而颅内及颅外动脉扩张，出现头痛。②神经源性学说，偏头痛的病变源于中枢神经系统，内分泌改变及血管舒缩障碍是一种继发现象，即偏头痛的血管性表现是继发于神经中枢“释放”。偏头痛呈现的各种复杂症状是大脑皮质功能紊乱的结果，如偏头痛先兆症状是由皮质扩展性抑制（cortical spreading depressing，CSD）引起。③三叉神经血管学说，当三叉神经节及其纤维受刺激后，可引起P物质、降钙素基因相关肽（calcitonin generelated peptide，CGRP）及其他神经肽释放增加，这些活性物质作用于邻近脑血管壁，可引起血管扩张而出现搏动性头痛，甚至血管通透性增加。CGRP受体拮抗剂微量渗入三叉神经血管复合体，可有效抑制三叉神经血管系统痛觉信息的传递。④视网膜-丘脑-皮质机制，从视网膜神经节细胞到丘脑后部的视觉通路的激活可能是光线调节偏头痛的机制之一。

## 2 普通型偏头痛的GWAS

GWAS是在全基因组层面上开展的多中心、大样本、经反复验证的基因与疾病关联的研究方法，其结果在统计学上具有较强说服力。目前已确定123个易感位点与偏头痛相关，这些基因位点主要涉及谷氨酸能神经递质、突触的发生与可塑造性、疼痛感知、金属蛋白酶、血管系统及代谢等方面[4]。下面简述与偏头痛相关的GWAS研究成果中已被重复验证的基因。

### 2.1 谷氨酸能神经相关基因

CSD被认为可能与偏头痛先兆症状的发生有关，而细胞外液中谷氨酸浓度增高可诱发CSD的产生[5]。Anttila等[6]在欧洲人群中开展GWAS研究，发现rs1835740位点为偏头痛相关易感基因位点，并在瑞典及印度人群中得到验证，该位点定位于基质谷氨酸梭肽酶及黏蛋白基因之间，二者均参与谷氨酸代谢[7—8]。黏蛋白基因可下调兴奋性氨基酸转运体的表达，使过量谷氨酸在突触间隙中积累，进而诱导CSD的产生，参与偏头痛的发生[6]。Chasma等[9]于2011年基于欧洲人群开展偏头痛GWAS研究，发现低密度脂蛋白受体相关蛋白1（low density lipoprotein receptor related protein 1，*LRP1*）基因的rs11172113位点为偏头痛易感基因位点，该基因编码的LRP1受体广泛表达于大脑、血管及其他组织，调节突触传递和谷氨酸受体间的相互作用，认为该基因同样可能通过谷氨酸信号通路参与偏头痛的发生。此外，该位点已在印度人群中被证实与偏头痛相关[7]。

### 2.2 疼痛感知相关基因

温度和触觉敏感基因产物参与冷觉及冷诱导疼痛，其常作为神经性疼痛动物模型中的靶点基因。Chasman等[9]在偏头痛GWAS研究中发现，瞬时受体电位通道家族M8（transient receptor potential member 8，*TRPM8*）基因的rs10166942位点为偏头痛易感基因位点，鉴于偏头痛与神经性疼痛有诸如痛觉过敏及触摸痛等共性，认为*TRPM8*基因可能同时参与两种疼痛的病理生理过程。Sintas等[10]在西班牙偏头痛患者中开展的研究进一步证实了该结论。

### 2.3 血管与代谢相关基因

*C7orf10*基因编码一种名为C7orf10线粒体蛋白，参与戊二酸代谢，戊二酸代谢异常导致戊二酸尿症Ⅲ型，偏头痛是该病的表现之一。Anttila等[11]对29项GWAS研究进行meta分析，发现*C7orf10*基因的rs4379368位点为偏头痛易感位点，该研究成果在我国得到进一步证实[12]。

Chasman等[9]在偏头痛GWAS研究中发现，PR结构域蛋白16（PR domain protein 16，*PRDM 16*）基因的rs2651899位点为偏头痛的易感基因位点，*PRDM16*参与颅面发育，对棕色脂肪分化及心肌、神经元和白细胞前体的分化有着重要的意义。该结

论已在多个国家的不同人群中得到验证[7—8,13]。尽管该位点在偏头痛中的作用并不明确，但近期有研究证实，与对照组相比，曲布坦类药物对携带该基因变异的偏头痛组有更好的疗效，故推测该位点基因型检测可能有较好的临床应用前景[14]。

**2.4** 突触发育和可塑性相关基因

家族性噬血细胞综合征 5（familial hemophagocytic syndrome 5，*FHL 5*）基因 rs13208321 位点为偏头痛易感基因位点之一[11—12]。*FHL5* 编码转录调节因子环磷酸腺苷并进一步调节环磷酸腺苷反应元件结合（c-AMP-responsive element binding，CREB）蛋白生成，该蛋白可影响突触可塑性。尽管该位点在偏头痛病理生理过程中的作用并不明确，但有研究表明偏头痛模型大鼠的三叉神经脊束核尾侧亚核中 CREB 蛋白水平升高，经抗偏头痛药物预处理后，大鼠大脑该部位 CREB 蛋白水平降低，推测 CREB 蛋白或可作为偏头痛发作期的标志物[15]。此外，该结果提示 *FHL5* 基因多态性可能通过调节三叉神经脊束核尾侧亚核中 CREB 蛋白参与偏头痛的发生。

**2.5** 金属蛋白酶相关基因

Anttila 等[11] 的研究显示，位于基质金属蛋白酶 16（matrix metalloproteinase 16，*MMP 16*）基因附近的 rs10504861 和 rs12134493 位点为偏头痛易感基因位点。Sintas 等[10] 则发现 rs10504861 和 rs12134493 基因位点与偏头痛先兆症状有关。*MMP16* 编码基质金属酶，其影响偏头痛的具体机制目前尚不明确，一般认为基质金属酶的激活可使血脑屏障开放，从而增加神经细胞外液钾离子及一氧化氮等浓度，进而诱导头痛的发生。

Gormley 等[16] 对偏头痛相关 GWAS 研究进行 meta 分析，共发现 38 个偏头痛易感基因位点，并推测血管、平滑肌组织功能紊乱在偏头痛发作中起重要作用。偏头痛易感基因涉及多个方面，提示基因可能通过多种途径参与偏头痛的发生。部分易感基因位点位于非编码区，非编码区易感基因可能以更复杂的方式影响基因调控，而非直接影响蛋白质合成。

GWAS 研究在不同群体中可能具有不同的等位基因频率以及连锁不平衡区域，因此 GWAS 研究成果可能会出现较多的假阳性和假阴性结果，需要在不同种族群体进行反复的大样本验证。

**3 家族性偏瘫偏头痛**（familial hemiplegic migraine，FHM）**基因研究**

FHM 呈常染色体显性遗传，其遗传模式符合孟德尔定律。目前已确定 3 个 FHM 相关基因，即 *CACNA1A*、*ATP1A2* 和 *SCN1A*[17—20]。*CACNA1A* 定位于 19p13，该基因编码电压依赖钙离子 P/Q 通道 Cav2.1 的 $\alpha_1$ 亚单位，突变类型常为错义突变，其突变可导致钙离子电流的改变。*ATP1A2* 定位于 1q21-23，编码钠离子、钾离子 - 三磷酸腺苷酶的 $\alpha_2$ 亚单位，神经胶质细胞上的钠钾泵使突触间隙钠、钾、谷氨酸进入胶质细胞，该突变可破坏神经突触的钠、钾及谷氨酸稳态。*SCN1A* 定位于 2q24 编码电压门控钠离子通道 1.1 的 $\alpha_1$ 亚单位，该通道对神经动作电位的产生及传播有着重要作用，该通道功能紊乱会导致神经元过度放电。FHM 致病基因相关研究结果提示，FHM 与离子通道异常有关，上述基因变异最终均通过提高突触间隙神经递质和钾离子水平，从而提高神经元的兴奋性，导致 CSD 发生阈值降低，进而诱导偏头痛的发生。

有学者报道，部分 FHM 家族中未见上述基因变异，但见 *PRRT2* 基因变异[21]，发病机制考虑为 PRRT2 与突触关联蛋白（synaptosome associated protein，SNAP）25 相互作用，SNAP25 是一种促进突触胞吐的重要蛋白质，PRRT2 在限制突触胞外分泌方面发挥重要作用，*PRRT2* 基因变异会导致 PRRT2 水平降低，从而减少这种限制作用，导致神经递质过度释放[22]。

普通型偏头痛 GWAS 遗传研究并未发现与 FHM 相同致病基因，然而鉴于普通型偏头痛的病理生理机制仍未完全明确，借鉴 FHM 的发病机制仍是研究

普通型偏头痛的重要途径。

## 4 其他单基因遗传偏头痛基因研究

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy，CADASIL）临床表现为反复发作的缺血性脑卒中（cerebral ischemic stroke）、认知功能障碍、偏头痛发作及情感障碍等，CADASIL由*NOTCH3*基因突变所致，其基本的病理机制是小动脉内膜血管平滑肌细胞进行性丢失，电镜下可见血管内嗜锇物质沉积[23]。另一种伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传脑动脉病（cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy）临床表现为青年期起病的卒中、痴呆、腰痛和脱发，可伴偏头痛发作，其发病机制为*HTRA1*基因突变导致的HTRA1酶失活，无法抑制转化生长因子-β家族信号，从而使纤维连接蛋白的蛋白结构域A和多功能蛋白聚糖在脑小动脉内膜中集聚，引起脑血管管腔狭窄、动脉硬化[24]。这种损伤导致受累器官组织灌流减少，引起包括偏头痛在内的脑部功能异常。视网膜血管病变伴脑白质营养不良是由*TREX1*基因的羧基末端截短突变所致，其临床特征性表现为进行性的失明及脑容积、脑白质病变，同时超过一半的患者伴偏头痛发作，且早期即可出现[25]。家族性进行性睡眠期综合征（familial advanced sleepphase syndrome，FASPS）家系中可见偏头痛先兆症状患者，考虑为酪蛋白激酶1d基因错义变异，通过异常星形胶质细胞信号诱导CSD发生，进而导致血管功能紊乱[26]。在CADASIL和FASPS的转基因小鼠中均发现CSD阈值降低[27]，提示血管功能紊乱在偏头痛发病机制中起重要作用。

## 5 结语

偏头痛是一种复杂的遗传性疾病，易感基因通过与环境共同作用致病。FHM及其他数种单基因遗传偏头痛相关遗传学研究突出离子通道、血管功能障碍在偏头痛发病中的重要作用。以上遗传学研究成果有助于人们更好地认识偏头痛的病理生理机制，进而帮助寻找更加有效的治疗手段。



## 参考文献：

[1] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al*. Years lived with disability (YLDs) for 1 160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990 — 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2163-2196.

[2] Ligthart L, Boomsma DI. Causes of comorbidity: pleiotropy or causality? Shared genetic and environmental influences on migraine and neuroticism[J]. Twin Res Hum Genet, 2012, 15(2): 158-165.

[3] Mulder EJ, Van Baal C, Gaist D, *et al*. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries[J]. Twin Res, 2003, 6(5): 422-431.

[4] Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, *et al*. Genome-wide analysis of 102 084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles[J]. Nat Genet, 2022, 54(2): 152-160.

[5] Lai J, Dilli E. Migraine aura: updates in pathophysiology and management[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(6): 17.

[6] Anttila V, Stefansson H, Kallela M, *et al*. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1[J]. Nat Genet, 2010, 42(10): 869-873.

[7] Ghosh J, Pradhan S, Mittal B. Genome-wide-associated variants in migraine susceptibility: a replication study from North India[J]. Headache, 2013, 53(10): 1583-1594.

[8] Ran C, Graae L, Magnusson PK, *et al*. A replication study of GWAS findings in migraine identifies association in a Swedish case-control sample[J]. Bio Med Central Med Genet, 2014, 15: 38.

[9] Chasman DI, Schürks M, Anttila V, *et al*. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population[J]. Nat Genet, 2011, 43(7): 695-698.

[10] Sintas C, Carreño O, FernOndez-Morales J, *et al*. A replication study of a GWAS finding in migraine does not identify association in a Spanish case-control sample[J]. Cephalalgia, 2012, 32(14): 1076-1080.

[11] Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, *et al*. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine[J]. Nat Genet, 2013, 45(8): 912-917.

[12] Lin QF, Fu XG, Yao LT, *et al*. Association of genetic loci for migraine susceptibility in the she people of China[J]. J Headache Pain, 2015, 16: 553.

[13] An XK, Ma QL, Lin Q, *et al*. *PRDM16* rs2651899 variant is a risk factor for Chinese common migraine patients[J]. Headache, 2013, 53(10): 1595-1601.

[14] Christensen AF, Esserlind AL, Werge T, *et al*. The influence of genetic constitution on migraine drug responses[J]. Cephalalgia, 2016, 36(7): 624-639.

[15] Mitsikostas DD, Knight YE, Lasalandra M, *et al*. Triptans attenuate capsaicin-induced CREB phosphorylation within the trigeminal nucleus caudalis: a mechanism to prevent central sensitization?[J]. J Headache Pain, 2011, 12(4): 411-417.

[16] Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, *et al*. Meta-analysis of 375 000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine[J]. Nat Genet, 2016, 48(8): 856-866.

[17] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al*. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the $Ca^{2+}$ channel gene *CACNL1A4*[J]. Cell, 1996, 87(3): 543-552.

[18] De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al*. Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the $Na^+/K^+$ pump $\alpha_2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2[J]. Nat Genet, 2003, 33(2): 192-196.

[19] Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, *et al*. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine[J]. Lancet, 2005, 366(9483): 371-377.

[20] Headache Classification Committee of the International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211

[21] Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC, *et al*. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias[J]. Brain, 2015, 138(Pt 12): 3567-3580.

[22] Landolfi A, Barone P, Erro R. The spectrum of PRRT2-associated disorders: update on clinical features and pathophysiology[J]. Front Neurol, 2021, 12: 629747.

[23] Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, *et al*. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression[J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 413-418.

[24] Kato T, Manabe RI, Igarashi H, *et al*. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model[J]. J Clin Invest, 2021, 131(22): e140555.

[25] De Boer I, Pelzer N, Terwindt G. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations[EB/OL]. [2022-12-08]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546576/.

[26] Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, *et al*. From migraine genes to mechanisms[J]. Pain, 2015, 156(Suppl 1): S64-S74.

[27] Chen SP, Tolner EA, Eikermann-Haerter K. Animal models of monogenic migraine[J]. Cephalalgia, 2016, 36(7): 704-721.

（编辑：王　佳）