

- type explains 20% of phenotypic variability in GNE myopathy [J]. *Neurol Genet*, 2019, 5(1): e308.
- [23] Findlay AR, Harms MB, Pestronk A, et al. Homozygous recessive MYH2 mutation mimicking dominant MYH2 associated myopathy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(8): 675-679.
- [24] Martinsson T, Oldfors A, Darin N, et al. Autosomal dominant myopathy: missense mutation (Glu-706 --> Lys) in the myosin heavy chain IIa gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14614-14619.
- [25] Tajsharghi H, Darin N, Rekabdar E, et al. Mutations and sequence variation in the human myosin heavy chain IIa gene (MYH2) [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(5): 617-622.
- [26] Cabrera-Serrano M, Fabian VA, Boutilier J, et al. Adult onset distal and proximal myopathy with complete ophthalmoplegia associated with a novel de novo p. (Leu1877Pro) mutation in MYH2 [J]. *Clin Genet*, 2015, 88(6): 573-578.
- [27] D'Amico A, Fattori F, Bellacchio E, et al. A new de novo missense mutation in MYH2 expands clinical and genetic findings in hereditary myosin myopathies [J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(5): 437-440.
- [28] van den Boom J, Meyer H. VCP/p97-Mediated Unfolding as a Principle in Protein Homeostasis and Signaling [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 182-194.
- [29] Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy [J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 119-125.
- [30] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS [J]. *Nature*, 2013, 495(7442): 467-473.
- [31] Carrascoso I, Sanchez-Jimenez C, Silion E, et al. A Heterologous Cell Model for Studying the Role of T-Cell Intracellular Antigen 1 in Welander Distal Myopathy [J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(1). pii: e00299-18.
- [32] Klar J, Sobol M, Melberg A, et al. Welander distal myopathy caused by an ancient founder mutation in TIA1 associated with perturbed splicing [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(4): 572-577.
- [33] Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: Urinary titin as a novel marker [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 123-128.
- [34] Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(3): 492-500.
- [35] Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, et al. Increasing Role of Titin Mutations in Neuromuscular Disorders [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2016, 3(3): 293-308.
- [36] Zheng J, Chen S, Chen Y, et al. A novel mutation in the PDZ-like motif of ZASP causes distal ZASP-related myofibrillar myopathy [J]. *Neuropathology*, 2017, 37(1): 45-51.
- [37] Zhao J, Liu J, Xiao J, et al. Clinical and muscle imaging findings in 14 mainland chinese patients with oculopharyngodistal myopathy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128629.

卵圆孔未闭与偏头痛关系的研究现状

凌演演¹ 综述 赵洪芹² 审校

1. 青岛大学医学院, 山东省青岛市 266100

2. 青岛大学附属医院神经内科, 山东省青岛市 266100

摘要:近年来,越来越多研究表明,卵圆孔未闭(PFO)与偏头痛有着密切的关系。本文总结了PFO与偏头痛相关性研究、探讨两者之间可能存在的共同发病机制、评价了卵圆孔未闭封堵术及抗血小板药物治疗对偏头痛的影响,为治疗和预防伴有PFO的偏头痛患者提供有力的理论依据。

关键词:偏头痛;卵圆孔未闭

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.026

收稿日期:2019-01-12;修回日期:2019-09-19

作者简介:凌演演(1990-),女,硕士,主要从事偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究。

通信作者:赵洪芹(1971-),女,主任医师,博士,主要从事偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究。E-mail:zhaohongq@126.com。

偏头痛是一种以神经系统紊乱为特征的神经血管功能障碍性疾病,与环境、遗传等多方面因素相关,是人类第三类常见疾病,第六位致残性疾病,严重影响人们的日常工作和生活。

在正常人中偏头痛的发病率是18%,男女患病率比为1:3,偏头痛除了其症状本身会造成不同程度的神经损害以外,亦是脑卒中的独立危险因素^[1]。近年来对偏头痛发病机制的研究取得了较大的进展,皮质扩散性抑制性学说(cortical spreading depression, CSD)、三叉神经血管反射性学说、遗传因素学说是目前关于发病机制的主要学说^[2]。

卵圆孔是胎儿时期进行营养物质和氧气交换的生理性通道,一般出生后1岁以内闭合,若3岁以后还未闭合则称卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO),在健康人群中的发病率约为20%~35%^[3]。近年来的研究发现,PFO患者静息或者做Valsalva动作时,血液可通过未闭的卵圆孔通道进行右向左分流(Right-to-left shunt, RLS),这与许多疾病的发生都相关,如偏头痛、脑卒中、减压病等^[4]。

1 PFO与偏头痛相关性

Finocchi团队^[5]第一个提出PFO与先兆性偏头痛(migraine with aura, MA)存在密切联系。随后该结论被Anzola团队证实。Anzola等^[6]通过经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)发泡实验观察193例参与者,其中MA组113例、无先兆性偏头痛(migraine without aura, MO)组53例、正常对照组25例,PFO的阳性率分别为48%、23%、20%。MA与MO两组之间以及MA与对照组之间的差异都具有统计学意义,而MO组与对照组间差异无统计学意义。此后还有不少相关的研究也得到了类似的结论^[7,8]。随着对PFO与偏头痛关系的深入研究发现,PFO不仅与MA有关,与MO的关系也很密切。2007年Tatlidede等^[9]通过观察PFO在MA、MO、对照组之间的发病率分别是66.7%、47.4%、22.2%,提出卵圆孔未闭与MO存在相关性。2012年,Khessali等^[10]的研究得出与其一致的结论。

但是,也有研究报道与上述相反,如在2010年Garg等^[11]通过经食道超声与经颅多普勒发泡实验研究显示,PFO在偏头痛组与对照组发生率分别为26.4%、25.7%,在MA组与MO组PFO的阳性率为26.8%、26.1%,差异均无统计学意义。在

2008年的NOMAS实验^[12]中显示,PFO在偏头痛与无偏头痛的阳性率分别为(26/178)14.6%和(138/923)15%,差异无统计学意义。这些研究结果的出现使部分学者认为PFO与偏头痛之间的关系是偶然发生的,二者并不存在显著的相关性。

这种结果的差异性可能是由于在不同的研究中不同的标准所导致。如在入选标准、诊断标准、检查方法等之间存在差异,从而导致相去甚远的研究结果。在2010年Garg^[11]等的研究中,将减压病患者、脑卒中患者、大于60岁以上的偏头痛患者从研究中排除,可能降低了潜在的PFO患者人数;而在2008年NOMAS实验中,诊断标准则依据自述有无偏头痛病史而不是按照头痛分类的国际标准(The International Classification of Headache Disorders, ICHD)^[13]中偏头痛诊断标准进行诊断,并且检查PFO的方法是经胸超声来验证,其与经颅多普勒发泡实验或者经食道超声相比阳性率偏低,最终影响了研究结果。

在随后的实验中发现,偏头痛在卵圆孔未闭患者中的发病率也有增高。Anzola等^[14]在2006年通过观察420名PFO患者发现,偏头痛在其中的发病率高达56%,而在普通人群中的发病率为18%;在同一年Wilmshurst等^[15]的研究中发现偏头痛在卵圆孔未闭患者中的发病率为64%。两个研究都得出一致的结果,偏头痛与卵圆孔有密切的相关性。另外,还有一些研究得出了类似的结论^[16,17]。

2 PFO与偏头痛相关的机制

关于卵圆孔未闭与偏头痛的相关机制也是众说纷纭,但目前主要有以下4种相关机制。

2.1 矛盾栓塞机制

矛盾栓塞(paradoxical embolism, PDE)是指存在于静脉系统或者右心房的栓子通过未闭合卵圆孔通道进入动脉系统,从而引起大脑或者其他部位栓塞的现象。PFO患者静息或者做Valsalva动作时血液可通过卵圆孔实现右向左分流,静脉系统或者右心房的栓子不能经过肺组织的滤过,随着分流进入体循环到达脑部,导致局部血流灌注减少,产生一过性的缺氧触发皮质扩散性抑制机制,引起偏头痛发作^[18]。

2.2 化学物质触发偏头痛机制

5-羟色胺是引起偏头痛发作的重要化学物

质。在正常情况下,静脉循环中的5-羟色胺随血液进入肺与单胺氧化酶结合并降解,后经尿液排出体外,不进入体循环。有研究表明,PFO患者大脑动脉血中5-羟色胺的水平会增高,增高的5-羟色胺可以直接刺激血管收缩或者间接诱发血小板聚集而引起偏头痛。增高的5-羟色胺主要有两个来源,一是静脉中未被肺代谢的5-羟色胺随血液流入体循环;二是激活的血小板释放出来的5-羟色胺,血液在经过卵圆孔时血小板受到挤压产生剪切力导致血小板被激活从而释放5-羟色胺^[19],这种剪切力可导致血小板受损而引起血小板聚集,正如有数据显示存在二尖瓣返流会使血小板受损从而释放5-羟色胺触发偏头痛发作^[20]。

2.3 短暂性缺氧

PFO的患者在静息或者压力的状态下存右向左(RLS)分流,未进行氧合的静脉血进入动脉系统,这会使机体处于一种低氧的状态,而这种低氧状态一方面可以直接触发偏头痛的发生^[21]。在Lauritzen等^[22]动物试验中可以观察到,注入空气栓子可以诱发偏头痛。另一方面低氧状态会使血小板激活或使细胞释放血小板活性物质,激活血小板,使血液呈一个高凝状态,为形成微栓子提供了基础。也许能够解释为什么当患者生气、焦虑时易诱发偏头痛,可能因为患者存在以上情况时其体内肾上腺素分泌增加,通过肾上腺素途径使活化的血小板聚集,从而引起偏头痛。

2.4 共致病基因学说

Wilmschurst等^[23]通过跟踪调查20名PFO或者房间隔缺损的患者发现,其后代一共有71位发生了PFO或者房间隔缺损,这与常染色体显性遗传概率相一致。有MA和PFO的患者其一级亲属患MA和PFO的几率是70%,这也是第一次发现了MA与PFO之间可能存在共同的致病基因。2008年Zicari等^[24]观察了23名以脑梗死、痴呆和偏头痛为主要临床症状的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的患者,观察到71%的患者伴有右向左分流,而常染色体遗传动脉梗死性痴呆是由于Notch3基因突变引起的,Notch3在心脏组织胚胎发生以及调节心脏瓣膜和隔膜形态过程中起到至关重要的作用。这从侧面说明了偏头痛与卵圆孔未闭可能有着基因相关性。但是,目前关于共同致病基因的研究很少,至今也没有找到某个基因与PFO和MA有关。

3 PFO封堵术与偏头痛的关系

有研究表明,卵圆孔未闭封堵术后头痛症状明显改善^[25]。2000年Wilmschurst等^[26]报道了第一例卵圆孔未闭封堵后有效改善偏头痛症状,其通过回顾性观察37名伴有PFO的减压病人进行封堵术分析,发现其中有21名伴有偏头痛,在封堵术后发现,偏头痛症状治愈、改善、无变化的人数分别为10例、8例、3例。因此提出PFO封堵术可以有效改善偏头痛的症状,此后也有许多回顾性研究得出该结论^[27,28]。

由于以上报道都属于回顾性研究,本身存在设计缺陷,学者们对其研究结果存在质疑,为了更客观地观察PFO封堵对偏头痛的影响,学者们开展了前瞻性、随机、对照、双盲设计实验。

MIST实验^[29]是最早的一项前瞻性、多中心观察PFO封堵术治疗偏头痛效果的研究。该研究纳入了147例伴有PFO的偏头痛患者,74名偏头痛患者接受了PFO封堵术,73名偏头痛患者进行了安慰性手术,该研究的最终目标是术后偏头痛治愈率,次要目标是头痛天数降低50%。结果显示实验组与对照组各有3名患者偏头痛症状完全缓解,差异无统计学意义;治疗组和对照组头痛天数减少50%的比例分别是42%与23%,差异存在统计学意义。同样在PRIMA实验^[30]和PREMIUM实验^[31]中都未得出偏头痛完全缓解的差异性,但在降低偏头痛平均天数都具有统计学意义。2019年一项Meta分析得出PFO封堵能有效减低偏头痛平均发作天数^[32]。

4 抗血小板药物与伴有PFO偏头痛的关系

抗血小板药物可有效改善伴有PFO的偏头痛患者的症状。1980年开始抗血小板药物用于治疗偏头痛,但是关于其治疗效果、使用剂量没有得到统一论^[33]。在2014年Chambers等^[34]研究偏头痛患者使用氯吡格雷治疗效果分析,发现使用氯吡格雷组与对照组每月平均降低头痛的天数分别是1.9:1.6,差异无统计学意义。而同年Spencer等^[35]通过在PFO相关偏头痛组与对照组分别使用氯吡格雷结果观察发现,实验组15人中7位患者偏头痛完全缓解,6名患者头痛频率降低50%,1名患者头痛发作,1名患者因药物反应停止实验,在该实验中氯吡格雷治疗伴有PFO偏头痛的有效率高达93%。提出抗血小板药物能明显改善伴有PFO的偏头痛患者症状。

5 小结

综上所述,PFO 与偏头痛之间可能存在共同发病机制,但目前仍不十分清楚。PFO 与 MO、MA 均存在密切联系,故临床上遇到偏头痛患者寻找病因时,应考虑患者是否有 PFO。PFO 相关偏头痛尚未有确切疗效的治疗方法。这些问题还需要大型、多中心、前瞻性、随机、对照研究来解决。

参 考 文 献

- [1] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy [J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 343-349.
- [2] Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(17): 6619-6629.
- [3] 郑晓明,张京芬.卵圆孔未闭与缺血性脑卒中的研究的进展[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11(10): 896-897.
- [4] Scheckenbach KEL, Dreier JP, Dirnagl U, et al. Impaired cerebrovascular reactivity after cortical spreading depression in rats: Restoration by nitric oxide or cGMP [J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(2): 449-455.
- [5] Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality? [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(Suppl 1): 61-66.
- [6] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study [J]. *Neurology*, 1999, 52: 1622-1625.
- [7] Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, et al. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype [J]. *J Headache Pain*, 2005, 6(4): 328-330.
- [8] Carod-Artal FJ, da Silveira Ribeiro L, Braga H, et al. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(8): 934-939.
- [9] Tatlidede AD, Oflazo? lu B, ? elik SE, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine [J]. *Agri*, 2007, 19(4): 39-42.
- [10] Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, et al. The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache or typical aura with migraine headache [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6): 682-687.
- [11] Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study [J]. *Circulation*, 2010, 121(12): 1406-1412.
- [12] Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent Foramen Ovale and Migraine: A Cross-Sectional Study From the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Circulation*, 2008, 118(14): 1419-1424.
- [13] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38: 1-211.
- [14] Anzola GP, Morandi E, Casilli F, et al. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: Data from 420 patients [J]. *Neurology*, 2006, 66(5): 765-767.
- [15] Wilmshurst P, Nightingale S, Pearson M, et al. Relation of atrial shunts to migraine in patients with ischemic stroke and peripheral emboli [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(6): 831-833.
- [16] Wilmshurst P, Pearson M, Nightingale S. Re-evaluation of the relationship between migraine and persistent foramen ovale and other right-to-left shunts [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(4): 365-367.
- [17] Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, et al. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(4): 493-495.
- [18] Hildick-Smith D, Williams TM. Patent Foramen Ovale and Migraine Headache [J]. *Intervent Cardiol Clin*, 2017, 6(4): 539-545.
- [19] West BH, Nouredin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1123-1128.
- [20] Spence JD. Migraine, shear stress, and platelet serotonin [J]. *Headache*, 2013, 53(3): 552.
- [21] Mohammad KM, Juan CR, Jason C, et al. Patent foramen ovale and hypoxemia [J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(1): 34-40.
- [22] Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory [J]. *Brain*, 1994, 117(Pt 1): 199-210.
- [23] Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura [J]. *Heart*, 2004, 90(11): 1315-1320.
- [24] Zicari E, Tassi R, Stromillo ML, et al. Right-to-left shunt in CADASIL patients: prevalence and correlation with clinical and MRI findings [J]. *Stroke*, 2008, 39(7): 2155-2157.
- [25] Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(8): 816-818.

- [26] Wilmslurst PT, Nightingale S, Walsh KP, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons [J]. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1648-1651.
- [27] Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks [J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1399-1401.
- [28] Reisman M, Christofferson RD, Jesurum J, et al. Migraine headache relifer after transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. *JAM Coll Cardiol*, 2005, 45(4): 493-495.
- [29] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention with STARFlex Technology (MIST) Trial: a prospective, multicenter, doubleblinded, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair to resolve refractory migraine headache [J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404.
- [30] Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(26): 2029-2036.
- [31] Tobis J, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22): 2766-2774.
- [32] Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine [J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74(2): 124-129.
- [33] Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, et al. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review [J]. *Sao Paulo Med J*, 2017, 135(1): 42-49.
- [34] Chambers JB, Seed PT, Ridsdale L. Clopidogrel as prophylactic treatment for migraine: A pilot randomised, controlled study [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(14): 1163-1168.
- [35] Spencer BT, Qureshi Y, Sommer RJ. A retrospective review of clopidogrel as primary therapy for migraineurs with right to left shunt lesions [J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(11): 933-937.

缺血性脑水肿的分子机制

张金灵, 于朕楠 综述 石向群 审校

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃省兰州市 730050

摘要: 脑水肿 (CED) 是缺血性卒中的严重并发症。缺血性脑水肿主要与离子稳态和血脑屏障 (BBB) 破坏相关, 其分子机制复杂多样, 离子通道、离子转运蛋白和水通道蛋白 (AQP) 失衡是离子稳态破坏的主要原因, 基质金属蛋白酶 (MMPs)、紧密连接 (TJ)、炎症反应及氧化应激等可破坏 BBB, 各因素间相互作用, 导致细胞毒性、离子性和血管源性水肿, 甚至出血转化, 严重时诱发脑疝导致死亡。本文就缺血性脑水肿的分子机制进行综述。

关键词: 脑水肿; 离子通道; 血脑屏障; 水通道蛋白 4; 基质金属蛋白酶

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.027

缺血性脑水肿 (cerebral edema, CED) 是由于脑缺血缺氧后离子稳态破坏和血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 功能丧失所致, 包括细胞毒性、离子性和血管源性水肿三种类型。缺血后 CED 可引起脑组织移位和颅内压升高, 甚至诱发脑疝导致死亡, 严重影响患者预后。目前去颅骨瓣减压术和脱水降颅压是 CED 的主要临床治疗手段^[1], 但这两

种治疗方法并不能阻止引起脑水肿的潜在分子级联反应, 无法从根本上阻止脑水肿的进展。本文主要从离子稳态和血脑屏障破坏两个大的方面复习文献, 阐述缺血性脑水肿的分子发病机制, 加深对缺血性卒中后脑水肿的认识。

1 离子稳态的破坏

离子通道和离子转运蛋白失调时, 渗透活性离

收稿日期: 2019-01-21; 修回日期: 2019-05-06

作者简介: 张金灵 (1992-), 女, 研究生, 主要从事脑血管病的基础与临床研究。于朕楠 (1992-), 女, 研究生, 主要从事睡眠障碍的基础与临床研究。

通信作者: 石向群 (1964-), 男, 博士后, 主要从事脑血管病与神经退行性疾病的病理生理机制、临床诊断和治疗。E-mail: shixq_2003@163.com。