

- [14] Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, et al. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(5): 708-723.
- [15] Lechpammer M, Manning SM, Samonteet F, et al. Minocycline treatment following hypoxic/ischaemic injury attenuates white matter injury in a rodent model of periventricular leukomalacia. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008, 34(4): 379-393.
- [16] Gao Z, Wang J, Thiex R, et al. Microglial activation and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105(2): 51-53.
- [17] Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci*, 2008, 28(9): 2221-2230.
- [18] Sawe N, Steinberg G, Zhao H. Dual roles of the MAPK/ERK1/2 cell signaling pathway after stroke. *J Neurosci Res*, 2008, 86(8): 1659-1669.
- [19] Lalancette-Hebert M, Gowing G, Simard A, et al. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain. *J Neurosci*, 2007, 27(10): 2596-2605.
- [20] Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, et al. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(1): 149-160.
- [21] Liu Z, Fan Y, Won SJ, et al. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2007, 38(1): 146-152.
- [22] Weinstein JR, Koerner IP, Möller T. Microglia in ischemic brain injury. *Future Neurol*, 2010, 5(2): 227-246.

钾离子通道 KCNQ2、KCNQ3 与良性家族性新生儿惊厥

李楠 综述 严新翔 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:钾离子通道与中枢神经元的电活动密切相关,其结构和功能异常将改变神经元兴奋性,引起癫痫发作,其中,KCNQ2、KCNQ3 通道异常即导致良性家族性新生儿惊厥(BFNS)。深入探讨 BFNS 的 KCNQ2、KCNQ3 通道突变分子致病机制,将有助于引导 BFNS 今后的基因治疗研究,并为遗传咨询提供理论基础。

关键词:钾离子通道;KCNQ2;KCNQ3;良性家族性新生儿惊厥

中枢神经元细胞膜离子通道的功能活动是产生电活动的基础,编码离子通道的基因突变将导致各类离子通道的结构和功能紊乱甚至丧失,导致相应疾病。研究发现,良性家族性新生儿惊厥(benign familial neonatal seizures, BFNS)患者中,即存在钾离子通道成员基因 KCNQ2、KCNQ3 的致病性突变^[1,2]。本文对钾离子通道尤其 KCNQ2、KCNQ3 的结构、功能,及 KCNQ2、KCNQ3 异常导致 BFNS 的分子发病机制进行综述。

1 钾离子通道及其编码基因

钾离子通道广泛分布于神经、心血管、骨骼肌、

气管、胃肠道、血液及腺体等,是目前发现的人体组织中表达分布最广、类型最多的离子通道^[3,4],主要参与细胞膜静息电位和动作电位复极化过程的调节,决定着动作电位的发放频率和幅度。根据电生理特性和药理学性质的不同,钾离子通道分为:电压门控型钾通道(voltage-gated potassium channel, Kv)、内向性整流型钾通道(inwardly rectifying potassium channel, Kir)、钙激活型钾通道(calcium-activated potassium channel, Kca)和双孔钾通道(two-pore-domain potassium channels, K2p)。

电压门控型钾通道(Kv)是目前已知的最大的

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(2012QNZT113);中南大学湘雅医院首批“优秀青年科研人才培养计划”资助项目(20111012)

收稿日期:2012-04-24;**修回日期:**2012-07-12

作者简介:李楠(1978-),男,医师,助理研究员,博士,主要从事神经退行性疾病与遗传病的分子遗传学研究。

通讯作者:严新翔(1960-),女,主任医师,教授,博士,主要从事神经退行性疾病与遗传病的分子遗传学研究。

钾离子通道基因家族成员,国际药理学联合会(The International Union of Pharmacology, IUPHAR)和人类基因命名委员会(The HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC)将Kv通道家族分为Kv1.1-Kv12.3^[5]。其中编码Kv7.1-Kv7.5的基因已克隆,分别为KCNQ1、KCNQ2、KCNQ3、KCNQ4和KCNQ5。KCNQ1主要在心肌和上皮细胞表达;KCNQ2、KCNQ3在脑和交感神经节中广泛表达,形成M型钾离子通道;KCNQ4主要在内耳表达;KCNQ5基因是新近发现的一种分布于脑、交感神经节和骨骼肌的亚单位,可能对钾离子通道M电流起调节作用,尚未发现与其相关的疾病^[6,7]。据目前已有研究,KCNQ家族基因突变致钾离子通道功能异常与人类多种疾病有关,如KCNQ1突变可延长心脏去极化持续时间而导致长QT综合征^[8]、心房颤动^[9];KCNQ4突变导致非综合征型常染色体显性遗传性耳聋2型^[10];KCNQ2和KCNQ3突变可引起钾离子通道门控特性改变,导致BFNS^[1,2,11,12]。

2 KCNQ通道分子结构

KCNQ家族基因所编码的电压门控型钾通道结构都颇为相似,为4个相同或不同的 α 亚基构成的四聚体,另有1个或多个 β 亚基,后者对 α 亚基起辅助作用,有调节、稳定通道的功能。每个 α 亚基均含有6个疏水性的 α 螺旋跨膜区(S1-S6);1个K⁺选择性的P结构域(P domain);位于胞浆内的氨基末端和羧基末端。S4为电压感受器,规律地排列着带正电荷的氨基酸残基,超极化时,S4位于胞膜的胞浆侧;膜去极化时,感受电变化将驱使S4由膜的内侧转移到外侧,造成钾离子通道活化开放^[13,14]。P结构域含有对钾离子选择性通过的信号序列GYG,4个 α 亚基的P结构域共同组成通道孔区。N末端研究表明能影响孔区的特性^[15]。C末端的氨基酸残基组成亚基相互作用区域(si),决定着KCNQ亚基的装配^[16-18]。si区中含有两个由重复的疏水氨基酸残基组成的高度螺旋基序TCC1、TCC2^[18,19],Schwake等^[16]认为TCC1是KCNQ1与KCNQ2通道功能形成同源或异源性差异的基础,TCC2的作用则在于将异源性KCNQ2/KCNQ3通道有效地转运到胞膜上。KCNQ家族中,可形成KCNQ2/KCNQ3、KCNQ5/KCNQ3、KCNQ1/KCNE1、KCNQ4/KCNQ3四种不同类型的异寡聚体通道,表现出不同程度的电压依赖性和对M型受体拮抗剂的敏感性。

3 M电流

M通道主要由KCNQ2、KCNQ3组成,其次KCNQ4、KCNQ5亦参与,在神经系统中广泛分布,包括与癫痫发作有关的脑区如大脑皮质、海马和丘脑^[7]。M通道电流是一种具有电压依赖性的慢激活/失活的外向钾电流,对于调整神经冲动发放频率、维持和稳定神经元兴奋性等起着重要作用^[20]。这种钾离子电流能被毒蕈碱(muscarine)强烈抑制,故名M电流(IM)^[21]。细胞膜去极化后,钾通道缓慢活化使细胞复极,由于其缓慢的动力学性质特点,此时传入的兴奋性冲动可激活IM而引起延迟性的细胞膜超极化,使得M通道可实现当多个神经元接受持续性兴奋冲动时只产生一个动作电位,限制重复动作电位的产生,从而抑制神经元的兴奋性;反之,IM被抑制后,细胞膜易发生去极化,神经元在接受兴奋性冲动时易爆发多个动作电位,使神经元兴奋性增高^[20,22]。IM阻滞剂利诺吡啶(linopirdine)能导致惊厥,而IM增强剂瑞替加滨(retigabine)具有抗惊厥作用的原因即在于此。

4 良性家族性新生儿惊厥与KCNQ2、KCNQ3

4.1 良性家族性新生儿惊厥

BFNS是一种较为罕见的、常染色体显性遗传的特发性癫痫综合征,于1964年由Rett等^[23]首先报道。临床表现为出生后2~3d起病、4~6个月后自行缓解的无热性惊厥,主要为多发局灶性或全身强直-阵挛性抽搐,有时表现为一侧或者两侧面肌痉挛、强直姿势,可伴有呼吸暂停和紫绀,但无神经系统缺陷和器官损伤。脑电图示发作间期正常,发作期可见局灶性或全面性棘波。血生化和CT、MRI等检查正常。对抗癫痫药物治疗反应良好。精神运动发育一般不受影响,呈良性经过,预后良好。约有10%~16%的患者成年后,在受到情绪或突然声音刺激等时会再次诱发,表现全面性强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)^[24]。BFNS外显率85%,至今国外已报道至少50余个家系,估计患病率为1/10万^[25-27]。

4.2 KCNQ2、KCNQ3基因突变导致BFNS的致病机制

1989年Leppert等^[28]对一个遗传四代包含19例患者的瑞士BFNS家系进行连锁分析,将致病基因定位于染色体20q13.3,使BFNS成为当时第一个定位了相关致病基因的染色体位点的特发性癫痫。此后,对其它BFNS家系的分子遗传学的研究

证明大多数位于这一位点。1993 年 Lewis 等^[29] 对一个遗传三代包含 14 例患者的墨西哥裔 BFNS 家系进行基因组扫描, 将其致病基因定位于染色体 8q24。1998 年 Singh 等^[1] 扫描胎脑 cDNA 文库, 在 20q13.3 染色体位点鉴定分离出与一个 BFNS 家系表型共分离的致病基因 KCNQ2。继而, Charlier 等^[2] 在一个 BFNS 家系的研究发现其与 8 号染色体连锁, 发现了 KCNQ3 基因的致病性突变。但同时, 有约 30% 的 BFNS 家系进行连锁分析证明致病基因与 KCNQ2 或 KCNQ3 位点无连锁关系^[30], 可能位于新的染色体位点, 提示 BFNS 可能存在其它致病基因, 具有遗传异质性。

KCNQ2、KCNQ3 在脑内广泛重叠交错分布^[31], 免疫组织化学分析显示 KCNQ2 和 KCNQ3 可产生免疫共沉淀, 表明 KCNQ2/KCNQ3 具有共区域定位和相互协调功能^[32,33], 两者共同表达形成功能性异聚体的钾通道, 参与 IM 的形成^[34,35]。已知 KCNQ2 突变主要分布在 S4 电压感受器、C 端、膜区及孔区, 在非洲爪蟾卵母细胞的功能研究发现, 突变蛋白主要从以下几个方面影响 M 通道的功能^[1,36-38]: S4 电压感受器突变降低了 M 通道的电压敏感性, 使其激活减慢、失活加快, 由 IM 所介导的复极化贮备减少、阻止神经元放电的能力下降, 导致癫痫的易感性增加, 但最大电流及在细胞膜的表达量并未改变; C 端突变可导致功能性 KCNQ2 蛋白合成障碍, 在细胞膜上的有效表达量减少, 进而使 M 通道功能失调、IM 减少, 依赖钾离子通道的去极化削弱; 膜区突变时, 虽然 KCNQ2 蛋白在细胞膜上有正常表达, 但其功能减弱, 与 KCNQ3 所形成的 IM 可较正常减少 20% ~ 40%; 孔区是钾离子通过的部位, 该区突变将导致 IM 的直接减少。KCNQ3 突变主要分布于孔区^[2,30], 使 KCNQ2/KCNQ3 异聚体通道的最大电流减少约 20% ~ 40%, 但尚未发现对 KCNQ3 蛋白的膜表面表达及电压依赖性有影响; 2008 年我们^[12] 在中国一 BFNS 家系发现的 KCNQ3 突变 p. R330C 则位于孔区与 S6 的连接区, 是世界上目前唯一发现于非孔区的突变报道, 推测此突变可能通过改变孔区或 S6 跨膜区的结构而影响 IM, 从而影响神经元兴奋性, 具体的功能机制研究正在进行中。

KCNQ2/3 基因突变的结果, 只要使最大钾离子流减少 20% ~ 30% 造成离子通道单倍剂量不足 (haploinsufficiency) 即足以导致 BFNS, 而且没有一

个突变的亚单位影响到钾离子通道的选择性及另一正常亚单位的功能, 因此 BFNS 的发生来自于两者之一的突变所导致的电流减少, 而非完全 IM 消失或通过显性 - 负性效应起作用^[1,2,36,39,40]。

发生 KCNQ2/3 突变的个体基因型是终生性的, 目前对 BFNS 自发缓解和年龄依赖性的机制尚不清楚。推测可能与年龄依赖性的 KCNQ 通道活性转变有关^[33], 即新生儿期 KCNQ2/3 通道处于低水平表达, 而此时新生儿大脑尚未发育成熟、对癫痫发作的易感阈值低, 由突变引起的 IM 轻微减少即可引发惊厥, 提示此时期 KCNQ2/3 通道的数量与阈下膜电位的适当控制直接相关; 新生儿期以后, KCNQ2/3 通道的数量已明显表达增加, 由突变位点引起的 IM 变化可通过增加 M 通道开放数量的方式进行弥补, 进而避免神经元过度兴奋, 提示新生儿期以后 KCNQ2/3 通道的功能在神经元膜电位的维持上具有重要作用。

5 结语

KCNQ 钾离子通道基因突变所致离子通道功能结构改变与 BFNS 的关系, 尚有待进一步研究探讨, 更深入地认识和了解 BFNS 症状特点和电压门控型钾离子通道突变发病机制, 将有助于引导 BFNS 临床正确诊断、抗癫痫治疗策略和治疗靶的有效选择, 减少不必要的复杂检查和过多的药物治疗, 并为遗传咨询提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 25-29.
- [2] Charlier C, Singh NA, Ryan SG, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*, 1998, 18(1): 53-55.
- [3] Littleton JT, Ganetzky B. Ion channels and synaptic organization: analysis of the *Drosophila* genome. *Neuron*, 2000, 26(1): 35-43.
- [4] Hille B. Potassium Channels and Chloride Channels. In: *Ion channels of excitable membranes*. Massachusetts: Sinauer Associates Inc, 2001, 131-168.
- [5] Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4): 473-508.
- [6] Hernandez CC, Zaika O, Tolstykh GP, et al. Regulation of neural KCNQ channels: signalling pathways, structural motifs

- and functional implications. *J Physiol*, 2008, 586(7): 1811-1821.
- [7] Maljevic S, Wuttke TV, Seeböhm G, et al. KV7 channelopathies. *Pflügers Arch*, 2010, 460(2): 277-288.
 - [8] Olszak-Waskiewicz M, Kubik L, Dziuk M, et al. The association between SCN5A, KCNQ1 and KCNE1 gene polymorphisms and complex ventricular arrhythmias in survivors of myocardial infarction. *Kardiol Pol*, 2008, 66(8): 845-853; discussion 854-845.
 - [9] Bartos DC, Duchatelet S, Burgess DE, et al. R231C mutation in KCNQ1 causes long QT syndrome type 1 and familial atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2011, 8(1): 48-55.
 - [10] Leitner MG, Feuer A, Ebers O, et al. Restoration of ion channel function in deafness-causing KCNQ4 mutants by synthetic channel openers. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(7): 2244-2259.
 - [11] Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*, 1998, 279(5349): 403-406.
 - [12] Li H, Li N, Shen L, et al. A novel mutation of KCNQ3 gene in a Chinese family with benign familial neonatal convulsions. *Epilepsy Res*, 2008, 79(1): 1-5.
 - [13] Elliott DJ, Neale EJ, Aziz Q, et al. Molecular mechanism of voltage sensor movements in a potassium channel. *EMBO J*, 2004, 23(24): 4717-4726.
 - [14] Mucha M, Ooi L, Linley JE, et al. Transcriptional control of KCNQ channel genes and the regulation of neuronal excitability. *J Neurosci*, 2010, 30(40): 13235-13245.
 - [15] Kurata HT, Soon GS, Eldstrom JR, et al. Amino-terminal determinants of U-type inactivation of voltage-gated K⁺ channels. *J Biol Chem*, 2002, 277(32): 29045-29053.
 - [16] Schwake M, Athanasiadu D, Beimgraben C, et al. Structural determinants of M-type KCNQ (Kv7) K⁺ channel assembly. *J Neurosci*, 2006, 26(14): 3757-3766.
 - [17] Bal M, Zhang J, Zaika O, et al. Homomeric and heteromeric assembly of KCNQ (Kv7) K⁺ channels assayed by total internal reflection fluorescence/fluorescence resonance energy transfer and patch clamp analysis. *J Biol Chem*, 2008, 283(45): 30668-30676.
 - [18] Howard RJ, Clark KA, Holton JM, et al. Structural insight into KCNQ (Kv7) channel assembly and channelopathy. *Neuron*, 2007, 53(5): 663-675.
 - [19] Jenke M, Sanchez A, Monje F, et al. C-terminal domains implicated in the functional surface expression of potassium channels. *EMBO J*, 2003, 22(3): 395-403.
 - [20] Peters HC, Hu H, Pongs O, et al. Conditional transgenic suppression of M channels in mouse brain reveals functions in neuronal excitability, resonance and behavior. *Nat Neurosci*, 2005, 8(1): 51-60.
 - [21] Brown BS, Yu SP. Modulation and genetic identification of the M channel. *Prog Biophys Mol Biol*, 2000, 73(2-4): 135-166.
 - [22] Gomez-Posada JC, Aivar P, Alberdi A, et al. Kv7 channels can function without constitutive calmodulin tethering. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25508.
 - [23] Rett A, Teubel R. Neugeborenkrämpfe im Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wochenschr*, 1964, 74: 609-613.
 - [24] Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, et al. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology*, 1993, 43(7): 1355-1360.
 - [25] Hirose S, Okada M, Kaneko S, et al. Molecular genetics of human familial epilepsy syndromes. *Epilepsia*, 2002, 43 Suppl 9: 21-25.
 - [26] Goraya JS, Viridi VS, Parmar VR. Benign familial neonatal convulsions. *Indian Pediatr*, 2002, 39(3): 292-295.
 - [27] Yum MS, Ko TS, Yoo HW. The first Korean case of KCNQ2 mutation in a family with benign familial neonatal convulsions. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(2): 324-326.
 - [28] Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature*, 1989, 337(6208): 647-648.
 - [29] Lewis TB, Leach RJ, Ward K, et al. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet*, 1993, 53(3): 670-675.
 - [30] Singh NA, Westenskow P, Charlier C, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2726-2737.
 - [31] Klinger F, Gould G, Boehm S, et al. Distribution of M-channel subunits KCNQ2 and KCNQ3 in rat hippocampus. *Neuroimage*, 2011, 58(3): 761-769.
 - [32] Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, et al. Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(9): 4914-4919.
 - [33] Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, et al. Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev*, 2008, 30(5): 362-369.
 - [34] Wang HS, Pan Z, Shi W, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science*, 1998, 282(5395): 1890-1893.
 - [35] Miceli F, Vargas E, Bezanilla F, et al. Gating Currents from K(v)7 Channels Carrying Neuronal Hyperexcitability Mutations in the Voltage-Sensing Domain. *Biophys J*, 2012,

102(6): 1372-1382.

- [36] Volkers L, Rook MB, Das JH, et al. Functional analysis of novel KCNQ2 mutations found in patients with Benign Familial Neonatal Convulsions. *Neurosci Lett*, 2009, 462(1): 24-29.
- [37] Soldovieri MV, Cilio MR, Miceli F, et al. Atypical gating of M-type potassium channels conferred by mutations in uncharged residues in the S4 region of KCNQ2 causing benign familial neonatal convulsions. *J Neurosci*, 2007, 27(18): 4919-4928.
- [38] Neubauer BA, Waldegger S, Heininger J, et al. KCNQ2

and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology*, 2008, 71(3): 177-183.

- [39] Otto JF, Singh NA, Dahle EJ, et al. Electroconvulsive seizure thresholds and kindling acquisition rates are altered in mouse models of human KCNQ2 and KCNQ3 mutations for benign familial neonatal convulsions. *Epilepsia*, 2009, 50(7): 1752-1759.
- [40] Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, et al. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res*, 2009, 84(1): 82-85.

偏头痛与血管事件关系的研究进展

欧书 综述 王健 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

摘要:大量研究表明偏头痛与缺血性卒中、心血管疾病及其他血管疾病相关。目前偏头痛与血管事件相关的准确机制尚未明确。深入认识两者的关系,有助于临床实践中采取积极措施,预防偏头痛相关血管事件的发生。

关键词:偏头痛;卒中;心血管疾病;危险因素;机制

偏头痛是一种常见的发作性神经血管紊乱疾病,发病率约为 15%~25%。大量的研究发现偏头痛与缺血性卒中、心血管疾病及其他血管疾病相关。理解偏头痛和血管事件之间的关系有多方面意义:①先兆型偏头痛(migraine with aura, MA)、女性及年轻偏头痛患者的心血管疾病高风险增高,有针对性治疗可能获益更大;而无心、脑血管疾病危险的其他亚型患者则可避免不必要的恐惧。②一些偏头痛亚型被证实血管事件风险增高,意味着诊断时需更谨慎。③某些止痛药的使用可能与缺血性血管事件相关,因此应慎重选择治疗药物。④一些研究表明,偏头痛患者(至少在 MA 是如此),大脑病变的风险随着头痛发作的频率增加而增加,提示减少偏头痛发作可能会降低缺血性卒中的风险。本文重点对近年来偏头痛与血管疾病的关系及其机制的临床研究进行综述。

1 偏头痛与血管事件之间的相关性

1.1 偏头痛与卒中

有关偏头痛与缺血性血管事件两者关系的研究已有多年。总病例数超过 20 万的一些大型队列研究、病例-对照研究及横断面研究的结果均显示偏头痛与缺血性卒中之间的相关性仅限于 MA 患者。

Schürks 等^[1]在 2009 年分析评价了偏头痛与心血管疾病,包括卒中、心肌梗死及由于心血管疾病所致死亡之间的关系。结果表明,偏头痛增加了缺血性卒中的风险,但仅见于 MA 患者(RR2.16, 1.53~3.03),而无先兆性偏头痛(migraine without aura, MO)风险增加不明显(RR1.23, 0.90~1.69)。此外,与男性(RR 1.37, 0.89~2.11)比较,女性患者风险更大(RR 2.08, 1.13~3.84)。其中年龄<45 岁、女性、吸烟和口服避孕药的患者风险更高。偏头痛患者中,短暂性脑缺血发作(transient ischemic

收稿日期:2011-12-26;修回日期:2012-03-29

作者简介:欧书(1979-),男,硕士在读,主要从事偏头痛与脑血管病研究。

通讯作者:王健(1972-),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事头痛与脑血管病研究。