

中国偏头痛易感基因研究进展

蔡依姘 综述 裴建 审校

上海中医药大学附属龙华医院针灸科,上海市 200032

摘要:偏头痛是一种慢性反复发作的血管神经性头痛,是环境因素与遗传因素共同作用导致的疾病。目前关于偏头痛的遗传学研究主要集中在候选基因研究及全基因组关联分析,偏头痛的易感基因在不同种族及地域存在很大差异,本文主要阐述中国偏头痛基因多态性重要研究进展并进行简要总结,将中国人群候选基因及全基因组关联研究进行分析,为进一步探究中国人群偏头痛的遗传机制提供指导。

关键词:偏头痛;基因多态性;遗传易感性;中国人群;基因学

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.023

世界卫生组织数据显示偏头痛列为第 6 大致残性疾病。遗传流行病学的研究表明偏头痛是遗传与环境共同作用下多基因多因素的复杂疾病,年患病率女性为 3.2% ~ 32.6%,男性为 0.7% ~ 16.1%,男女比例为 1:3^[1],且每年有 3% 的发作性偏头痛患者转为慢性偏头痛^[2]。偏头痛是一组遗传异质性高的疾病,中国地区的流行病学调查^[3]得出内陆高原为高患病地带,中南沿海省市发病率低。研究提示种族差异和遗传异质性在偏头痛的发生、发展以及引起临床症状起到重要作用。偏头痛遗传学研究应整合目前已知易感基因位点,建立偏头痛疾病预测模型,可以为后续的临床转化应用和精准医疗奠定基础。

1 偏头痛的遗传学

遗传学对偏头痛目前的病因研究可分为两类。一类是罕见的单基因疾病,家系和双胞胎研究发现,遗传因素在偏头痛发病中具有重要作用。目前已证实家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)是一种常染色体单基因显性遗传病,是先兆性偏头痛的一种亚型,分为 FHM1、FHM2 和 FHM3 三型,此类型常伴有轻度偏瘫。另外一类是多基因多因素共同引起的偏头痛,目前研究集中与偏头痛相关的功能候选基因,Gormley 等^[4,5]通过全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)发现 38 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与偏头痛易感性有关。这

些发现仍缺乏涉及易感基因的功能性研究。因此,有必要对中国偏头痛人群的基因及其多态性进行功能性研究,以厘清这些偏头痛易感位点是否参与偏头痛的发病机制。

2 全基因组关联分析

GWAS 是一种在全基因组范围内通过测定单核苷酸多态性确定疾病相关基因、易感区域或疾病的标记物,从而探究复杂疾病遗传机制的方法^[6]。

2.1 中国人群偏头痛 GWAS

王普等^[7]则通过检测中国西南地区无先兆偏头痛患者的 11 个 SNP 基因突变位点发现 rs26511899 (PRDM16)、rs10166942 (TRPM8)、rs12134493 (TSPAN2) 和 rs10504861 (MMP16) 与无先兆偏头痛相关。An 等^[8]通过对中国居民偏头痛患者 LRP1、TRPM8 和 PRDM16 进行基因多态性研究,结果显示 PRDM16 (rs26511899) 为中国无先兆偏头痛的易感基因。Lin 等^[9]对中国女性偏头痛患者 C7orf10、MMP16、AJAP1、TSPAN2 和 FHL5 进行基因多态性分析,得出 rs4379368 (C7orf10) 和 rs13208321 (FHL5) 与中国女性偏头痛患者相关。

2.2 欧洲人群偏头痛 GWAS

GWAS 荟萃分析确认 38 个易感基因位点与欧洲人群偏头痛相关^[5],其中 LRP1、FHL5、TRPM8、TSPAN2、PHACTR1、FGF6 和 ASTN2 与无兆性偏头痛发病有关,未发现与先兆性偏头痛发病相关的基因座。GWAS 发现偏头痛磷酸酶肌动蛋白调节因

基金项目:上海市科委科研项目(14401971300; 16401970300);上海市卫计委委派中医流派传承研究基地项目(ZYSNXd-CCHPGC-JD-004);上海市教委博士点基金

收稿日期:2016-09-21; **修回日期:**2017-01-02

作者简介:蔡依姘(1985-),女,硕士研究生,主要从事偏头痛临床机制研究。

通信作者:裴建(1965-),男,主任医师,教授,博士生导师,主要从事疼痛及脑卒中临床机制研究。Email: jianpei99@yahoo.com。

子1(PHACTR1)基因座的SNP位点rs9349379与颈动脉夹层的变异位点完全相一致,推测PHACTR1(rs9349379)可能同时参与偏头痛与颈动脉夹层的遗传学发病机制^[10]。见表1。

分析发现偏头痛易感的基因座主要表达于血管及平滑肌组织,为偏头痛发病机制的血管源学说提供证据。且通过这些与血管相关的基因座发现,偏头痛与脑卒中及心血管疾病的发病密切相关。

表1 GWAS欧洲人群偏头痛相关基因座^[5]

基因座	邻近编码基因	染色体	SNP	等位基因	基因座	邻近编码基因	染色体	SNP	等位基因
1	LRP1	12	rs11172113	C	20	JAG1	20	rs111404218	G
2	PRDM16	1	rs10218452	G	21	REST	4	rs7684253	C
3	FHL5	6	rs67338227	T	22	HEY2	6	rs1268083	C
4	TRPM8	2	rs10166942	C	23	WSCD1	17	rs75213074	T
5	TSPAN2	1	rs2078371	C	24	GJA1	6	rs28455731	T
6	PHACTR1	6	rs9349379	G	25	TGFBR2	3	rs6791480	T
7	MEF2D	1	rs1925950	G	26	ITPK1	14	rs11624776	G
8	SLC24A3	20	rs4814864	C	27	ADAMTSL4	1	rs6693567	C
9	FGF6	12	rs1024905	G	28	YAP1	11	rs10895275	A
10	C7orf10	7	rs186166891	T	29	MED14	X	rs12845494	G
11	PLCE1	10	rs10786156	G	30	DOCK4	7	rs10155855	T
12	MRV11	11	rs4910165	C	31	LRRIQ3	1	rs1572668	G
13	KCNK5	6	rs10456100	T	32	CARF	2	rs138556413	T
14	ASTN2	9	rs6478241	A	33	ZCCHC14	16	rs4081947	G
15	HPSE2	10	rs12260159	A	34	ARMS2	10	rs2223089	C
16	CFDP1	16	rs77505915	T	35	IGSF9B	11	rs561561	T
17	RNF213	17	rs17857135	C	36	MPPED2	11	rs11031122	C
18	NRP1	10	1rs2506142	G	37	NOTCH4	6	rs140002913	A
19	GPR149	3	rs13078967	C	38	CCM2L	20	rs144017103	T

3 偏头痛候选基因

近年来对偏头痛的易感基因进行大量研究,但偏头痛遗传异质性明显,不同地区人种能得到重复性的结果不多。目前对于偏头痛易感基因多态性

主要集中在神经递质、血管因子、离子通道、炎症因子等相关基因,表2为中国人群偏头痛候选基因关联分析图。

表2 中国人群候选基因关联分析

候选基因	研究人群	染色体位点	研究对象 MA/MP/对照	结果	参考文献
5-HTT(VNTR)	东北汉族	17q11.1-q12.4	39/111/105	显著相关	[12]
5-HTT(LPR/VNTR)	广州汉族	17q11.1-q12.4	7/33/40	不相关	[13]
5-HTR2C(Cys23Ser)	汉族	Xq24-28	37/84/-	不相关	[14]
5-HTR2C/5-HTR1A	汉族	Xq24-28/5q11.2-q13	9/93/93	不相关	[15]
5-HTR2A	北方汉族	13q14.2	82/26/186	不相关	[16]
雌激素受体基因ESR1(PuvII)	北方汉族	6q25.1	18/23/44	不相关	[37]
亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)	福建汉族	1q36.3	21/130/137	显著相关	[17]
亚甲基四氢叶酸脱氢酶(MTHFD1)	闽南汉族	R134K,R653Q	22/104/116	不相关	[40]
内皮素EDNRA	重庆汉族	4	41/263/304	显著相关	[24]
α降钙素基因相关肽(CALCA)	汉族	979G/A,4218T/C	124/115	不相关	[31]

3.1 五羟色胺相关基因

五羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)是血液循环中最强烈的血管收缩物质。偏头痛较为相关的基因有5-HT1、5-HT2及5-HTT。其中与中国人群偏头痛较为相关的是5-HTT,5-HTT功能是重摄取

突触前膜释放到突触间隙的五羟色胺,5-HTT由SLC6A4编码,其基因位于染色体17q11.1-q12.4。5-HTT的基因多态性主要包括5-HTTLPR和VNTRs。Liu等^[11]荟萃分析发现5-HTT VNTR Stin2.12基因多态性增加人群中偏头痛的发病风

险。中国东北汉族人群 5-HTT 基因多态性研究^[12]指出 5-HTT VNTR STin2.12/12 基因型可能增加偏头痛发病风险。而张观伟等^[13]对广州汉族研究中表示 5-HTTLPR 和 VNTRs 基因多态性与偏头痛不相关,结果的不一致可能与地域差异性及样本量有关。

关于 5-HT 受体 1A、1B、2A、2B 和 2C 基因多态性与中国人群偏头痛关系的研究结果显示,均为无相关性^[14-16],说明该基因可能不是中国人群偏头痛的易感基因。

3.2 血管因子相关基因

亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是甲硫氨酸-叶酸代谢中关键的酶,可以使 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,MTHFR 基因突变使 MTHFR 活性降低导致体内叶酸水平降低及同型半胱氨酸升高,从而增加偏头痛遗传易感性。中国福建汉族偏头痛患者病例对照研究^[17]中指出 MTHFR 基因在 C677T 位点的突变频率增高,证明 MTHFR 基因在 677T 位点发生突变与无兆性偏头痛密切相关。而在亚洲人群 MTHFR 与偏头痛风险的 Meta 分析^[18]中也得出相同结果。

血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因是普遍认为研究各类心脑血管疾病遗传易感性的候选基因。国外有部分研究阐述 MTHFR 及 ACE 之间基因多态性与偏头痛的关系,Tietjen 等^[19]证实 MTHFR C677T 及 ACE DD 位点可能通过改善血管性血友病因子活性与偏头痛相关。Pizza 等^[20]提出 MTHFR 及 ACE 基因多态性与偏头痛之间高度相关,偏头痛患者可能因为 ACE 基因多态性升高血管内皮张力,从而增加心血管疾病的患病率。但也有研究表明两者之间与偏头痛的易感性没有相关^[21, 22]。

内皮素(endothelin, ET)是一种内源性长效血管收缩调节因子,对维持基础血管张力与心血管系统稳态起重要作用,血管内皮素受体 A(endothelin receptor type A, EDNRA)是 ET-1 的受体,Miao 等^[23]荟萃分析表明 EDNRA-231G > A 基因多态性与偏头痛明显相关。中国汉族^[24]研究显示 EDNRA 基因上 4 个 SNP 位点构成的单体型(ATCT 和 ACCC)和偏头痛易感性相关。

3.3 一氧化氮合成酶相关基因

一氧化氮(NO)是神经递质中的气体信使分

子,也是血管内皮舒张因子,NO 可通过 3 种 NO 合成酶同工酶在多种细胞中合成 iNOS、nNOS 和 eNOS。NO 参与偏头痛的机制是通过谷氨酸等兴奋性氨基酸细胞毒性作用,使神经元兴奋而导致脑血管舒张,或通过 NO-cGMP 通路参与中枢神经系统伤害性信息的传递。在慢性炎性痛状态下 eNOS 和 VEGF 在背根神经节伤害感受器免疫表达阳性增加^[25]。Gonalves 等^[26]在偏头痛与 eNOS、iNOS 及 VEGF 基因多态性研究中指出,单个基因位点 iNOS(2087G/A)与偏头痛之间无相关,而 iNOS(2087G/A)与 eNOS(rs743506)两个同时进行基因多态性分析则有相关性,说明偏头痛是多因素多基因的疾病,基因之间的相互作用在人类偏头痛过程的重要性远远超过单个微效基因。Jia 等^[27]研究中国汉族偏头痛患者 nNOS 基因启动子区(CCTTT)n,结果表明 NOS2 基因启动子区(CCTTT)n 多态性与中国人群偏头痛的易感性相关。

3.4 降钙素基因相关肽相关基因

降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是与偏头痛相关的神经肽递质,由 CALCA 基因编码,有强大的扩血管作用,在偏头痛患者发作期及缓解期血浆 CGRP 水平均升高^[28],其机制主要通过 CGRP 受体活性修饰蛋白(receptor activity modifying Protein 1, RAMP1)舒张脑部血管参与偏头痛的形成。在国外研究中^[29],证实 RAMP1(rs3754701)与男性偏头痛相关,以及 RAMP1(rs7590387)可能参与发作性偏头痛转化为药物过度使用性头痛的机制^[30]。中国汉族^[31]则得出不同的结论,CALCA(979G/A 及 4218T/C)位点与偏头痛无相关。

3.5 其他相关基因

神经营养因子由星形胶质细胞产生的蛋白质分子,为神经元生长与存活所必需的物质,包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等。BDNF 与炎性痛的中枢敏化有关,参与突触可塑性及神经细胞生长分化^[32]。NGF 具有神经元营养和促进突触生长功能,是联系炎症和痛觉过敏的主要因子。慢性偏头痛患者脑脊液中的 BDNF 及 NGF 水平显著升高^[33]。Coskun 等^[34]研究土耳其 BDNF 及 NGF 与偏头痛易感基因多态性,发现 NGF 基因 rs6330(C/T)位点突变与先兆性偏头痛相关。在澳洲人群^[35]则发现 BDNF 基因(rs2049046)

与先兆性偏头痛相关。

偏头痛患病率男女比例约为 1:3^[1],且女性性激素水平会使偏头痛发作产生变化^[36]。目前研究较多的是雌激素受体基因 (estrogen receptor 1, ESR1), 在一项 ESR1 基因多态性与偏头痛关系的荟萃分析^[37]中得出 ESR1 325C > G 和 ESR1 594G > A 与偏头痛易感性相关。中国北方汉族人群研究^[38]中 ESR1 基因 Puv II 多态性与偏头痛发病无显著相关。而意大利人群^[39]孕激素受体基因 (progesterone receptor, PGR) rs1042838 多态性与推迟偏头痛的发病年龄呈正相关,但对于偏头痛的发病风险及特征没有影响。

4 结语与展望

偏头痛是多基因多因素疾病,是由基因-基因、基因-环境交互作用所致,目前已知大部分是单基因研究理论,关于基因之间的相互作用研究较少,且常有不一致或不同的报道。

目前偏头痛基因的多态性研究存在争议,可能与以下因素有关:①偏头痛是多基因遗传病,致病因素复杂,单一微效基因的改变并不足以揭示其发病机制;②偏头痛基因多态性存在种族、区域特征的异质性,不同人群的偏头痛遗传背景也不尽相同;③不同区域、国家对实验研究对象选择标准及研究技术的差异,都可能使研究结果出现不一致。

因此,对于偏头痛的研究需在不同区域、不同种族中进行大量多基因、多位点基因遗传和基因结构分析工作,并将其他人种中发现的偏头痛遗传易感位点在人群中进行验证,进而阐明中国人群偏头痛发病机制。还应将基因多态性位点与 RNA 水平的基因表达、蛋白质组学及分子生物学结合起来,探究基因变异位点是否参与偏头痛的发生发展,从而为偏头痛发病机制、诊断、治疗及判断预后提供准确依据。

参 考 文 献

- [1] Manzoni G, Stovner LJ. Epidemiology of headache [J]. Hand Clin Neurol, 2010, 97: 3-22.
- [2] May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(8): 455-464.
- [3] 郭述苏,薛广波,王桂清,等. 中国偏头痛流行病学调查 [J]. 临床神经病学杂志, 1991, 4(2): 65-69.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study [J]. JAMA, 2008, 299(11): 1335-1344.
- [7] 王普. PRDM16、TRPM8、TSPAN2 及 MMP16 等基因多态性与无先兆偏头痛关联性研究 [J]. 四川医学, 2016, 37(2): 131-134.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Debette S, Kamatani Y, Metso TM, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection [J]. Nat Genet, 2015, 47(1): 78-83.
- [11] Liu H, Liu M, Wang Y, et al. Association of 5-HTT gene polymorphisms with migraine: A systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2011, 305(1-2): 57-66.
- [12] 代亚美,关珂,程阅凤,等. STin2 基因多态性与偏头痛关联性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1): 28-31.
- [13] 张宏伟,吴宣富,何玉琴,等. 偏头痛与 5-羟色胺转运体基因多态性的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(6): 718-721.
- [14] 刘艳,于生元. 5-HT(2C)受体基因 Cys23Ser 多态性与偏头痛关系的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(1): 3-5.
- [15] 杨晓苏,许贤平,崔玉真,等. 5-羟色胺 2C 受体和 1A 受体基因多态性与偏头痛的关联研究 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(3): 202-204.
- [16] 关珂,张黎明,代亚美,等. 偏头痛患者 5-羟色胺 2A 受体启动子区 T102C 基因多态性的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(3): 340-342.
- [17] An XK, Lu CX, Ma QL, et al. Association of MTHFR C677T Polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population [J]. Neurosci Lett, 2013, 549(33): 78-81.
- [18] Liu R, Geng P, Ma M, et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine risk: a meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2014, 336(1-2): 68-73.
- [19] Tietjen GE, Herial NA, Utley C, et al. Association of von willebrand factor activity with ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine [J]. Cephalalgia, 2009, 29(9): 960-968.
- [20] Pizza V, Bisogno A, Lamaida E, et al. Migraine and coro-

- nary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2010, 10(2): 91-96.
- [21] Wan D, Wang C, Zhang X, et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and migraine: a meta-analysis [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(5): 393-395.
- [22] Essmeister R, Kress H, Zierz S, et al. MTHFR and ACE polymorphisms do not increase susceptibility to migraine neither alone nor in combination [J]. *Headache*, 2016, 56(8): 1267-1273.
- [23] Miao J, Feng W, Fang Y. Association of 231G > A polymorphism of endothelin type A receptor gene with migraine: A meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323(1-2): 232-235.
- [24] 范小平. 内皮素系统候选基因多态性与偏头痛的相关性研究 [D]. 重庆医科大学, 2012.
- [25] Borsani E, Giovannozzi S, Cocchi MA, et al. Endothelial nitric oxide synthase in dorsal root ganglia during chronic inflammatory nociception [J]. *Cells Tissues Organs*, 2013, 197(2): 159-168.
- [26] Gonçalves FM, Luizon MR, Speciali JG, et al. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 370(1-2): 183-189.
- [27] Jia S, Ni J, Chen S, et al. Association of the pentanucleotide repeat polymorphism in NOS2 promoter region with susceptibility to migraine in a Chinese population [J]. *DNA cell Biol*, 2011, 30(2): 117-122.
- [28] Goadsby PJ, Edvinsson R, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache [J]. *Ann Neurol*, 1990, 28(2): 183-187.
- [29] Sutherland HG, Buteri J, Menon S, et al. Association study of the calcitonin gene-related polypeptide-alpha (CALCA) and the receptor activity modifying 1 (RAMP1) genes with migraine [J]. *Gene*, 2013, 515(1): 187-192.
- [30] Caranin S, Pautasso C, Viana M, et al. Association of RAMP1 rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache [J]. *Headache*, 2015, 55(5): 658-668.
- [31] 谷峰, 杨晓苏, 许贤平, 等. CALCA 基因多态性与偏头痛的关联研究 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7(4): 268-271.
- [32] Blandini F, Rinaldi L, Tassorelli C, et al. Peripheral levels of BDNF and NGF in primary headaches [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(2): 136-142.
- [33] Sarchielli P, Mancini MA, Coppola F, et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: Evidence from primary fibromyalgia syndrome [J]. *J Pain*, 2007, 8(9): 737-745.
- [34] Coskun S, Varol S, Ozdemir HH, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor gene polymorphisms with susceptibility to migraine [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12(1): 1779-1785.
- [35] Sutherland HG, Maher BH, Rodriguez-Acevedo AJ, et al. Investigation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in migraine [J]. *Headache*, 2014, 54(7): 1184-1193.
- [36] 刁晓君, 陈春富. 性激素对偏头痛的影响和机制 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(5): 471-474.
- [37] Li L, Liu R, Dong Z, et al. Impact of ESR1 gene polymorphisms on migraine susceptibility: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2015, 94(35): e0976.
- [38] 霍建新, 王萍, 敖姝真, 等. 雌激素受体基因 Pvu II 多态性与偏头痛相关性研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(9): 538-541.
- [39] Palmirotta R, Barbanti P, Ialongo C, et al. Progesterone receptor gene (PROGINS) polymorphism correlates with late onset of migraine [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(3): 208-212.
- [40] 何青松, 安星凯, 方杰, 等. MTHFD1 基因多态性与汉族偏头痛的关联性研究 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(36): 12-15.