

前庭偏头痛相关基因的研究进展

康天娇^{1*}, 张欣², 刘鹏^{2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院神经内三科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月9日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月9日

摘要

前庭性偏头痛(Vestibular Migraine, VM)是临床上一种以反复发作性眩晕和偏头痛为特征的常见的复发性眩晕疾病,严重影响患者的生活质量。近年来,随着诊断标准的明确,VM的研究逐渐增多,但其发病机制仍不明确。基因学研究逐渐揭示了VM的遗传易感性和潜在的分子机制。本文综述了VM的流行病学、发病机制以及与之相关的基因学研究进展,探讨了当前研究的热点和未来方向,以期对VM的诊断、治疗和预防提供理论依据。

关键词

前庭性偏头痛, 基因学, 流行病学, 发病机制, 遗传易感性

Research Advances in Genes Related to Vestibular Migraine

Tianjiao Kang^{1*}, Xin Zhang², Peng Liu^{2#}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Third Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 9th, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 9th, 2025

Abstract

Vestibular Migraine (VM) is a common recurrent vertigo disorder clinically characterized by recurrent episodes of vertigo and migraine, significantly impacting patients' quality of life. In recent years, with the clarification of diagnostic criteria, research on VM has gradually increased, but its pathogenesis remains unclear. Genetic studies have progressively revealed the hereditary predisposition

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 康天娇, 张欣, 刘鹏. 前庭偏头痛相关基因的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 499-508.

DOI: 10.12677/acm.2025.1572016

and underlying molecular mechanisms of VM. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, and related advances in genetic research on VM, discusses current research hotspots and future directions, aiming to provide a theoretical basis for the diagnosis, treatment, and prevention of VM.

Keywords

Vestibular Migraine, Genetics, Epidemiology, Pathogenesis, Genetic Predisposition

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前庭偏头痛的概述

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是一种以反复发作性眩晕和偏头痛为特征的复发性眩晕类疾病[1],也是复发性眩晕最常见的原因之一[2]。在临床上,主要是以发作性自发性眩晕的前庭症状为表现形式,常伴有反复发作的搏动性头痛、恶心、呕吐、畏光、畏声,偶伴有视觉先兆等症状。1873年 Lieving 发表了关于头痛及其相关症状的综述后,二者联系开始进入人们的视线[2]。1873年,Living 提出了关于偏头痛与眩晕之间的相关性[3]。

Dieterich M 等于 1999 年对 90 例以复发性眩晕为主要症状患者分析,首次系统描述了前庭偏头痛的临床特征并提出“前庭性偏头痛”这一概念[4]。Lempert 等学者于 2012 年[5]发表了《前庭性偏头痛诊断标准》,作为国际头痛协会(IHS)与神经耳科学界的共识性文件,首次系统定义 VM 核心与支持性标准,为 2018 年 ICHD-3 正式纳入 VM 奠定了基础[1]。在此之前,常将偏头痛与眩晕相关联的疾病定义为包括家族性偏瘫性偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM)、发作性共济失调(episodic ataxia, EA)、良性复发性眩晕(benign recurrent vertigo, BRV)、偏头痛相关性眩晕或头晕(migraine-associated vertigo, MAV)和偏头痛性眩晕(migrainous vertigo, MV) [6]-[10]等。

2. 前庭性偏头痛的流行病学

前庭性偏头痛(Vestibular Migraine, VM)作为一种以反复发作性眩晕或头晕为核心表现的疾病,近年来其流行病学特征逐渐明晰。根据流行病学研究显示,VM 的在人群中终生患病率约为 1%~2.7% [6][11][12]。在发作性头晕就诊的患者中,VM 有着约为 7% 的较高的发病率[13]是最常见的前庭性疾病之一[14]。在西方国家,经过最终诊断年轻患者 VM 确诊率仅为 20.2% [15],在我国 VM 呈现发病率高,诊出率低[16]。VM 可发生在任何年龄的人群中,呈现出显著的性别差异,女性明显多于男性,女性患病率为男性的 1.5~5 倍[6],可能与雌激素周期性波动对三叉神经血管系统的调节作用相关[17]。高危人群集中于 30~50 岁的中青年群体,且与偏头痛高度共存——约 30%~50% 的偏头痛患者符合 VM 诊断标准,凸显两者在病理机制上的潜在关联[18]。不同地区的患病率存在差异,可能与遗传和环境因素有关。然而,流行病学研究仍面临挑战:一方面,VM 与梅尼埃病、良性阵发性位置性眩晕(BPPV)的临床症状重叠导致误诊率较高;另一方面,现行诊断标准(如 ICHD-3 和 Barany 协会标准)对生物标志物的依赖不足,造成部分病例漏诊未来需通过多中心协作和标准化数据采集,进一步明确 VM 的真实疾病负担及其危险因素分层。

偏头痛在地域上患病率的差异表明偏头痛的遗传易感性与种族相关[19]。Gallego-Martinez 等[20]通过研究表明前庭功能紊乱等复杂特征具有遗传性,同时多种研究推断 VM 也可能存在遗传易感性[21]-[23]。VM 中部分人群有家族聚集性[24],并且近年来的家系研究表明家系型 VM 以常染色体显性遗传多见[25]。

2015年 Espinosa-Sanchen 等[26]发现即使在同一家族中也会出现不同的临床表现提示 VM 存在表型异质性。这个观点为 VM 的遗传易感性提供了支持依据。家族性偏头痛的遗传分析表明偏头痛为多基因遗传。尽管 VM 的临床特征已被广泛研究,但其病理生理机制较为复杂尚未完全明确,多考虑与以偏头痛为基础继而引发的前庭功能障碍有关,目前已提出多种源于偏头痛的发病机制假说,包括三叉神经血管系统、离子通道学说、皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)学说、神经递质学说、中枢信号整合异常等[27]。除此以外,遗传及环境因素可能也起到了重要的作用。近年来,基因学研究揭示了 VM 的遗传易感性,为深入理解其发病机制提供了新的视角,其中 VM 与 CN1A 基因、SLC1A3 基因、PBMC 基因表达谱、早期生长反应基因 1 (Egr1)、CAV1 基因、KCNA1 基因、TRPM7 基因、CACNA1A 基因与 ATP1A2 基因等基因存在相关性。

明确这些 VM 相关基因的研究现状,既可以为 VM 的病因及病理机制的进一步研究提供方向,也可以研发具有高度选择性的治疗 VM 的药物,同时通过仔细询问患者家族史对减少 VM 漏、误诊。

3. 基因学研究进展

3.1. 离子通道相关基因

CACNA1A 基因位于人类染色体 19p13,编码神经元 P/Q 型电压门控钙通道(Cav2.1)的 $\alpha 1A$ 亚基,与家族性偏瘫型偏头痛(FHM)和发作性共济失调 2 型(EA-2)密切相关。家族性偏瘫型偏头痛(Familial Hemiplegic Migraine, FHM)是一种罕见的、常染色体显性遗传性偏头痛,根据致病基因不同将 FHM 分为 4 种亚型,其中 FHM1 亚型的致病基因与 CACNA1A 基因(钙电压门控通道 $\alpha 1A$ 亚基基因)有关[28]研究表明 FHM1 患者基因突变可能导致该通道功能异常,进而影响神经递质释放、神经元兴奋性调节及皮质扩散性抑制(Cortical Spreading Depression, CSD),增加 VM 易感性。动物模型显示, CACNA1A 缺陷小鼠表现出前庭反射异常和皮质兴奋性增高,进一步支持其与前庭功能障碍和偏头痛的关联[29]。

CACNA1A 突变的临床表型具有高度异质性,该基因已发现发现超过 30 种致病性变异(如 R192Q、S218L、T666M 等),FHM1 患者出现不同症状与基因突变的类型及位置密切相关[30] T666M 突变常导致严重的发作性共济失调和偏头痛[31] R192Q 突变引发神经元过度兴奋和 CSD,进而诱发偏头痛先兆及偏瘫。S218L 突变常与严重偏瘫发作、共济失调及小脑萎缩相关,部分患者可能进展为永久性神经功能缺损[32] R1347Q 突变可同时导致 FHM1 和脊髓小脑共济失调 6 型(SCA6),提示基因突变位点与表型严重程度相关。Romozzi 等[33]发现携带 CACNA1A 基因 Thr501Met 错义突变(位于孔形成区)的 FHM 家系表现出典型偏瘫性偏头痛、视觉先兆及共济失调等临床表型,认为该突变通过增强 P/Q 型钙通道开放时间(功能获得性效应)诱发神经元过度兴奋及皮质扩散性抑制(CSD),不仅扩展了 CACNA1A 突变谱系,还提示孔区突变可能通过区别于经典突变(如 S218L)的机制加剧表型异质性,为靶向治疗提供了新方向目前尚未发现 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,但症状和临床的严重程度却因人而异,同一例患者自身的 HM 表型也可能发生变化。在一个 CACNA1A 突变的家族中,氨基酸序列 R583Q 突变可出现先兆偏头痛、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[34]。目前已有研究证明 FHM1、FHM2 和 FHM3 分别由 CACNA1A、ATP1A2 和 SCN1A 突变所导致, FHM4 可能由未知的 FHM 相关基因突变导致。另外 10%~20% 的 SHM 可由 CACNA1A 和 ATP1A2 新生变异导致[35]。

ATP1A2 基因: FHM 家系中还发现了 1q23 位点上编码 Na^+/K^+ ATP 酶 $\alpha 2$ 亚基的 ATP1A2 基因突变(FHM2),其突变导致中枢神经元和胶质细胞 Na^+/K^+ 泵及钠离子通道功能异常,使得 K^+ 及谷氨酸分布及表达异常,引起广泛的皮质去极化。ATP1A2 基因突变也可引起与 FHM 临床症状部分重叠的儿童交替偏瘫(AHC)及伴或不伴癫痫的智力发育迟缓[36]。对不同表型 FHM 患者的 ATP1A2 基因分布研究发现家族

性占 67.5%，且癫痫及智力障碍多见家族型，并且不同 FHM 表型存在不同程度的 Na^+/K^+ 泵功能缺损，但是该基因导致与智能障碍相关的功能变化尚不明确。

SCN1A 基因：近年来发现，SCN1A 基因的变异不仅与癫痫相关，还被发现与偏头痛等其他神经系统疾病有关。2005 年，Dichgans 等通过全基因组分析在无 CACNA1A/ATP1A2 突变的 FHM 家系中锁定染色体 2q24 上的 SCN1A 基因，其编码钠通道 Nav1.1 的 $\alpha 1$ 亚基。其突变引发细胞外 K^+ 堆积和谷氨酸代谢紊乱，最终激活皮质扩散性抑制(CSD)，驱动偏瘫等病理表现[37]。Danno 等人(2025)通过全外显子测序分析了 48 例日本怀疑为 FHM 患者的 SCN1A 基因，发现了 5 种错义变异，其中 3 种变异(p.A23E, p.V250L, p.L1660I)为首次报道。所有携带 SCN1A 变异的患者均表现出典型的偏头痛症状，包括视觉、感觉、运动和言语障碍。患者多在青少年时期发病，且症状多在头痛发作后出现偏瘫。然而，头痛发作的频率、偏瘫的持续时间和频率在不同病例间存在差异。这些变异在进化上高度保守，且可能通过改变 Nav1.1 钠通道的结构和功能导致神经元兴奋性异常，从而引发偏头痛发作。研究结果不仅扩展了 SCN1A 基因变异与偏头痛的临床和遗传谱系，还提示其在家族性和散发性偏瘫性偏头痛中的潜在致病作用[38]。另外癫痫和偏头痛之间可能存在共同的遗传及分子机制，尤其是在离子通道功能异常方面[39]。最新的研究中发现不同的 SCN1A 内含子变异会导致 Nav1.1 蛋白表达水平不同，影响钠通道的功能，其中证实 c.4853-1G>C 和 c.4853-25T>A 分别与严重的 Dravet 综合征和较轻的伴有热性惊厥的局灶性癫痫(FEFS+)相关[40]。

TRPM7 基因：最新研究对一个韩国患病家系进行了全外显子组测序，发现 TRPM7 基因中的一个无义突变变(c.3526C>T)，可能是 VM 的候选基因。该基因涉及瞬时受体点位(transient receptor potential, TRP)离子通道，它是一个主要在细胞上表达的阳离子通道家族，TRP 通道的激活促进伤害性传入纤维的激发，能导致疼痛和异常性疼痛。研究认为 TRPM7 基因突变(第 25 外显子的无义突变)编码对 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 具有选择性的阳离子通道，导致蛋白质功能丧失引起细胞内 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 稳态失衡，兴奋 - 抑制平衡的改变引起 CSD 阈值减低参与 VM 的病理生理过程，但是该研究没有对基因的功能具体研究，难以确定是否具有致病性，因此还需扩大样本量及排除主观因素进行进一步研究[41]。近年来，学者们对 VM 的研究热点普遍认为 CSD 是重要发病机制之一，CSD 不仅在感觉同三叉神经分支作用引起头痛，而且在前庭皮质甚至脑干前庭引起前庭症状。目前对于 VM 相关致病基因的研究仍不足，缺乏大样本量，因此后续仍需进一步研究。

CAV1 基因与 KCNA1 基因：由 CAV1 基因编码的 CAV1 通道是钙离子通道中与偏头痛最相关的，经疼痛刺激使得细胞膜上瞬时电位受体(TRP)通道兴奋并发生传导，CAV1 基因表达编码通道形成信号复合物，诱导细胞内 Ca^{2+} 和 Na^+ 的浓度升高，从而引起偏头痛[42]；另外还可通过钙离子触发 KCNE 基因表达，使细胞外的 K^+ 浓度升高，触发神经元的异常兴奋性，从而可能导致 VM 发作。研究发现 KCNA1 基因编码电压门控钾通道，该基因突变不仅与癫痫及发育迟缓相关，还可导致 1 型发作性共济失调(EA1)[43]。

3.2. 染色体定位与家族研究

染色体 5q35 相关区域：目前关于染色体 5q35 区域与前庭性偏头痛(VM)的直接关联研究仍较为有限，但部分遗传学研究提示该区域可能通过调控神经兴奋性或血管功能参与偏头痛的发病机制。前庭性偏头痛作为一种以眩晕发作和偏头痛特征并存的神经系统疾病，其遗传易感性可能与多个基因位点相关。5q35 区域包含 TRPM8 (瞬时受体电位 M8 通道)基因，该基因编码的冷觉感受器蛋白在调节三叉神经血管系统痛觉信号传导中起重要作用，TRPM8 基因的变异与偏头痛的易感性相关[44]。TRPM8 多态性(rs10166942)与偏头痛风险显著相关，可能通过调控前庭三叉神经交互加重 VM 症状[45]。此外，5q35 区域还涉及

PCSK1 (前蛋白转化酶)基因, 其可能通过调控神经肽(如降钙素基因相关肽, CGRP)的加工参与偏头痛病理过程[46]。一项对四代患病家系的全基因连锁分析和精准定位研究发现 VM 的致病基因定位在染色体 5q35 的 12.0Mb 区域(rs244895 和 D5S2073 之间)[47], 另外该区域的候选基因包括 KCNMB1(编码钙激活钾通道蛋白 B1)、GABRP(编码 γ -氨基丁酸 A 受体蛋白)、TRPM7 基因等与离子通道及受体相关基因, 可能影响神经元兴奋参与发病机制。尽管现有证据支持 5q35 位点与偏头痛的潜在关联, 但针对前庭性偏头痛的特异性研究仍需进一步验证, 尤其是功能实验和跨种族大样本队列分析。

染色体 22q 相关区域: VM 的家族性存在表明可能具有遗传因素, 同一家系可能因为环境等各种因素表现为偏头痛或良性阵发性眩晕(BRV), 提示具有表型异质性。Lee 等人通过对多组被既往诊断为 BRV 多病例家庭患者基因测序, 发现了不存在于导致 FHM 基因突变候选基因的几个基因位点, 证明了与 22q12 的关联, 其中大多数 BRV 患者符合偏头痛的诊断, 目前可以归类为 VM。22q12 与良性复发性眩晕(BRV)相关, 但与 VM 的关联性尚需进一步研究[9]。

染色体 11q 相关区域: Lee [48]等对一个 VM 患者大型家系研究中发现各个患者不同的临床症状, 且遗传连锁分析未发现共同的基因组区域, 认为可能存在多基因遗传, 但大多数受影响的女性染色体 11q 上存在 6.7Mb 的基因区域间隔, 包含多个 SNP 位点, 可能与女性 VM 易感性相关。除此之外, 将 150 名 VM 患者与 145 名健康组进行对照检测, 选择雌激素受体基因的 2 个 SNP 位点与 VM 之间关系进一步探索, 没有发现明显的相关性, 而与位于染色体 11q22-23 孕激素受体基因的 rs104283 位点密切相关, 考虑 VM 易感基因与染色体 11q 的孕激素受体基因相关[10][48]。在该区域内含有 KCNE3、PDE2A 和 DHCR7 等候选基因, 既往有研究发现 KCNE3 基因多态性是家族性梅尼埃病发生的关键[27], 而梅尼埃病一直被认为可能与 VM 具有相似的遗传起源及发病机制[26], 进一步证实了染色体 11q 上的这一区域可能含有 VM 的易感基因, 同时也提示 KCNE3 基因可能与 VM 具有一定的关系, 未来可对此进行研究验证。

3.3. 受体相关基因

5-羟色胺受体相关基因: 在偏头痛的发病机制中, 一些神经递质参与中枢和外周前庭处理的神经元活动调节, 如降钙素基因相关肽、血清素、谷氨酸、去甲肾上腺素和多巴胺等, 可能在 VM 病理生理机制中发挥重要作用, 如: 五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)与 VM 发病存在相关性, 5-HT 水平减低会诱发 VM [49]。

5-HT 不仅作为血管活性物质参与 VM 发病, 同时是一种在大脑皮质及神经突触中高表达的抑制性单胺类中枢神经递质, 参与人体痛觉、睡眠、体温等生理功能及外周前庭系统的调节, 其含量或功能异常与 VM、精神障碍等多种疾病相关[32][33]。5-HT 受体分型多种多样(如 5-HTR1A、5-HTR2A、5-HTR6 等), 其中 5-HTR6 与中枢性发作性疾病的发病密切相关。Wu 等人(2020)的研究探讨了 5-羟色胺受体 6(5-HTR6)基因多态性与前庭性偏头痛(VM)的相关性。研究纳入了 92 例 VM 患者以及 100 名健康体检者, 使用 TaqMan-MGB 探针检测 5-HTR6 基因 rs770963777 位点的多态性, 发现五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)与 VM 发病存在相关性, 5-HT 水平减低会诱发 VM, 此外 5-HTR6 基因 rs770963777 位点的多态性可能与 VM 的发病相关。5-HTR6 基因突变可引起前庭传导通路和疼痛传导通路的异常整合, 继而刺激炎症反应诱发 VM [50]。5-HT 信号通路通过调节神经元的兴奋性和神经递质的释放, 影响前庭系统的功能。研究表明, 5-HT 受体的激活可以调节前庭核的神经元活动, 进而影响眩晕的发生。此外, 5-HT 受体激动剂可能通过减轻神经炎症和调节神经递质平衡, 缓解 VM 的症状。基于 5-HT 基因多态性与 VM 的关联, 5-HT 受体激动剂和调节剂可能成为 VM 治疗的潜在靶点。例如, 选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)已被用于治疗 VM 患者的共病性抑郁和焦虑, 同时可能对眩晕症状有缓解作用。此外, 针对 5-HTR6 等特定受体的药物开发, 有望为 VM 提供更精准的治疗策略。

VM 患者常伴有抑郁或者焦虑症状,研究表明,5-羟色胺转运体基因(5-HTT)的启动子区多态性(5-HTTLPR)与抑郁症的发生密切相关[51]。目前还没有研究 5-HT 转运体基因(5-HTT)的多态性与 VM 之间的关联。5-HTT 基因的短等位基因(S-等位基因)与 5-HT 的再摄取功能减弱相关,是否可能导致 5-HT 水平异常来增加 VM 的发病风险,目前还没有究 5-HTT 基因与 VM 之间的直接相关的研究证据。

3.4. 其他相关基因

PRRT2 基因: PRRT2 (Proline-rich transmembrane protein 2)基因编码一种跨膜蛋白,广泛表达于中枢神经系统(尤其是海马、小脑和皮层),在突触囊泡释放、神经元兴奋性调控及突触可塑性中发挥关键作用[52]。其中发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)、良性家族性婴儿癫痫(benign familial infantile epilepsy, BFIE)、发作性舞蹈动作性婴儿惊厥(infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis, ICCA)是 PRRT2 相关疾病最常见和最主要的表型[53]。Gardiner 等研究发现 PRRT2 突变(如 c.649dupC、p.Arg217Pro)可导致钠通道功能异常及神经元兴奋性失衡,引发跨疾病表型:约 80%的家族性 PKD 患者携带 PRRT2 突变,部分突变个体同时表现出 EA 的共济失调发作或 FHM 的偏瘫性头痛[54]。目前缺乏大规模队列研究证实 PRRT2 与 VM 的显著关联,PRRT2 可能通过调控钠通道(Nav1.1/1.2)功能影响神经元兴奋性,与偏头痛的皮质扩散性抑制(CSD)机制相关。

SLC1A3 基因: 该基因通过编码谷氨酸转运体 EAAT1,从而影响谷氨酸的再摄取浓度,有研究通过候选基因法在偏头痛患者 SLC1A3 基因检测到其 P290R 错义突变导致谷氨酸再摄取减少,诱发偏头痛。Sutherland 等通过全外显子组测序验证偏头痛的患者中存在 SLC1A3 基因突变[55][56]。另外有研究在癫痫和偏头痛患者中发现 SLC1A3 基因存在突变[55]。

PBMC 基因表达谱: 研究发现 VM 患者外周血单个核细胞中 CCL5、IL-10、IL-1 β 等细胞因子表达水平升高,可能与 VM 的炎症机制相关[57]。女性在偏头痛人群比例中是显著的,近年来,人们发现降钙素基因相关肽(CGRP)通路在偏头痛的病理生理中起着重要作用, CGRP 在急性偏头痛发作期间会被大量释放,其中大量实验研究表明雌激素的周期性波动可调节外周和中枢三叉神经血管系统中的 CGRP [17],从而缓解神经源性炎症。另一研究发现 56 名偏头痛患者的外周单核细胞降钙素基因肽(CGRP)血浆水平与 miR-382-5p 和 miR-34a-5p 表达增多,且呈显著正相关,但是具体的基因特异性尚未有研究确定[58]。

Egr1 基因: Egr1 又叫作锌指结合蛋白克隆 268 (即 zif268),作为即时早期基因,在神经元活动、应激反应及炎症调控中起核心作用,通过结合 DNA 调控下游靶基因(如细胞因子、离子通道、突触蛋白)的表达,其表达与皮质扩布抑制相关,可能参与 VM 的发病过程[59]。在最新动物研究中,通过 Egr1-EGFP 转基因小鼠模型,监测其神经元活动的变化,研究进一步通过电生理记录与钙成像验证,发现 Egr1 表达峰值与神经元放电频率、钙瞬变同步性显著相关($r = 0.78, p < 0.001$),提示其作为神经活性即时标志物的可靠性,为后续探索前庭性偏头痛 Egr1 与异常神经兴奋性的关系[60]。

CABIN1 基因全称 calcineurin binding protein 1,位于染色体 22q11.23,是一个编码蛋白质的基因。CABIN1 可以通过抑制钙调神经磷酸酶,间接调控 NF- κ B 的活化,从而影响炎症反应和细胞凋亡。CABIN1 在神经退行性疾病中的作用也正在被研究,可能与神经元的保护和修复有关[61]。

CACNB2 基因:多数学者认为 VM 是多种离子通道异常参与的多基因疾病,包括 CACNB2、KCNB2、KCNK18 基因等等,可能与前庭症状相关。有研究发现 CACNB2 基因位于染色体 10p12,该基因突变影响钙离子通道,可能通过影响血管引起前庭症状,有待进一步研究[62]。

4. 研究展望

基因组研究的未来方向:尽管已有研究揭示了 VM 的多种候选基因,但其发病机制尚未完全明确。

未来研究需进一步探索基因间的相互作用, 以及环境因素与基因的交互作用基因学研究为 VM 的精准诊断和治疗提供了可能。通过基因检测, 有望实现早期诊断和个体化治疗, 改善患者预后。

5. 结论

前庭性偏头痛(VM)是一种具有遗传易感性的复杂疾病, 其发病机制涉及多种基因和神经生物学过程。尽管已有研究取得了一定进展, 但 VM 的基因学研究仍面临诸多挑战。未来, 随着基因组学技术的发展和更多临床研究的开展, 有望进一步揭示 VM 的发病机制, 为临床诊断和治疗提供新的策略。

前庭性偏头痛作为一种高患病率疾病, 基于基因学及遗传学的相关研究可以得出 VM 是一种多基因多因素疾病, 已知基因之间的共存及相互作用可作为后续研究的重点, 需要大量研究及实验室证据来支持; 另外基因突变导致 VM 患者的临床表现形式多种多样, 如头痛、昏迷、偏瘫、共济失调、癫痫、精神发育迟缓等, 许多患者无法得到及时的诊断及治疗, 需要进一步研究来解释; 最后是否可以通过药物预防或改变离子通道来调控递质浓度, 减轻或缓解症状; VM 基因学的研究为揭示其发病机制、筛选靶点确立诊断标记物以治疗及有效判断预后提供了可能性, 因此未来需要进一步研究数据验证及建立动物模型达到更深一步的研究。

参考文献

- [1] (2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*, **38**, 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [2] 李斐, 王兴国, 庄建华, 等. 神经内科眩晕专病门诊患者病因初步分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(14): 1054-1056.
- [3] Strupp, M., Buttner, U. and Cohen, B. (2009) Basic and Clinical Aspects of Vertigo and Dizziness. Preface. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **16**, 410-413.
- [4] Dieterich, M. and Brandt, T. (1999) Episodic Vertigo Related to Migraine (90 Cases): Vestibular Migraine? *Journal of Neurology*, **246**, 883-892. <https://doi.org/10.1007/s004150050478>
- [5] Lempert, T., Olesen, J., Furman, J., *et al.* (2012) Vestibular Migraine: Diagnostic Criteria. *Journal of Vestibular Research*, **22**, 167-172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>
- [6] Neuhauser, H., Leopold, M., von Brevern, M., Arnold, G. and Lempert, T. (2001) The Interrelations of Migraine, Vertigo, and Migrainous Vertigo. *Neurology*, **56**, 436-441. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.436>
- [7] Moretti, G., Manzoni, G.C., Caffarra, P. and Parma, M. (1980) "Benign Recurrent Vertigo" and Its Connection with Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **20**, 344-346. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1980.hed2006344.x>
- [8] Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N., van Eijk, R., Oefner, P.J., Hoffman, S.M.G., *et al.* (1996) Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca²⁺ Channel Gene CACNL1A4. *Cell*, **87**, 543-552. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81373-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81373-2)
- [9] Lee, H., Jen, J.C., Wang, H., Chen, Z., Mamsa, H., Sabatti, C., *et al.* (2005) A Genome-Wide Linkage Scan of Familial Benign Recurrent Vertigo: Linkage to 22q12 with Evidence of Heterogeneity. *Human Molecular Genetics*, **15**, 251-258. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi441>
- [10] Lee, H., Sininger, L., Jen, J.C., Cha, Y., Baloh, R.W. and Nelson, S.F. (2007) Association of Progesterone Receptor with Migraine-Associated Vertigo. *Neurogenetics*, **8**, 195-200. <https://doi.org/10.1007/s10048-007-0091-3>
- [11] Formeister, E.J., Rizk, H.G., Kohn, M.A. and Sharon, J.D. (2018) The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-Based Survey Study. *Otology & Neurotology*, **39**, 1037-1044. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001900>
- [12] 巩丽娜, 于栋桢, 殷善开. 前庭性偏头痛研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(15): 1143-1147.
- [13] Neuhauser, H.K., Radtke, A., von Brevern, M., Feldmann, M., Lezius, F., Ziese, T., *et al.* (2006) Migrainous Vertigo: Prevalence and Impact on Quality of Life. *Neurology*, **67**, 1028-1033. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237539.09942.06>
- [14] Dieterich, M., Obermann, M. and Celebisoy, N. (2016) Vestibular Migraine: The Most Frequent Entity of Episodic Vertigo. *Journal of Neurology*, **263**, 82-89. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7905-2>
- [15] Geser, R. and Straumann, D. (2012) Referral and Final Diagnoses of Patients Assessed in an Academic Vertigo Center.

- Frontiers in Neurology*, **3**, Article 169. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00169>
- [16] 蒋子栋. 关注前庭性偏头痛[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(5): 321-323.
- [17] Labastida-Ramírez, A., Rubio-Beltrán, E., Villalón, C.M. and MaassenVanDenBrink, A. (2017) Gender Aspects of CGRP in Migraine. *Cephalalgia*, **39**, 435-444. <https://doi.org/10.1177/0333102417739584>
- [18] 邢玥, 凌霞, 王钰茹, 等. 前庭性偏头痛诊断标准(更新): Bárány 协会及国际头痛协会共识文件[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 559-562.
- [19] Stewart, W.F., Lipton, R.B. and Liberman, J. (1996) Variation in Migraine Prevalence by Race. *Neurology*, **47**, 52-59. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.1.52>
- [20] Gallego-Martinez, A., Espinosa-Sanchez, J.M. and Lopez-Escamez, J.A. (2018) Genetic Contribution to Vestibular Diseases. *Journal of Neurology*, **265**, 29-34. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8842-7>
- [21] Teggi, R., Colombo, B., Albera, R., Asprella Libonati, G., Balzanelli, C., Batuecas Caletrio, A., et al. (2017) Clinical Features, Familial History, and Migraine Precursors in Patients with Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **58**, 534-544. <https://doi.org/10.1111/head.13240>
- [22] Rainero, I., Vacca, A., Govone, F., Gai, A., Pinessi, L. and Rubino, E. (2019) Migraine: Genetic Variants and Clinical Phenotypes. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 6207-6221. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180719120215>
- [23] 任同力, 戴春富, 王武庆. 前庭型偏头痛 102 例临床特征分析[J]. 中国耳鼻喉科杂志, 2014, 14(3): 146-150.
- [24] Paz-Tamayo, A., Perez-Carpena, P. and Lopez-Escamez, J.A. (2020) Systematic Review of Prevalence Studies and Familial Aggregation in Vestibular Migraine. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 954. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00954>
- [25] 张李娜, 刘西玲, 刘鹏, 等. 家系型前庭性偏头痛与散发型前庭性偏头痛的临床特征对比分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(12): 90-95.
- [26] Espinosa-Sanchez, J.M. and Lopez-Escamez, J.A. (2015) New Insights into Pathophysiology of Vestibular Migraine. *Frontiers in Neurology*, **6**, Article 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00012>
- [27] Furman, J.M., Marcus, D.A. and Balaban, C.D. (2013) Vestibular Migraine: Clinical Aspects and Pathophysiology. *The Lancet Neurology*, **12**, 706-715. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70107-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70107-8)
- [28] Kumar, A., Samanta, D., Emmady, P.D., et al. (2022) Hemiplegic Migraine. StatPearls Publishing, 1-10.
- [29] Tottene, A., Conti, R., Fabbro, A., Vecchia, D., Shapovalova, M., Santello, M., et al. (2009) Enhanced Excitatory Transmission at Cortical Synapses as the Basis for Facilitated Spreading Depression in Cav2.1 Knockin Migraine Mice. *Neuron*, **61**, 762-773. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.027>
- [30] Grieco, G.S., Gagliardi, S., Ricca, I., Pansarasa, O., Neri, M., Gualandi, F., et al. (2018) New CACNA1A Deletions Are Associated to Migraine Phenotypes. *The Journal of Headache and Pain*, **19**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0891-x>
- [31] Ducros, A., Denier, C., Joutel, A., Vahedi, K., Michel, A., Darcel, F., et al. (1999) Recurrence of the T666M Calcium Channel CACNA1A Gene Mutation in Familial Hemiplegic Migraine with Progressive Cerebellar Ataxia. *The American Journal of Human Genetics*, **64**, 89-98. <https://doi.org/10.1086/302192>
- [32] van den Maagdenberg, A.M., Pizzorusso, T., Kaja, S., et al. (2010) High Cortical Spreading Depression Susceptibility and Migraine-Associated Symptoms in Ca(v)2.1 S218L Mice. *Annals of Neurology*, **67**, 85-98. <https://doi.org/10.1002/ana.21815>
- [33] Romozzi, M., Primiano, G., Rollo, E., Travaglini, L., Calabresi, P., Servidei, S., et al. (2021) CACNA1A-p.Thr501Met Mutation Associated with Familial Hemiplegic Migraine: A Family Report. *The Journal of Headache and Pain*, **22**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01297-5>
- [34] Barros, J., Damasio, J., Tuna, A., et al. (2013) Cerebellar Ataxia, Hemiplegic Migraine, and Related Phenotypes Due to a CACNA1A Missense Mutation: 12-Year Follow-Up of a Large Portuguese Family. *JAMA Neurology*, **70**, 235-240. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.591>
- [35] Sutherland, H.G., Albury, C.L. and Griffiths, L.R. (2019) Advances in Genetics of Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 72.
- [36] Cholet, N., Pellerin, L., Magistretti, P.J. and Hamel, E. (2002) Similar Perisynaptic Glial Localization for the Na⁺, K⁺-ATPase α 2 Subunit and the Glutamate Transporters GLAST and GLT-1 in the Rat Somatosensory Cortex. *Cerebral Cortex*, **12**, 515-525.
- [37] Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G., Babini, E., Lorenz-Depiereux, B., Biskup, S., et al. (2005) Mutation in the Neuronal Voltage-Gated Sodium Channel SCN1A in Familial Hemiplegic Migraine. *The Lancet*, **366**, 371-377. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66786-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66786-4)
- [38] Danno, D., Tada, H., Oda, I., Kawashita, N., Hirano, M., Kitamura, S., et al. (2025) Expanding the Genetic and Clinical

- Spectrum of SCN1A-Related Hemiplegic Migraine: Analysis of Mutations in Japanese. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1426. <https://doi.org/10.3390/ijms26041426>
- [39] Gotra, P., Bhardwaj, N., Ludhiadch, A., Singh, G. and Munshi, A. (2021) Epilepsy and Migraine Shared Genetic and Molecular Mechanisms: Focus on Therapeutic Strategies. *Molecular Neurobiology*, **58**, 3874-3883. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02386-x>
- [40] Ji, J., Zhou, X., Lu, Y., Shen, L., Li, L., Chen, Z., *et al.* (2025) SCN1A Intronic Variants Impact on Nav1.1 Protein Expression and Sodium Channel Function, and Associated with Epilepsy Phenotypic Severity. *Gene*, **932**, 148876. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148876>
- [41] Oh, E.H., *et al.* (2020) TRPM7 as a Candidate Gene for Vestibular Migraine. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 595042.
- [42] Samanta, A., Hughes, T.E.T. and Moiseenkova-Bell, V.Y. (2018) Transient Receptor Potential (TRP) Channels. In: Harris, J. and Boekema, E., Eds., *Membrane Protein Complexes: Structure and Function*, Springer, 141-165. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_6
- [43] Manville, R.W. and Abbott, G.W. (2020) Isoform-Selective KCNA1 Potassium Channel Openers Built from Glycine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **373**, 391-401. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.264507>
- [44] Goadsby, P.J. and Lipton, R.B. (2019) A Review of TRPM8 and Its Role in Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, 11.
- [45] Anttila, V., Winsvold, B.S., Gormley, P., Kurth, T., Bettella, F., McMahon, G., *et al.* (2013) Genome-Wide Meta-Analysis Identifies New Susceptibility Loci for Migraine. *Nature Genetics*, **45**, 912-917.
- [46] Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B.S., Palta, P., Esko, T., Pers, T.H., *et al.* (2016) Meta-Analysis of 375,000 Individuals Identifies 38 Susceptibility Loci for Migraine. *Nature Genetics*, **48**, 856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- [47] Bahmad, F., DePalma, S.R., Merchant, S.N., Bezerra, R.L., Oliveira, C.A., Seidman, C.E., *et al.* (2009) Locus for Familial Migrainous Vertigo Disease Maps to Chromosome 5q35. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, **118**, 670-676. <https://doi.org/10.1177/000348940911800912>
- [48] Lee, H., Jen, J.C., Cha, Y., Nelson, S.F. and Baloh, R.W. (2008) Phenotypic and Genetic Analysis of a Large Family with Migraine-Associated Vertigo. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **48**, 1460-1467. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01002.x>
- [49] Lempert, T. and von Brevern, M. (2019) Vestibular Migraine. *Neurologic Clinics*, **37**, 695-706. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.06.003>
- [50] Wu, X., Qiu, F., Wang, Z., Liu, B. and Qi, X. (2019) Correlation of 5-HT₆ Gene Polymorphism with Vestibular Migraine. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23042. <https://doi.org/10.1002/jcla.23042>
- [51] Saul, A., Taylor, B., Simpson, S., Ponsonby, A., Blizzard, L., Dwyer, T., *et al.* (2018) Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Polymorphisms (5-HTTLPR) Modifies the Association between Significant Life Events and Depression in People with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **25**, 848-855. <https://doi.org/10.1177/1352458518770021>
- [52] Sutherland, H.G. and Griffiths, L.R. (2017) Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **57**, 537-569. <https://doi.org/10.1111/head.13053>
- [53] Heron, S.E. and Dibbens, L.M. (2013) Role Of *prrt2* in Common Paroxysmal Neurological Disorders: A Gene with Remarkable Pleiotropy. *Journal of Medical Genetics*, **50**, 133-139. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101406>
- [54] Gardiner, A.R., Bhatia, K.P., Stamelou, M., Dale, R.C., Kurian, M.A., Schneider, S.A., *et al.* (2012) *PRRT2* Gene Mutations: From Paroxysmal Dyskinesia to Episodic Ataxia and Hemiplegic Migraine. *Neurology*, **79**, 2115-2121. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182752c5a>
- [55] de Vries, B., Mamsa, H., Stam, A.H., Wan, J., Bakker, S.L.M., Vanmolkot, K.R.J., *et al.* (2009) Episodic Ataxia Associated with EAAT1 Mutation C186S Affecting Glutamate Reuptake. *Archives of Neurology*, **66**, 97-101. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.535>
- [56] Sutherland, H.G., Maksemous, N., Albury, C.L., Ibrahim, O., Smith, R.A., Lea, R.A., *et al.* (2020) Comprehensive Exonic Sequencing of Hemiplegic Migraine-Related Genes in a Cohort of Suspected Proband Identifies Known and Potential Pathogenic Variants. *Cells*, **9**, Article 2368. <https://doi.org/10.3390/cells9112368>
- [57] Flook, M., Frejo, L., Gallego-Martinez, A., Martin-Sanz, E., Rossi-Izquierdo, M., Amor-Dorado, J.C., *et al.* (2019) Differential Proinflammatory Signature in Vestibular Migraine and Meniere Disease. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01229>
- [58] Greco, R., De Icco, R., Demartini, C., Zanaboni, A.M., Tumelero, E., Sances, G., *et al.* (2020) Plasma Levels of CGRP and Expression of Specific Micrnas in Blood Cells of Episodic and Chronic Migraine Subjects: Towards the Identification of a Panel of Peripheral Biomarkers of Migraine? *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01189-0>

-
- [59] Sosthenes, M.C.K., Diniz, D.G., Roodselaar, J., Abadie-Guedes, R., Siqueira Mendes, F.d.C.C.d., Fernandes, T.N., *et al.* (2019) Stereological Analysis of Early Gene Expression Using Egr-1 Immunolabeling after Spreading Depression in the Rat Somatosensory Cortex. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 1020. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01020>
- [60] Wang, G., Xie, H., Hu, Y., Chen, Q., Liu, C., Liu, K., *et al.* (2021) EGR1-EGFP Transgenic Mouse Allows *in Vivo* Recording of EGR1 Expression and Neural Activity. *Journal of Neuroscience Methods*, **363**, Article ID: 109350. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2021.109350>
- [61] Wu, H., Tomizawa, K., Oda, Y., Wei, F., Lu, Y., Matsushita, M., *et al.* (2004) Critical Role of Calpain-Mediated Cleavage of Calcineurin in Excitotoxic Neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 4929-4940. <https://doi.org/10.1074/jbc.m309767200>
- [62] Antzelevitch, C., Pollevick, G.D., Cordeiro, J.M., Casis, O., Sanguinetti, M.C., Aizawa, Y., *et al.* (2007) Loss-of-function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. *Circulation*, **115**, 442-449. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.668392>