

偏头痛相关的基因研究进展

王 熙 王 艳 肖哲曼

摘 要 偏头痛是一种常见的神经系统疾病,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通过遗传因素与环境因素共同作用所致。目前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(genome-wide association study, GWAS)技术应用于偏头痛遗传研究并取得大量成果。偏头痛候选基因亦在部分研究中取得重复验证。

关键词 偏头痛 基因 遗传 发病机制

中图分类号 R747

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.044

偏头痛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性的偏侧搏动样头痛,可伴有恶心、呕吐。偏头痛被列为全球最致残疾病之一^[1]。既往研究表明其发病是通过遗传因素与环境因素共同作用所致,遗传因素在偏头痛的发病过程中所占比重高达34%~57%^[2,3]。近年来偏头痛的致病基因研究取得显著进步,目前全基因组关联分析(GWAS)应用于偏头痛研究,已识别出47个与偏头痛相关的易感基因;单基因遗传偏头痛的致病基因已经确定;部分候选基因在全球各地得到重复验证。这些遗传学研究的成果对偏头痛的发病机制的研究仍致偏头痛防治策略有着重要意义。

一、普通型偏头痛的全基因组关联分析研究

GWAS是在没有病因假设的前提下,在全基因组层面上开展的多中心、大样本、反复验证的基因与疾病关联的研究方法,充分校正后只有当 P 值少于 5×10^{-8} 才会被认为差异有统计学意义,GWAS的发现在统计学上是非常具有说服力的。目前全球共进行了7项偏头痛的全基因组关联分析相关工作,共测得rs2651899等41个偏头痛易感基因位点。这些基因位点主要涉及谷氨酸能神经递质、突触的发生与可塑性、疼痛感知、金属蛋白酶、血管系统及代谢等方面。下面简述与偏头痛相关的GWAS研究成果中已重复验证的基因。

1. 谷氨酸能神经相关基因:约1/3的偏头痛患者属于有先兆偏头痛,通常认为皮质扩散抑制(cortical

spreading depression, CSD)触发偏头痛的先兆,而细胞外液中谷氨酸浓度增高可以诱发CSD的产生。Anttila等^[4]在欧洲人群中开展第1项偏头痛的GWAS研究,该实验纳入人数达12000例,研究发现rs1835740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PGCP(编码血清谷氨酸的梭肽酶)及MTDH两个基因之间,二者均参与了谷氨酸的代谢^[5,6]。MTDH可下调兴奋性氨基酸转运体基因EAAT2的表达,进而消除大脑突触中的谷氨酸,下调EAAT2的结果是使过量谷氨酸在突触间隙中的积累,作者认为该位点可能通过EAAT2的下调和(或)PGCP活性的增加,使突触间隙中的谷氨酸积累进而诱导CSD的产生从而参与偏头痛的疾病过程^[4]。Chasman等^[7]于2011年基于欧洲人群开展的偏头痛GWAS研究,该研究共纳入5122例偏头痛患者及18108例对照组,研究发现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、血管系统及其他组织,调节突触传递和谷氨酸受体间的相互作用。Chasman认为该基因同样可能通过谷氨酸信号通路从而参与偏头痛的发生,且该位点在印度人群中证实与偏头痛相关^[5]。

2. 疼痛感知相关基因:TRPM8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基因靶点。Chasman等^[7]的偏头痛GWAS研究中同时发现TRPM8基因的rs10166942位点为偏头痛易感基因位点,Sintas等^[8]在西班牙偏头痛人群中的研究中得到进一步证实了该结论,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,Chasman等^[7]认为TRPM8基因可能同时参与两种疼痛的病理生理

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471133)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科

通讯作者:肖哲曼,教授,硕士生导师,电子信箱:wxf@vip.qq.com

过程。

3. 血管与代谢相关基因: C7orf10 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。2013 年 Anttila 等^[9]对 29 项 GWAS 研究进行 Meta 分析, 研究共纳入偏头痛 23285 例和对照组 95425 例, 研究发现 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^[10]。2011 年 Chasman 等^[7]的偏头痛 GWAS 研究中的同时发现 PRDM16 的 rs2651899 位点为偏头痛的易感基因位点, 该结论已在中国、丹麦、瑞典、印度等不同人群得到验证^[5, 6, 11, 12]。PRDM16 参与颅面发育, 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^[7]。尽管该位点在偏头痛的作用并不明确, 最新研究已经证实携带该基因变异的偏头痛患者对曲布坦类药物较对照组有更好的疗效 (OR = 2.6), 因此该位点基因型检测或许有较好的临床应用前景^[13]。

4. 突触发育和可塑性相关基因: 2013 年 Anttila 等^[9]的研究同时发现 FHL5 基因 rs13208321 为偏头痛易感基因位点, 该研究成果在我国得到进一步证实^[10]。FHL5 编码转录调节因子 CAMP 并进一步调节 CREM/CREB 蛋白的生成, 该蛋白可以影响突触的可塑性。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 CREM/CREB 蛋白升高, 在经过抗偏头痛药物预处理后大鼠三叉神经脊束核尾侧亚核中该蛋白降低, 作者认为该蛋白可作为偏头痛发作期的标志^[14]。因此 FHL5 可能通过调节三叉神经脊束核尾侧亚核中 CREM/CREB 蛋白参与偏头痛的病理生理过程。

5. 金属蛋白酶相关基因: 2013 年 Anttila 等^[9]的研究同时发现位于 MMP16 基因附近的 rs10504861 和 rs12134493 位点为偏头痛易感基因位点, Sintas 等^[8]对 512 例有先兆偏头痛患者和 535 例健康对照研究发现, rs10504861 和 rs12134493 基因位点为有先兆偏头痛易感基因位点。MMP16 编码基质金属酶, MMP16 是如何影响偏头痛的病理生理过程目前尚不清楚, 有研究表明基质金属酶的激活可以使血脑屏障开放, 进而使神经细胞外液如 K^+ 、一氧化氮等增加而诱导。因此 MMP16 基因可能通过类似的方式参与偏头痛的病理生理过程。尽管上述这些基因是如何参与偏头痛的病理生理过程尚不明确, 偏头痛

GWAS 研究显示偏头痛易感基因涉及多个方面, 提示基因可能是通过多种途径参与偏头痛的发生。

2016 年 Gormley 等^[15]对偏头痛 59674 例与对照组 316078 例进行全基因组关联研究, 共发现 38 个偏头痛的易感基因位点。血管功能紊乱参与偏头痛的发作, 在本项研究成果中 9 个基因 (PHACTR1、TGFBR2、LRP1、PRDM16、RNF213、JAG1、HEY2、GJA1、ARMS2) 与血管疾病相关, 4 个基因 (MRVI1、GJA1、SLC24A3、NRP1) 参与平滑肌收缩和血管紧张的调节。研究中进一步的基因组织差异表达发现, 偏头痛患者 4 个基因 (GPR149、CFDP1、DOCK4、MPED2) 在脑组织中表达活跃, 8 个基因 (PRDM16、MEF2D、FHL5、C7orf10、YAP1、LRP1、ZCCHC14、JAG1) 在血管组织中表达活跃。这些成果提示血管和平滑肌组织的功能紊乱在偏头痛发作起着重要作用。

值得注意的是这些基因位点在偏头痛与对照组的 OR 值多数 < 1.2 , 单个基因位点证据力度并不强。部分易感基因位点位于基因非编码区, 鉴于人们目前对于非编码区的作用知之甚少, 非编码区易感基因更可能以微妙的方式影响基因调控而不是直接影响蛋白质的功能。此外 GWAS 研究是在没有病因假设情况下进行的, 且不同群体中可能具有不同的等位基因频率和不同的连锁不平衡区域, GWAS 研究成果可能会出现比较多的假阳性和假阴性结果, 因此需要在不同种族群体进行反复的大样本验证 GWAS 研究成果。

二、家族性偏瘫偏头痛基因研究

家族性偏瘫偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 常表现为偏头痛的先兆期伴有短暂性偏瘫, 呈常染色体显性遗传, 其遗传模式符合孟德尔定律。目前已经确定了 3 个 FHM 基因, 即 CACNA1A (FHM1)、ATP1A2 (FHM2) 和 SCN1A (FHM3)^[16-18]。CACNA1A 定位于 19p13, 该基因编码电压依赖钙离子 P/Q 通道 Cav 2.1 的 α_1 亚单位, 突变类型常为错义突变, 突变的结果是编码异常的蛋白通道从而引起 Ca^{2+} 电流的改变。ATP1A2 定位于 1q21 ~ 23, 编码 $Na^+ - K^+$ ATP 酶的 α_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、谷氨酸稳态。SLC1A3 定位于 2p24 编码电压依赖 NaV1.1 的 α_1 亚单位, 该通道对神经动作电位的产生与传播有着重要作用, 该通道功能紊乱会导致神经元过度放电。FHM 致病基因的研究提示家族性偏瘫型偏头痛是种离子通道病, 这些基因变

异的最终途径都是通过提高突触间隙神经递质和钾离子水平,进而提高神经元的兴奋性导致皮层扩散性抑制(CSD)发生阈值的降低,该结论已在动物实验中得证实。在 CACNA1A 的错义突变 R192Q 或 S218L 转基因小鼠模型中观察到偏头痛类似的表现,包括挠头次数增加,畏光等行为学反应,细胞实验中观察到神经元钙流入增加、皮层兴奋性增高和 CSD 的易感性。值得注意的是,基于 GWAS 的普通型偏头痛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不清楚,借鉴 FHM 的发病机制仍是研究普通型偏头痛的重要途径。

三、其他单基因遗传偏头痛的研究

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)临床表现为脑白质病变、癫痫、认知障碍、抑郁,且在超过 1/3 的患者身上有偏头痛发作,并且常早于其他临床表现至少 10 年。CADASIL 是由 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,电镜下可发现血管内嗜银物质的沉积。这种损伤使身体各种组织器官的组织灌流减少,引起包括偏头痛在内的脑部功能异常。此外,视网膜血管病变伴脑白质营养不良(retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL)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、脑容积与脑白质病变,同时超过一半的患者有偏头痛发作,并且同样常早于其他临床表现高达 10 年。另外,家族性进行性睡眠期综合征患者(patients with familial advanced sleep-phase syndrome, FASPS)由酪蛋白激酶 1d(CSNK1D)错义突变所致,该蛋白参与昼夜节律蛋白的磷酸化修饰,在荷兰的两个独立家系共 11 例 FASPS 患者中 9 例患者有先兆偏头痛,CSNK1D 错义突变可能通过异常的星形胶质细胞信号诱导 CSD 的发生,进而导致血管功能紊乱。动物实验同样证实上述结论,在 CADASIL 和 FASPS 的转基因小鼠均发现 CSD 的阈值降低^[19]。以上 3 种疾病均提示血管功能紊乱在偏头痛发病机制中起着重要作用。

四、偏头痛的相关候选基因研究

在偏头痛的遗传研究进入 GWAS 时代之前,候选基因分析技术是研究偏头痛遗传机制的主要方法。该技术基于对偏头痛的病理生理学的认识选择可能的致病基因,比较病例组和对照组的候选基因的等位

基因频率。虽然得到众多的阳性结果,但遗憾的是各种阳性的结果重复率较低。

举例说明, MTHFR 基因曾被认为是偏头痛的最有价值的潜在致病基因,该基因位于 1p36,其功能为调节同型半胱氨酸代谢,后者是一种兴奋性的氨基酸。MTHFR 基因 C677T 变异的结果是亚甲基四氢叶酸还原酶催化域中的丙氨酸变成缬氨酸,使亚甲基四氢叶酸还原酶的活性降低,从而引起血液中同型半胱氨酸升高,而高同型半胱氨酸血症是偏头痛和很多心血管疾病的危险因素,升高的血半胱氨酸浓度通过刺激平滑肌细胞的生长、内皮 NO 合成的表达下调导致内皮的功能障碍、内皮细胞释放炎性介质导致血管组织的重塑。同时由高同型半胱氨酸血症引起的血管改变损害了小血管的完整性,使人体对血管炎症和动脉粥样化形成更易感,而反过来又引起缺血性损伤。Oterino 等研究显示 MTHFR 基因 C677T 变异更容易患有先兆偏头痛,尽管有众多的实验支持 MTHFR 为偏头痛致病基因,然而也有大型研究得出阴性结论。

此外众多研究还在雌激素及其受体相关基因、谷氨酸相关基因、多巴胺代谢相关基因、离子通道基因等与偏头痛的相关性研究得出重复阳性结论,却存在更多的阴性结论。总之偏头痛的候选基因研究结果不一致,这可能是由偏头痛的复杂遗传方式、人群与种族差异、样本量的大小所致。

偏头痛的现有遗传学研究成果显示偏头痛是一种复杂的遗传疾病,易感基因通过环境与共同作用致病。家族性偏瘫偏头痛及其他数种单基因遗传偏头痛的遗传研究突出了离子通道、血管功能障碍在偏头痛发病中的重要性。遗传学研究技术的进步为偏头痛的遗传研究提供了强大的动力,以 GWAS 为代表的下一代测序(next-generation sequencing, NGS)在偏头痛领域的应用发现了大量的偏头痛易感基因位点,其中数十个位点提示神经元和血管通路与偏头痛相关,笔者需要更多的实验来验证其相关性并进一步阐明其在偏头痛发病中的具体作用。以上遗传学研究成果有助于人们更好的认识偏头痛的病理生理机制,进而寻找更加有效的治疗手段。

参考文献

- 1 Vos T, Flaxman A D, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 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

(转第 180 页)

- patients; data from the 2nd gulf registry of acute coronary events (Gulf RACE - 2) [J]. PLoS One, 2013, 8 (2) : e55508
 - 11 Whang W, Shimbo D, Kronish IM, *et al.* Depressive symptoms and all - cause mortality in unstable angina pectoris (from the Coronary Psychosocial Evaluation Studies [COPES]) [J]. Am J Cardiol, 2010, 106 (8) : 1104 - 1107
 - 12 Mikko P, Tuomas K, Olli K, *et al.* Pessimism and risk of death from coronary heart disease among middle - aged and older Finns: an eleven - year follow - up study [J]. BMC Public Health, 2016, 16 (1) : 1124 - 1131
 - 13 Donald E, Philip G, Siqin Y. Psychological stress and 30 - day all - cause hospital readmission in acute coronary syndrome patients: an observational cohort study [J]. PLOS ONE, 2014, 9 (3) : e91477
 - 14 侯朝凤. 急性冠状动脉综合征临床预后危险因素分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011
 - 15 Kuhl J, Jörneskog G, Wemminger M, *et al.* Long - term clinical outcome in patients with acute coronary syndrome and dysglycaemia [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14 (1) : 120
 - 16 Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. Int J Behav Med, 2012, 19 (4) : 403 - 488
 - 17 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (18) : 1713 - 1722
 - 18 Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, *et al.* B - type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction [J]. Circulation, 2003, 12 (5) : 2786 - 2792
 - 19 Nilsen DWT, Ricardo A. Leon de la Fuente, *et al.* Borderline values of troponin - T and high sensitivity C - reactive protein did not predict 2 - year mortality in TnT positive chest - pain patients, whereas brain natriuretic peptide did [J]. Front Cardiovasc Med, 2015, 2 : 1 - 10
 - 20 Bassan F, Bassan R, Esporcatte R, *et al.* Very long - term prognostic role of admission BNP in non - ST segment elevation acute coronary syndrome [J]. Arq Bras Cardiol, 2016, 106 (3) : 218 - 225
 - 21 Keller T, Zeller T, Ojeda F, *et al.* Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction [J]. JAMA, 2011, 306 (24) : 2684 - 2693
 - 22 Haaf P, Drexler B, Reichlin T, *et al.* High - sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac noncoronary artery disease [J]. Circulation, 2012, 126 (1) : 31 - 40
 - 23 Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, *et al.* Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study [J]. Circulation, 2012, 126 (13) : 1596 - 1604
 - 24 Johannes TN, Aki S, Havulinna, *et al.* Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events - prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies [J]. PLoS One, 2014, 9 (3) : e90063
 - 25 Sally J, Aldous MBChB, Mark R, *et al.* Diagnostic and prognostic utility of early measurement with high - sensitivity troponin T assay in patients presenting with chest pain [J]. CMAJ, 2012, 184 (5) : E260 - E268
- (收稿日期: 2017 - 05 - 26)
(修回日期: 2017 - 06 - 12)
-
- (接第 186 页)
- 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 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
 - 5 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
 - 6 Ran C, Graae L, Magnusson P K, *et al.* A replication study of GWAS findings in migraine identifies association in a Swedish case - control sample [J]. BMC Med Genet, 2014, 15 : 38
 - 7 Chasman DI, Schurks 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
 - 8 Sintas C, Carreno O, Fernandez - 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
 - 9 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
 - 10 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 (1) : 70
 - 11 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
 - 12 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]. BMC Med Genetics, 2014, 15 (1) : 1 - 7
 - 13 Christensen AF, Esserlind AL, Werge T, *et al.* The influence of genetic constitution on migraine drug responses [J]. Cephalal Int J Headache, 2015 (7)
 - 14 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
 - 15 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
 - 16 Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type - 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4 [Z]. Cell, 1996, 87 (3) : 543 - 552
 - 17 De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2 [J]. Nat Genet, 2003, 33 (2) : 192 - 196
 - 18 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
 - 19 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
- (收稿日期: 2017 - 05 - 02)
(修回日期: 2017 - 05 - 03)