

家族性偏瘫型偏头痛的遗传学机制研究进展*

李维梅^{1,3} 何璐羽^{1,3} 刘心宇^{1,3} 杨乐医^{2,3} 王贺波^{2,3,4 Δ}

(¹ 华北理工大学研究生院, 唐山 063000; ² 河北医科大学研究生院, 石家庄 050011; ³ 河北省人民医院神经内科, 石家庄 050000; ⁴ 河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 石家庄 050000)

摘要 家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 是一种罕见的常染色体显性有先兆偏头痛亚型, 可伴有除可逆性肢体无力之外的包括视觉、言语、感觉等任一先兆, 其致病基因均编码离子通道亚基, 并影响与先兆发生有关的皮质扩散性抑制的启动和传播。与之相反, 更常见形式偏头痛的发病机制目前尚不完全清楚, 相关的易感基因难以明确。本文综述 FHM 致病基因突变特点及其影响皮质扩散性抑制启动和传播的机制, 分析 FHM 预防性治疗的可能策略, 以期更为常见类型偏头痛提供可供参考的遗传模型, 探索更多偏头痛预防性治疗的方法。

关键词 家族性偏瘫型偏头痛; CACNA1A; ATP1A2; SCN1A; 皮质扩散性抑制

Progress in the genetic mechanisms of familial hemiplegic migraine *

LI Wei-mei^{1,3}, HE Lu-yu^{1,3}, LIU Xin-yu^{1,3}, YANG Le-yi^{2,3}, WANG He-bo^{2,3,4 Δ}

(¹ Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; ² Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ³ Department of Neurology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ⁴ Key Laboratory of Brain Networks and Cognitive Disorders, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Familial hemiplegic migraine (FHM) is a rare autosomal dominant subtype of migraine with aura, which may be accompanied by any aura including vision, speech, and sensation in addition to reversible limb weakness. Its pathogenic genes all encode ion channel subunits and affect the initiation and propagation of cortical spreading depression (CSD) associated with the occurrence of aura. In contrast, the pathogenesis of more common forms of migraine is not yet fully understood, and the related susceptibility genes are difficult to identify. This article reviews the characteristics of FHM pathogenic gene mutations and their mechanisms of affecting the initiation and propagation of cortical spreading depression, and analyzes possible strategies for the preventive treatment of FHM, in order to provide a reference genetic model for more common types of migraine and explore more methods for the preventive treatment of migraine.

Keywords familial hemiplegic migraine; CACNA1A; ATP1A2; SCN1A; cortical spreading depression

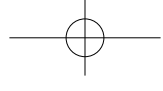
偏头痛是常见的失能性疾病, 高频发作及高致残率严重影响病人的生活质量, 给日常生活和工作学习带来极大的负面影响, 给社会和家庭造成严重的经济负担^[1]。偏头痛的发病机制尚未完全阐明, 涉及众多多巴胺能系统相关基因、5-羟色胺相关基因、谷氨酸受体基因、血管病危险因子基因、炎症因子基因等, 但其易感基因难以明确^[2], 诊断主要取决于病人的病史, 缺乏可靠的临床标志物, 已经尝试了多种方法来识别偏头痛基因, 迄今为止, 最成功的方法是对罕见的单基因偏头痛亚型的家族进

行连锁分析。据推测, 罕见的单基因亚型和常见的多因素偏头痛类型具有共同的基因和相关的生化途径^[3], 对于偏头痛的单基因亚型家族性偏瘫型偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 的遗传学机制的研究, 有望从遗传学方面更进一步的认识偏头痛及阵发性神经系统疾病的发病机制, 为更常见类型偏头痛提供可供参考的遗传模型。

根据国际头痛分类第3版 (International Classification of Headache Disorders third edition, ICHD-3), FHM 的诊断要求符合先兆偏头痛的诊断标准, 且

* 基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目 (236Z7745G); 河北省自然科学基金 (H2020307041)

Δ 通信作者 王贺波 wanghbhope@hebmu.edu.cn



先兆必须包括：①完全可逆的肢体无力；②完全可逆的视觉、感觉和/或言语/语言症状，并且其一级或二级亲属至少有1名发作过符合前述先兆的偏头痛^[4]。根据突变基因的不同，FHM又分为四个亚型：家族性偏瘫型偏头痛I型 (familial hemiplegic migraine type 1, FHM1)、家族性偏瘫型偏头痛II型 (familial hemiplegic migraine type 2, FHM2)、家族性偏瘫型偏头痛III型 (familial hemiplegic migraine type 3, FHM3) 和家族性偏瘫型偏头痛其他位点型 (familial hemiplegic migraine, other loci)，前3种类型是明确的单基因常染色体显性遗传病，分别与CACNA1A、ATP1A2和SCN1A基因突变有关^[4]。研究表明，FHM致病基因的突变影响皮质扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 的启动和传播，而CSD是一种细胞去极化的短暂传播波，随后对神经元活动进行长期抑制，被认为是偏头痛先兆的基础^[5]。本文综述FHM致病基因突变特点及其影响CSD启动和传播的机制，探索可能的偏头痛预防性治疗策略。

一、FHM是常染色体显性单基因遗传的离子通道病

1. 编码P/Q型钙离子通道的CACNA1A基因突变导致FHM1

FHM1典型发作包括可逆性肢体无力，可伴有感觉异常、言语障碍或视觉体征。这些先兆症状持续10分钟至几个小时，随后出现偏头痛。其临床表现有明显的异质性，受影响的个体以及多达20%的受影响家庭报告有脑病、精神错乱、癫痫和小脑共济失调等症状^[6]。据报道，1996年Ophoff等首次发现与FHM1有关的特定基因突变，位于染色体19p13^[7]。有研究^[8]报道编码神经元P/Q型钙离子通道 $\alpha 1$ 亚基的基因也定位于19p13，基因符号为CACNA1A。 $\alpha 1$ 亚基是电压门控P/Q型钙离子通道的核心亚基，起着通道和电压感受器的双重作用，由4个同源重复序列(I-IV)组成，每个序列各有6个螺旋跨膜区(S1-S6)和1个位于S5-S6胞内侧的磷酸结合环(P-loop)。P-loop序列通常包含1个或多个带负电荷的氨基酸残基，这些残基能够与钙离子形成配位键，从而促进钙离子的通过。S1-S4形成电压感应结构域(voltage sensing domain, VSD)，其中S4包含多个带正电荷的氨基酸残基，这些残基在电压感应和信号传递中起着核心作用；4个同源结构域(I-IV)的S5-S6以及它们之间的连接部分形成了中心孔结构域(pore domain, PD)，是通道中直接参与离子选择和传导的部分，也是许多药物和毒素的作用位点：当细胞膜

去极化时，VSD能够感应到电压变化，发生构象改变，传递到PD导致离子通道开放^[9]（见图1）。

Ophoff等^[10]通过外显子捕获技术克隆CACNA1A基因，筛选出含有外显子的克隆并进行测序，确定了基因组结构，并对其基因组结构进行了鉴定和突变分析。结果表明， $\alpha 1$ 亚基中的错义突变导致FHM，截断突变导致阵发性共济失调2型，而CAG重复序列异常扩增引起脊髓共济失调6型，此发现意味着FHM和更常见形式的偏头痛及脑部阵发性疾病是离子通道障碍，其中显著的表型异质性与不同类型和位置的突变有关。研究表明这些错义突变常导致离子通道重要结构的氨基酸发生替换，进而导致通道功能改变。如R192Q突变位于IS4跨膜区，导致第1个跨膜结构域的第4个片段(IS4)中带正电荷的碱性精氨酸被中性谷氨酰胺取代。S4参与构成VSD，结构保守，包含多个带正电荷的氨基酸残基，中性化后将影响钙通道的电压感应性激活。T666M突变位于P-loop，甲硫氨酸替换了苏氨酸残基，该部位与S5、S6共同促进钙离子通过，突变将可能影响通道的离子选择性^[11]。I1811L突变和V714A突变分别位于IVS6和IIS6，S6参与构成PD，其改变将影响通道对离子的选择和传导，以及通道对药物和毒素的亲和力^[10]。

1998年Terwindt等^[12]的研究表明I1811L突变可导致FHM和小脑性共济失调，而V174A突变FHM病人多表现意识丧失。但是不同I1811L突变家族并不都表现出共济失调，因此认为FHM存在遗传异质性和表型异质性，可能有其他基因或环境因素参与了表型改变，且I1811L突变在其他类型偏头痛中也存在，说明CACNA1A基因也与其他类型偏头痛有关。S218L突变与一种更为严重的表型相关，轻度头部外伤可能导致偏头痛发作伴迁延性偏瘫、昏迷、脑水肿甚至死亡^[13]。而R583Q突变者可出现先兆偏头痛、不伴头痛的短暂局灶性神经功能障碍和小脑性共济失调等多种表型^[14]。Riant等^[15]对偏瘫型偏头痛病人的研究发现还可伴随有癫痫、永久性小脑性共济失调、肌张力低下、发育迟缓、智力障碍等表型。目前报道有超过25余种CACNA1A致病性变异与FHM1相关，多数为错义变异，均为常染色体显性遗传，CACNA1A突变的外显率为67%~89%。变异位点均位于钙通道的重要结构域，如电压感受器、孔道等。然而，目前尚未发现FHM1存在严格的基因型-表型相关性，虽然存在相同的变异位点，但症状的严重程度却因人而异，同一例病人自身的FHM表型也可能发生变化。

2. 编码 Na^+/K^+ ATP 酶 $\alpha 2$ 亚基的 ATP1A2 基因突变导致 FHM2

Marconi 等^[6]首先在 2 个意大利家系中将 FHM2 基因定位于 1q23 上 D1S2635 与 CASQ1-SNP 之间 0.9 Mb 的狭窄区域内, 1 号染色体连锁家族与 19 号染色体连锁家族的不同之处在于, 前者的外显率要低得多, 并且在某些受影响的成员中, 在严重偏头痛发作期间会发生癫痫发作。位于 1 号染色体的 FHM2 基因 ATP1A2 编码 Na^+/K^+ ATP 酶 $\alpha 2$ 亚基。 α 亚基是 Na^+/K^+ ATP 酶的催化亚基, 是酶活性的主要部分, 负责离子的转运, 其 N 和 C 末端 (C-terminus) 暴露在细胞质中, 并用 10 个跨膜片段穿过质膜 (M1-M10), 形成了 5 个胞外环结构域和 4 个胞内环结构域, 其中 M4 和 M5 之间的最大的细胞内环 (M4-

5 loop) 上有磷酸化结构域 (phosphorylation domain, P domain) 和核苷酸结合结构域 (nucleotide binding domain, N domain) 等重要的功能域, 能结合并水解 ATP 提供能量, 是钠钾泵发挥离子转运功能的关键结构, 激活域 (actuator domain, A domain) 通过与 P domain 和 N domain 之间的相互作用, 调节钠钾泵的构象变化, 突变多发生在蛋白质的这些重要结构^[17] (见图 2)。

De Fusco 等^[18]在 2 个 FHM2 家系中检测出 ATP1A2 基因 L764P 和 W887R 点突变, HeLa 细胞转染实验证实通过单倍体不足机制致使 Na^+/K^+ ATP 酶功能抑制而引发偏头痛。其中, L764P 突变就发生在 M4-5 loop, 脯氨酸取代了非极性亮氨酸, 亮氨酸的侧链是线性的, 有助于维持 α 螺旋的均匀螺

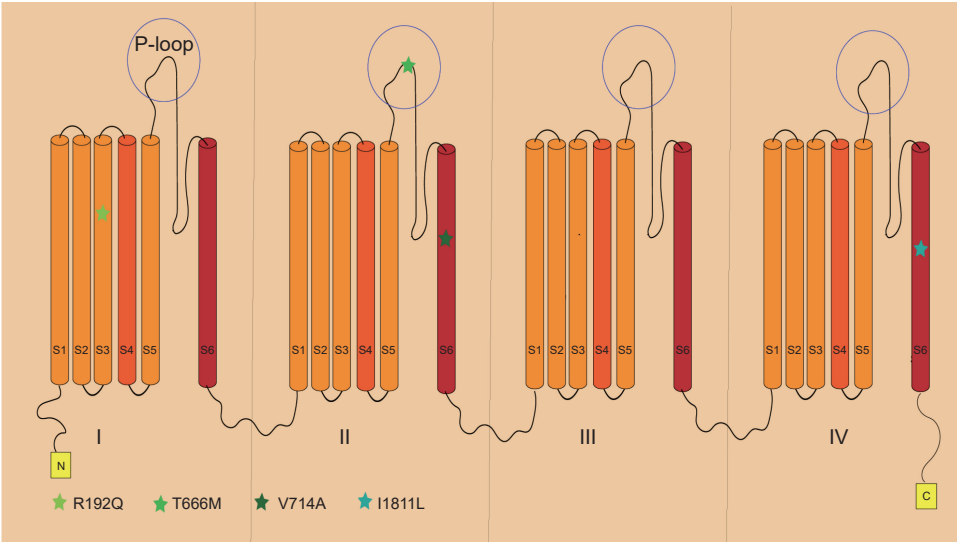


图 1 钙通道 α 亚基的结构及部分 FHM1 基因突变位置 (绘图软件为 Adobe Illustrator 2023)

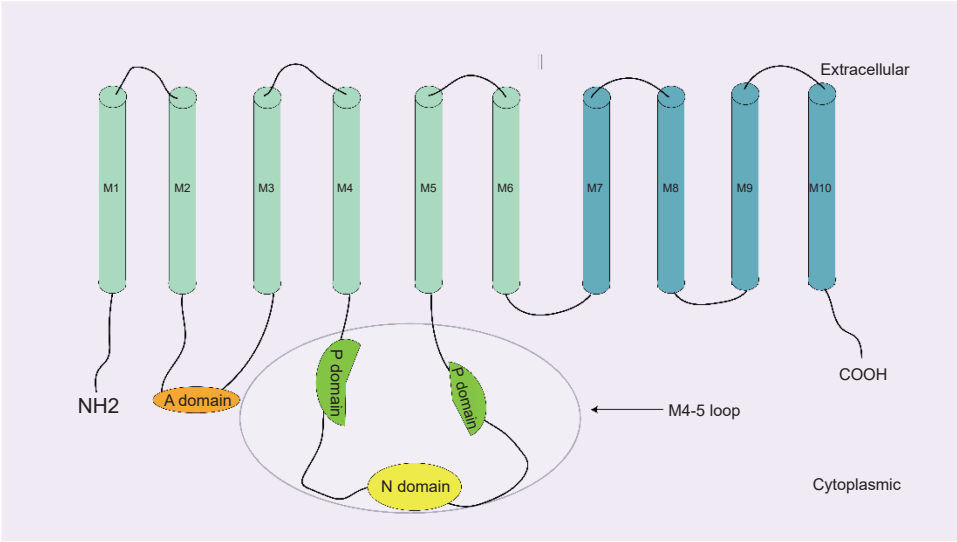
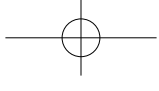


图 2 Na^+/K^+ ATP 酶 α 亚基的结构 (绘图软件为 Adobe Illustrator 2023)



旋结构，而脯氨酸的环状侧链会引入一个“扭结”，可能会破坏 α 螺旋的规则螺旋结构。而 W887R 突变发生在 M7 和 M8 之间的细胞外环上，887 位上的色氨酸替换为精氨酸，该结构域负责结合 β 亚基，可能影响 β 亚基对 Na^+/K^+ 泵活性的调节作用^[18]。2019 年于生元教授团队报告了中国首个 FHM2 家系，发现了新的错义突变 G762S，使得 762 位甘氨酸被极性丝氨酸取代，该突变也位于 M4-5 loop，突变影响了 $\alpha 2$ 亚基的空间结构，导致钠钾泵功能丧失^[19]。

Spadaro 等^[20]对意大利一个家系的分析中发现了错义突变 G301R，表型特别严重，包括偏瘫型偏头痛，癫痫发作，长时间昏迷，体温升高，感觉缺陷和短暂或永久性小脑体征，如共济失调、眼球震颤和构音障碍。既往的研究认为在超过 50% 的 FHM 病例中，致病基因是 CACNA1A (FHM1)，其中的某些病例的表型可有小脑体征，包括共济失调和眼球震颤。这是第 1 个 FHM2 病人可出现小脑体征的报告。在排除了 CACNA1A 在该家族中的突变后，研究者指出小脑体征可能不是临床区分 FHM2 和 FHM1 的可靠指标。尽管临床经验性的认为 FHM 病人有癫痫发作的先兆时可优先考虑 ATP1A2 突变^[21]，但是与 CACNA1A 突变类似，FHM2 的表型也具有明显的异质性^[22]（见表 1）。在 Jurkat-Rott 等^[23]的研究中不寻常的先兆症状包括构音障碍、复视、异肢现象、听力受损和眩晕，并指出触发因素包括运动、高温、情绪压力、头部创伤和血管造影术。而 Riant 等^[15]的研究表明 CACNA1A 突变病人的表型更为严重。已鉴定出与 ATP1A2 相关的 50 余种突变^[17]，尽管 ATP1A2 突变与 FHM 之间的因果关系是明显的，但 ATP1A2 的突变或多态性是否是更常见偏头痛的风险因素仍有待研究。

3. 编码电压门控钠通道 $\alpha 1$ 亚基的 SCN1A 基因突变导致 FHM3

Dichgans 等^[24]对 FHM 中没有 CACNA1A 和 ATP1A2 突变的两个疾病家系进行了全基因组连锁分析，在染色体 2q24 上发现了 FHM3 位点，该区域候选基因的测序揭示了神经元电压门控钠通道基因 SCN1A 中第 23 号外显子上存在一个杂合错义突变 Q1489K，导致谷氨酰胺替换为赖氨酸，突变存在于 3 个患有 FHM 的家庭，发作时伴有恶心、呕吐、畏光、恐声和癫痫等先兆。电压门控钠通道是一种跨膜蛋白，在膜去极化时选择性地输入钠离子，对于可兴奋细胞（如神经元和肌肉细胞）的电信号传递至关重要，负责动作电位的产生和传播。通常包括一个核心 α 亚基，其本身足以进行通道活

表 1 ATP1A2 突变 FHM2 病人存在表型异质性

突变	突变位置	表型
D718N	P domain	频繁、持久的偏瘫型偏头痛、癫痫和智力障碍
P979L	TM9-10 loop	复发性昏迷、癫痫、智力障碍和发作间期轻微小脑体征
T345A	P domain	意识模糊、因轻微头部创伤而昏迷
E700K	P domain	FHM
R593W	P domain	FHM
V628M	P domain	FHM
T376M	P domain	FHM
A606T	P domain	严重偏瘫
R1002Q	C-Terminus	严重偏瘫
T415M	N domain	轻度头部损伤引发的言语障碍和嗜睡及癫痫
V362E	P domain	情绪改变，被归类为边缘性人格
P796S	M5-6 loop	除偏瘫型偏头痛外，还有轻度精神障碍
D999H	C-Terminus	癫痫发作
G900R	M7-8 loop	昏迷、高烧和癫痫持续状态
G301R	M3	发作间期小脑体征、癫痫发作、长时间昏迷、体温升高、感觉缺陷
R548C	P domain	癫痫
G855R	M7	热性惊厥
Q927P	M8	昏迷
M731T	P domain	精神病先兆症状
p.T364M	P domain	儿童长期偏瘫、失语、嗜睡和发烧
R1007W	C-Terminus	嗜睡伴肌阵挛性癫痫发作
S220L	A domain	昏迷和失语
R908Q	M7-8 loop	伴有长期先兆的 FHM
R65W	A domain	FHM
V138A	TM2	FHM
R202Q	A domain	FHM（部分出现共济失调）
I286T	M3	FHM
T378N	P domain	儿童交替性偏瘫、全身性强直阵挛性癫痫、轻微智力障碍
V600A	M4-5 loop	FHM
G615R	P domain	癫痫、短暂性失明、轻度智力障碍
R689Q	P domain	FHM 和良性家族性婴儿惊厥
R763H	M5	FHM
E825K	M6-7 loop	癫痫、热性惊厥
V191M	A domain	进行性听力损失
G902L	M4-5 loop	血管源性延迟性皮质水肿

动，以及辅助 β 亚基 ($\beta 1$ - $\beta 4$)，有助于膜定位和通道调节。 α 亚基是一个长度约为 2000 个残基的单一多肽，折叠成 4 个同源重复序列 (I-IV)。每个重复序列由 6 个跨膜螺旋组成 (S1-S6)，其中 4 个重复序列中的 S5 和 S6 构成离子渗透孔域 (PD)，每个重复序列中的 S1-S4 构成电压感应域 (VSD)。S5 和 S6 之

间的序列组装成细胞外环 (ecf) 和离子选择性过滤器 (SF)。四个不同的残基, Asp/Glu/Lys/Ala (DEKA), 位于每个重复的相应 SF 位点, 负责钠离子选择性。III-IV 连接体包含 Ile/Phe/Met (IFM) 基序, 这对于钠通道的快速失活至关重要, 这种疏水簇的突变可以完全消除这种快速失活。突变 Q1489K 即位于钠通道结构域 III 和 IV 之间的连接体中。对表达高度同源 SCN1A 钠通道的瞬时转染 tsA201 细胞的全细胞记录显示, 该突变诱导钠通道从快速失活中加速恢复^[25] (见图 3)。

Le Fort 等^[26]报道了一个瑞士家庭, 其中 FHM 与“诱发性重复性日常失明” (elicited repetitive daily blindness, ERDB) 分离。在儿童时期, 先证者和他的小女儿患有特发性癫痫, 伴有部分复杂性癫痫发作和继发性全身性癫痫, 并随着时间的推移转变为 FHM。Vahedi 等^[27]也报告了 1 个患有典型 ERDB 的 FHM 家族, 分别在外显子 24 和 23 中发现了新的 SCN1A 错义突变 Phe1499Leu 和 Gln1489His, 支持 FHM 和 ERDB 表型的共同遗传。SCN1A 编码的电压门控钠通道在包括视网膜在内的中枢神经系统中高度表达, ERDB 具有视网膜电信号异常传播的临床特征, 可能是视网膜扩散性抑制。SCN1A 也是与热性惊厥性癫痫有关的主要基因^[28], 但是正如前文所述, 研究表明在 FHM 病人中与癫痫相关的病例数最多的仍是 ATP1A2 突变^[21]。值得一提的是, 于生元教授团队^[29]最近发表了从 1 位 FHM3 病人的人外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 生成诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 的报告, 突变分析确认生成的 iPSCs 中存在 SCN1A 突变且畸胎瘤

形成实验表明 iPSC 系具有分化为三胚层的潜力, 包括神经元和神经胶质细胞, 可以用于模拟 FHM3 的病理过程, 帮助阐明与 SCN1A 突变相关的疾病机制, 进行药物筛选并促进靶向治疗的开发, 是研究 FHM3 及 SCN1A 基因突变疾病的强大工具。

二、FHM 致病基因的突变影响 CSD 的启动和传播

1. P/Q 型钙离子通道突变诱导功能获得, 导致谷氨酸释放增强并促进 CSD

携带致病性 FHM1 突变的基因工程敲入小鼠, 小脑颗粒细胞显示通道电流密度增加, 与野生型通道相比, 这些细胞在更负的电势下被激活。与对照组相比, 具有突变 CACNA1A 通道的神经肌肉突触在低 Ca^{2+} 水平下诱导神经传递增加, 自发微型终板电位频率增加, 这与功能增益一致。研究发现 CACNA1A 基因突变通过改变单通道的性质, 使通道超极化而增加了其开放的可能性, 以及增加细胞膜通道的密度, 导致 P/Q 型钙离子通道钙内流的增加, 从而增加兴奋性神经递质谷氨酸的释放, 提高神经元兴奋性, 使皮质对 CSD 的敏感性增加, 这可能是其先兆发生的机制^[30]。

2. Na^+/K^+ ATP 酶突变引起功能丧失, 导致细胞外 K^+ 聚集易化 CSD 的产生

Na^+/K^+ ATP 酶在神经元和星形胶质细胞高度表达, 通过稳定细胞外 K^+ 浓度, 从而调节神经元兴奋性以及 CSD 产生的阈值。神经元和星形胶质细胞中也有丰富的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体。ATP1A2 基因发生功能丧失突变导致 Na^+/K^+ ATP 酶功能抑制, 星形胶质细胞清除脑内 K^+ 功能障碍, 引起细胞外 K^+ 聚积, 产生广泛的皮质去极化从而易化 CSD 的产生, 也可

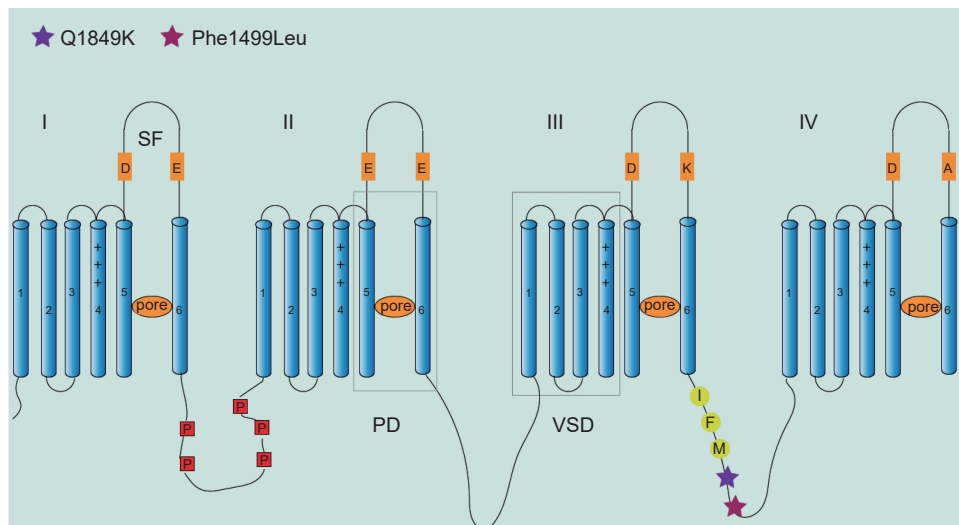


图 3 Nav 通道 α 亚基的结构及 FHM3 部分基因突变位置 (绘图软件为 Adobe Illustrator 2023)

引起细胞内 Na^+ 聚集, 并通过 Na^+/Ca^+ 交换使细胞内 Ca^+ 增多, 从而产生类似于 FHM1 中 CACNA1A 突变的功能效应^[31]。

3. 钠通道突变使 GABA 能神经元的放电增加和过度兴奋, 从而触发 CSD

既往的研究表明, CACNA1A 突变使钙离子流入和谷氨酸神经递质释放增加, 而 ATP1A2 突变则会导致 K^+ 和谷氨酸在突触间隙的清除能力受损, 均可降低 CSD 阈值。P/Q 型钙离子通道和 Na^+/K^+ ATP 酶表达于谷氨酸能突触及其周围, 而电压门控钠通道则表达于体细胞树突和轴突起始节段, 因此, 突变体钠通道可能通过非突触机制引起 FHM3。Chever 等^[32] 在急性实验模型中证实了电压门控钠通道功能获得导致 GABA 能神经元过度激活从而触发 CSD, 不依赖于突触传递。谷氨酸能传递在传播中有重要作用, 但在 GABA 能神经元过度激活时不起作用; 这是一种新的 CSD 诱导机制, 与 FHM1 和 FHM2 模型所涉及的机制不同。偏头痛的病因是多因素的, 可能有许多不同的机制。这种引发 CSD 的机制可能与其他类型的偏头痛有关, 因为它不仅与电压门控钠通道突变有关, 还可能与导致 GABA 能神经元过度活跃的其他功能障碍有关^[32]。

三、抑制 CSD 易化和皮质兴奋过度是 FHM 预防性治疗的新策略

由于没有针对 FHM 病人的随机对照试验, 因此其治疗基于小型研究和个案报道。避免触发因素包括运动、高温、情绪压力、头部创伤和血管造影术等可预防发作。对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药通常是急性治疗的首选^[1]。Artto 等^[33] 报道称有病例因使用血管收缩药物 (麦角胺和二氢麦角胺) 而加重病情; 尽管曲坦类药物较麦角胺类安全, 并且有回顾性研究表明使用曲坦类并未出现明显不良反应, 但其使用仍存在争议。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 受体拮抗剂与曲坦类药物相比无血管收缩作用, 可能对 FHM 治疗有效。预防性治疗可以尝试氟桂利嗪、丙戊酸钠、拉莫三嗪、维拉帕米和乙酰唑胺。虽然使用托吡酯、坎地沙坦和匹佐替芬进行预防性治疗的证据较少, 但也可以考虑这些药物。普萘洛尔在 HM 中的使用具有争议性, 但不良反应的证据不足以禁忌使用 β 受体阻滞剂。鼻腔注射氯胺酮可缩短 FHM 病人的先兆持续时间。有报道称, 3 名 CACNA1A 突变病人在脑病和脑水肿过程中, 通过联合使用类固醇和高渗溶液迅速康复^[34]。研究支持 FHM 基因突变导致离子通道功能改变易化 CSD 的启动和传播, CSD

和偏头痛发作的基础是皮质兴奋过度, 因此可以将抑制 CSD 和皮质兴奋过度视为预防性偏头痛治疗的新的治疗策略。进一步研究 CSD 启动和传播机制, 以及使用当前预防药物长期治疗后基因表达的变化, 在 FHM 基因敲入动物模型中增强对 CSD 易感性和皮质兴奋性的细胞机制的研究, 以及了解导致偏头痛病人皮质兴奋性过高的具体分子机制, 对于开发新型预防性偏头痛治疗方法至关重要^[34,35]。

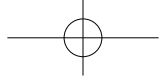
四、总结

偏头痛是一组反复发作的原发性头痛疾病, 发病机制尚未完全阐明, 基于偏头痛的特殊亚型 FHM 的遗传学机制研究, 有望从遗传学方面更进一步的认识偏头痛及阵发性神经系统疾病的发病机制。目前的研究表明三种 FHM 亚型均与编码离子通道亚基的基因异常有关, 且其致病基因的突变易化 CSD 的启动和传播, 从而引起 FHM 可逆性肢体无力及可逆性视觉、感觉和言语症状等先兆, 抑制 CSD 易化和皮质兴奋过度可能是 FHM 以及更常见形式偏头痛预防性治疗的新策略, 需要更多的研究揭示 CSD 启动和传播的机制以及偏头痛病人皮质兴奋性过高的机制, 以探索更多偏头痛预防性治疗的方法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] YE H PK, AN YC, HUNG KS, *et al.* Influences of genetic and environmental factors on chronic migraine: a narrative review[J]. Curr Pain Headache Rep, 2024, 28(4):169-180.
- [3] Harder AVE, Terwindt GM, Nyholt DR, *et al.* Migraine genetics: status and road forward[J]. Cephalalgia, 2023, 43(2):3331024221145962.
- [4] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [5] Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine[J]. Cephalalgia, 2019, 39(13):1683-1699.
- [6] Pelzer N, Haan J, Stam AH, *et al.* Clinical spectrum of hemiplegic migraine and chances of finding a pathogenic mutation[J]. Neurology, 2018, 90(7):e575-e582.
- [7] Zalaquett NG, Salameh E, Kim JM, *et al.* The dawn and advancement of the knowledge of the genetics of migraine[J]. J Clin Med, 2024, 13(9):2701.



- [8] Pastor PDH, Du X, Fazal S, *et al.* Targeting the CACNA1A IRES as a treatment for spinocerebellar ataxia type 6[J]. *Cerebellum*, 2018, 17(1):72-77.
- [9] Chichorro JG, Gambeta E, Baggio DF, *et al.* Voltage-gated calcium channels as potential therapeutic targets in migraine[J]. *J Pain*, 2024, 25(8):104514.
- [10] Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *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.
- [11] Li M, Zheng X, Zhong R, *et al.* Familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia caused by a p.Thr666Met CACNA1A gene mutation in a Chinese family[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1221.
- [12] Terwindt GM, Ophoff RA, Haan J, *et al.* Variable clinical expression of mutations in the P/Q-type calcium channel gene in familial hemiplegic migraine. Dutch Migraine Genetics Research Group[J]. *Neurology*, 1998, 50(4):1105-1110.
- [13] Van Den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, *et al.* High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Cav2.1 S218L mice[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1):85-98.
- [14] Barros J, Damásio J, Tuna A, *et al.* Cerebellar ataxia, hemiplegic migraine, and related phenotypes due to a CACNA1A missense mutation: 12-year follow-up of a large Portuguese family[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2):235-240.
- [15] Riant F, Ducros A, Ploton C, *et al.* De novo mutations in ATP1A2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine[J]. *Neurology*, 2010, 75(11):967-972.
- [16] Marconi R, De Fusco M, Aridon P, *et al.* Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(3):376-381.
- [17] Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 mutations in migraine: seeing through the facets of an ion pump onto the neurobiology of disease[J]. *Front Physiol*, 2016, 7:239.
- [18] De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al.* Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na^+/K^+ pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(2):192-196.
- [19] Tang W, Zhang M, Qiu E, *et al.* A Chinese family with familial hemiplegic migraine type 2 due to a novel missense mutation in ATP1A2[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(11):1382-1395.
- [20] Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, *et al.* A G301R Na^+/K^+ -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs[J]. *Neurogenetics*, 2004, 5(3):177-185.
- [21] Hasirci Bayır BR, Tutkavul K, Eser M, *et al.* Epilepsy in patients with familial hemiplegic migraine[J]. *Seizure*, 2021, 88:87-94.
- [22] Li Y, Tang W, Kang L, *et al.* Functional correlation of ATP1A2 mutations with phenotypic spectrum: from pure hemiplegic migraine to its variant forms[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):92.
- [23] Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, *et al.* Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na^+/K^+ -ATPase variants[J]. *Neurology*, 2004, 62(10):1857-1861.
- [24] 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.
- [25] Cestèle S, Labate A, Rusconi R, *et al.* Divergent effects of the T1174S SCN1A mutation associated with seizures and hemiplegic migraine[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(5):927-935.
- [26] Le Fort D, Safran AB, Picard F, *et al.* Elicited repetitive daily blindness: a new familial disorder related to migraine and epilepsy[J]. *Neurology*, 2004, 63(2):348-350.
- [27] Vahedi K, Depienne C, Le Fort D, *et al.* Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations[J]. *Neurology*, 2009, 72(13):1178-1183.
- [28] Li L, Yuan L, Zheng W, *et al.* An SCN1A gene missense variant in a Chinese Tujia ethnic family with genetic epilepsy with febrile seizures plus[J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1229569.
- [29] Wang T, Li Y, Yang C, *et al.* Generation of iPSC line (FMCPGHi003-A) from human PBMCs of a patient with Familial hemiplegic migraine type 3[J]. *Stem Cell Res*, 2024, 79:103465.
- [30] Uchitel OD, Inchauspe CG, Urbano FJ, *et al.* Cav2.1 voltage activated calcium channels and synaptic transmission in familial hemiplegic migraine pathogenesis[J]. *J Physiol Paris*, 2012, 106(1-2):12-22.
- [31] Gao Z, Todorov B, Barrett CF, *et al.* Cerebellar ataxia by enhanced Cav2.1 currents is alleviated by Ca^{2+} -dependent K^+ -channel activators in Cacna1a (S218L) mutant mice[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(44):15533-15546.
- [32] Chever O, Zerimech S, Scalmani P, *et al.* Initiation of migraine-related cortical spreading depolarization by hyperactivity of GABAergic neurons and NaV1.1 channels[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21):e142203.
- [33] Artto V, Nissilä M, Wessman M, *et al.* Treatment of hemiplegic migraine with triptans[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(9):1053-1056.
- [34] Di Stefano V, Rispoli M G, Pellegrino N, *et al.* Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(7):764-771.
- [35] 徐菲, 刘儒昶, 王天云, 等. 偏头痛的遗传学研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1):52-56.