

·综述·

偏头痛与缺血性卒中关系的研究进展

么瑶,徐沙贝

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科
武汉 430030
收稿日期
2023-09-11
通讯作者
徐沙贝
xushabei@126.com

摘要 偏头痛是一种常见的慢性反复发作性疾病。近年来有越来越多的证据表明,偏头痛尤其是先兆偏头痛与缺血性卒中之间存在关联,但发病机制尚未完全阐明。有研究表明,一些常见的血管危险因素可能会增加偏头痛患者卒中风险。本文主要针对偏头痛与缺血性卒中关联的可能机制进行简单综述,旨在提高对偏头痛相关卒中的认识,为临床诊疗提供指导。

关键词 偏头痛;缺血性卒中;发病机制

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230605

本文引用格式: 么瑶,徐沙贝.偏头痛与缺血性卒中关系的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2024,19(2):94-97.

Research Progress on the Relationship between Migraine and Ischemic Stroke YAO Yao, XU Shabei. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Migraine is a common chronic disorder with recurrent attacks. In recent years, there has been increasing evidence indicating an association between migraine, particularly migraine with aura, and ischemic stroke, although the pathogenesis has not been fully elucidated. Some studies suggest that common vascular risk factors may increase the risk of stroke in patients with migraine. This article provides a brief review of the potential mechanisms linking migraine and ischemic stroke, aiming to enhance the understanding of stroke associated with migraine and to offer guidance for clinical diagnosis and treatment.

Keywords migraine; ischemic stroke; pathogenesis

偏头痛(migraine)是一种常见的原发性头痛,主要特征为持续4~72 h的中度至重度头痛发作,常为单侧和搏动性,伴有恶心和(或)畏光和畏声。偏头痛患者中有1/3在发作前或发作期间会有短暂可逆的神经系统症状,称为偏头痛先兆,最常见为视觉先兆。2016年全球疾病负担研究(Global Burden of Disease, GBD)的一项系统分析^[1]提示大约有10亿人患偏头痛,全球年龄标准化患病率为14.4%(女性为18.9%,男性为9.8%)。偏头痛患病率在35~39岁达到峰值,50岁以后有所下降^[1]。

卒中是常见的神经系统疾病,是全世界范围内致残和致死的第2大原因,低收入和中等收入国家承担的疾病负担最重^[2]。2016年,全球有1370万例新发卒中,其中约87%为缺血性卒中,发病率和死亡率仍呈逐年上升趋势^[2]。

现在越来越多的证据表明偏头痛尤其是先兆偏头痛与缺血性卒中之间独立相关,但其发病机制尚未完全阐明。皮质扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)、内皮功能障碍、高凝状态、遗传因素及其他危险因素等为二者之间关联的可能机制。本文总结偏头痛与缺血性卒中关联的可能机制,旨在对二者之间的相关性作进一步了解,为偏头痛相关卒中的诊治提供理论指导。

1 流行病学

我国偏头痛的年患病率为9%,确诊偏头痛的患者每年治疗成本超过2994亿元^[3]。同时,我国每年有超过200万的新发卒中病例,它是所有疾病中残疾损失寿命年(DALYs)最高的^[4]。偏头痛与卒中均为常见的神经血管疾病。已有许多临床研究^[5-7]和荟萃分析^[8,9]显示先兆偏头痛和缺血性卒中之间存在相关性。先兆偏头痛患者缺血性卒中相对风险是无偏头痛患者2倍^[10]。这种关联在女性、45岁以下的女性、使用口服避孕药和吸烟的女性中更为明显。

2 影像学

偏头痛被证明与多种脑结构性病变有关,包括临床无症状的大脑后循环区梗死样病变和脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)等,这也从某种程度上促进了卒中的发生。在一项基于人群的磁共振研究^[11]中,435例年龄30~60岁的偏头痛患者与对照组相比,有先兆的偏头痛患者有更多的缺血性病变和更多的脑白质病变,且病变主要位于后循环,有先兆的偏头痛患者小脑梗死的患病率是对照组的12倍。一项包含60例无明显血管危险因素偏头痛患者(年龄20~50岁,女性,68%)和30例人口统计学上匹配的健康对照的研究也证实偏头痛患者的WMH出现率更高,高WMH体积与偏头痛发作频率和严重程度有关^[12-14]。偏头痛的

脑白质高信号往往不能用传统的心血管危险因素或动脉粥样硬化来解释,而某些代谢物的变化似乎可以解释二者的相关性。Hoogeveen等^[15]在PROSPER-MRI研究中将40例老年偏头痛患者和219例对照患者通过1.5 T梯度回波相位对比磁共振估计颈动脉内皮剪切应力,发现在偏头痛发作期间,内皮剪切应力降低,导致内皮功能障碍和局部神经血管改变,如凝血系统激活和神经源性炎症的结合可能影响了偏头痛患者脆弱的小深穿通动脉,并导致这些患者的脑损伤负担加重。目前越来越多的研究证明WMH是先兆偏头痛的独立危险因素,但未来需要更多的纵向研究来证明其中的因果关系。

3 发病机制

目前研究认为偏头痛相关卒中可能的发病机制包括CSD、内皮功能障碍、高凝状态、颈动脉夹层、心脏异常、遗传因素等,见表1。

表1 偏头痛相关卒中可能的发病机制

皮质扩散抑制
神经元离子稳态破坏;脑血流动力学改变
内皮功能障碍
内皮依赖性血管舒张功能受损;内皮活化
高凝状态
雌激素水平升高;血小板、红细胞增多;血管性血友病因子升高;抗磷脂抗体升高;高同型半胱氨酸血症;蛋白C、蛋白S及抗凝血酶缺乏;应激
颈动脉夹层
脑部血流低灌注;内皮损伤;基质金属蛋白酶表达增加
心脏异常
卵圆孔未闭;心房颤动
遗传因素
CADASIL、RVCL、MELAS等遗传疾病
其他危险因素
血压、血脂异常、肥胖、吸烟等;偏头痛药物

3.1 皮质扩散抑制(CSD)

CSD的特征是在电或化学刺激后,在大脑皮质、小脑或海马等脑区出现持续约1 min的缓慢传播的神经元和胶质去极化波^[16]。它被认为是先兆的病理生理机制。在CSD中,神经元激活伴随着持续1~2 min的短暂高灌注,随后是持续1~2 h的神经元抑制和低灌注,对应脑血流量减少20%~30%^[17]。先兆偏头痛与CSD的触发阈值较低有关,使偏头痛易感的大脑更容易发生脑缺血^[18]。脑卒中时CSD也发生在缺血半暗区,叠加在低灌注水平上,通过刺激氧气和葡萄糖的消耗,以及通过血管收缩神经血管耦合恶化组织灌注,加剧了缺血半暗带的代谢不匹配^[19]。由此可见,CSD在偏头痛与脑卒中之间扮演了重要角色。

3.2 内皮功能障碍

内皮细胞通过释放包括一氧化氮在内的物质来响应每一种物理或化学刺激,从而维持血管组织的稳态与平衡。血管危险因素可以引起氧化应激,发生慢性炎症反应,导致内皮功能障

碍。内皮功能障碍的主要特征是内皮依赖性血管舒张功能受损;另一个特征是内皮活化,这是炎症引起的一个过程,可导致血小板活化、聚集、凝血,凝块形成,以及抗凝物质的抑制^[20]。内皮微粒是由活化或凋亡的内皮细胞释放到循环中的小膜泡,它是内皮激活的一个直接指标,先兆偏头痛女性表现出更高水平的内皮微粒^[21]。Butt等^[22]对既往的27项研究进行综述分析,得出内皮功能障碍可能在先兆偏头痛患者中起主要作用,但目前缺乏大型多中心临床试验进行验证。许多与内皮功能障碍相关的基因如血管紧张素转换酶缺失基因型的多态性等已被证明和先兆偏头痛风险相关,这也在一定程度上印证了先兆偏头痛患者缺血性卒中风险高的观点^[23]。

3.3 高凝状态

雌激素水平升高(如怀孕、口服避孕药等)、血小板及红细胞增多、内皮细胞的激活及随之释放的促凝促炎物质、抗磷脂抗体升高、血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)及FVIII升高、高同型半胱氨酸、蛋白C、蛋白S及抗凝血酶的缺乏均可促进高凝状态的形成。Leiden V因子、凝血酶(FII)基因G20210A和亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的多态性也被认为是遗传性血栓形成的原因^[24]。关于偏头痛相关的高凝状态有几种不同的观点。一种理论认为血小板聚集后的微栓子可能诱发先兆并导致进一步的缺血性脑损伤^[25]。另一种理论认为CSD导致血脑屏障功能减弱和内皮损伤,以及引发神经元和神经胶质细胞的炎症级联反应,随后激活外周和中枢三叉神经血管系统,继而可能促进高凝状态的形成^[24]。还有人认为应激也与高凝状态有关。应激既是偏头痛的常见诱因,也是偏头痛的常见后果。急性应激可以增加促凝因子的生成,而慢性应激可以促进失调的应激反应,这已经在动物模型中得到了证实^[26]。

3.4 颈动脉夹层

年轻人卒中的常见危险因素之一是颈动脉夹层。遗传因素被认为与颈动脉夹层部分相关^[27]。颈动脉夹层可能是偏头痛患者卒中易感原因之一。一项对968例颈动脉夹层患者和653例非颈动脉夹层所致缺血性卒中患者的研究中发现偏头痛尤其是无先兆偏头痛在夹层卒中患者中更常见^[28]。一项意大利青年脑卒中登记研究^[29]对比了334例颈动脉夹层与2151例非颈动脉夹层所致的脑卒中患者,发现颈动脉夹层所致的脑卒中患者偏头痛患病率更高,且无先兆偏头痛与颈动脉夹层独立相关。颈动脉夹层诱发偏头痛先兆的一种可能机制是脑部血流的低灌注促进了CSD的发生,进而导致了偏头痛^[30],另一种假设可能是受损伤的动脉释放了激活CSD的某些活性物质^[31]。有研究发现偏头痛和颈动脉夹层有共同的遗传风险^[32]。一项关于颈动脉夹层的全基因组关联研究在6号染色体上的PHACTR1基因中发现了与颈动脉夹层风险降低相关的遗传变异体^[33]。其他提出的颈动脉夹层的遗传风险位点如(LRP1、FHL5)也可能与偏头痛相关^[31]。栓塞引起的缺血或由夹层引起的血流动力学不全可直接引发偏头痛发作和卒中。偏头痛还可能通过诱导基质金属蛋白酶的表达增加颈动脉夹层的风险。

3.5 心脏异常

3.5.1 卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO) PFO可能增加偏头痛患者卒中的易感性,在接近一半的先兆偏头痛患者中存在PFO,有PFO的卒中患者偏头痛患病率高^[34]。这可以解释偏头痛的卒中风险在年轻人和有高凝性原因的人群中增加显著,比如吸烟和使用含有大剂量雌激素的口服避孕药,增加了卵圆孔未闭栓塞的风险^[35]。肺部可能释放引发偏头痛发作的物质如微栓子和血管活性物质,在偏头痛的发病机制中发挥作用,它可能在静脉系统中充当这些诱发物质的过滤器,而当存在PFO时,这些物质通过心脏的右向左分流更多地到达脑循环,从而阻塞小动脉,诱发缺血并在易感大脑中诱发偏头痛或CSD,严重缺血时可发生卒中^[36]。

3.5.2 心房颤动 前瞻性社区动脉粥样硬化风险(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC)研究^[37]通过对参与者进行偏头痛和房颤病史的随访,发现先兆偏头痛与房颤发生风险增加相关。心房颤动产生的微栓子可以产生CSD,诱发偏头痛,偏头痛发作时,大脑皮质内出现扩散性去极化。当扩散抑制后的神经元兴奋到达岛叶皮质时,心血管自主控制将受损^[38]。因此,偏头痛患者的自主神经功能障碍可能在增加房颤风险上起到一定作用,因为迷走神经和交感神经刺激均可促进房颤^[39],这也从某种程度上促进了心源性栓塞性卒中的发生。

3.6 遗传因素

一项对全基因组数据的大规模荟萃分析^[40]表明,偏头痛和缺血性卒中之间存在共同的遗传易感性。有些遗传性疾病^[41]包括伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传脑动脉疾病(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL)、视网膜血管病变伴脑白质脑病(retinal vascular disease with leukoencephalopathy, RVCL)、家族遗传性偏头痛(familial hereditary migraine, FHM)、遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episode, MELAS)等可以有偏头痛和卒中的临床表现。2022年发表的一项孟德尔随机化研究^[42]显示偏头痛与缺血性卒中及其亚型之间并无因果关联。因此仍需要更多的研究验证二者之间的遗传相关性。

3.7 其他危险因素

3.7.1 血压 高血压是脑卒中的常见危险因素。关于血压与偏头痛的研究观点不一。美国开展的第一次全国健康与营养调查(NHANES I)和NHANES I流行病学随访研究发现高血压与偏头痛相关,且基线高血压患者10年后发生偏头痛风险增加^[43]。Nord-Trøndelag Health Survey(HUNT)研究,一项涉及大量从青春期到成年期参与者的前瞻性队列研究,在横断面分析中表明,高血压或血压值高的个体患偏头痛的风险并不增加^[44,45]。另一项美国妇幼健康流行病学研究的里程碑式研究,基于围产期合作项目(Collaborative Perinatal Project, CPP)的数据,没有发现高血压与偏头痛之间的任何关联^[45]。

3.7.2 血脂异常 一些研究支持偏头痛与血脂之间存在关联,

但也有相反结论。一项针对205例患者的病例对照研究证明与非偏头痛患者相比,偏头痛患者患高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低高密度脂蛋白胆固醇和高低密度脂蛋白胆固醇的风险增加^[46]。另一项病例对照研究则得出偏头痛与血脂异常负相关的结论^[47]。

3.7.3 肥胖 关于肥胖与偏头痛的研究也存在相互矛盾。来自美国偏头痛流行与预防(American Migraine Prevalence and Prevention, AMPP)横断面研究的数据支持,与非肥胖受试者相比,肥胖和病态肥胖受试者偏头痛的风险增加^[48]。一项针对亚洲个体的大型横断面研究显示,严重肥胖的参与者患偏头痛的几率增加了2倍多^[49]。而来自NHANES研究的数据提示肥胖参与者没有增加偏头痛的风险^[43]。

3.7.4 吸烟 大多数研究支持吸烟与偏头痛相关。横断面的CPP研究提示与非偏头痛患者相比,偏头痛患者吸烟更严重,吸烟史更长^[50]。前瞻性队列HUNT研究发现,与“从不吸烟者”相比,年轻吸烟者(<40岁)患偏头痛的风险增加,正相关仅限于年轻吸烟者,而在老年吸烟者中发现负相关^[51]。

3.7.5 偏头痛药物 具有血管收缩特性的偏头痛特异性预防药物如麦角胺可能也会增加偏头痛患者缺血性并发症的风险。但还需更多的纵向研究或病例对照研究来证实。

4 总结

大量研究已经证实偏头痛与缺血性卒中存在相关性。目前提出的可能的发病机制有皮质扩散抑制、内皮功能障碍、高凝状态、颈动脉夹层、遗传因素及其他危险因素等。这在一定程度上对偏头痛相关卒中的预防及治疗提供了方向和指导。在未来,仍需要更多、更大型的基于人群的研究来探索二者之间的发病机制,尤其是针对血压、血脂、肥胖、偏头痛药物等危险因素的验证需要进一步完善。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(6): 591-613.
- [4] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [5] Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(9): 524.
- [6] Acarsoy C, Fani L, Al-Hassany L, et al. Migraine and the risk of stroke in a middle-aged and elderly population: A prospective cohort study[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(1): 3331024221132008.
- [7] Kurth T, Rist PM, Ridker PM, et al. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women[J]. *JAMA*, 2020, 323(22): 2281-2289.
- [8] Zhang S, Liu H, Shi T. Association between migraine and risk of

- stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(8): 4875-4889.
- [9] Ng CYH, Tan BYQ, Teo YN, et al. Myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality among migraine patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2022, 269(5): 2346-2358.
- [10] Øie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(6): 593-604.
- [11] Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 9): 2068-2077.
- [12] Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine[J]. *JAMA*, 2012, 308(18): 1889-1897.
- [13] Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study[J]. *BMJ*, 2011, 342: c7357.
- [14] Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions[J]. *JAMA*, 2004, 291(4): 427-434.
- [15] Hoogeveen ES, Arkin EB, van der Grond J, et al. MRI evaluation of the relationship between carotid artery endothelial shear stress and brain white matter lesions in migraine[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(5): 1040-1047.
- [16] Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(4): 652-661.
- [17] Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(1): 92-100.
- [18] Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yalcin N, et al. Migraine prophylaxis, ischemic depolarizations, and stroke outcomes in mice[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 229-236.
- [19] Suzuki H, Kawakita F, Asada R. Neuroelectric Mechanisms of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3102.
- [20] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 168-175.
- [21] Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(2): 88-94.
- [22] Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review[J]. *Headache*, 2015, 55(1): 35-54.
- [23] Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(9): 987-996.
- [24] Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine[J]. *Headache*, 2018, 58(1): 173-183.
- [25] Peatfield RC. Can transient ischaemic attacks and classical migraine always be distinguished[J]? *Headache*, 1987, 27(5): 240-243.
- [26] Dong T, Cheng YW, Yang F, et al. Chronic Stress Facilitates the Development of Deep Venous Thrombosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 384535.
- [27] Wiest T, Hyrenbach S, Bambul P, et al. Genetic analysis of familial connective tissue alterations associated with cervical artery dissections suggests locus heterogeneity[J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1697-1702.
- [28] Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients[J]. *Neurology*, 2012, 78(16): 1221-1228.
- [29] De Giuli V, Grassi M, Lodigiani C, et al. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults[J]. *JAMA neurol*, 2017, 74(5): 512-518.
- [30] Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults[J]. *Brain*, 1993, 116 (Pt 1): 187-202.
- [31] Mawet J, Debette S, Bousser MG, et al. The Link Between Migraine, Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Cervical Artery Dissection[J]. *Headache*, 2016, 56(4): 645-656.
- [32] Daghals I, Sargurupremraj M, Danning R, et al. Migraine, Stroke, and Cervical Arterial Dissection: Shared Genetics for a Triad of Brain Disorders With Vascular Involvement[J]. *Neurol Genet*, 2022, 8(1): e653.
- [33] Debette S, Kamatani Y, Metso TM, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(1): 78-83.
- [34] Biasco L, Infantino V, Orzan F, et al. Impact of transcatheter closure of patent foramen ovale in the evolution of migraine and role of residual shunt[J]. *J Cardiol*, 2014, 64(5): 390-394.
- [35] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Migraine[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 2.
- [36] Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons[J]. *Lancet*, 2000, 356(9242): 1648-1651.
- [37] Sen S, Androulakis XM, Duda V, et al. Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: A cohort study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24): e2202-e2210.
- [38] Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations[J]. *Clin Auton Res*, 2006, 16(1): 18-28.
- [39] Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(11): e13174.
- [40] Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants[J]. *Neurology*, 2015, 84(21): 2132-2145.
- [41] Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(3): 160-167.
- [42] Shu MJ, Li JR, Zhu YC, et al. Migraine and Ischemic Stroke: A Mendelian Randomization Study[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(1): 237-246.
- [43] Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States[J]. *Arch Neurol*, 1997, 54(4): 362-368.
- [44] Tronvik E, Zwart JA, Hagen K, et al. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study[J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(3): 347-353.
- [45] Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, et al. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(4): 463-466.
- [46] Saberi A, Hatamian HR, Kazemnejad E, et al. Hyperlipidemia in migraine: Is it more frequent in migraineurs[J]? *Iran J Neurol*, 2011, 10(3-4): 46-50.
- [47] Rockett FC, Perla Ada S, Perry ID, et al. Cardiovascular disease risk in women with migraine[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 75.
- [48] Bigal ME, Tsang A, Loder E, et al. Body mass index and episodic headaches: a population-based study[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(18): 1964-1970.
- [49] Yu S, Liu R, Yang X, et al. Body mass index and migraine: a survey of the Chinese adult population[J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(7): 531-536.
- [50] Chen TC, Leviton A, Edelstein S, et al. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(10): 1024-1028.
- [51] Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, et al. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(11): 1233-1238.