

[17] de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, et al: Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 103(5): 815-825.

[18] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(11): 1100-1107.

[19] Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 382-390.

[20] Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al. Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody [J]. J Neurosci, 2017, 37(30): 7149-7163.

[21] Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Adelta) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors [J]. J Neurosci, 2017, 37(44): 10587-10596.

[22] Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(6): 425-434.

[23] Vu T, Ma P, Chen JS, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects [J]. Pharm Res, 2017, 34(9): 1784-1795.

[24] Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(9): 885-892.

偏头痛诱发因素与遗传

王栋 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科,山东省济南市 250021

摘要:偏头痛诱发因素多种多样,每种诱因对患者的影响程度也因人而异。不同偏头痛患者对各种诱因如月经、酒精、含酚类食物、含组胺食物等的敏感性不同,遗传学研究也证实某些偏头痛诱因的确存在遗传易感性。许多基因参与了偏头痛的发病机制,也影响了包括诱因在内的某些临床特征,可能与偏头痛分型有关。针对某一诱因挑选敏感人群作为研究对象,有助于发现诱因的遗传机制,进而深入理解偏头痛的发病机理。

关键词:偏头痛;诱发因素;敏感性;遗传

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.025

偏头痛是最常见的原发性头痛之一,以发作性的中重度、搏动样头痛为主要临床表现。头痛一般为偏侧,可伴有恶心和(或)呕吐,或者畏光和畏声,日常体力活动可加重头痛,持续时间多为4~72 h。头痛经常由各种各样的诱因所诱发,如压力、噪音、劳累、饮食、月经周期、睡眠障碍、天气变化、光照、异味和酒精等都是偏头痛常见的诱发因素^[1]。偏头痛患者的许多头痛事件都与诱发因素

相关,而且诱因诱发的偏头痛与自发性偏头痛相比,对患者生活的困扰更为严重^[2]。针对诱因的患者教育也成为偏头痛防治的重要组成部分。

偏头痛全球患病率超过10%^[3],产生了极大的社会负担。偏头痛也因此成为了学者们研究最多的原发性头痛,而针对偏头痛诱发因素的研究占有其中相当大一部分。但是,由于样本人群和方法学的不同,许多结论不能达成一致。在对诱因的进一

收稿日期:2018-05-22;修回日期:2019-01-21

作者简介:王栋(1995-),男,住院医师,在读硕士研究生,主要从事原发性头痛的研究。

通信作者:陈春富(1963-),男,主任医师,博士后,主要从事原发性头痛的研究。

步研究中使人们认识到偏头痛患者对诱因敏感性存在差异。

1 偏头痛患者对诱发因素的敏感性差异

对偏头痛患者个体而言,在诱因方面,其历次发作诱因可能并不完全一致,通常每个患者的诱因不止一种。偏头痛患者不仅诱因种类和数量存在差异,而且不同患者受诱因的影响程度也不一样。Kelman 等^[4]的研究用三个等级区分了诱因诱发偏头痛发作的频率,其中,8.8%的患者的2/3以上的偏头痛发作由诱因诱发;40.4%的患者2/3以上的偏头痛发作为自发。上述研究并未区分诱因的种类,而是将所有诱因视为一个整体。就某个特定诱因而言,其对患者的影响程度也大不相同。对于某些患者来说,某诱因可能不会或只是偶尔有时诱发偏头痛发作;而对其他患者而言,该诱因却可以经常甚至总是诱发偏头痛发作,几乎成为偏头痛发作的必备条件。

不同的患者对某一特定诱因的敏感性不同,没有一种特定诱因为全部偏头痛患者所共有,即使是最常见的诱因如压力^[1]。许多诱因可能只对某一小部分人群有作用,此时大样本研究难以适用,这可能也是许多研究结果不一致甚至互相矛盾的重要原因。对某些特定的诱因,挑选特定的敏感人群进行研究可能更有价值。Hoffmann 等^[5]的研究表明,从大样本数据的分析来看,天气作为偏头痛发作诱因的证据尚不明确,但确有一小部分患者的偏头痛发作与气候变化有关。Bekkelund 等^[6]的研究中,只有对光照诱因敏感的少数患者表现出了偏头痛发作的季节性差异。Tekatas 等^[7]研究了16例小样本资料,发现这些患者的所有偏头痛发作全部由光照诱因诱发,光照成为这部分群体的唯一诱因。这些特殊偏头痛患者群体的偏头痛发作是否存在不同于一般偏头痛患者的临床特征?如果存在,此类偏头痛会不会成为偏头痛的一种新亚型?这些问题还有待进一步研究和探讨。

2 诱发因素的遗传机制

已知偏头痛发病与遗传因素有关,偏头痛患者在诱因敏感性程度上表现的差异,应该与遗传因素不无关系。家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)是单基因疾病,已确定的基因为CACNA1A、ATP1A2和SCNA1A。Hansen 等^[8]研究发现FHM患者与其他先兆偏头痛和无先兆偏头痛患者相比,在偏头痛诱因方面具有相似性,说明诱

因与FHM突变基因无直接关系。如果不考虑FHM,偏头痛应该是一种复杂的多基因遗传病。在诸多的偏头痛相关基因里,某些基因很可能导致了患者对诱因敏感性的差异。遗传因素降低了偏头痛患者神经网络对某诱因的感受阈值,进而对正常人无影响的刺激因素成为了诱发偏头痛发作的伤害性刺激。

2.1 月经诱因的遗传易感性

内分泌因素是女性患者重要的偏头痛诱因,体内高水平的雌激素突然下降可以引起偏头痛发作^[9]。单纯月经性偏头痛和月经相关性偏头痛(本文统称为月经性偏头痛)因其独特的临床特征和患病率,在国际头痛疾患分类(international classification of headache disorders, ICHD)第三版的附录中被特别提及。目前,雌激素影响偏头痛的机制尚不十分明确。Karkhaneh 等^[10]的研究结果显示,在生理剂量下,17- β -雌二醇可以影响mRNA的表达,降低降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达水平,从而减轻炎症反应;不过,在药理剂量下,17- β -雌二醇反而能升高CGRP的mRNA表达水平。Sandweiss 等^[11]的研究表明,给雌性大鼠注射17- β -雌二醇可以诱导皮质扩散抑制电位(cortical spreading depression, CSD)和疼痛行为,而雌激素受体拮抗剂和舒马曲坦可以消除该作用。从性激素与神经系统的关系入手,学者们对某些可能的基因进行了探索。基因研究表明,某些基因如ESR1、PGR、SYNE1和TNF基因等与月经性偏头痛有关^[12]。这些基因直接或间接地参与调节雌激素对神经系统的作用过程,进而可能影响了不同女性偏头痛患者对体内激素水平变化的反应程度。

2.2 酒精诱因的遗传易感性

酒精是偏头痛、丛集性头痛等原发性头痛的常见诱因;而对非原发性头痛患者而言,酒精诱发的迟发性头痛也是一种常见的继发性头痛^[13]。酒精诱发头痛的机制尚不明确,可能与扩血管作用、某些疼痛介质的释放等机制有关。乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)介导的氧化途径是酒精代谢的主要途径,ADH的遗传多态性与乙醇代谢以及乙醇代谢相关性疾病具有密切的关系。García-Martín 等^[14]的研究表明乙醇脱氢酶2(ADH2)基因与酒精诱发偏头痛有关,ADH2的一个等位基因突

变型 ADH2 His 在受酒精影响的偏头痛患者中表达的频率更高。

2.3 含酚类食物诱因的遗传易感性

某些含酚类食物可以诱发偏头痛,如红酒、柑橘类水果、巧克力和奶酪等。磺基转移酶 1A (sulfotransferase 1A, SULT1A) 催化酚类、儿茶酚胺类等物质的磺化反应。Littlewood 等^[15]发现有食物诱发偏头痛发作史的患者相比不存在食物诱因的偏头痛患者和非偏头痛患者,其血小板 SULT1A 活性显著降低,而后两者的血小板 SULT1A 活性无明显差别。SULT1A 的酶活性与基因某些位点如 Arg213His 位点和 Met223Val 位点等的多态性相关,213 位密码子由精氨酸 (Arg/CGC) 到组氨酸 (His/CAC) 的改变,可以显著降低酶活性,与含酚类食物诱发偏头痛相关。

2.4 含组胺食物诱因的遗传易感性

组胺作为一种炎性介质,被认为参与偏头痛的发病机理。某些食物或药物能够诱发偏头痛可能和组胺相关。有研究者观察到,偏头痛患者头痛发作时,血浆中组胺以及其氨基酸前体组氨酸水平升高,伴有白细胞自发性组胺释放^[16]。二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 可以移除细胞外释放的组胺。Izquierdo-Casas 等^[17]的研究表明偏头痛患者血浆 DAO 活性水平较非偏头痛者低,提示偏头痛可能与组胺不耐受相关。有研究显示,DAO 基因的 rs10156191 多态位点的 T 等位基因型降低了 DAO 代谢组胺的活性,与偏头痛发病风险尤其是女性的偏头痛发病风险有关^[18]。

2.5 诱因相关基因与偏头痛临床特征的关系

如果某一基因不仅影响偏头痛患者对诱因的敏感性,而且还与偏头痛其他症状或症状特征乃至其他疾病有关,那么这些表现就倾向于同时存在于一个患病个体身上,表现为该患者既对某一诱因异常敏感,其偏头痛症状又有某些特点,甚至出现某些共患疾病。若实际情况真的如此,则该偏头痛类型或可成为偏头痛的一种新亚型,并指导人们的临床诊疗实践。典型的例子即月经性偏头痛,约 60% 的偏头痛女性患者发生过经期前后的偏头痛,这些患者的头痛发作通常没有先兆,与其他偏头痛女性患者相比,疼痛程度更重,持续时间更长,对急性期治疗反应更差,造成了更大的疾病负担^[19]。此外,女性偏头痛患者体内性激素水平的变化还可以增加其本身对其他偏头痛诱因的敏感

性。Blau 等^[20]报道某些女性只有在月经前一段时间内饮用红酒会引起偏头痛发作;O'Banion^[21]报道有些食物可以影响经期偏头痛。这对女性偏头痛的管理都会提供有价值的参考。

近来,全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 等技术已被应用于偏头痛的遗传学研究,并发现了许多可能与偏头痛相关的基因位点。不过,许多研究并没有将对某一特定诱因敏感的偏头痛患者作为样本,所以阳性基因是单纯偏头痛易感基因还是偏头痛诱发因素的易感基因,抑或二者兼有,无法做出结论。偏头痛作为复杂的多基因遗传病,又是一个症状复杂的症候群而非单一的头痛表现,其每一个特征性症状背后可能都有遗传因素在发挥作用。偏头痛诱因的敏感性差异也将通过遗传学研究得到进一步证实。有作者认为,偏头痛患者的神经网络是动态的,当达到某一临界点时才能在诱因的作用下发生头痛^[22]。除此以外,诱因引起偏头痛发作还需要有合适的强度和作用时间,如果某诱因达不到其相应的阈值,则无法诱发偏头痛发作。这个阈值有的个体高,有的低。遗传因素对阈值高低的贡献有多大,有哪些基因参与,以及他们是如何发挥作用的,这些问题都值得深入研究。

3 诱发因素的遗传现象

如果偏头痛诱因存在遗传易感性,那么诱发因素就有可能表现出家族聚集现象。Kelman 等^[4]的研究表明,有诱因的偏头痛患者倾向于家系中有更多的亲属罹患偏头痛。但该研究是将诱因作为整体而非针对某一特定诱因,且只有偏头痛先证者家族史研究而没有进一步统计患病亲属的诱因。Turner 等^[23]曾将每一种诱因分开分析,但探讨的也只是诱因与疾病家族史的关系,而并没有阐述患者亲属的诱因情况。现有家族史研究大多只是针对先证者亲属是否罹患偏头痛,有关 FHM 的诱因研究也没有涉及到诱因的家族聚集现象,其他的关于诸如周期性呕吐综合征 (cyclic vomiting syndrome, CVS) 等偏头痛变异型的研究也只是进行了疾病家族史而非诱因的家族聚集现象的报道^[24,25]。不排除诱因家族聚集现象不明显,没有引起研究者注意的可能。如果想证实家族聚集现象的存在,则需要研究者挑选对某一诱因特别敏感的偏头痛患者作为先证者进行研究。而且,人们必须注意到的是,很多诱因并非是偏头痛所特有的,偏头痛和其他原

发性头痛尤其是紧张型头痛有诸多相同的诱因,甚至对于许多共同的诱因,两种头痛并没有表现出明显的差异^[26]。因此,不同头痛类型可能共有相同的诱因作用机制。甚至,许多诱因不仅能够诱发头痛,还可以诱发其他发作性神经科疾病,如癫痫^[27]。所以,当人们审视某一偏头痛诱因的时候,或许可以把它当作一种独立的现象,而不仅仅局限于偏头痛这一种疾病。对诱因遗传机制的探索,将有助于我们进一步了解偏头痛乃至其他发作性疾病的发病机制。

4 小结与展望

偏头痛患者对诱因的敏感性存在差异,某些患者对某一特定诱因格外敏感,可能因遗传易感性所致。偏头痛诱发因素的遗传机制尚需进一步的基因学研究和临床观察的证实。新的研究结果将有助于深入了解偏头痛诱因的作用机制和偏头痛的病理生理及遗传学机制,乃至与偏头痛共有相同诱因的其他发作性疾病的发病机制。

参 考 文 献

- [1] Pellegrino A, Davis-Martin RE, Houle TT, et al. Perceived triggers of primary headache disorders: A meta-analysis [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6): 1188-1198.
- [2] Park JW, Chu MK, Kim JM, et al. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e149577.
- [3] Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 307-315.
- [4] Kelman L. The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack [J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(5): 394-402.
- [5] Hoffmann J, Lo H, Neeb L, et al. Weather sensitivity in migraineurs [J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 596-602.
- [6] Bekkelund SI, Hindberg K, Bashari H, et al. Sun-induced migraine attacks in an Arctic population [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(9): 992-998.
- [7] Tekatas A, Mungen B. Migraine headache triggered specifically by sunlight: report of 16 cases [J]. *Eur Neurol*, 2013, 70(5-6): 263-266.
- [8] Hansen JM, Hauge AW, Ashina M, et al. Trigger factors for familial hemiplegic migraine [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(12): 1274-1281.
- [9] Calhoun AH. Understanding Menstrual Migraine [J]. *Headache*, 2018, 58(4): 626-630.
- [10] Karkhaneh A, Ansari M, Emamgholipour S, et al. The effect of 17beta-estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(9): 894-901.
- [11] Sandweiss AJ, Cottier KE, Mcintosh MI, et al. 17-beta-Estradiol induces spreading depression and pain behavior in alert female rats [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114109-114122.
- [12] Rodriguez-Acevedo AJ, Smith RA, Roy B, et al. Genetic association and gene expression studies suggest that genetic variants in the SYNE1 and TNF genes are related to menstrual migraine [J]. *J Headache Pain*, 2014, 15(1): 62.
- [13] Dueland AN. Headache and Alcohol [J]. *Headache*, 2015, 55(7): 1045-1049.
- [14] García-Martín E, Martínez C, Serrador M, et al. Alcohol dehydrogenase 2 genotype and risk for migraine [J]. *Headache*, 2010, 50(1): 85-91.
- [15] Littlewood J, Glover V, Sandler M, et al. Platelet phenolsulphotransferase deficiency in dietary migraine [J]. *Lancet*, 1982, 319(8279): 983-986.
- [16] García-Martín E, Martínez C, Serrador M, et al. Histamine-N-Methyl Transferase Polymorphism and Risk for Migraine [J]. *Headache*, 2008, 48(9): 1343-1348.
- [17] Izquierdo-Casas J, Comas-Baste O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74(1): 93-99.
- [18] Garcia-Martin E, Martinez C, Serrador M, et al. Diamine oxidase rs10156191 and rs2052129 variants are associated with the risk for migraine [J]. *Headache*, 2015, 55(2): 276-286.
- [19] Pavlovic JM, Stewart WF, Bruce CA, et al. Burden of migraine related to menses: results from the AMPP study [J]. *J Headache Pain*, 2015, 16(1): 24.
- [20] Blau JN, Thavapalan M. Preventing migraine: a study of precipitating factors [J]. *Headache*, 1988, 28(7): 481-483.
- [21] O'Banion DR. Dietary control of headache pain, five case studies [M]. 1981, 140-151.
- [22] Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(7): 627-630.
- [23] Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH, et al. Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county: implications for etiology [J]. *Cephalalgia*, 1995, 15(6): 523-530.

- [24] Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(3): 348-353.
- [25] Hikita T, Kodama H, Ogita K, et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study [J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 57: 29-33.
- [26] Wang J, Huang Q, Li N, et al. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(4): 689-696.
- [27] Sanya EO, Mustapha K, Ademiluyi A, et al. Self-perceived seizure precipitants among patients with epilepsy in Middle-belt of Nigeria [J]. *Niger J Clin Pract*, 2014, 17(6): 701-705.

甲状腺疾病与缺血性脑卒中发病关系的研究进展

葛安岩 综述 丁晶,汪昕 审校

复旦大学附属中山医院神经内科,上海市 200032

摘要:早期发现并干预缺血性脑卒中的危险因素,可以对缺血性脑卒中产生预防作用。目前,已经有多个研究提示甲状腺疾病与心血管疾病及其危险因素相关,并报道了甲状腺疾病与缺血性脑卒中的关系及其发生机制,现就相关内容进行总结。

关键词:缺血性脑卒中;甲状腺功能亢进;甲状腺功能减退;自身免疫性甲状腺炎;甲状腺自身抗体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.026

脑卒中是一种严重危害人类健康的常见疾病,是导致中国人死亡的第一位的原因^[1]。缺血性脑卒中占有所有脑卒中的69.6%~77.8%^[2],其中不明原因的卒中占有所有缺血性脑卒中的7%~25%,而在青年人群中该比例为24%~40%^[3-5]。近年来的临床研究提示:甲状腺疾病可能通过影响各种脑血管病的危险因素对缺血性脑卒中的发病产生影响。本文就甲状腺疾病与缺血性脑卒中发病的关系进行综述。

1 甲状腺疾病与缺血性脑卒中

1.1 临床及亚临床甲状腺功能亢进与缺血性脑卒中

1.1.1 流行病学 2010年,Sheu等^[3]的一项针对青年人群(18~44岁)的为期5年的前瞻性病例队列研究,共纳入了3176例甲状腺功能亢进患者和25408例非甲状腺功能亢进患者。结果显示,甲状腺功能亢进患者急性缺血性脑卒中的患病风险是非甲状腺功能亢进者的1.44倍。提示甲状

腺功能亢进可能是青年人群急性缺血性脑卒中的危险因素。

2014年,Chaker等^[6]的系统综述共纳入了4项研究,其中1项研究显示亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险有增加趋势,但差异无统计学意义。另有1项研究发现甲状腺功能亢进患者罹患脑卒中的风险增加。剩余2项研究发现,亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险有减少趋势,但差异无统计学意义。最终结果显示,亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险无明显增加或减少。但该研究并未区别缺血性及出血性脑卒中。

Chang等^[7]使用药物持有率(medication possession ratio, MPR)作为评价患者对药物使用依从性的指标。通过对甲状腺功能亢进患者进行为期5年的随访,发现年龄小于45岁的患者中,MPR < 0.2和0.2 ≤ MPR < 0.4的患者较MPR ≥ 0.6的患者缺血性脑卒中的风险增加。年龄大于或等于45岁患者中,仅MPR < 0.2的患者较MPR ≥ 0.6的

基金项目:中国卒中学会科研项目(CSA2016KY001)

收稿日期:2018-07-12;修回日期:2019-01-22

作者简介:葛安岩(1986-),女,主治医师,博士在读,主要研究方向:脑血管病的临床及基础。

通信作者:汪昕,男(1962-),男,教授,博士生导师,主要从事癫痫及脑血管病的临床及基础研究。E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn。