



• 综 述 •

头痛遗传学研究进展 *

刘超阳 唐春花[△] 李 琼 郭 露 黄 梅 闵 焯 张莉莉

(中国人民解放军陆军特色医学中心神经内科, 重庆 400016)

摘 要 原发性头痛 (primary headaches, PH) 大都是环境和遗传因素联合作用所致。家系和双胞胎研究发现, 遗传因素在偏头痛 (migraine) 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) 有三种突变基因, 它们都参与离子通道转运。此外, 关于偏头痛的病理生理学的其他分子认识也部分来自于单基因遗传综合征 (包括 CADASIL、RVCL 和 FASPS 等)。全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 是对偏头痛易感性基因识别的有力工具, 目前已确认了多个易感基因位点。紧张性头痛 (tension-type headache, TTH)、丛集性头痛 (cluster headaches, CH) 及继发性头痛中的药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 也有不同程度的遗传因素参与。本文回顾了头痛的遗传学研究现状, 以期为进一步开展相关研究提供理论依据。

关键词 偏头痛; 紧张性头痛; 丛集性头痛; 药物过度使用性头痛; 全基因组关联分析

自从 1996 年第一个家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 变异基因被识别以来, 遗传学研究在偏头痛发病机制、病理生理假说以及新的治疗方法探索中均起了很大的促进作用^[1]。近年来, 随着基因组学技术的飞速发展, 其他类型头痛的遗传学研究也得到了蓬勃进展。研究表明, 除了偏头痛以外, 原发性头痛中的紧张性头痛 (tension-type headache, TTH)、丛集性头痛 (cluster headaches, CH) 以及继发性头痛中的药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 也有不同程度的遗传因素参与^[2-5]。这几类头痛患病数量庞大, 严重损害健康、生活质量和生产力, 给个人及社会造成了巨大的负担, 然而目前尚缺乏行之有效的治疗手段。因此本文拟通过总结归纳不同责任基因对应的基因、蛋白产物及可能生物作用, 以助于进一步探究不同头痛类型发病机制之间可能联系及未来可能的临床治疗手段。本文拟通过对偏头痛、TTH、CH 以及 MOH 的相关基因研究情况作一综述, 对不同责任基因对应蛋白产物及可能的生物学作用进行总结归纳, 旨在从基因层面深入探讨头痛的发病机制, 对于寻找关键干预靶点、制订有效防治措施具有重要意义, 并为进一步的研究探索提供可能的理论基础。

一、偏头痛

偏头痛是遗传学中研究最多的原发性头痛类型。60%~80% 的偏头痛病人有遗传倾向, 病人亲属出现偏头痛的风险是一般人群的 3~6 倍^[6]。研究表明, 偏头痛大多是一种多基因多因素的复杂疾病^[7] (见图 1)。多位学者研究发现, 与普通人群相比, 无先兆偏头痛 (migraine without aura, MO) 和有先兆偏头痛 (migraine with aura, MA) 先证者的一级亲属患病风险均显著增加^[8-10]。根据他们的调查研究, 无先兆偏头痛先证者一级亲属患病的人口相对风险为 1.9~3.6, 有先兆偏头痛先证者一级亲属患病的人口相对风险为 3.8~7.0, 因此有先兆偏头痛与遗传的关系可能更为密切^[8,9]。

(一) 单基因遗传病

由单一基因缺陷而引起的遗传疾病称为单基因遗传病, 符合孟德尔遗传规律, 可通过对家系内发病者和未发病者进行基因连锁解析后检出变异的致病基因。

1. 家族性偏瘫型偏头痛

早期对于偏头痛遗传机制的研究是通过 FHM 进行的, 这是 MA 中一种罕见的特殊类型, 符合孟德尔遗传定律。目前研究较为明确的有三种相关的突变类型: FHM1 为 CACNA1A (calcium volt-

* 基金项目: 重庆市自然科学基金 (CSTB2022NSCQ-MSX1585)

[△] 通信作者 唐春花 tch1234567@163.com

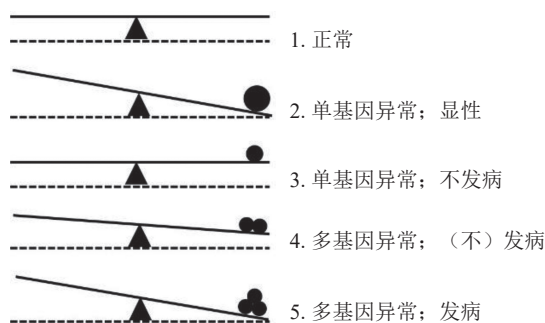


图1 基因遗传病

1: 正常, 无有害突变, 或基因突变尚不足以引发疾病, 无发病; 2: 单个基因中发生的有害突变即可引起某种遗传疾病; 3~5: 多基因遗传疾病, 3种以上的基因异常引起发病, 单个基因异常通常不引起发病, 2个基因异常的情况下出现轻症或无症状, 需充分考虑环境因素对表型的修饰作用。

age-gated channel subunit alpha 1 A) 基因错义突变, 编码电压门控钙通道 α 亚单位; FHM2 为 ATP1A2 (ATPase Na^+/K^+ transporting subunit alpha 2) 基因突变, 编码三磷酸腺苷 (adenosine-triphosphate, ATP) 酶 Na^+/K^+ 交换泵 $\alpha 2$ 亚单位; FHM3 为 SCN1A (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1) 基因突变, 编码电压门控钠通道 $\alpha 1$ 亚单位, 见表 1。这几种突变类型都与细胞膜离子通道的功能相关, 基因变异引起皮质扩布抑制 (cortical spreading depression, CSD) 的阈值降低, 细胞外谷氨酸浓度上升, 神经细胞兴奋性增加, 从而参与偏头痛的病理生理机制^[1,11,12]。此外, 富含脯氨酸的跨膜蛋白 2 基因 (proline rich transmembrane protein 2 Gene, PRRT2) 被部分学者认为是第 4 种与 FHM 相关的常染色体显性遗传基因, 但该基因的变异与复杂的神经系统表型间的关系还有待于进一步研究^[13]。此外, 在一些 FHM 家系解析中, 也已确认编码 Na^+ 和 HCO_3^- (碳酸氢盐) 共转运蛋白 NBCe1 的 SLC4A4 基因 (solute carrier family 4 member 4, SLC4A4)^[14]、编码葡萄糖转运子 1 蛋白的 SLC2A1^[15] 基因 (solute carrier family 2 member 1, SLC2A1), 以及与发作性运动障碍 (paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia, PNKD) 密切相关的 PNKD^[16] 基因突变。在一项散发性偏瘫型偏头痛病人的研究中, 报道了编码星形胶质细胞中谷氨酸天冬氨酸转运体 (glutamate and aspartate transporter, GLAST) 的 SLC1A3 (solute carrier family 1 member 3, SLC1A3) 基因突变^[17]。GLAST 的突变可引起神经元谷氨酸摄取能力显著降低, 从而可能导致神经元过度兴奋, 导致偏瘫型偏头痛发作^[18]。由于临床异质性和表型的多变性, FHM 的基因型-表

型的相关性十分复杂。

2. FHM 以外的单基因遗传病

在 FHM 以外的单基因遗传疾病中, 偏头痛只是其症状的一部分 (见表 2)。

(1) 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疾病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)

有 1/3 的 CADASIL 病人出现偏头痛症状, 多数表现为 MA 的典型发作, 出现的平均年龄在 30 岁, 发作频率不等。脑干先兆偏头痛、偏瘫型偏头痛及持续先兆的发生率较高, 先兆多为视觉、感觉或言语障碍等。CADASIL 的致病基因为位于 19 号染色体的 NOTCH3 (notch receptor 3, NOTCH3) 基因, 其中 3 号和 4 号外显子为中国病人的热点突变区, 其表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 中氨基酸发生突变, 半胱氨酸数量改变, 使得原本稳定的二硫键模式被打破, 蛋白质构象发生改变, 影响其编码的跨膜受体蛋白与配体之间的相互作用, 引起一系列病理生理改变及临床表现^[19]。

(2) 视网膜血管病伴脑白质病 (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL)

RVCL 是一种进行性全身性小血管疾病, 多于 40~60 岁发病, 临床上至少有一半的病例有偏头痛样发作, 主要为 MO。研究发现该病是由位于 3 号染色体的 TREX1 (three prime repair exonuclease 1, TREX1) 基因突变导致发病, 该基因编码 DNA 外切核酸酶, C 端的移码突变导致 TREX1 蛋白的亚细胞错位分布, 从而引起微血管内皮功能障碍^[20]。

(3) 线粒体病

线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like episodes, MELAS) 有超过一半的病例反复出现偏头痛样头痛和呕吐症状, 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维综合征 (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, MERRF) 病人具有偏头痛症状的也不少见。两者均为母系遗传的线粒体病, 因此, 以女性病人为主体的偏头痛与线粒体病之间潜在的遗传共性引起了人们的关注。而越来越多的证据也表明线粒体突变可能参与了偏头痛的发病机制^[21-23], 其他尚未被发现的基因突变可能同时在偏头痛与缺血性卒中发病机制中起作用, 需要进一步对线粒体表观遗传修饰在偏头痛中的作用进行研究。全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 测序可同时快速检测核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 和



表 1 家族性偏瘫型偏头痛的致病基因

名称 Name	责任基因 Responsibility gene	染色体位置 Chromosome location	基因产物 Gene product
FHM1	<i>CACNA1A</i>	19p13	Cav2.1 $\alpha 1$ 亚基
FHM2	<i>ATPIA2</i>	1q21-23	Na ⁺ /K ⁺ 泵 $\alpha 2$ 亚基
FHM3	<i>SCN1A</i>	2q24	Nav1.1
	<i>PRRT2</i>	16p11	PRRT2 (突触蛋白)
	<i>SLC4A4</i>	4q13	Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ 共运体 (NBCe1)
	<i>SLC1A3</i>	5p13	EAAT1
	<i>SLC2A1</i>	1p34	GLUT1 或 EAAT2

表 2 合并偏头痛的单基因遗传疾病

疾病 Disease	染色体位点 Chromosome locus	基因 Genes	蛋白产物 Protein product
CADASIL	19p13	<i>NOTCH3</i>	Notch 同族蛋白
RVCL	3p21	<i>TREX1</i>	3'- 修复核酸外切酶 1
MELAS	mt-DNA	<i>MTTL1</i>	线粒体编码 tRNA-亮氨酸
MERRF	mt-DNA	<i>MTTK</i>	线粒体编码 tRNA-赖氨酸
COL4A1 相关综合征	13q34	<i>COL4A1</i>	IV 型胶原蛋白基因 $\alpha 1$
FASPS	17q25	<i>CSNK1D</i>	酪蛋白激酶 $\delta 1$
ROSAH 综合征	4q25	<i>ALPK1</i>	alpha 激酶 1

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的核苷酸序列，能高水平覆盖以检测出不同组织细胞中的突变率，有助于发现偏头痛相关基因变异位点。

(4) 家族性睡眠状态提前综合征 (familial advanced sleep phase syndrome, FASPS)

2013 年，两个 FASPS 家族（一种伴有偏头痛的昼夜节律性睡眠障碍）的遗传研究检测到编码酪蛋白激酶 $\delta 1$ (casein kinase $\delta 1$, CK1 δ) 基因 CSNK1D (casein kinase 1 delta, CSNK1D) 的错义突变（T44A 和 H46R）。这两种突变均显著降低了 CK1 δ 的激酶活性，该酶影响昼夜节律蛋白 Per2 的磷酸化。转基因小鼠显示与偏头痛先兆相关的 CSD 发生阈值降低、发作频率增加，CSD 对血管舒张作用增强以及星形胶质细胞钙信号增加^[24]。偏头痛和 FASPS 之间的联系与下丘脑在调节生理压力和偏头痛易感性方面的可能作用相一致。

(5) ROSAH 综合征 (retinal dystrophy, optic nerve edema, splenomegaly, anhidrosis, and migraine headache syndrome, ROSAH)

ROSAH 综合征为常染色体显性的系统性疾病，常有偏头痛症状。外显子组和基因组测序在 5 个独立的家庭中发现了 ALPK1 (alpha kinase 1, ALPK1) 基因的杂合错义突变。ALPK1 编码 alpha 激酶 1，后者在炎症和胞内转运中发挥作用，可能参与偏头痛的发作^[25]。

总之，单基因遗传疾病的研究结果提示，与细胞膜离子通道功能相关的神经细胞易感性与这些疾

病中伴随的偏头痛样头痛的病理生理机制有关，而这种机制也可能存在于普通偏头痛的发病机制中。

(二) 偏头痛的全基因组关联分析

相对于 FHM，多数偏头痛并非单个基因突变所致，而是遗传与环境共同作用下多基因多因素的复杂疾病（见表 3）。目前有两种方法用于识别偏头痛的特异性基因变异：候选基因关联研究 (candidate gene association study, CGAS) 及 GWAS。在最新的一项研究中，国际头痛遗传学联盟对 10.2 万例偏头痛病人、7.7 万名对照组进行了大型 GWAS 研究，鉴定出 123 个与偏头痛相关的基因座，分析结果显示 MA 特有的三个风险变异：HMOX2 (heme oxygenase 2)、CACNA1A (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A) 和 MPPED2 (metallophosphoesterase domain containing 2)，以及 MO 特有的两个风险变异：SPINK2 (serine peptidase inhibitor kazal type 2) 和 FECH (ferrochelatase) 附近，另外有 9 个基因：LRP1 (LDL receptor related protein 1)、FHL5 (four and a half LIM domains 5)、FGF6 (fibroblast growth factor 6) 附近、TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8) 附近、PLCE1 (phospholipase C epsilon 1)、MRV11 (murine retrovirus integration site 1)、SUGCT (succinyl-CoA: glutarate-CoA transferase)、DLST (dihydrolipoamide s-succinyltransferase)、PRDM16 (PR/SET domain 16)。无论是哪种亚型，都会增加偏头痛的风险，结果支持了偏头痛是由与神经和血管相关的遗传因素共同引

表 3 偏头痛、丛集性头痛及药物过度使用性头痛的多基因遗传分析

疾病 Disease	基因 Genes	功能 Function
MA 特有风险变异	<i>HMOX2</i> , <i>CACNA1A</i> , <i>MPPED2</i>	分别编码血红素代谢中的必需酶、金属磷酸酯酶、电压门控钙通道 α 亚单位
MO 特有风险变异	<i>SPIN K2</i> , <i>FECH</i>	分别编码具有抗炎作用的蛋白质、线粒体内参与血红素合成的蛋白质
偏头痛风险变异	<i>LRP1</i> , <i>FHL5</i> , <i>FGF6</i> , <i>TRPM8</i> , <i>PLCE1</i> , <i>MRV11</i> , <i>SUGCT</i> , <i>DLST</i> , <i>PRDM16</i>	编码受体参与多种细胞过程, 包括细胞内信号传导、转录激活、增殖分化、钙离子跨膜转运、氧化应激等
	<i>CALCA</i> , <i>CALCB</i>	编码 CGRP
	<i>HTR1F</i>	编码 5-HT _{1F} 受体
	<i>CYTB</i> , <i>COX1</i> , <i>COX2</i> , <i>ND1</i> , <i>ND2</i> , <i>ND3</i> , <i>ND4</i> , <i>ND5</i> , <i>COX3</i>	编码构成呼吸电子转移链中重要亚基的必需蛋白
CH 相关基因位点	<i>DUSP10</i> , <i>MERTK</i> , <i>SATB2</i> , <i>UFL1/FHL5</i>	分别编码参与调节 MAP 激酶蛋白、MER/AXL/TYRO3 受体激酶、参与转录调控蛋白
MOH 易感性 相关基因变异	<i>RAMP1</i> , <i>DRD4</i>	编码受体活性修饰蛋白 1、多巴胺受体 D4

起的观点,证实了偏头痛确实是一种神经血管性疾病^[26]。同时,也新发现了风险基因包括编码降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)的 *CALCA* (calcitonin related polypeptide alpha, *CALCA*) 和 *CALCB* (calcitonin related polypeptide beta, *CALCB*) 基因、编码 5-羟色胺 1F (5-Hydroxytryptamine 1F, 5-HT_{1F}) 受体的 *HTR_{1F}* 基因,而且针对这些特异性靶标,已有药物成功研发,其中 CGRP 受体拮抗剂(瑞美吉泮、乌布吉泮)、CGRP 受体单克隆抗体以及 5-HT_{1F} 受体激动剂(拉米地坦)已经入中国最新版的偏头痛治疗指南^[27]。此外,最近一项关于 mtDNA 突变与偏头痛关联的 GWAS 研究发现线粒体基因组中有 9 个基因中的 30 个单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP) 变体与沙特人群偏头痛有显著关联: *CYTB*、*COX1*、*COX2*、*ND1*、*ND2*、*ND3*、*ND4*、*ND5* 和 *COX3*, 其中最显著的 SNP 变体位于 *CYTB* (cytochrome b, *CYTB*) 基因中,而与偏头痛相关的 SNP 变异数量最多的是 *ND5* (NADH dehydrogenase 5, *ND5*) 基因^[23]。这些基因的 SNP 变体主要负责编码构成呼吸电子转移链中重要亚基的必需蛋白,因此可能在神经元线粒体的能量产生和 ATP 合成中起重要作用。这些研究结果提示基因变异对偏头痛病理生理学具有重要意义,并有助于偏头痛病理生理机制的进一步研究。

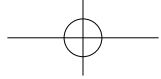
二、紧张性头痛 (TTH)

TTH 的遗传学研究并不多,双胞胎研究显示,TTH 的发生受到遗传、环境及心理因素等的影响,到目前为止暂时没有发现 TTH 的遗传模式。从头痛发作频率角度来看,“频发紧张性头痛”与遗传的相关性更紧密一些^[2],而 TTH 与偏头痛可能存在部分共同的病因机制^[28]。

三、丛集性头痛 (CH)

与偏头痛相比,CH 的发病率要低很多,遗传的相关性研究也较少。家族研究表明,CH 病人的一级亲属患 CH 的风险比普通人群高 5~18 倍,二级亲属患 CH 的风险比普通人群高 1~3 倍。近期一项大型队列研究显示丛集性头痛的阳性家族史率为 0%~22%,中位数为 8.2%。其中 69% 的家系符合常染色体显性遗传模式,男性和女性的比例为 1.39^[3]。

CH 的丛集性发作呈现周期性和昼夜节律性的特点,功能影像研究观察到 CH 发作时同侧下丘脑灰质被激活,提示下丘脑的生物钟功能异常可能与其病理生理学有关。遗憾的是,既往报道的与昼夜节律相关的下视丘分泌素(hypocretin, Hcr)受体 2 基因(hypocretin receptor 2, *HCRTR2*)、*CLOCK* (clock circadian regulator, *CLOCK*) 和 *ADH4* (alcohol dehydrogenase 4, *ADH4*) 基因^[29]以及疼痛相关的垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)受体基因(*ADCYAP receptor type I*, *ADCYAP1R1*)和膜金属内肽酶基因(membrane metalloendopeptidase, *MME*)均缺乏研究的可重复性。而近期发表的两项 GWAS 研究通过全基因组关联分析证明了与 CH 相关的遗传关联,确定了 7 个与 CH 相关的基因位点,从而为开展更大规模的研究奠定了基础^[30,31](见表 3)。其中 *DUSP10* (dual specificity phosphatase 10)、*MERTK* (MER proto-oncogene, tyrosine kinase)、*SATB2* (*SATB homeobox 2*) 和 *UFL1/FHL5* (*UFM1 specific ligase 1/ four and a half LIM domains 5*) 的基因变异与 CH 之间的关系较为明确。*ASZ1* (ankyrin repeat, SAM and basic leucine zipper domain containing 1) 作为可能的



第5个候选基因, POLR1B (RNA polymerase I subunit B) 和 TMEM87B (transmembrane protein 87B) 在 CH 病人中也有差异性表达。值得引起关注的是, FHL5 也是偏头痛密切相关的基因位点之一。此外, CH 与免疫应答、cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 通路和生物钟也有着密切而复杂的关系。综上所述, 尽管目前已经发现 CH 易感性的遗传变异证据, 但对于其潜在的多效性影响以及基因变异所致的功能后果还需谨慎解释。

四、药物过度使用性头痛 (MOH)

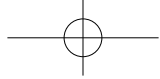
MOH 是继偏头痛和 TTH 后发病率最高的头痛类型。据统计, 全球约超过 6000 万病人罹患 MOH, MOH 在 30~50 岁的中年人中最常见, 发病率为 0.5%~2%^[32]。有 MOH 家族史或其他物质滥用史 (包括药物或酒精等) 的人群, 患 MOH 的危险性增加 3 倍。药物过度使用本身并不足以导致 MOH, MOH 与个人因素 (原有头痛类型及特点, 低收入、低教育水平、女性、已婚等) 及遗传因素有关。目前, CGAS 方法确认了两个与 MOH 易感性相关的基因变异: 受体活性修饰蛋白 1 (receptor activity-modulating protein, RAMP1) 基因^[4]的单核苷酸多态性和多巴胺受体 D4 (dopamine, DRD4) 基因^[5]的串联重复 (见表 3)。此外, 少数涉及药物依赖途径或多巴胺能系统的基因变异也与 MOH 的临床特征相关。Wolfram 综合征 (表现为青少年糖尿病、视神经萎缩及各种神经、精神症状等) 的致病基因 wolframin 基因 (wolfram syndrome 1, WFS1) 的 His611Arg 多态性^[33]和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 基因的 Val66Met 多态性^[34]与头痛急性期药物使用量的增加有关, 而儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT)^[35]的多态性与药物戒断后复发为 MOH 的风险降低有关。MOH 基因多态性关联研究的结果, 为未来研究设计中需要解决的问题提供了方向。

综上所述, 目前头痛遗传学的研究进展, 尤其是全基因组关联分析的应用, 让我们对头痛的发病机制、遗传学特点有了新的认识, 但多样性的基因变异与神经系统复杂表型间的关系尚未明确, 需要进一步的探索研究。相信随着分子遗传学技术的不断发展, 原发性头痛的病理生理机制将得到进一步阐明, 有助于为疾病的预防与治疗提供新的策略, 推动个体化和精准治疗的发展。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ophoff R, Terwindt G, Vergouwe M, *et al.* Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4[J]. *Cell*, 1996, 87(3):543-552.
- [2] Russell M. Genetics of tension-type headache[J]. *J Headache Pain*, 2007, 8(2):71-76.
- [3] Waung M, Taylor A, Qualmann K, *et al.* Family history of cluster headache: a systematic review[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7):887-896.
- [4] Cargnin 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.
- [5] Cargnin S, Viana M, Sances G, *et al.* A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(7):1361-1373.
- [6] Polderman T, Benyamin B, De Leeuw C, *et al.* Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(7):702-709.
- [7] Bron C, Sutherland H, Griffiths L. Exploring the hereditary nature of migraine[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17:1183-1194.
- [8] Russell M, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine[J]. *BMJ*, 1995, 311(7004):541-544.
- [9] Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P, *et al.* Testing models for genetic determination in migraine[J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(6):389-394.
- [10] Russell M. Genetics in primary headaches[J]. *J Headache Pain*, 2007, 8(3):190-195.
- [11] De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(2):192-196.
- [12] Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, *et al.* Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine[J]. *Lancet*, 2005, 366(9483):371-377.
- [13] Riant F, Roos C, Roubertie A, *et al.* PRRT2Hemiplegic Migraine associated with variations: a clinical and genetic study[J]. *Neurology*, 2022, 98(1):e51-e61.
- [14] Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, *et al.* Defective membrane expression of the Na^{+} -HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine[J]. *PNAS*, 2010, 107(36):15963-15968.
- [15] Weller C, Leen W, Neville B, *et al.* A novel SLC2A1 mutation linking hemiplegic migraine with alternating



- hemiplegia of childhood[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(1): 10-15.
- [16] Gardiner A, Jaffer F, Dale R, *et al.* The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias[J]. *Brain*, 2015, 138: 3567-3580.
- [17] Paucar M, Granberg T, Lagerstedt-Robinson K, *et al.* SLC1A3 variant associated with hemiplegic migraine and acetazolamide-responsive MRS changes[J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(4):e474.
- [18] Jen J, Wan J, Palos T, *et al.* Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures[J]. *Neurology*, 2005, 65(4):529-534.
- [19] Papakonstantinou E, Bacopoulou F, Brouzas D, *et al.* NOTCH3 and CADASIL syndrome: a genetic and structural overview[J]. *EMBnet J*, 2019, 24: e921.
- [20] Richards A, Van Den Maagdenberg A, Jen J, *et al.* C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(9):1068-1070.
- [21] Guo S, Esserlind A, Andersson Z, *et al.* Prevalence of migraine in persons with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(1):175-181.
- [22] Børte S, Zwart J, Skogholt A, *et al.* Mitochondrial genome-wide association study of migraine- the HUNT Study[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(6):625-634.
- [23] Al Asoom L, Khan J, Al Sunni A, *et al.* A pilot mitochondrial genome-wide association on migraine among saudi arabians[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 6249-6258.
- [24] Brennan K, Bates E, Shapiro R, *et al.* Casein kinase iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(183):183ra156, 181-111.
- [25] Williams L, Javed A, Sabri A, *et al.* ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder[J]. *Genet Med*, 2019, 21(9):2103-2115.
- [26] Hautakangas H, Winsvold B, Ruotsalainen S, *et al.* Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(2):152-160.
- [27] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南 (2022 版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(12): 881-898.
- [28] Ligthart L, Huijgen A, Willemsen G, *et al.* Are migraine and tension-type headache genetically related? An investigation of twin family data[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2018, 21(2):112-118.
- [29] 范志亮, 于生元. 丛集性头痛基因遗传学研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(3):207-209, 214.
- [30] O'connor E, Fourier C, Ran C, *et al.* Genome-wide association study identifies risk loci for cluster headache[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(2):193-202.
- [31] Harder A, Winsvold B, Noordam R, *et al.* Genetic susceptibility loci in genomewide association study of cluster headache[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(2):203-216.
- [32] Diener H, Kropp P, Dresler T, *et al.* Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline[J]. *Neurol Res Pract*, 2022, 4(1):37.
- [33] Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Coppola G, *et al.* Genetics influences drug consumption in medication overuse headache, not in migraine: evidence from wolframin his611arg polymorphism analysis[J]. *Front fNeurol*, 2020, 11: 599517.
- [34] Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, *et al.* Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism[J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(5):349-355.
- [35] Andersen S, Skorpen F. Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(4):669-684.