

前庭性偏头痛基因学研究进展

陈祺慧 潘永惠

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 潘永惠, Email: aigui1993@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.011

【摘要】 前庭性偏头痛是临床常见的良性复发性眩晕疾病,因其反复发作的临床特点、在人群中的高发病率以及较差的药物治疗反应,严重影响了患者生活质量。作为一种遗传性疾病,前庭性偏头痛的基因学研究对揭示其发病机制、开发诊断标记物及新型治疗手段有着重要的作用。现对前庭性偏头痛的基因学研究进展加以综述,以期为今后前庭性偏头痛的临床诊疗提供参考。

【关键词】 前庭性偏头痛; 眩晕; 基因学; 发病机制; 综述

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1307205); 国家自然科学基金项目(82071549); 黑龙江省自然科学基金重点课题(ZD2019H006); 黑龙江省教育科学“十三五”规划2019年度重点课题(GJB1319086)

Advances in genetics of vestibular migraine Chen Qihui, Pan Yonghui

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Pan Yonghui, Email: aigui1993@126.com

【Abstract】 Vestibular migraine is a common benign recurrent vertigo. Its recurrent clinical characteristics, high incidence rate in the crowd and poor drug response have seriously affected the quality of life of patients. As a genetic disease, the genetic research of vestibular migraine plays an important role in revealing its pathogenesis, developing diagnostic markers and new treatment methods. This article reviews the

- [10] Jin MF, Ni H, Li LL. Leptin maintained Zinc homeostasis against glutamate-induced excitotoxicity by preventing mitophagy-mediated mitochondrial activation in HT22 hippocampal neuronal cells[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 322. DOI: 10.3389/fneur.2018.00322.
- [11] Liuzzi JP, Narayanan V, Doan H, et al. Effect of zinc intake on hepatic autophagy during acute alcohol intoxication[J]. *Biometals*, 2018, 31(2): 217-232. DOI: 10.1007/s10534-018-0077-7.
- [12] Kambe T, Matsunaga M, Takeda TA. Understanding the contribution of Zinc transporters in the function of the early secretory pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2179. DOI: 10.3390/ijms18102179.
- [13] Zhou X, Li Y, Li C. Autophagy plays a positive role in zinc-induced apoptosis in intestinal porcine epithelial cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 44: 392-402. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.08.006.
- [14] Koh J, Lee S. Metallothionein-3 as a multifunctional player in the control of cellular processes and diseases[J]. *Molecular Brain*, 2020, 13(1): 116. DOI: 10.1186/s13041-020-00654-w.
- [15] Cho YH, Lee SH, Lee SJ, et al. A role of metallothionein-3 in radiation-induced autophagy in glioma cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2015. DOI: 10.1038/s41598-020-58237-7.
- [16] Rudolf E, Rudolf K. Acute increases in intracellular Zinc lead to an increased lysosomal and mitochondrial autophagy and subsequent cell demise in malignant melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 667. DOI: 10.3390/ijms22020667.
- [17] Pan R, Timmins GS, Liu W, et al. Autophagy mediates astrocyte death during Zinc-potentiated ischemia—reperfusion injury[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 166(1): 89-95. DOI: 10.1007/s12011-015-0287-6.
- [18] Zhao L, Liu Q, Ma S, et al. TPEN attenuates neural autophagy induced by synaptically-released Zinc translocation and improves histological outcomes after traumatic brain injury in rats[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(4): 446-452.
- [19] Dong W, Qi Z, Liang J, et al. Reduction of zinc accumulation in mitochondria contributes to decreased cerebral ischemic injury by normobaric hyperoxia treatment in an experimental stroke model[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 181-189. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.04.005.
- [20] Zhao Y, Yan F, Yin J, et al. Synergistic interaction between Zinc and reactive oxygen species amplifies ischemic brain injury in rats[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2200-2210. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021179.
- [21] Hadj AN, Baulies A, Bouhleb A, et al. Zinc mitigates renal ischemia-reperfusion injury in rats by modulating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8677-8690. DOI: 10.1002/jcp.26747.
- [22] Lee S, Cho KS, Koh J. Oxidative injury triggers autophagy in astrocytes: the role of endogenous zinc[J]. *Glia*, 2009, 57(12): 1351-1361. DOI: 10.1002/glia.20854.

(收稿日期: 2021-03-01)

(本文编辑: 赵金鑫)

genetic research progress of vestibular migraine in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of vestibular migraine in the future.

【Key words】 Vestibular migraine; Vertigo; Genetics; Pathogenesis; Review

Fund programs: National Key R&D Program of China (2016YFC1307205); General Program of National Natural Science Foundation of China (82071549); Key Program of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (ZD2019H006); Key Program of Planning Subject for the 13th Five-Year Plan of Heilongjiang Province Education Sciences (GJB1319086)

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是临床常见的具有遗传倾向的以反复发作头晕/眩晕伴恶心、呕吐同时伴或不伴头痛症状的一种疾病^[1]。随着对疾病认识的深入,VM被发现具有明显的家族聚集性及遗传倾向^[2],越来越多的学者开展了针对VM基因学的研究并取得了一定的进展。现主要对VM相关及可能的候选基因加以综述,旨在为VM的诊断、治疗及发病机制研究提供一定参考。

一、前庭性偏头痛概述

VM在普通人群中的终身患病率约为1%^[3],占以头晕为主诉的神经科门诊患者的19.3%^[4],是可能导致反复自发性眩晕发作的第二大原因^[5]。2012年国际Barany协会与国际头痛协会共同修订发表了VM的诊断标准^[6],并收录于第3版国际头痛疾病分类诊断标准(International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3)中,归类于可能与偏头痛相关的发作性综合征^[7]。由此规范了VM的诊断,为其临床诊疗工作提供了重要依据,也避免了可能因诊断标准不统一带来的研究差异。VM的发病机制较为复杂尚不明确,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、神经递质学说等^[8]。除此以外,遗传及环境因素可能也起到了重要的作用。

二、前庭性偏头痛相关基因

目前通过对VM家系进行遗传连锁分析及相关神经递质受体的关联分析,报道了多个与VM相关的染色体区域及可能致病基因^[9-13](表1),其中这些基因多与痛觉和前庭通路中受体和离子通道的功能^[9]有关。

1. 染色体5q35相关区域:2009年Bahmad等^[10]首次报道了VM相关的染色体区域。通过对一个明显表现出常染色体显性遗传特点的4代23例VM家系进行研究,发现其中10例成员符合VM诊断,这些患者多在12岁左右出现伴有先兆的偏头痛,而眩晕等前庭症状发生在40~50岁,并伴有双侧耳鸣及高频感音神经性听力障碍,辅助检查未见明显异常,研究选取了其中的6例患者及其他15名正常对照者进行了全基因组连锁分析,并采用微卫星标记技术对其基因进行了进一步分型以明确候选位点,最终在染色体5q35上定位了一段12.0 Mb的区域(位于rs244895和D5S2073之间)。随后又对这个区域中与离子通道及受体功能有关的候选基因如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)等进行了突变检测,但均未发现突变的存在。根据NCBI数据库显示,在所发现的这一12.0 Mb的区域中至少含有150种人类已知基因,因此为明确具体的基因还需要进一步实验来筛选确认,其有效性和准确性也需要在其他以及更大型的家系中进行验证,但这一区域的发现为VM基因研究提供了重要基础。

2. 染色体11q相关区域与雌激素受体相关基因:VM在女性中的患病率显著高于男性,根据2018年国外一项流行病学调查显示,女性可占VM患者人群的64.1%^[14],是男性的1.5~5倍^[15],具有明显的性别差异。Lee等^[11]对一个多代患有VM的家系(7例女性患者,1例男性患者)进行了研究,发现这8例患者的临床表现各不相同,遗传分析也没能在所有患者中检测到共享的重叠区域。但对其中的7例女性患者进行分析时,发现有6例患者在染色体11q

表1 前庭性偏头痛(VM)相关基因研究汇总^[9-13]

文献	样本	研究方法	相关染色体区域/基因
Bahmad等 ^[10]	巴西4代VM家系中的6例患者及15例对照者	全基因组连锁分析	5q35(rs244895和D5S2073之间)
Lee等 ^[11]	美国多代VM家系中的8例患者(7例女性,1例男性)	遗传连锁分析	与女性相关的11q(67957871~74605123)
Lee等 ^[12]	美国150例VM患者和145例对照者	病例-对照研究	PCR基因PROGINS变异
Wu等 ^[9]	中国92例VM患者和100例对照者	病例-对照研究	5-HTR6的rs770963777(C/T)位点多态性
Oh等 ^[13]	韩国3代VM家系中的6例成员(4例VM患者,2例未患病者)	外显子组基因测序	TRPM7基因无义突变c.3526C>T

(67957871 ~ 74605123) 上, 存在一间隔为 6.7 Mb, 包含 312 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 的共同区域。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^[16], 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^[17], 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。

Lee 等^[12]同时也对 VM 与性激素受体基因之间的关系进行了探索, 基于既往偏头痛的研究结果, 选择了孕激素受体(progesterone receptor, PGR) 基因上的一个 SNP(rs1042838) 即 PROGINS 变异以及雌激素受体(estrogen receptor, ESR1) 基因上的 2 个 SNP(rs1801132、rs2228480) 在 150 例 VM 患者和 145 名健康对照者中进行检测, 结果发现 PGR 的 PROGINS 变异与 VM 密切相关, 而 ESR1 中的 2 个 SNP 没有明显的相关性, 考虑与 PGR 异常影响相应神经递质的表达有关。而 PGR 基因位于染色体 11q22 ~ 23 上, 说明染色体 11q 上的女性 VM 易感基因可能与 PGR 基因相关。

3. 5-羟色胺受体相关基因: 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是一种在大脑皮质及神经突触中高表达的抑制性神经递质, 可通过与多种受体结合参与不同的信号转导途径发挥效应^[18], 在这其中 5-HT 受体 6(5-HT receptor 6, 5-HTR6) 被证实与疼痛的发生有关^[19]。以此为基础, 国内一项研究对 5-HTR6 与 VM 的关系进行了检验, 研究使用 TaqMan-MGB 探针检测了 92 例 VM 患者与 100 名健康体检者的 5-HTR6 位点多态性, 结果发现 5-HTR6 的 rs770963777(C/T) 位点多态性与 VM 发病密切相关, 5-HTR6 的相关基因位于染色体 1p36 ~ p35 上, 编码 G 蛋白耦联受体家族的蛋白, 基因突变可导致血管内皮细胞异常整合前庭和痛觉传导通路^[9], 从而刺激了三叉神经血管通路引起内耳血液流动加快、血管通透性增加和血浆蛋白外渗, 在前庭蜗神经和迷路内部产生了神经源性无菌炎症, 是引起偏头痛相关眩晕和声音敏感的潜在机制^[20]。

4. TRPM7 基因: 最近国外一项研究通过家系连锁分析发现了一个新的 VM 候选基因。研究者对一个 3 代 VM 家系中的 6 名成员(4 例 VM 患者, 2 名未患病者) 进行了全外显子组测序, 筛选了所有患病个体共有的杂合单核苷酸变异、插入/缺失以及引起

非同义氨基酸替换、终止密码子、编码区内含子和外显子-内含子边界剪接位点序列改变的变异, 最终在 TRPM7 基因中发现了 1 个无义突变 c.3526C > T, 该突变编码 1 个对 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 具有选择性的阳离子通道, 这种变异导致密码子过早终止相应蛋白质功能丧失, 继而影响细胞内 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 离子的稳态参与 VM 的病理生理过程^[13]。当通道功能异常时, Ca^{2+} 内流增加, 皮质突触释放谷氨酸增多, 兴奋-抑制平衡发生改变引起 CSD 的阈值减低^[21], 而 Mg^{2+} 则通过拮抗 Ca^{2+} 来抑制谷氨酸的释放, 引起相反的效应^[22]。近年来学者们普遍认为 CSD 是 VM 的重要发病机制之一, CSD 发生时会从发生部位以 2 ~ 5 mm/min 的速率缓慢向各个方向(主要在皮质的浅层)传播, 当 CSD 向脑底面延伸, 则在感觉痛觉的三叉神经分支的支配区产生障碍, 引起头痛, 而当 CSD 到达前庭皮质, 甚至脑干前庭核团, 就会引起前庭症状^[23], 最终导致 VM 发作。

此外研究在收集患者临床资料时发现 2 例患者在发作期间还伴有一过性的偏瘫或构音障碍, 但结果并没有发现导致家族性偏瘫型偏头痛(familial hemiplegic migraine, FHM) 或发作性共济失调(episodic ataxia, EA) 的基因突变, 结合研究结果提示 VM 可能是一种离子通道疾病, 但此研究样本量较少, 若需明确实验结果还需扩大样本量做进一步验证。

三、前庭性偏头痛可能候选基因

目前一些与 VM 密切相关的罕见疾病如 FHM、EA2 型(EA-2) 等的致病基因已经明确, FHM 是有先兆偏头痛的一种特殊亚型, 约有 20% 的 FHM 患者伴发小脑症状, 如眩晕、眼球震颤、进行性共济失调等; 而 EA-2 是临床上最常见和最具特征的 EA 综合征, 主要表现为发作性共济失调、眩晕、眼球震颤等, 其中 50% 的患者会伴有偏头痛的发作^[24]。他们与 VM 共享相似的临床表现及发病机制, 同时已明确的致病基因也多编码与 VM 相关的离子通道蛋白, 因此这几种疾病之间的关系及其致病基因在 VM 中的作用一直是 VM 基因学研究的热点。

1. 染色体 22q12 相关区域: 最近国外一项研究对 20 个良性复发性眩晕(benign recurrent vertigo, BRV) 家系, 共 148 个个体(77 例 BRV 患者) 的基因型进行了检测, 发现部分家系与染色体 22q12 存在明显的连锁, 而同时在研究中发现 BRV 与偏头痛具有高共病率, 因此就其关联性进行了进一步的研究,

考虑二者可能为等位基因,但结果显示BRV和偏头痛在这些家系中与染色体22q12无明显连锁^[25]。但VM与染色体22q12之间的关系还需通过基于家系及普遍人群的关联分析来明确。

2. CACNA1A基因: CACNA1A基因是FHM1和EA-2的致病基因,位于19p13染色体上,编码电压门控钙离子通道Cav2.1(P/Q型)的 α 1A亚基^[26],主要功能是触发中枢突触和神经肌肉接头处神经递质的释放^[27]。CACNA1A基因突变导致Cav2.1通道产生电生理缺陷,引起Cav2.1通道功能增益,丘脑皮质突触传递增强(包括三叉神经血管伤害性感觉、丘脑核团到皮层的信号)以及皮层兴奋-抑制平衡失调,平衡在丘脑活动时相对偏向抑制,这些改变最终导致头痛、感觉敏感性增加及感觉处理功能障碍,同时降低了CSD的阈值^[21,28]。

3. ATP1A2基因与SCN1A基因: FHM2主要与ATP1A2基因有关,ATP1A2基因位于染色体1q23上,编码 Na^+/K^+ -ATP酶 α 2亚单位,主要表达在中枢神经系统的星形胶质细胞上,与兴奋性谷氨酸转运体共存,负责调节细胞膜上的电化学梯度^[29]。SCN1A基因是2005年Dichgans等^[30]对2个没有CACNA1A和ATP1A2突变的FHM家系进行了全基因组连锁分析,在染色体2q24上发现的新位点,主要编码电压门控钠离子通道(Nav1.1) α 1亚单位。ATP1A2基因与SCN1A基因突变会使 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,最终触发CSD引起相应的病理过程^[31-32]。

4. PRRT2基因: 近日一项研究发现携带PRRT2基因突变的典型发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)患者与偏头痛、EA有着高共病率^[33]。PRRT2基因位于16号染色体上,编码脯氨酸跨膜蛋白,在整个中枢神经系统中均有表达,主要在突触小泡和质膜的融合中起作用,还可以调节谷氨酸的电压门控性钙通道^[34]。PRRT2基因突变主要与多种发作性离子通道疾病如PKD、良性家族性婴儿癫痫、发作性舞蹈动作性婴儿惊厥等有关,最近许多研究推测PRRT2基因可能与VM有一定的相关性,但具体关联还需要在进一步研究中进行验证。

四、小结与展望

目前以VM相关罕见病的基因学研究为基础,根据VM的临床表现及可能的发病机制已经提出了多种候选致病基因,但绝大多数的染色体区域及

基因均未得出重复一致性良好的结论,提示VM可能是一种多基因多因素疾病,基因间的相互作用可能是VM基因学日后研究的重点方向。同时,随着分子生物学技术的不断发展,有关小分子RNA如circRNA、miRNA的疾病相关研究日益成为基因学的研究热点,在肿瘤学方面的研究成果为VM这样发病机制不明的遗传疾病提供了新思路。在实际临床工作中,VM患者临床表现差异较大,许多患者无法得到及时的诊断及治疗,而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达到精准治疗及有效判断预后提供了可能性,是未来一段时间内VM研究的难点及重点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为陈祺慧,文章的质量控制及审校为潘永惠

参 考 文 献

- [1] 中国卒中学会卒中与眩晕分会.中国医师协会神经内科医师分会眩晕专业委员会.前庭性偏头痛诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2019,58(2):102-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.006. Stroke and Vertigo Association of Chinese Stroke Association, Vertigo Professional Committee of Neurology Branch of Chinese Physicians Association. Chinese multidisciplinary expert consensus on assessment and management of vestibular migraine[J]. Chin J Intern Med, 2019, 58(2): 102-107.
- [2] Paz-Tamayo A, Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. Systematic Review of Prevalence Studies and Familial Aggregation in Vestibular Migraine[J]. Front Genet, 2020, 11: 954. DOI: 10.3389/fgene.2020.00954.
- [3] Lempert T, Von Brevern M. Vestibular Migraine[J]. Neurol Clin, 2019, 37(4): 695-706. DOI: 10.1016/j.necl.2019.06.003.
- [4] Muellemann T, Shew M, Subbarayan R, et al. Epidemiology of Dizzy Patient Population in a Neurology Clinic and Predictors of Peripheral Etiology[J]. Otol Neurotol, 2017, 38(6): 870-875. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001429.
- [5] Liu P, Ma S, Du G, et al. Changing Paradigm for Vertigo/Dizziness Patients: a Retrospective Before-After Study from Tertiary Hospitals in Northwestern China[J]. J Gen Intern Med, 2021. DOI: 10.1007/s11606-020-06475-w.
- [6] Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria[J]. J Vestib Res, 2012, 22(4): 167-172. DOI: 10.3233/VES-2012-0453.
- [7] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
- [8] Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 706-715. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70107-8.
- [9] Wu X, Qiu F, Wang Z, et al. Correlation of 5-HTR6 gene polymorphism with vestibular migraine[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(2): e23042. DOI: 10.1002/jcla.23042.

- [10] Bahmad F Jr, DePalma SR, Merchant SN, et al. Locus for familial migrainous vertigo disease maps to chromosome 5q35 [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118(9): 670-676. DOI: 10.1177/000348940911800912.
- [11] Lee H, Jen JC, Cha YH, et al. Phenotypic and genetic analysis of a large family with migraine-associated vertigo [J]. *Headache*, 2008, 48(10): 1460-1467. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.01002.x.
- [12] Lee H, Sininger L, Jen JC, et al. Association of progesterone receptor with migraine-associated vertigo [J]. *Neurogenetics*, 2007, 8(3): 195-200. DOI: 10.1007/s10048-007-0091-3.
- [13] Oh EH, Shin JH, Cho JW, et al. TRPM7 as a Candidate Gene for Vestibular Migraine [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 595042. DOI: 10.3389/fneur.2020.595042.
- [14] Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, et al. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study [J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(8): 1037-1044. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001900.
- [15] Hu T, Zhang A, Jiang B, et al. Is acupuncture effective and safe for prophylaxis of vestibular migraine: A protocol for systematic review and meta analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(51): e23533. DOI: 10.1097/MD.00000000000023533.
- [16] Dai Q, Wang D, Zheng H. The Polymorphic Analysis of the Human Potassium Channel KCNE Gene Family in Meniere's Disease-A Preliminary Study [J]. *J Int Adv Otol*, 2019, 15(1): 130-134. DOI: 10.5152/iao.2019.5076.
- [17] Pyykkö I, Manchaiah V, Färkkilä M, et al. Association between Ménière's disease and vestibular migraine [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(5): 724-733. DOI: 10.1016/j.anl.2019.02.002.
- [18] Okaty BW, Commons KG, Dymecki SM. Embracing diversity in the 5-HT neuronal system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(7): 397-424. DOI: 10.1038/s41583-019-0151-3.
- [19] Pineda-Farias JB, Barragan-Iglesias P, Valdivieso-Sanchez A, et al. Spinal 5-HT4 and 5-HT6 receptors contribute to the maintenance of neuropathic pain in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69: 916-923. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.04.001.
- [20] Koo JW, Balaban CD. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(11): 1310-1319. DOI: 10.1002/jcla.23042.
- [21] Tottene A, Conti R, Fabbro A, et al. Enhanced excitatory transmission at cortical synapses as the basis for facilitated spreading depression in Ca(v)2.1 knockin migraine mice [J]. *Neuron*, 2009, 61(5): 762-773. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.01.027.
- [22] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 1-46. DOI: 10.1152/physrev.00012.2014.
- [23] Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine [J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 12. DOI: 10.3389/fneur.2015.00012.
- [24] von Brevern M, Ta N, Shankar A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4 [J]. *Headache*, 2006, 46(7): 1136-1141. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00504.x.
- [25] Lee H, Jen JC, Wang H, et al. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(2): 251-258. DOI: 10.1093/hmg/ddi441.
- [26] Mei C, Dong H, Nisenbaum E, et al. Genetics and the Individualized Therapy of Vestibular Disorders [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 633207. DOI: 10.3389/fneur.2021.633207.
- [27] Inchauspe CG, Pilati N, Di Guilmi MN, et al. Familial hemiplegic migraine type-1 mutated cav2.1 calcium channels alter inhibitory and excitatory synaptic transmission in the lateral superior olive of mice [J]. *Hear Res*, 2015, 319: 56-68. DOI: 10.1016/j.heares.2014.11.006.
- [28] Tottene A, Favero M, Pietrobon D. Enhanced Thalamocortical Synaptic Transmission and Dysregulation of the Excitatory-Inhibitory Balance at the Thalamocortical Feedforward Inhibitory Microcircuit in a Genetic Mouse Model of Migraine [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(49): 9841-9851. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1840-19.2019.
- [29] Cholet N. Similar perisynaptic glial localization for the Na⁺, K⁺-ATPase alpha 2 subunit and the glutamate transporters GLAST and GLT-1 in the rat somatosensory cortex [J]. *Cerebral Cortex*, 2002, 12(5): 515. DOI: 10.1093/cercor/12.5.515.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66786-4.
- [31] Capuani C, Melone M, Tottene A, et al. Defective glutamate and K⁺ clearance by cortical astrocytes in familial hemiplegic migraine type 2 [J]. *Embo Molecular Medicine*, 2016, 8(8): 967-986. DOI: 10.15252/emmm.201505944.
- [32] Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 72. DOI: 10.1186/s10194-019-1017-9.
- [33] Gardiner AR, Bhatia KP, Stamelou M, et al. PRRT2 gene mutations From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine [J]. *Neurology*, 2012, 79(21): 2115-2121. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182752c5a.
- [34] Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders [J]. *Headache*, 2017, 57(4): 537-569. DOI: 10.1111/head.13053.

(收稿日期: 2021-01-27)

(本文编辑: 赵金鑫)