

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.01.009

• 综 述 •

偏头痛的遗传学研究进展

徐 菲¹ 刘儒昶² 王天云³ 郭淮莲^{1,4 Δ}

(¹ 北京大学人民医院神经内科, 北京 100044; 北京大学基础医学院² 生理学与病理生理学系; ³ 医学遗传学系, 北京 100191; ⁴ 北京大学教育部/国家卫生健康委员会神经科学重点实验室, 北京 100191)

摘 要 偏头痛是一种常见的原发性头痛, 临床表现多样, 亚型众多。除家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 已发现明确致病基因外, 无先兆偏头痛 (migraine without aura, MO)、有先兆偏头痛 (migraine with aura, MA) 和其他类型如月经性偏头痛 (menstrual migraine, MM)、前庭性偏头痛 (vestibular migraine, VM) 的遗传基础尚未完全明确。本文通过回顾偏头痛及各亚型的连锁研究、关联研究及测序研究, 总结其遗传学发现, 并讨论各个亚型的特点。偏头痛不同亚型的遗传位点极少重叠, 未来针对表型一致性高的亚型进行研究并结合组学信息有望明确致病基因。

关键词 偏头痛; 家族性偏瘫型偏头痛; 月经性偏头痛; 高通量测序; 遗传位点

Progress in the genetics of migraineXU Fei¹, LIU Ruchang², WANG Tianyun³, GUO Huailian^{1,4 Δ}

(¹ Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ² Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; ³ Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; ⁴ Key Laboratory of Neuroscience Ministry of Education/National Health Commission of the People's Republic of China, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Migraine, a kind of primary headache, has a broad spectrum of clinical manifestations and thus a wide range of subtypes. Apart from familial hemiplegic migraine (FHM), the most common forms of migraine (migraine with aura and without aura, MA and MO) as well as menstrual migraine (MM) and vestibular migraine (VM) patients often cluster in families, but the genetics is still not clear. In this article, linkage studies, association studies and sequencing studies of MA, MO, MM, and VM are reviewed, genetic findings are summarized, and genetic characterization of each subtype is discussed. Various subtypes of migraine share little genetic loci, so it needs future genetic studies to include participants with high homogeneity in clinical phenotypes as well as integrate other omics information to identify causal genes of migraine.

Keywords migraine; familial hemiplegic migraine; menstrual migraine; next-generation sequencing; genetic loci

偏头痛 (migraine) 是一种常见的原发性头痛, 其临床特征为发作性、多为偏侧、中重度、搏动样头痛, 每次发作一般持续 4~72 小时, 可伴有恶心、呕吐, 声、光刺激或日常活动均可加重头痛, 若处于安静状态、休息可缓解头痛^[1]。2016 全球疾病负担报告偏头痛^[2]在常见神经系统疾病中占第二位, 人群中约 14.4% 患病, 发病高峰在 35~39 岁, 主要为青壮年人群。临床上常观察到偏头痛呈家族聚集现象, 一级亲属患病率研究 (Lemos 等 . 2009)

报道无先兆偏头痛 (migraine without aura, MO) 和有先兆偏头痛 (migraine with aura, MA) 的一级亲属患 MO、MA 的相对危险度分别是普通人群的 4 倍和 12.2 倍, 提示偏头痛具有遗传易感性。研究提示偏头痛的遗传度为 40% (Polderman 等 . 2015), 但是除家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 已发现明确致病基因外, 偏头痛各亚型的遗传基础尚未完全明确。偏头痛的遗传学研究方法多样, 从家系的连锁研究、人群的关联分析到基于家系和人

Δ 通信作者 郭淮莲 guoh@bjmu.edu.cn



群的测序研究不一而足，但是不同方法得到的研究结论很少能够相互论证，部分提示着偏头痛可能非单基因病、遗传基因分布可能十分广泛，越来越多研究者认为应该针对临床表型一致性更高的亚型进行研究。近年来，在偏头痛遗传研究上取得了许多进展，本文回顾了偏头痛及各亚型的遗传学研究，并对结果作了简要归纳，以期为偏头痛的遗传研究提供参考。

一、偏头痛遗传学研究方法概述

偏头痛遗传学研究常用的研究方法为连锁分析、关联研究及测序研究。根据同源染色体在形成配子过程中配对、重组并分离的现象，染色体上相邻越近的位点在代际传递中更容易同时传递给子代个体，这一“连锁”现象是连锁分析和关联研究的基础，即利用基因组上位置已知的遗传标记去定位与其连锁的目的基因所在位点（Libiger 等 . 2012）。测序研究使用包括 Sanger 测序和高通量测序在内的技术直接检测变异，比对参考序列及公共数据库，发现可能的致病变异。

偏头痛的遗传学发现最早来自一个极具特征性的亚型——家族性偏瘫型偏头痛，临床上观察到此类病人家系呈常染色体显性遗传，研究者对多个家系进行连锁分析，发现致病基因定位于同一染色体区段，后续对该区段的深入分析发现了致病基因。而偏头痛中最常见的类型 MO 和 MA 在临床上呈散发或家族聚集，既往研究对偏头痛家系进行连锁分析，结果不完全一致，发现致病基因定位于多条染色体的多个区段；在数以万计的病例-正常对照人群中进行的全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 或候选基因关联研究检验发现常见变异可能与偏头痛相关；偏头痛的测序研究策略则十分多样，有基于人群的病例-对照，也有家系内及家系间的病例-对照。

二、偏头痛遗传学研究进展

自 1998 年起，国外进行了多项关于偏头痛家系的连锁研究，将致病基因定位于 1q31（Lea 等 . 2002）、4q24（Wessman 等 . 2002）、6p12.2-p21.1（Carlsson 等 . 2002）、18p11（Lea 等 . 2005）、Xq24-28（Nyholt 等 . 2000）及 Xp22（Wieser 等 . 2010），提示偏头痛的致病基因分布广泛，在一个具体家系中可能存在主基因，在家系间呈现出显著的异质性。

基于 GWAS catalog 的数据总结来看，从 2010 年至 2023 年，偏头痛领域内的 GWASs 发现了 411 个与偏头痛存在统计学显著相关的 SNPs，后者构

成了超过 130 个常见风险位点，但是由于 SNP、位点及基因之间的对应关系不明确，目前仍未确立偏头痛相关的致病基因。药物靶点相关基因所在的位点与偏头痛的相关性直至 2022 年^[3]首次被发现，药物如 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂、CGRP 受体拮抗剂在临床实践中证实有效，而编码 CGRP 的 *CALCA* 和 *CALCB* 基因所在的位点被发现与偏头痛相关，同时编码 CGRP 受体蛋白的基因 (*CALCRL*、*RAMP1*、*RCP*) 所在的位点并没有显示出相关性。

近些年对偏头痛病人群体进行的测序研究得到了一些发现。2020 年 Rasmussen 等^[4]利用脑和血管组织的 RNA 测序数据分析得到一系列组织特异性基因集合，同时对 117 个偏头痛家系（620 例病人和 254 例非病人）进行全基因组测序寻找突变基因，并按组织特异基因集合进行分析，最终发现一个主要表达于视觉皮层的基因集合的突变比例在偏头痛家系和散发病例中均有升高，涉及的通路包括激素信号通路（TSHR 和 OXTR 信号通路），5-HT_{2R} 信号通路，阿尔茨海默病淀粉样蛋白分泌酶通路和 G 蛋白信号通路。2022 年，Khan 等^[5]对阿拉伯地区的 20 例年龄在 18~30 岁之间的青年女性偏头痛病人进行测序分析，通过全外显子组测序鉴定了 12 个基因共计 17 个功能变异与偏头痛有较高的风险相关性，其中 6 个基因均在颞叶中表达 (*CPT2*、*SERPINB5*、*SCAI*、*ETAA1*、*ESPL1*、*FLG*)。

另外一些研究聚焦于基因组的表观遗传学变化，如 Techlo 等^[6]等在 2020 年通过招募 155 个偏头痛家系共计 1040 名病人进行全基因组测序研究，在 4 个已被鉴定的偏头痛风险基因位点 (*PHACTR1*、*KCNK5*、*ASTN2*、*RNF213*) 附近，发现 1 个 CpG 岛和 3 个 Polycomb 响应元件的罕见变异负荷增加，并且这种基因附近的罕见变异是独立于基因内部的常见风险变异而与偏头痛相关；2022 年 Carvalho 等^[7]则使用 Sanger 测序及表观遗传学分析，发现 *RAMP1* 启动子区域的 51 个 CpG 核苷酸组合中有 5 个存在甲基化状态，相比对照组，偏头痛病人在这 5 个位点均甲基化的比例更高，这种甲基化状态或可通过影响 *RAMP1* 的转录或受体功能或/和影响 CGRP 的结合能力从而导致偏头痛表型发生。以上研究提示，偏头痛发生同时受遗传及表观遗传机制影响，具体分子生物学过程有待进一步明确。

偏头痛的各个亚型在临床表现上有其特点，那么各个亚型的遗传基础是否存在差异、从而部分影响着临床表型？一些研究者仅针对偏头痛的特定亚型进行研究。



1. 无先兆偏头痛

Soragna 等 (Soragna 等 . 2003) 对一个四代共 24 个患病者的意大利无先兆偏头痛家系进行连锁分析, 最终定位在 14q21.2-q22.3 区段; Björnsson 等 (Björnsson 等 . 2003) 则研究了 103 个冰岛家系中 289 个 MO 病人及他们的 518 个亲属的遗传标记连锁情况, 发现 4q21 区段与 MO 存在可能的连锁关系。MO 的关联研究则检出了更多可能的相关位点。Freilinger 等^[8] 和 Chen 等^[9] 分别在 2012 年和 2018 年通过全基因组关联研究在 MO 人群 (前者纳入德国-荷兰人群, 后者为中国台湾的汉族人群) 中发现了 *MEF2D*、*TGFBR2*、*DLG2* 和 *GFRA1* 位点与 MO 的相关性。2016 年 Gormley 等^[10] 对 8,348 例 MO 病例与 139,622 例对照的分析中发现, 7 个遗传位点与 MO 显著相关 (在 *TSPAN2*、*TRPM8*、*PHACTR1*、*FHL5*、*ASTN2*、*FGF6*、*LRP1* 附近); 在 2022 年 MO 的荟萃分析中^[3] 共发现 15 个显著相关的变异以及 2 个优势变异为 MO 特有, 分别为 *SPINK2* 位点附近的 rs7684253 和 *FECH* 位点的 rs8087942。

2. 有先兆偏头痛

Wessman 等 (Wessman 等 . 2002) 对 50 个芬兰 MA 家系进行连锁分析, 将致病基因定位在 4q24 区段, 其中的 *MGR1* 位点经 Björnsson 等 (Björnsson 等 . 2003) 分析与 MO 的 4q21 区段存在重叠, 提示 MA 和 MO 可能有共同的致病基因。2003 年 43 个加拿大 MA 家系 (Cader 等 . 2003) 经连锁分析后发现 11q24 可能与 MA 连锁。对于连锁研究呈现出的 MA 和 MO 在遗传位点上的异同, 偏头痛 GWASs 的亚组分析给出了进一步探讨。Gormley 等^[10] 对偏头痛亚组进行分析, 没有得到与 MA 相关的遗传位点, 当时认为可能受限于亚组样本量小 (6,332 例 MA 病例与 144,883 例对照) 及 MA 临床表现变异较大。2022 年 Hautakangas 等^[3] 纳入了更多的 MA 病例及对照 (分别为 14,624 例和 703,852 例) 进行荟萃分析, 发现了 4 个变异达到了统计学上的显著性; 在后续进行的特异性分析中, 发现 3 个优势变异为 MA 特异 (*HMOX2* 位点的 rs12598836, *CACNA1A* 位点的 rs10405121 和 *MPPED2* 位点的 rs11031122), 9 个变异为 MA 和 MO 所共有。GWASs 结果表明少许遗传位点可能为 MA 和 MO 共有, 但两者间有各自特异的遗传位点。

(1) 典型先兆偏头痛: 一些研究则聚焦于临床表现型一致性更高的家系, Russo (Russo 等 . 2005)、Tikka-Kleemola (Tikka-Kleemola 等 . 2010) 及 Thompson (Thompson 等 . 2012) 只纳入了典型先兆偏头痛家系, 经连锁分析后发现其遗传位点在 1p36、

9q21-q22 及 15q11-q13。虽然这些家系中的有先兆偏头痛病人为典型先兆, 但是家系中还存在 MO 亲属, 不能完全排除 MO 的影响。

(2) 偏瘫型偏头痛: 偏瘫型偏头痛 (hemiplegic migraine, HM) 分为家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 和散发性偏瘫型偏头痛 (sporadic hemiplegic migraine, SHM)。家族性偏瘫型偏头痛与其他亚型在遗传上存在显著区别的一点是, 它被认为呈单基因遗传, 常染色体显性遗传。既往报道的并在多个病人家系中证实的致病基因有: *CACNA1A* (Ophoff 等 . 1996)、*ATPIA2* (De Fusco 等 . 2003)、*SCN1A* (Dichgans 等 . 2005)。仍有许多 FHM 家系未能发现致病基因。Hiekkala 等^[11] 对此进行了量化研究, 对 44 个芬兰 FHM 家系共 92 个病人进行全外显子测序, 仅有 7% (3/44) 的 FHM 家系在已知的 3 个 FHM 基因上发现了致病突变, 提示可能存在其他致病基因。

Riant 等^[12] 一项研究在排除了已知 FHM 致病基因突变的 163 个偏瘫型偏头痛先证者中使用 Sanger 测序或靶向高通量测序方法检测他们的 *PRRT* 基因是否存在变异, 发现了 16 个先证者的 *PRRT* 基因存在变异; 另外, 该研究还对 697 个先证者同时进行了 4 个基因的突变检测, 发现 105 个 (15%) 病人带有致病变异, 各基因所占比例为: *ATPIA2* (42%)、*CACNA1A* (26%)、*PRRT2* (17%)、*SCN1A* (15%)。该研究进一步对 *PRRT2* 基因的变异类型及机制统计分析, 发现 c.649dupC 及其他变异能够导致终止子提前出现从而产生不稳定的 RNA 或容易被降解的蛋白质从而影响正常的基因表达; 此外, 整个 *PRRT2* 基因的缺失在带有 *PRRT2* 基因变异的病人中也很常见, 能够导致基因功能的缺失。*PRRT2* 基因编码的同名蛋白为 II 型跨膜蛋白, 体外培养的人和鼠神经元在敲除 *PRRT2* 基因后显示出电压门控钠离子通道高反应性^[13], 这提示 *PRRT2* 有可能是 FHM 的致病基因。

SHM 与 FHM 在临床表现类似, 部分 SHM 病人 *CACNA1A*、*ATPIA2* 及 *SCN1A* 存在致病突变, 但总体致病突变检出率较 FHM 低。Hiekkala 等^[11] 对芬兰 201 个 SHM 病人进行全外显子测序, 未发现此 3 个 FHM 基因的致病突变。Pelzer 等^[14] 比较了带有 *CACNA1A*、*ATPIA2* 或 *SCN1A* 基因突变的 HM 病人 (199 个 FHM、9 个 SHM) 与无基因突变者 (49 个 FHM、24 个 SHM) 临床表现的差异, 发现存在致病突变基因的 HM 病人临床表现较无突变者重 (更小的起病年龄、更多的患病亲属、更多的临床发作、更容易被轻微的头外伤诱发、肌无力更广泛、智能减退和进行性共济失调), 未携带致病突变



的 HM 表型上与典型先兆偏头痛更类似。因此有学者提出,无明确致病基因的 HM 可能为多基因遗传。

另外, *CACNA1A* 和 *PRRT2* 基因变异还可导致其他疾病。Guterman 等^[15]在发作性共济失调 2 型 (episodic ataxia type 2, EA2) 病人中检测到 *CACNA1A* 基因缺失,脊髓小脑共济失调 6 型 (spinocerebellar ataxia type 6, SCA6) 病人则显示出 *CACNA1A* 基因动态突变,位于最后一个外显子的 CAG 三联核苷酸重复次数增加(正常人中为 4~18 次重复,SCA6 病人中为 19~33 次重复)^[16],FHM 报道的 *CACNA1A* 基因则为点突变,多为无义突变。Ebrahimi-Fakhari 等^[17]分析了 1444 例 *PRRT2* 基因变异的病例,发现婴儿期的发作性疾病:良性家族性婴儿癫痫 (benign familial infantile epilepsy, BFIE)、发作性运动诱发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)、婴儿惊厥伴舞蹈症 (infantile convulsions and choreo-athetosis) 为主要的 *PRRT2* 相关疾病,而青春期和成人期发病的 FHM 也越来越受到关注。此类基因多效性现象提示虽然 FHM 已发现明确致病基因,但它的发病机制研究可能需要结合基因突变的具体类型,而非止步于基因本身的功能。

3. 其他类型偏头痛

(1) 月经性偏头痛:与月经周期密切相关的偏

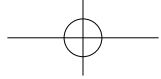
头痛被称为月经性偏头痛 (menstrual migraine, MM),因其发病明确地与激素水平相关,Rodriguez-Acevedo 等^[18]利用基因型分型和 mRNA 表达分析方法在 282 例 MM 个体和 155 例对照者中鉴定了包括激素相关基因在内的 14 个基因,发现 *SYNE1* (rs9371601) 和 *TNF* (rs3093664) 基因与 MM 群体相关,但没有发现 *ESR1* 和 *PGR* 基因与 MM 的相关性。李春林等^[19]综述了雌激素与偏头痛的关系,认为雌激素水平变化是偏头痛的诱发因素且参与偏头痛发作的生理过程,而雌激素的效应可通过雌激素受体靶基因的表观遗传学机制实现,提示 MM 病人与健康人群在基因水平上激素相关基因可能无明显差异,而表观遗传差异如启动子甲基化程度影响疾病的发生。Pollock 等^[20]在 2018 年利用类似方法,在 235 例 MM 和 140 例对照者中对 GWAS 发现的偏头痛相关 SNPs 进行基因型分型,发现 rs2506142 (邻近 *NRPI* 基因) 与 MM 存在相关性。

(2) 前庭性偏头痛:关于前庭性偏头痛 (vestibular migraine, VM) 的遗传研究较少,局限于前庭性偏头痛家系。Bahmad 等 (Bahmad 等, 2009) 研究了一个四代共 10 个患病者的家系,连锁分析结果发现该家系致病基因与 5q35 连锁。

偏头痛及亚型的内容总结见表 1。

表 1 偏头痛及亚型的遗传学发现

疾病类型	遗传学发现	变异类型
偏头痛	1q31、4q24、6p12.2-p21.1、18p11、Xq24-28、Xp22 超过 130 个风险位点 ^[3,10] <i>CPT2</i> 、 <i>SERPINB5</i> 、 <i>SCAI</i> 、 <i>ETAA1</i> 、 <i>ESPL1</i> 、 <i>FLG</i> 、 <i>RETNLB</i> 、 <i>ADH4</i> 、 <i>PPP4R1</i> 、 <i>ZNF66</i> 、 <i>EXO1</i> 、 <i>CPA6</i> ^[5] 表观遗传学: <i>PHACTR1</i> 、 <i>KCNK5</i> 、 <i>ASTN2</i> 、 <i>RNF213</i> 附近的调控区罕见变异负荷增加 ^[6] ; <i>RAMP1</i> 启动子区域的 5 个甲基化位点 ^[7]	
无先兆偏头痛	14q21.2-q22.3、4q21 <i>TSPAN2</i> 、 <i>TRPM8</i> 、 <i>PHACTR1</i> 、 <i>FHL5</i> 、 <i>ASTN2</i> 、 <i>FGF6</i> 、 <i>LRP1</i> 附近 ^[10] <i>SPINK2</i> 、 <i>FECH</i> ^[3] <i>MEF2D</i> 、 <i>TGFBR2</i> ^[8] ; <i>DLG1</i> 、 <i>GFRA1</i> ^[9]	
有先兆偏头痛	4q24、11q24 <i>HMOX2</i> 、 <i>CACNA1A</i> 、 <i>MPPED2</i> ^[3]	
典型先兆偏头痛	1p36、9q21-q22、15q11-q13	
偏瘫型偏头痛	<i>CACNA1A</i> <i>ATPIA2</i> <i>SCN1A</i> <i>PRRT2</i>	无义突变 无义突变 无义突变 无义突变或缺失
散发性偏瘫型偏头痛	<i>CACNA1A</i> 、 <i>ATPIA2</i> 、 <i>SCN1A</i> 、 <i>PRRT2</i>	
其他类型		
月经性偏头痛	rs3093664 (<i>TNF</i>) ^[18] rs9371601 (<i>SYNE1</i>) ^[18] rs2506142 (邻近 <i>NRPI</i>) ^[20]	
前庭性偏头痛	5q35	



三、总结

偏头痛是一种常见的原发性头痛，临床亚型的表现多样。家族性偏瘫型偏头痛已发现 4 个致病基因，尽管它们能够解释一部分遗传性，仍有部分病人未明确发现致病基因。月经性偏头痛在临床表现上与激素水平波动相关，目前基因型分型研究并未发现激素相关基因在月经性偏头痛病人中存在明显差异，未来需要其他方法进行探索。

在偏头痛亚型进行的连锁研究和全基因组关联研究均提示其复杂的遗传基础，当前已发现超过 130 个偏头痛相关风险位点，经过生物信息学分析得出了一系列候选变异及可能的候选基因，但致病性的确立仍需体内或体外试验证据的支撑。高通量测序技术能够直接检出突变、发现突变的基因或调控区，近 3 年对偏头痛病人群体进行的测序研究发现了主要在颞叶和枕叶表达的基因与偏头痛有较强的相关性；除基因组差异外，偏头痛病人较非偏头痛病人还存在表观遗传机制上的差异，包括相关基因位点的调控区遗传负荷升高，特定位点甲基化比例更高。另外，这些研究方法发现的结果重复较少，待更多的研究以证实。

然而，亟待解决的难题在于致病突变致病性的确立，以及患病群体中数量众多的突变如何解释个体的遗传性。随着高通量测序的广泛普及和对基因变异的功能认识深入，相信偏头痛此类多基因遗传病的遗传基础及致病机制会更加明确。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 174-175.
- [2] GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11):954-976.
- [3] Hautakangas H, Winsvold BS, Pirinen M, *et al*. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles[J]. *Nature Genetics*, 2022, 54(2):152-160.
- [4] Rasmussen AH, Kogelman LJA, Hansen TF, *et al*. Functional gene networks reveal distinct mechanisms segregating in migraine families[J]. *Brain*, 2020, 143(10):2945-2956.
- [5] Khan J, Al AL, Borgio JF, *et al*. Whole-exome sequencing reveals migraine-associated novel functional variants in arab ancestry females: a pilot study[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(11):1429.
- [6] Techlo TR, Rasmussen AH, Hansen TF, *et al*. Familial analysis reveals rare risk variants for migraine in regulatory regions[J]. *Neurogenetics*, 2020, 21(3):149-157.
- [7] Carvalho E, Dias A, AlvesFerreira M, *et al*. A high methylation level of a novel -284 bp cpg island in the *ramp1* gene promoter is potentially associated with migraine in women[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5):526.
- [8] Freilinger T, Anttila V, de Vries B, *et al*. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura[J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(7):777-782.
- [9] Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, *et al*. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for migraine in Han Chinese resided in Taiwan[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(3):466-475.
- [10] Gormley P, Anttila V, Palotie A, *et al*. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine[J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(8):856-866.
- [11] Hiekkala ME, Vuola P, Kallela M, *et al*. The contribution of *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A* mutations in hemiplegic migraine: a clinical and genetic study in Finnish migraine families[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(12):1849-1863.
- [12] Riant F, Roos C, Ducros A, *et al*. Hemiplegic migraine associated with *PRRT2* variations: a clinical and genetic study[J]. *Neurology*, 2022, 98(1):e51-e61.
- [13] Fruscione F, Valente P, Sterlini B, *et al*. *PRRT2* controls neuronal excitability by negatively modulating Na^+ channel 1.2/1.6 activity[J]. *Brain*, 2018, 141(4):1000-1016.
- [14] Pelzer N, Haan J, Terwindt GM, *et al*. Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation[J]. *Neurology*, 2018, 90(7):e575-e582.
- [15] Guterman EL, Yurgionas B, Nelson AB. Pearls & Oysters: episodic ataxia type 2: case report and review of the literature[J]. *Neurology*, 2016, 86(23): e239-e241.
- [16] Du X, Gomez, CM. Spinocerebellar [corrected] ataxia type 6: molecular mechanisms and calcium channel genetics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1049:147-173.
- [17] Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Klein C, *et al*. The evolving spectrum of *PRRT2*-associated paroxysmal diseases[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 12):3476-3495.
- [18] Rodriguez-Acevedo AJ, Smith RA, Griffiths LR, *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.
- [19] 李春林, 于生元. 偏头痛的表观遗传学研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(11):852-854.
- [20] Pollock CE, Sutherland HG, Griffiths LR, *et al*. The *NRP1* migraine risk variant shows evidence of association with menstrual migraine[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):31.