

·综述·

癫痫与偏头痛共病研究进展

林尧^{1,2},董红娟¹,肖哲曼¹

作者单位

1.武汉大学人民医院神经内二科
武汉 430060

2.黄石爱康医院神经内科

湖北 黄石 435000

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81471133)

湖北省自然科学基金
(No. 2014CFB734)

收稿日期

2018-03-06

通讯作者

肖哲曼

zmxiao@whu.edu.cn

摘要 癫痫和偏头痛的临床表现有很多相似甚至相同之处;均以反复发作的神经系统症状为特征,可伴有不同程度的头痛、胃肠功能紊乱、自主神经功能障碍和精神症状;均可有视觉先兆,发作后表现为躯体感觉异常、眩晕、偏瘫、失语和意识水平改变等症状,脑电图有异常改变;很多传统抗癫痫药对偏头痛治疗有效。本文对癫痫和偏头痛之间的流行病学、病理生理机制及遗传学的联系进行综述,并对二者共病关系的研究前景做一定展望。

关键词 癫痫;偏头痛;皮质扩散性抑制;家族性偏瘫型偏头痛

中图分类号 R741;R741.05;R743;R651.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2018.04.009

1 引言

癫痫和偏头痛都是神经内科的常见疾病,两者的临床表现有很多相似之处,如都以反复发作的神经系统症状为特征,可伴有不同程度的头痛、胃肠功能紊乱、自主神经功能障碍和精神症状^[1]。此外,癫痫和偏头痛均可有视觉先兆,发作后表现为躯体感觉异常、眩晕、偏瘫、失语和意识水平改变等,脑电图有异常改变,很多传统抗癫痫药对偏头痛治疗有效,这些提示二者之间可能存在着共同的病理机制。目前认为,癫痫和偏头痛都是由大脑兴奋性异常增高引起的,其治疗药物的有效性也存在着重叠关系^[2]。癫痫和偏头痛都是一组具有不同危险因素、临床特点、治疗效果和预后的综合性疾病。本文从流行病学、病理生理机制以及遗传学方面,对癫痫和偏头痛之间的联系进行综述。

2 流行病学

在西方国家,癫痫每年的发病率大概为0.05%。任何年龄段癫痫的患病率都在0.4%~1%,终生患病率更高^[3]。偏头痛的年发病率大约为1%^[4]。偏头痛可分为发作性(头痛发作≤15 d/月)和慢性(头痛发作>15 d/月)。这两类患者具有不同的流行病学特点和并发症,后者的致残率是前者的3倍以上,这与Adams等^[5]的研究结果类似。

癫痫的终生患病率可能高达4%,其中成年人的患病率约为1%^[3]。而偏头痛的整体患病率约为12%,其中有2%表现为长期、慢性发作^[6]。癫痫患者并没有显著的性别差异,但偏头痛患者以女性居多,青春期后,女性患者的数量甚至可以占患者总数的75%以上^[3]。

癫痫与偏头痛共病,将会导致患病率增加,患有癫痫的人群中偏头痛的发病率为8.4%~23%,而患有偏头痛的人群中癫痫的发病率为1%~18%^[7],均明显高于普通人群。Ottman等^[8]研究发现癫痫患者罹患偏头痛的风险将增加2.4倍。偏头痛患儿罹患癫痫的风险是非偏头痛儿童的3~4倍。有先兆

偏头痛患者比无先兆偏头痛患者更容易并发癫痫^[9]。相比于普通的癫痫患者,癫痫与偏头痛共病患者的癫痫症状更难以缓解^[1]。

3 病理生理机制

癫痫发作是大脑皮质神经元异常超同步化电活动所致;而偏头痛发作则是由于反复发作的自主神经功能失调引起脑血管舒缩功能障碍所致,与皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)和三叉神经-血管系统被激活有关。癫痫与偏头痛均属于神经元兴奋性异常导致的疾病,而CSD被认为是二者共病的接合点^[10]。

CSD是局部大脑皮质神经元过度去极化后,导致的神经元抑制,是由大脑皮质神经元兴奋性过度增高的起始处向周围扩展的一种电生理现象。功能磁共振和脑磁图等检查发现,在有视觉先兆的偏头痛患者中,随着先兆的出现,大量视皮质神经元被激活,但在数分钟内这种激活就被抑制,并以3~6 mm/min的速度扩散到整个视皮质,随之出现脑血流的显著增加^[11];而无先兆的偏头痛患者,也有类似于先兆的脑血流变化,只是由于受累脑皮质结构被均匀地激活,所以并不出现先兆症状^[12]。

研究显示,偏头痛的病理基础是CSD激活了中枢三叉神经-血管系统^[13]。而癫痫发作的过程中,特别是在癫痫发作之前,也会出现CSD^[14]。抑制神经元兴奋性的增高,如利用钠通道阻滞剂阻断Na⁺的内流,在抑制神经元电活动的同时,也抑制了CSD的形成^[15]。在脑兴奋性增高引起神经元去极化,但又未能形成同步化放电时,可以形成CSD并向特定的区域扩展而导致偏头痛发作;而癫痫发作的过程中虽然伴有CSD的产生,但由于严重的癫痫症状以及意识水平改变等,可能导致了CSD的忽略。

然而,癫痫全面性发作的病理生理机制不能用CSD来解释。Beenhakker等^[16]根据脑电波波形的震荡源是丘脑和脑干的震荡理论,推测丘脑和脑干等大脑结构的功能异常与全面性癫痫的发作密切相关。

关。近年来研究也表明,全面性强直阵挛发作患者的皮质-丘脑/脑干网络功能存在异常^[17]。Luo等^[18]研究也发现,相比于健康人群,失神发作患者的丘脑的磁共振弥散像体积缩小,从而可能导致皮质-丘脑/脑干网络功能的下降。另外,丘脑或脑干病变也可导致偏头痛^[19]。这些研究表明,在癫痫和偏头痛的病理生理机制中均存在皮质-丘脑/脑干网络功能的异常。

4 遗传学

由于癫痫和偏头痛均与遗传因素密切相关,有学者认为二者可能具有相同的遗传学基础。近年来发现,在一些癫痫和偏头痛的病例中,存在共同的基因突变。家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)是一种遗传因素明显的有先兆偏头痛,为单基因、常染色体显性遗传,符合孟德尔遗传模式,根据致病基因的不同,分为FHM1、FHM2、FHM3,是目前研究癫痫与偏头痛遗传学联系的热点模型。

4.1 CACNA1A 基因

1996年,Ophoff等^[20]发现了与FHM1相关的CACNA1A基因,该基因位于染色体19p13,编码电压门控P/Q型钙离子通道的 $\alpha 1$ 亚单位,包含4个同源区(I~IV),每个区又含有6个跨膜片段。其中,S4片段与带正电荷的氨基酸连接,形成跨膜 α -螺旋,起到电压感受器的作用,S5-S6相连部分形成通道孔,对离子具有选择性的通透作用^[21]。P/Q型钙离子通道通过促进 Ca^{2+} 流刺激突触前膜来调节神经递质的释放。FHM1型患者的突变是CACNA1A基因的错义突变,突变位点经常在离子通道或电压感受器附近。T666M型基因突变是最常见的类型,可导致离子流密度和门控性质的改变。相关研究证实,CACNA1A基因突变既可以发生在FHM1患者中,也可发生在癫痫与FHM1共病的患者中^[22]。在各种类型的CACNA1A基因突变中,I170T型突变可导致癫痫与FHM1同时发病^[23];而S218L型突变已经确定存在癫痫患者中^[24];另外,C5733T型突变与儿童失神发作密切相关^[25]。CACNA1A基因突变损害Cav2.1通道功能,可能引起癫痫全面性发作^[26]。

4.2 ATP1A2 基因

De Fusco等^[27]发现了与FHM2相关的ATP1A2基因。该基因位于染色体1q23,编码 Na^+/K^+ -ATP酶 $\alpha 2$ 亚单位,由1个 α 亚基和1个 β 亚基构成。 Na^+/K^+ -ATP酶 α 亚单位包括4种亚型,具有催化功能,其中 $\alpha 2$ 亚单位在神经元和星形胶质细胞中高度表达。在星形胶质细胞中, Na^+/K^+ -ATP酶能够调节细胞外的 K^+ 浓度,引起神经元兴奋性的增高,诱导CSD的产生。

在一个意大利家族中,患有癫痫和FHM2的家族成员均有ATP1A2基因的突变^[28]。FHM2家族中癫痫的发病率会升高,大约有20%的家族成员患有各种癫痫,如部分性癫痫发作、良性家族性婴儿惊厥(benign familial infantile convulsions, BFIC)和高热惊厥等^[29]。在2个荷兰的FHM2家族中,发现了ATP1A2基因的M721T和R689Q型突变,其中R689Q突变型患者同时患有良性家族性婴儿惊厥,而M721T突变型则单独发病^[30]。D718N和P979L突变型会增加罹患癫痫和智能发育迟滞的风险^[31];而

R1007W突变型则可能是癫痫发作的易感因素^[32]。

4.3 SCN1A 基因

第3个与FHM相关(即FHM3)的基因是SCN1A基因,该基因位于染色体2q24,编码电压门控Nav1.1通道 $\alpha 1$ 亚型。Nav1.1蛋白主要位于大脑皮质和脊髓,并在这些部位的神经胞体和树突高表达,参与动作电位的产生和传播。SCN1A基因的突变会增强神经元的兴奋性,促进CSD的形成和传播,导致癫痫和FHM3发作^[33]。研究发现,伴发热惊厥的全身性发作癫痫(generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)和伴发热惊厥的部分性发作癫痫(partial epilepsy with febrile seizures plus, PEFS+)患者中均有SCN1A基因的突变^[34]。不同类型的SCN1A基因突变会影响不同的通道功能。L263V突变型可以加速复极,从而增加神经元的兴奋性,最终导致癫痫和FHM3共发病^[35]。在1个葡萄牙的FHM3家族中发现了L263V突变型,其中一些家族成员伴有全面性癫痫发作,而另一些则伴有复杂部分性癫痫发作^[36]。与此相反的是,Q1489K突变型和L1649Q突变型会抑制神经元的功能,仅导致FHM3,但并不会引起癫痫发作^[37]。

4.4 PRRT2 基因

PRRT2基因是近年来发现的与癫痫和偏头痛共病相关的又一基因,该基因位于染色体16p11.2,包含4个外显子,编码1个含340个氨基酸的跨膜蛋白,其功能与调节电压门控钙离子通道相关^[38]。PRRT2基因突变可能会损害突触相关蛋白25(synaptosomal-associated protein 25, SNAP25)功能,通过改变Cav2.1通道的活性而导致神经元过度兴奋,最终引起癫痫、偏瘫型偏头痛和发作性运动诱发活动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)等疾病^[39]。一项研究发现,在101例没有CACNA1A、ATP1A2或SCN1A基因突变的偏瘫型偏头痛患者中,有4个存在PRRT2基因的突变,其中1个还患有发作性运动障碍疾病和全面性癫痫发作^[40]。另一项研究发现,PRRT2基因突变还存在于少数偏瘫型偏头痛伴或不伴发作性运动诱发活动障碍的患者中^[41]。PRRT2基因在良性家族性婴儿癫痫(benign familial infantile seizure, BFIS)患者中也 very 常见,该类患者中80%存在PRRT2基因的突变^[42]。另外,PRRT2基因突变还见于良性家族性婴儿惊厥患者中^[43]。

5 结语

虽然现有的研究样本量较少,并且对于癫痫和偏头痛共病的相关疾病定义不严格,但仍有大量证据支持二者之间紧密关联。一种疾病的存在可增加另一种疾病的患病率。在癫痫和偏头痛中,电跨膜梯度均发挥着重要的作用,因此,不同的离子通道和神经递质受体基因突变,可以产生部分重叠的癫痫和偏头痛症状,这在家族性偏瘫型偏头痛的患者中尤为明显。本文希望通过对二者之间,在流行病学、病理生理机制及遗传学方面联系的系统回顾,为癫痫和偏头痛的研究找到新的方向。

参考文献

- [1] Kanner AM. Management of psychiatric and neurological

comorbidities in epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 106-116.

[2] Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 106-115.

[3] Oakley CB, Kossoff EH. Migraine and epilepsy in the pediatric population[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2014, 18: 402.

[4] MacGregor EA. Migraine[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166: ITC49-ITC64.

[5] Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35: 563-578.

[6] Scher AI, Buse DC, Fanning KM, et al. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study[J]. *Neurology*, 2017, 89: 461-468.

[7] Hesdorffer DC. Comorbidity between neurological illness and psychiatric disorders[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21: 230-238.

[8] Winawer MR, Connors R. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2013, 54: 288-295.

[9] Pisanu C, Preisig M, Castelao E, et al. A genetic risk score is differentially associated with migraine with and without aura. *Hum Genet*. 2017. 136(8): 999-1008.

[10] Crepeau AZ. Migralepsy: a borderland of wavy lines[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14: 427.

[11] Hougaard A, Amin FM, Christensen CE, et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura[J]. *Brain*, 2017, 140: 1633-1642.

[12] Chong CD, Schwedt TJ, Hougaard A. Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 271678X17740794.

[13] Akerman S, Romero-Reyes M. Targeting the central projection of the dural trigeminovascular system for migraine prophylaxis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 271678X17729280.

[14] Lippmann K, Kamintsky L, Kim SY, et al. Epileptiform activity and spreading depolarization in the blood-brain barrier-disrupted peri-infarct hippocampus are associated with impaired GABAergic inhibition and synaptic plasticity[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 1803-1819.

[15] Jeans AF, van Heusden FC, Al-Mubarak B, et al. Homeostatic Presynaptic Plasticity Is Specifically Regulated by P/Q-type Ca²⁺ Channels at Mammalian Hippocampal Synapses[J]. *Cell Rep*, 2017, 21: 341-350.

[16] Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy [J]. *Neuron*, 2009, 62: 612-632.

[17] Peng SJ, Hsin YL. Altered structural and functional thalamocortical networks in secondarily generalized extratemporal lobe seizures[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 13: 55-61.

[18] Luo C, Xia Y, Li Q, et al. Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures[J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 1092-1299.

[19] Porcaro C, Di LG, Seri S, et al. Impaired brainstem and thalamic high-frequency oscillatory EEG activity in migraine between attacks[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37: 915-926.

[20] Neely A, Hidalgo P. Structure-function of proteins interacting with the $\alpha 1$ pore-forming subunit of high-voltage-activated calcium channels[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 209.

[21] Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 86-96.

[22] Lv Y, Wang Z, Liu C, et al. Identification of a novel CACNA1A mutation in a Chinese family with autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2631-2636.

[23] Beauvais K, Cavé-Riant F, De Barace C, et al. New CACNA1A gene mutation in a case of familial hemiplegic migraine with status epilepticus [J]. *Eur Neurol*, 2004, 52: 58-61.

[24] Vecchia D, Tottene A, van den Maagdenberg AM, et al. Abnormal cortical synaptic transmission in CaV2.1 knockin mice with the S218L missense mutation which causes a severe familial hemiplegic migraine syndrome in humans[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 8.

[25] Bomben VC, Aiba I, Qian J, et al. Isolated P/Q Calcium Channel Deletion in Layer VI Corticothalamic Neurons Generates Absence Epilepsy [J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 405-418.

[26] Sintas C, Carreño O, Fernández-Castillo N, et al. Mutation Spectrum in the CACNA1A Gene in 49 Patients with Episodic Ataxia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 2514.

[27] Leo L, Gherardini L, Barone V, et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in the mouse model of familial hemiplegic migraine type 2[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1002129.

[28] Costa C, Prontera P, Sarchielli P, et al. A novel ATP1A2 gene mutation in familial hemiplegic migraine and epilepsy[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 68-72.

[29] Pelzer N, Blom DE, Stam AH, et al. Recurrent coma and fever in familial hemiplegic migraine type 2. A prospective 15-year follow-up of a large family with a novel ATP1A2 mutation[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37: 737-755.

[30] Martínez E, Moreno R, López-Mesonero L, et al. Familial Hemiplegic Migraine with Severe Attacks: A New Report with ATP1A2 Mutation[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2016, 2016: 3464285.

[31] Prontera P, Sarchielli P, Caproni S, et al. Epilepsy in hemiplegic migraine: Genetic mutations and clinical implications[J]. *Cephalalgia*, 2017: 333102416686347.

[32] Pisano T, Spiller S, Mei D, et al. Functional characterization of a novel C-terminal ATP1A2 mutation causing hemiplegic migraine and epilepsy[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 1302-1310.

[33] Bechi G, Rusconi R, Cestèle S, et al. Rescuable folding defective NaV1.1 (SCN1A) mutants in epilepsy: properties, occurrence, and novel rescuing strategy with peptides targeted to the endoplasmic reticulum[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 75: 100-114.

[34] Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A[J]. *Brain*, 2013, 136: 3140-3150.

[35] Barros J, Ferreira A, Brandão AF, et al. Familial hemiplegic migraine due to L263V SCN1A mutation: discordance for epilepsy between two kindreds from Douro Valley[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 1015-1020.

[36] Brunklaus A, Ellis R, Stewart H, et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19: 484-488.

[37] Hedrich UB, Liautard C, Kirschenbaum D, et al. Impaired action potential initiation in GABAergic interneurons causes hyperexcitable networks in an epileptic mouse model carrying a human Na(V)1.1 mutation [J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 14874-14889.

[38] Michetti C, Corradi A, Benfenati F. PRRT2, a network stability gene [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 55770-55771.

[39] Huang Y, Xiao H, Qin X, et al. The genetic relationship between epilepsy and hemiplegic migraine[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1175-1179.

[40] Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine[J]. *Neurology*, 2012, 79: 2122-2124.

[41] Liu YT, Nian FS, Chou WJ, et al. PRRT2 mutations lead to neuronal dysfunction and neurodevelopmental defects[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 39184-39196.

[42] Nobile C, Striano P. PRRT2: a major cause of infantile epilepsy and other paroxysmal disorders of childhood[J]. *Prog Brain Res*, 2014, 213: 141-158.

[43] Guerrero-López R, Ortega-Moreno L, Giraldez BG, et al. Atypical course in individuals from Spanish families with benign familial infantile seizures and mutations in the PRRT2 gene[J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108: 1274-1278.

(本文编辑:唐颖馨)