



• 学术动态 •

偏头痛：疾病特征、生物标志物和精准医疗

摘 要 偏头痛是一种致残性神经系统疾病，可依据临床标准进行诊断。这些诊断标准并没有完全体现偏头痛的异质性，包括其潜在的遗传学和神经生物学因素，因此推动了生物标志物的研究来阐明疾病特征以及识别新的药物靶点。该文介绍了在遗传学、疾病诱发模型、生物化学和神经影像学领域中偏头痛生物标志物的研究进展。此外，概述了每种生物标志物体系所面临的挑战和未来研究方向，并讨论整合生物标志物体系研究中取得的进展，将有助于偏头痛精准药物治疗的研发。

一、主要研究背景

偏头痛是临床常见的神经系统疾病，是全球范围内致残的第二大疾病。偏头痛的发病机制涉及遗传因素和三叉神经血管疼痛通路的激活。目前偏头痛仅靠临床表现定义，这推动了找寻偏头痛特异性生物标志物以达到精准医学目的的研究工作。遗传学、诱发模型、生物化学和神经影像学的进展具有很大的前景，提高了我们对偏头痛发病机制的理解。该文首先介绍了偏头痛特异性生物标志物方面取得的进展；其次，讨论如何使用不同体系生物标志物的整合数据来更准确地评估偏头痛；最后强调目前生物标志物面临的问题和挑战，并对偏头痛生物标志物的研究工作提出建议。

二、主要研究结果

1. 偏头痛的分类与特征

目前偏头痛的诊断依据来自国际头痛疾病分类第3版 (International Classification of Headache Disorders, ICHD-3) 的临床标准。诊断主要根据病人病史，典型临床特征为反复发作的单侧头痛，表现为搏动性、中重度疼痛，伴恶心呕吐、畏光畏声。尽管偏头痛常表现为偏侧疼痛，但约 40% 病人为双侧头痛；因此，ICHD-3 定义了无先兆偏头痛、有先兆偏头痛和更罕见表型的临床标准。偏头痛病人体格检查通常无阳性体征，且不存在头痛的其他潜在原因，诊断过程很少需要神经影像学检查证据。

约 1/3 的偏头痛病人中会出现先兆症状，表现为短暂的、反复发作的局灶性神经症状，持续时间为 5~60 分钟。视觉症状（如暗点或闪光）是最常见的先兆症状，发生在 90% 以上的先兆偏头痛病人中。感觉症状（如感觉异常）和言语或语言障碍在先兆偏头痛病人较为常见，通常与视觉先兆症状同

时存在。虽然先兆期通常发生在头痛发作之前，但一些数据表明先兆症状在头痛期间或无头痛时也频繁发生。ICHD-3 中描述慢性偏头痛为每个月头痛发作超过 15 天，其中每个月符合偏头痛特点的头痛发作至少 8 天。

随着偏头痛越来越被认为是一种异质性疾病，ICHD-3 制订了疑似偏头痛的临床标准，这使得在早期临床评估中可以进行诊断。

2. 基因标志物

偏头痛具有明显的家族聚集性，提示其发病机制有遗传因素参与。但目前没有发现或明确相关基因靶点。基于双胞胎和家族的研究表明偏头痛是一种复杂的神经系统疾病，特征可能产生于基因-基因和基因-环境的相互作用，但也存在其他未知因素。一项全基因组关联荟萃分析确定了 38 个影响偏头痛的基因组位点，发现在血管和平滑肌细胞组织表达的基因多发生偏头痛风险。这一发现符合既往报道的偏头痛合并缺血性卒中和冠心病的共同遗传基础。荟萃分析证实偏头痛病人中心血管事件增加，分析染色质数据也得到神经元富集的证据的支持。基于这些发现，未来的研究应该分析尽可能多的组织和细胞类型。

偏头痛基因学说也得到了遗传学研究的支持。有学者分析 1589 个偏头痛家系并得出结论，多个基因与偏头痛严重程度、发病年龄和先兆偏头痛相关。其他有关偏头痛家族史的研究可得出类似结果，因为家系中偏头痛患病率的增加与发病年龄提前、先兆偏头痛和用药天数增加相关。

表观遗传学研究在偏头痛发病机制中的研究也取得重大进展。一项全基因组关联分析量化了偏头痛的 DNA 甲基化模式，并发现了 62 个独立的不同



甲基化区域, 但该研究未区分先兆偏头痛和无先兆偏头痛。表观遗传学在偏头痛中的研究尚处于起步阶段, 因此需要进一步研究。

对病人遗传学的分层研究推动了偏头痛生物标志物研究的进展, 并有助于识别先兆偏头痛相关的罕见单基因遗传病, 包括家族性偏瘫型偏头痛、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病、视网膜血管病伴白质脑病和多系统损害等。现在正力求寻找更多基因作为其他罕见的偏头痛单基因亚型的生物标志物, 但目前在常见多基因亚型中确定致病基因仍较困难, 且难以明确偏头痛风险增加的机制。

挑战和未来展望: 由于效应量较小的遗传变异与环境因素相结合, 阻碍了偏头痛常见亚型遗传生物标志物的定位。因此, 未来的研究很可能集中于探讨临床特征与遗传生物标志物之间的关联。此外, 识别遗传风险因素有助于精准医疗的发展。2019年发表的一项概念验证研究发现了多基因负荷增加提高偏头痛病人对曲坦类药物反应性, 这项研究开启了精准医学时代遗传学指导治疗偏头痛。目前需要大规模的前瞻性研究进一步探索药物遗传学的应用潜力。遗传研究目前已经确定大约 40 个独立作用于偏头痛生物学位点的基因。因此, 对于偏头痛的常见类型, 每个已确定的风险变异可能只产生有限的影响, 这些风险变异有助于理解偏头痛发病机制的信号通路以及识别基于机制的药物靶点。孟德尔随机化研究是一种极具潜力的新方法, 但要求遗传变异与风险因素稳健关联, 且依赖于这样的假设: 遗传变异不通过独立于风险因素的机制影响结果, 也不影响可能混淆风险因果关系的独立因素。因此, 在偏头痛研究中出现孟德尔随机化时应谨慎解读数据。

3. 诱发标志物

偏头痛的病理生理过程很复杂, 多种信号通路参与, 现已知偏头痛的发作存在多种诱发因素, 因此可以通过人类诱发模型来明确偏头痛发病机制的信号通路。诱发研究发现, 仅偏头痛病人会发生诱发性偏头痛发作, 而健康志愿者最多会发生轻度头痛。原则上采用双盲交叉设计, 将偏头痛病人或健康志愿者随机分配接受假定的触发因素或安慰剂, 借助头痛日记对偏头痛发作进行记录和比较。

1993 年, 第一项偏头痛诱发研究表明, 偏头痛病人在静脉注射一氧化氮供体(三硝酸甘油酯)后所诱发的头痛比健康志愿者更严重。此后, 对各种潜在的触发分子诱发偏头痛的能力进行了检测, 包括降钙

素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)、三磷酸腺苷敏感性钾(adenosine triphosphate-sensitive potassium, K_{ATP})通道激活剂和大电导钙激活钾(large conductance calcium activated potassium channel, BKCa)通道激活剂。

约 60% 的偏头痛病人通过静脉输注 CGRP 或 PACAP 可诱发偏头痛发作, 给予硝酸甘油和磷酸二酯酶 3 和 5 抑制剂具有更高的诱发率($\geq 80\%$)。所有触发分子均通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)或环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的第二信使系统介导其细胞内产生效应。基于这些发现, 认为 cAMP 和 cGMP 信号的下游可能涉及离子通道的调节, 主要是钾离子通道。后续研究表明, 给予偏头痛病人 K_{ATP} 通道激活剂后其诱发率为 100%, 而给予 BKCa 通道激活剂后病人的诱发率为 95%。在 17 例先兆偏头痛病人中, 有 10 例(59%)使用 K_{ATP} 通道激活剂成功诱发先兆偏头痛。

挑战和未来前景: 人类偏头痛诱发模型有助于理解偏头痛发病机制的信号通路, 这些研究也为识别和开发特定触发分子的靶向药物做出了贡献。最近(2018 至 2020 年)批准的针对 CGRP 或其受体的药物, 已被证明在预防和治疗偏头痛的急性发作有效, 因此人类诱发研究可指导未来药物开发。几乎所有的偏头痛病人中, K_{ATP} 通道和 BKCa 通道的激活会引起偏头痛发作, 因此应重视 K_{ATP} 通道阻滞剂和 BKCa 通道阻滞剂等潜在的药物靶点。三硝酸甘油酯可诱导偏头痛发作, 且给予非选择性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂可缓解偏头痛病人的头痛症状, 因此认为选择性抑制 NOS 是偏头痛的可能药物靶点。然而, 抑制诱导性 NOS 并不能阻止或预防偏头痛发作。人类偏头痛诱发模型也可以用于预测治疗效果, 如 CGRP 信号通路阻断剂的疗效研究。但目前需要大规模的注册研究来验证偏头痛病人静脉输注 CGRP 后会诱发头痛, 而后给予 CGRP 信号阻断剂, 如抗 CGRP 或其受体的单克隆抗体可缓解头痛。该研究能够证实, 发作的偏头痛病人输注 CGRP 后比未发作病人从这类药物治疗中获益更多。但该理论仍然是推测性的, 尚需严格调查以明确人类诱发模型是否可以用来预测偏头痛病人的治疗反应。

4. 血清标志物

在过去的 10 年中, 偏头痛的血清生物标志物



研究引起了人们的关注,因为血清生物标志物有助于理解偏头痛的分子机制。研究者致力于建立能够预测和监测病人治疗效果的血清生物标志物,目前已经调查了许多与偏头痛发病机制相关的循环信号分子。本文主要讨论 CGRP 和 PACAP 的血液生物标志物研究。

(1) 发作期:1990 年,第一项研究探讨了自发性偏头痛发作时颈外静脉 CGRP 的血浆浓度,偏头痛病人血浆 CGRP 浓度与对照组相比升高。另一项研究报道,发作期血浆 CGRP 浓度在外周血中也升高。使用两种不同方法评估颈外静脉和外周血中 CGRP 血浆浓度的研究并没有得到重现。关于 PACAP 的发作性变化,2 项研究报道自发性偏头痛发作时 PACAP 样免疫反应性升高。

(2) 发作间期:现有数据矛盾,研究结果不一致。有 2 项研究报道,与健康受试者相比,发作间期血浆 CGRP 浓度升高。而另一项研究发现慢性偏头痛病人、发作性偏头痛病人和健康受试者之间血清 CGRP 浓度没有差异。2 项研究均未发现偏头痛发作间期 PACAP 升高。

(3) 治疗效果预测:2 项研究发现,与未报告治疗获益的偏头痛病人相比,接受肉毒素 A 预防性治疗的偏头痛病人 CGRP 基线浓度较高。然而,这一发现并未在另一项研究中重现。因此,目前尚不清楚血液生物标志物是否能够可靠地预测偏头痛病人的治疗效果。

挑战与未来展望:偏头痛血清生物标志物的研究尚处于起步阶段,不一致的结果可能是由于方法学限制、样本量小以及研究设计和检测方法的差异,因此需要进一步研究以优化数据的准确性和可重复性,目前还需要大样本和对照研究。未来研究方向应该考虑从单一生物标志物转向多个生物标志物的组合,可显示出组间分离的改善,并获得可重复数据,用于验证偏头痛的血清生物标志物。

5. 影像学标志物

在偏头痛生物标志物的研究中, MRI 已用于识别偏头痛病人结构和功能的变化。在偏头痛发作间期和发作期都已进行功能连接改变的研究。

(1) 结构成像:大量的 MRI 研究对比了偏头痛病人与健康对照者大脑结构的差异以及有先兆和无先兆偏头痛之间的差异。结构成像的研究结果可以用来支持或补充那些难以根据临床症状进行分类的偏头痛病人。

偏头痛病人脑白质高信号已被广泛研究,但研究结果相互矛盾。2013 年发表的一项基于人群的荟萃

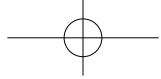
分析研究发现,与对照组相比,白质高信号与先兆偏头痛有关,与无先兆偏头痛无关。但直接比较先兆偏头痛和无先兆偏头痛时,在白质高信号方面没有差异。2016 年发表的一项基于人群的 MRI 研究未发现脑白质高信号与先兆偏头痛之间的关联。

其他 MRI 研究评估了皮质参数(如厚度、体积、表面积等)和白质纤维束完整性的差异。一项基于人群的 MRI 研究评估了先兆偏头痛女性病人与无偏头痛女性对照人群在皮质厚度上的差异,发现偏头痛组视觉区域对应的皮质较厚。此外,一项扩散张量成像研究发现上行(即三叉丘脑束或丘脑皮质束)和下行(即中脑导水管周围灰质)疼痛调制系统的结构改变,这与一项多中心研究报道的丘脑改变相符合。一项概念验证研究中,研究者使用皮质分型法(即厚度、体积或表面积)来确定个体是否患有发作性偏头痛、慢性偏头痛。皮质分型法可准确区分慢性偏头痛和健康对照组,准确率达 86.3%。一些研究在将偏头痛病人与其他头痛疾病病人,如紧张型头痛和外伤性脑损伤引起的头痛进行比较时,也发现了大脑结构的差异。

(2) 功能成像:功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究表明,偏头痛与神经功能连接的变化以及与疼痛处理区域和视觉系统相关的大脑回路刺激诱导激活有关。2019 年发表的一项正电子发射断层扫描和 MRI 联合研究显示,与健康对照组相比,先兆偏头痛病人疼痛处理区域的神经胶质细胞激活。越来越多的 fMRI 研究利用发作间期神经功能连接数据来开发不同功能的影像学生物标志物,例如偏头痛的诊断分类和偏头痛发作频率的预测。与结构成像类似,这些功能成像生物标志物模型仍需多中心研究进一步完善和验证。

在自发性和硝酸甘油诱导偏头痛发作中,发作前期表现出下丘脑激活相关的临床特征(如睡眠障碍、食物渴求等)。关于偏头痛的先兆期,影像学研究显示与皮质扩散性抑制一致的功能变化。功能成像研究显示,在自发性偏头痛发作的头痛阶段,背侧脑桥活动增加,这一发现也在硝酸甘油诱导的偏头痛发作后重现。总之,这些数据表明背侧脑桥激活可能是偏头痛头痛阶段的影像学生物标志物。先兆偏头痛发作期间,脑桥和体感皮质之间的功能连接也增加。

挑战与未来展望:结构和功能成像研究帮助理解偏头痛的发病机制,并为基于成像的生物标志物开发奠定基础。未来的研究应着重于细化影像学生



物标志物,提高其准确性,明确其敏感性和特异性,并最终验证其临床应用。为此,应施行成像学研究的标准化规范,以确保数据的高质量采集并进行比较评估。为理解其他病理生理学机制,需要大规模的影像学研究来评估具有相同临床特征的不同头痛疾病之间的结构和功能差异。未来影像学研究还应探讨成像技术是否可以用于预测治疗效果。fMRI研究应该由数据驱动分析并由独立研究小组对结果进行验证,可增加研究结果的准确性和重现可能性。此外,应继续鼓励更多创新方法来发现偏头痛的影像学生物标志物。

6. 生物标志物体系的整合

生物标志物体系的整合可促进对偏头痛机制的理解并确定新的生物标志物。一些研究试图将生物标志物体系结合起来,建立战略性跨学科研究。

遗传和诱发标志物的组合已用于研究 CGRP 在家族性偏头痛病人中的作用。在已知离子通道突变的家族性偏头痛病人和未知突变的家族性偏头痛病人中, CGRP 并未诱发偏头痛发作,这一结论与常见偏头痛的研究结果相反。另一项诱发研究发现,在无先兆偏头痛病人中,高遗传负荷(≥ 2 个偏头痛一级亲属)与 PACAP 输注后偏头痛诱发率之间没有关联。

另一种组合方式包括神经成像和人类诱发模型。有三项研究使用磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 记录无先兆偏头痛病人在偏头痛发作后的血管变化。一项 MRA 研究发现 CGRP 诱导的偏头痛发作伴随大脑中动脉 (middle

cerebral artery, MCA) 和脑膜中动脉 (middle meningeal artery, MMA) 的扩张,单侧偏头痛发作的病人 MCA 和 MMA 扩张仅限于患侧。另一项 MRA 研究中,使用磷酸二酯酶 3 抑制剂诱导偏头痛后记录 MCA 和 MMA 的变化,发现诱发发作与患侧 MMA 扩张有关,但 MCA 并无扩张。第三项研究发现 PACAP 诱导的偏头痛发作与 MMA 扩张有关,而与 MCA 扩张无关;未发现诱发性发作与疼痛部位之间的联系。

神经成像和诱发模型的结合,可用于观察偏头痛发作前和发作时的功能连接变化。在一项随机、双盲的静息态 fMRI 研究中,静脉注射 PACAP 后,所有被纳入研究的脑神经网络(感觉运动网络、显著网络和固定模式网络)均发现了异常的功能连接。静脉注射血管活性肠肽(活性安慰剂)后,未发现功能连接的改变。这些被纳入研究的脑神经网络均涉及伤害性感受和情绪的加工过程。

综上所述,生物标志物的研究已经为我们理解偏头痛的发病机制做出了重要贡献。遗传学、疾病诱发模型、生物化学和神经成像研究的进步,显示出生物标志物应用于偏头痛诊断、治疗和药物开发的巨大潜力。生物标志物的研究提高了我们对偏头痛及其亚型生物学复杂性的理解。在此基础上,未来的研究应着眼于针对偏头痛精准诊疗。

(Ashina M, Terwindt GM, Al-Karaghali MA, *et al.* Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*, 2021, 397(10283):1496-1504. 浙江大学医学院附属第一医院疼痛科,郭雪娇译,冯智英校)

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址:北京市海淀区学院路38号,北京大学医学部

联系电话:010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

