

儿童偏头痛基因多态性的研究进展

杜婷婷(综述) 郝艳秋(审校)

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)03-0371-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.031

偏头痛是一种复杂的、反复发作的遗传性疾病,是神经系统最常见的症状之一,其病因及发病机制尚不明确。有研究表明血缘关系越近,发病率越高。近几年,偏头痛的遗传基因及其多态性成为研究的热点,本研究就其遗传基因及其多态性做一综述。

儿童头痛中最常见、列入首位考虑的应是偏头痛。其发病率随着年龄的增长而增高,到青春时期发病率达 15% 左右^[1],且女孩发病率高于男孩,可能是雌激素影响的结果。其病因及发病机制不详,已证实偏头痛是多种基因和遗传因素相互作用的结果^[2]。大约 50% 的患儿有家族史,但其致病基因仅在一些非常罕见的家族性偏头痛(如家族性聚集性偏瘫性偏头痛)患者中发现,而普通的偏头痛患者并没有发现确切的遗传易感基因^[3]。随着分子生物学的不断发展,越来越多的致病基因被发现与偏头痛的发病有着密切的联系,本研究综合分析国内外关于偏头痛易感基因及其多态性的研究,做一总结,为偏头痛的病因、发病机制及治疗提供理论依据。

1 血管紧张素转换酶(ACE)基因多态性

在人类 ACE 基因位于 17 号染色体长臂上(17q23),包括 25 个内含子及 26 个外显子,长 21 kb。迄今为止,已有 160 多个 ACE 基因多态性被发现,其中对于 P 基因的研究最为深入,其多态性涉及基因第 16 号内含子是否存在插入(I)或缺失(D)的 DNA 序列,从而导致三种基因型即 II(插入纯合子)、ID(插入缺失杂合子)、DD(缺失纯合子)。目前,关于 ACEI/D 基因多态性与偏头痛相关性的研究结论并不一致。Palmirotta 等^[4]研究发现,白种人的 ACEI/D 多态性与偏头痛之间缺乏联系,且与性别无关。WANI 等^[5]对印度人的研究也未发现 ACEI/D 多态性与偏头痛存在关联,但 Joshi 等^[6]对北印度偏头痛患者的研究却发现 ACEI/D 与偏头痛易感性密切相关,与上述研究结果截然相反,An 等^[7]通过对中国偏头痛的研究发现,ACEI/D 多态性与先兆性偏头痛相关,这与关欣颖等^[8]研究的 ACEI/D 基因多态性与偏头痛易感性的 Meta 分析结果一致。国外也有研究表明^[9-10],ACEI/D 基因与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)具有协同作用,增加偏头痛的易感性。

2 降钙素基因相关肽及其受体基因(CALCA)多态性

CALCA 位于染色体 11p15.1-15.2,编码降钙素和降钙素基因相关肽(CGRP),主要表达于三叉神经神经节和三叉神经节。Buervenich 等^[11]发现 CALCA 的启动子区和第 3 外显子区的 979 G/A、4218 T/C 基因突变,可能与偏头痛的发病有关。近年来,越来越多学者对该 2 个位点进行研究,研究其与偏头痛的关系。谷峰等^[12]对中国偏头痛患者研究发现,979 G/A、4218 T/C 与偏头痛并无相关性,国外 Gul-diken 等^[13]也得出了相同的研究结果,然而鉴于证据表明 CGRP 和偏头痛^[14]可能需要进一步研究该基因的变异。

大鼠偏头痛模型中血清 CGRP 水平明显较健康鼠高,进一步说明 CGRP 在偏头痛的发病机制中占据重要地位。CGRP 主要通过三叉神经脊束核和三叉神经节中的活性修饰蛋白(RAMP1)发挥作用,二者结合后可舒张血管,参与偏头痛发病,因此有学者将重点放到 RAMP1 基因的研究中。目前尚无 RAMP1 基因多态性与偏头痛患病相关的报道,但是研究发现 RAMP1 基因启动子区 DNA 甲基化参与偏头痛的发病^[15],其+89、+94、+96 位点 CpG 甲基化与女性患病率有关,国外相关研究也得出了相同的结论^[16-17],但还需进行进一步深入研究。

3 5-羟色胺及其受体基因多态性

5-羟色胺(5-HT)相关基因中 5-羟色胺转运体(5-HTT)与偏头痛的发作关系最为密切。5-HTT 基因作为偏头痛的候选基因,国内外已进行了较多的研究,其基因位于染色体 17q11.1-q12.4。其基因多态性主要包括 5-HTTLPR(L/S 基因片段插入或缺失)和 VNTR(主要是 Tin2 位点多态性)。代亚美等^[18]在中国东北偏头痛的患者中发现,STin2.12 基因型可能增加偏头痛发病机率。Shurks 等^[19]研究发现,S 基因可以明显增加女性偏头痛的易感性,具体机制不详。M Kowalska 等也证实了以上研究结果。刘若伟^[20]在 Meta 分析中没有发现 5-HTTLPR 与偏头痛易感性相关。出现这种差异的原因可能与患者群体分布、样本大小等有关,需进一步研究。

目前尚未发现有偏头痛有关的 5-羟色胺受体基因^[21-23]。

4 四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性

1995 年 Fosst 首次发现并报道 MTHFC 基因 677C-T

突变可增加偏头痛的易感性。MTHFR 基因位于 1P 36.3, 是甲硫氨酸-叶酸代谢的关键酶, 677C-T 发生突变后可使同型半胱氨酸水平升高, 增加偏头痛的易感性; 且研究还发现, TT 基因型可明显增加偏头痛发病风险。王晓丽等^[24]在哈尔滨偏头痛患者研究中发现 MTHFR 基因 677C-T 位点基因多态性可能与哈尔滨地区人群偏头痛的发病无相关性, 但在中国南方却得到截然相反的结论^[7]。这可能与地理位置不同及样本选取不同有关。

5 其它相关基因及其多态性

目前研究较多的还有雌激素受体基因 (estrogen receptor I, ESR1)、环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 基因、白细胞介素-6 (interleukin, IL-6) 基因、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 基因等。对中国南方人群研究并未发现偏头痛的发病与雌激素受体基因相关^[25]。国外多项研究证实偏头痛与 ESR1 密切相关^[26-28]。中国东北地区研究发现^[29], IL-6-572G-C 位点基因多态性与偏头痛发作相关, C/C 基因型增加偏头痛的易感性。在非高加索人群中 eNOS 基因型 TT + GC 基因型与偏头痛易感性有关 ($OR = 1.53$)。

6 小 结

目前我们面临着偏头痛反复发作、药物治疗效果差、药物副作用大等医学难题, 特别是儿童, 由于临床表现不明显、表达不清晰、脏器发育不完善等, 其治疗面临着更严峻的挑战。随着分子生物学技术的广泛应用, 人们逐渐发现偏头痛的候选基因位于 1、3、6、7、12、14、16、19 号等染色体^[30], 偏头痛作为受多个基因位点调控的遗传性疾病, 起致病基因及其多态性成为目前研究的热点, 但是目前的研究较少, 且受地域、人种、体质等因素的影响, 尚未达成一致意见, 也许在不久的将来基因治疗偏头痛将会成为最新的治疗方案, 彻底解决偏头痛这一医学难题。

参 考 文 献

- [1] Sheridan DC, Spiro DM, Meckler GD. Pediatric migraine: abortive management in the emergency department[J]. Headache, 2014, 54(2):235-245.
- [2] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing[J]. Physiological Reviews, 2017, 97(2):553-622.
- [3] Wan D, Wang C, Zhang X, et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and migraine: A meta-analysis[J]. International Journal of Neuroscience, 2016(126):393-399.
- [4] Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ACE gene (insertion/deletion) polymorphism: the BioBIM study[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(2):147-155.
- [5] Wani IY, Sheikh S, Shah ZA, et al. Association of ACE gene I/D polymorphism with migraine in kashmiri population[J]. Annals of Indian Academy of Neurology, 2016, 19:89-93.
- [6] Joshi G, Pradhan S, Mittal B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a North Indian population[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2009, 277(1/2):133-137.
- [7] An XK, Lu CX, Ma QL, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population[J]. Neuroscience Letters, 2013, 549(33):78-81.
- [8] 关欣颖, 李慧, 吴梦平, 等. 7ACEI/D 基因多态性与偏头痛易感性的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(36):5130-5133.
- [9] Tietjen G, Herial N, Utley C, et al. Association of vonwillebrand factor activity with ACEI/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine[J]. Cephalalgia, 2009, 29(9):960-968.
- [10] Pizza VV, Agresta AA, Capasso AA, et al. Migraine and coronary artery disease: an open study on the genetic polymorphism of the 5, 10 methylenetetrahydrofolate (MTHFR) and angiotensin I-converting enzyme (ACE) genes[J]. Cephalalgia, 2009, 29(1, SI):85.
- [11] Buervenich S, Xiang F, Sydow O, et al. Identification of four novel polymorphisms in the calcitonin/alpha-CGRP (CALCA) gene and an investigation of their possible associations with Parkinson disease, schizophrenia, and manic depression[J]. Human Mutation, 2001, 17(5):435-436.
- [12] 谷峰, 杨晓苏, 许贤平, 等. CALCA 基因多态性与偏头痛的关联研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(4):268-271.
- [13] Guldiken B, Sipahi T, Tekinarslan R, et al. Calcitonin gene related peptide gene polymorphism in migraine patients[J]. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2013, 40(5):722-725.
- [14] 吴杭飞, 韩珣, 张晴, 等. 偏头痛模型大鼠三叉神经脊束核和三叉神经节中 PACAP 及 CGRP 表达的变化[J]. 齐鲁医学杂志, 2018, 33(1):20-24.
- [15] 万东君. RAMP1 基因启动子区 DNA 甲基化状态及 MicroRNA 与偏头痛相关性[D]. 中国人民解放军总医院, 解放军医学院, 解放军总医院, 军医进修学院, 2016.
- [16] Wan DJ, Hou L, Zhang XF, et al. DNA methylation of RAMP1 gene in migraine: an exploratory analysis[J]. Journal of Headache and Pain, 2015, 16(1):90.
- [17] Cargnin S, Pautasso C, Viana M, et al. Association of RAMP1rs7590387 with the risk of migraine transformation into medication overuse headache[J]. Headache, 2015, 55(5):658-668.
- [18] 代亚美, 关珂, 程阅凤, 等. STin2 基因多态性与偏头痛关联性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1):28-31.
- [19] Schuerks M, Rist P, Kurth T. 5-HTTLPR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: a systematic review and Meta-Analysis[J]. Neurology, 2010, 74(9, 2):A581.
- [20] 刘若伟, 杜鑫, 季一飞, 等. 5-HTTLPR 多态性与偏头痛的关系的系统评价[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(5):314-318.
- [21] 关珂, 张黎明, 代亚美, 等. 偏头痛患者 5-羟色胺 2A 受体启动子区 T102C 基因多态性的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(3):340-342.
- [22] 许贤平, 易飞. 偏头痛的五羟色胺 1A 受体(5-HTR1A)基因-

- 1018C/G 启动子区多态性位点分析[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 185-187.
- [23] 刘群友, 胡艳娟. 五羟色胺 1A 受体基因多态性与偏头痛的关系[J]. 中国医药指南, 2008, 6(23): 13-14.
- [24] 王晓丽, 代亚美, 关珂, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与偏头痛的相关性研究[J]. 中风与神经疾病, 2011, 28(3): 208-211.
- [25] 霍建新, 王萍, 敖姝真, 等. 雌激素受体基因 Pvu II 多态性与偏头痛相关性研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(9): 538-541.
- [26] Rodriguez-Acevedo AJ, Maher BH, Lea RA, et al. Association of oestrogen-receptor gene (ESR1) polymorphisms with migraine in the large Norfolk Island pedigree[J]. Cephalalgia, 2013, 33(14): 1139-1147.
- [27] Li L, Liu RZ, Dong Z, et al. Impact of ESR1 gene polymorphisms on migraine susceptibility a Meta-Analysis[J]. Medicine, 2015, 94(35): e0976.
- [28] An XK, Fang J, Lin Q, et al. New evidence for involvement of ESR1 gene in susceptibility to Chinese migraine[J]. Journal of Neurology, 2017, 264(1): 81-87.
- [29] 林湘, 何秋, 徐佳亮, 等. 白细胞介素 6-572G/C 基因多态性与中国东北地区汉族人群偏头痛相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 498-502.
- [30] Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura[J]. Neuroscience Letters, 2005, 374(2): 129-131.
- (2018-10-22 收稿)
-
- (上接第 366 页)
- [18] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2009, 301(5): 489-499.
- [19] 徐萍, 郑瑞强, 欧晓峰, 等. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2): 162-165.
- [20] 胡洁, 张马忠. 咪达唑仑的矛盾反应[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(11): 1013-1015.
- [21] 王家强, 缪长虹, 陈家伟. 丙泊酚的脑保护作用及其机制研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(8): 538-541.
- [22] 滕雪, 王国年. 成人丙泊酚输注综合征研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(4): 402-403.
- [23] Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Critical Care Medicine, 2011, 39(12): 2743-2751.
- [24] 任长和. 右美托咪啶脑保护作用的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 721-723.
- [25] 卢院华, 陈志, 杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(2): 99-104.
- [26] 刘勇, 王萍, 赵希敏, 等. 右美托咪定与咪达唑仑治疗高血压脑出血的镇静效果比较[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1322-1324.
- [27] 刘锦, 俞梦瑾, 刘晖. 右旋美托咪定对高血压脑出血钻孔引流术后患者 SAS 评分及 Ramsay 评分的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(6): 620-622.
- [28] 丛露, 王珊娟, 杭燕南. 芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对呼吸功能的影响[J]. 实用疼痛学杂志, 2007, 3(5): 379-383.
- [29] 揭红英, 李云祥, 叶纪录. 右美托咪啶复合盐酸瑞芬太尼在 ICU 高血压脑出血患者术后镇静镇痛中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(12): 1368-1372.
- (2018-10-25 收稿)