

癫痫共病偏头痛基础与临床研究进展

王建 徐祖才

【摘要】 癫痫是由多种病因导致的大脑神经元异常放电而引起的慢性神经功能障碍综合征。偏头痛是一类以单侧或双侧发作性头痛为特点的慢性神经血管性疾病。癫痫和偏头痛均为发作性疾病,二者皆有发作性、短暂性、重复性及刻板性的临床特点,癫痫共病偏头痛是指两种疾病非因果关系但同时出现于同一患者;偏头痛患者癫痫呈高发,而癫痫患者则易合并偏头痛。对癫痫共病偏头痛的发病机制、临床诊断和治疗研究的最新进展进行综述,有助于临床医师准确理解二者共病的关系。

【关键词】 癫痫; 偏头痛; 共病现象; 综述

Advances in basic and clinical research of the comorbidity of epilepsy and migraine

WANG Jian, XU Zu-cai

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: XU Zu-cai (Email: docxzc@126.com)

【Abstract】 Epilepsy is a chronic brain dysfunction syndrome caused by abnormal discharge of neurons in the brain induced by various causes. Migraine is a chronic neurovascular disease characterized by unilateral or bilateral paroxysmal headache. Epilepsy and migraine are both paroxysmal, transient, repetitive and stereotyped. Comorbidity of epilepsy and migraine refers to the occurrence of non-causal relationship between the two disorders in the same patient. The incidence of epilepsy in patients with migraine and the incidence of migraine in patients with epilepsy are higher than that in general population. This article will review the latest advances of pathogenesis, diagnosis and treatment of epilepsy and migraine comorbidity, so as to help clinicians deepen the understanding of the comorbidity.

【Key words】 Epilepsy; Migraine; Comorbidity; Review

Conflicts of interest: none declared

癫痫系指由多种病因诱发的大脑神经元异常放电而引起的慢性神经功能障碍综合征,而偏头痛则是一类以单侧或双侧发作性头痛为特点的慢性神经血管性疾病。二者均为发作性疾病,皆具有发作性、短暂性、重复性及刻板性等临床特点,癫痫共病偏头痛是指这两种疾病非因果关系但同时出现于同一患者。偏头痛患者的癫痫发病率和癫痫患者的偏头痛发病率均高于普通人群,这种关联性可由直接因果关系、环境风险因素、遗传易感性或其他因素所造成^[1]。与单一性疾病相比,共病的病因与发病机制更为复杂,在诊断与治疗方面也更为困难。本文将对癫痫共病偏头痛的发病机制、临床诊断与治疗研究的最新进展进行概述。

一、癫痫共病偏头痛的流行病学特征

根据 2013 年世界卫生组织(WHO)统计,偏头痛分别列居全球常见病和病残性疾病的第 3 位和第 6 位^[2],而癫痫早在 2011 年即被 WHO 列为五大精神疾病之一。由此可见,偏头痛与癫痫已成为全球性社会公共卫生问题。近期公布的一项大样本流行病学调查结果显示,全球偏头痛患病率为 11.6%,男女之比约为 1:2;我国的患病率为 9.3%,男女比例为 1:3^[1]。在一般人群中,偏头痛患病率为 5%~12%,而癫痫患者高达 8%~23%^[3];在一般人群中,癫痫患病率为 0.5%~1.0%,而在偏头痛患者中为 5.9%^[3]。一项 Meta 分析结果显示,癫痫患者的偏头痛患病率为 1.7%~33.6%,较非癫痫人群增加 52%;而偏头痛患者的癫痫患病率为 0.7%~2.3%,较无偏头痛人群增加 79%^[4],其结论认为,癫痫与偏头痛存在流行病学共病基础。以上流行病学调查资料与临床实际情况基本相符,但二者之间是否具有关联性,尚需

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.017

作者单位:563000 遵义医科大学附属医院神经内科

通讯作者:徐祖才,Email:docxzc@126.com

大样本研究加以证实。

二、癫痫共病偏头痛的发病机制

癫痫与偏头痛虽为两种独立的异质性疾病,但二者具有相似的诱发因素,如闪光刺激、压力或睡眠剥夺等;且发作前均有先兆症状,并存在遗传易感性^[3,5]。此外,两种疾病可同时或相继出现于同一患者,也可通过某些药物终止其症状发作^[6-7]。尽管二者之间存在诸多的相互关系,但其具体的共病机制尚不十分清楚,推测可能与遗传、皮质扩散性抑制、离子通道与神经递质异常,以及线粒体功能障碍等因素有关。

1. 遗传学机制 癫痫和偏头痛均属于遗传倾向性疾病,因此有学者推测二者具有共同的遗传学基础^[8]。遗传学研究显示,癫痫和偏头痛均与基因缺陷导致的离子通道功能异常有关^[5,9];而且癫痫亚型[枕叶癫痫、伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫(BECTS)]和偏头痛亚型[家族性偏瘫性偏头痛(FHM)]多与基因突变相关^[10]。例如,家族性偏瘫性偏头痛即是病因明确的有先兆的偏头痛亚型,为常染色体显性遗传性疾病^[10-11],其中 *FHM1* (*CACNA1A* 基因)、*FHM2* (*ATP1A2* 基因)和 *FHM3* (*SCN1A* 基因)等均为该型偏头痛的突变基因,尤以 *SCN1A* 基因突变与癫痫共病偏头痛的关系最为密切^[12]。有资料显示,存在癫痫家族史的偏头痛患者,其偏头痛先兆发作的概率较普通人群明显增加,对 27 个临床诊疗中心共 501 个家庭 730 例癫痫患者的追踪调查发现,癫痫患者及其亲属较一般人群更易出现偏头痛发作^[3],此为癫痫共病偏头痛存在遗传倾向性的有力证据。

2. 皮质扩散性抑制 癫痫和偏头痛发作均与神经元兴奋性异常有关,前者发作是大脑神经元阵发性异常同步化电活动的结果,而后者则是头部受到反复刺激后引起的大脑神经元高反应性^[13]。早在 1944 年,Leao 医生即在动物实验中观察到,有害刺激后枕叶皮质,脑电活动减弱并以 2~6 mm/min 的速度缓慢向前扩展,同时伴有大量离子转移,他将此种现象称为皮质扩散性抑制^[14]。有学者利用“炎症汤”成功诱发大鼠硬脑膜痛觉并产生偏头痛样症状发作,其结果证实了皮质扩散性抑制在偏头痛中的作用^[15]。动物实验发现,大脑神经元过度兴奋即可诱发皮质扩散性抑制现象,且常出现于癫痫发作之前^[16];反之,阻断大脑神经元过度兴奋则可抑制皮质扩散性抑制的发生。例如,钠通道阻断药可同

时抑制皮质扩散性抑制的形成及钠离子内流,可以解释抗癫痫药物(AEDs)对偏头痛发作的控制作用。神经电生理学研究亦证实,皮质扩散性抑制发生的同时常伴有大量钾离子的外流,并以大脑皮质神经元完全快速同步化为特征^[17]。因此,细胞外高浓度钾离子或 Na^+/K^+ -ATP 酶抑制剂同样也能促使皮质扩散性抑制的发生。另有学者认为,皮质扩散性抑制是以大脑神经元或神经胶质细胞的快速完全去极化放电,而后突然转换为神经静息态,持续一段时间后逐渐向周围皮质扩散的状态,因此单纯皮质扩散性抑制不足以引起癫痫发作^[3,16]。对于偏头痛患者而言,皮质扩散性抑制可能仅引起偏头痛先兆发作,继之刺激三叉神经核而出现中枢神经过敏及疼痛,但不引起癫痫发作;而癫痫患者则是大脑神经元过度活动超出膜电位的阈值而诱发病样放电,最终癫痫发作。

3. 离子通道与神经递质异常机制 癫痫为离子通道病,癫痫发作与谷氨酸介导的兴奋性神经递质和 γ -氨基丁酸(GABA)介导的抑制性神经递质调控失衡密切相关。癫痫与偏头痛在离子通道及神经递质方面存在关联性,两种疾病均起源于大脑神经元异常放电,离子通道功能障碍及神经递质异常可能是癫痫共病偏头痛的潜在病因^[17-18]。有研究表明,*FHM1*、*FHM2* 和 *FHM3* 基因均与离子通道有关,且在大脑神经元均有表达,主要编码转运阳离子的膜通道、膜转运蛋白和离子泵等^[12,19]。其中,*FHM1* 基因位于染色体 19p13,编码电压门控 P/T 型钙离子通道($\text{CaV}_{2.1}$) $\alpha 1$ 亚单位,该基因突变可引起 $\text{CaV}_{2.1}$ 通道开放,使突触前谷氨酸释放增加、突触间隙谷氨酸增多,导致皮质扩散性抑制阈值降低、传播速度加快;*FHM2* 基因位于染色体 1q21~1q23,编码催化 Na^+/K^+ -ATP 酶 $\alpha 2$ 亚单位,若发生突变则神经元或神经胶质细胞兴奋时细胞外钾离子和谷氨酸清除能力降低或细胞内钙离子浓度升高,使细胞去极化和皮质扩散性抑制易于传播;*FHM3* 基因位于染色体 2q24,编码电压门控钠通道($\text{NaV}_{1.1}$) $\alpha 1$ 亚单位,其突变后的表现形式多种多样,主要与钠通道活性增加引起的神经元兴奋性增高有关,具体机制尚不清楚。此外,婴儿期良性肌阵挛性癫痫和全面性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+)也被认为是由 *FHM3* 基因突变所致^[20-21]。遗传相关通道蛋白功能障碍可能导致偏头痛、癫痫发作或二者兼而有之^[5,10,22]。

4. 线粒体功能障碍 癫痫发作与神经元兴奋性

变化有关,而神经元兴奋性的调控则与能量代谢相关。ATP 主要来源于线粒体,故线粒体在能量代谢方面发挥关键作用。线粒体功能障碍是癫痫发病的重要机制^[23],而偏头痛发作不仅与神经元兴奋性变化有关,而且亦为线粒体功能障碍性疾病^[24],由此推测线粒体功能障碍可能是癫痫与偏头痛共病的机制之一^[24-26]。线粒体基因突变或线粒体功能性核基因突变所导致的一些疾病可出现共病现象,例如,线粒体脑病合并偏头痛、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(MERRF),以及 Leber 遗传性视神经病(LHON)和线粒体 DNA 聚合酶 γ 1(POLG1)突变等。其中,MELAS 和 POLG1 基因突变所致病变多集中在枕叶,二者与中枢神经系统的相关性可以解释它们与偏头痛视觉先兆的联系,且二者的发病机制均与氧化应激有关,可能是导致癫痫发作的原因^[27-28]。

三、癫痫共病偏头痛的诊断

目前,关于癫痫共病偏头痛尚无明确的分类与诊断标准。国际头痛协会(IHS)公布的国际头痛疾病分类第 3 版(ICHD-III)中关于癫痫与偏头痛相关的分类被描述为源于癫痫发作的头痛^[29],分为以下两种类型。

1. 癫痫性偏头痛 指头痛发生在部分性癫痫发作期,与痫样放电同侧,癫痫发作终止后即刻或终止后迅速缓解。诊断标准:(1)头痛符合(3)的诊断标准。(2)部分性癫痫发作时。(3)同时符合以下两项标准,a,头痛与部分性癫痫发作同步。b,至少符合下列两项中的 1 项或全部。①部分性癫痫发作终止后,头痛症状显著缓解。②头痛和痫样放电部位位于同侧。(4)不能用 ICHD-III 中的其他诊断更好地进行解释。

2. 癫痫发作后头痛 指头痛由癫痫所诱发,并发生于癫痫发作 3 小时内且于发作后 72 小时内头痛症状缓解。诊断标准:(1)头痛符合(3)诊断标准。(2)近期有部分性或全面性发作。(3)同时符合下列两项,①头痛发生于癫痫发作后 3 小时内。②头痛在癫痫发作后 72 小时内缓解。(4)不能用 ICHD-III 中的其他诊断更好地解释。

由于目前癫痫与偏头痛共病的分类及诊断标准尚无相关专家共识或指南推荐,使得临床诊断与治疗流程不规范,尤其是诊断标准无据可依。建议尽快出台相关专家共识或指南,制定正确、系统、规范的诊断与治疗流程,使患者受益。

四、癫痫共病偏头痛的治疗

对于癫痫与偏头痛共病患者而言,对其头痛的治疗较普通偏头痛更为困难,终止头痛发作至关重要^[30]。偏头痛和癫痫均为复杂的异质性疾病,因此选择治疗药物须同时兼顾两种疾病的异质性^[31]。

临床常用的预防偏头痛的药物主要包括 β 受体阻断药、钙通道阻断药、抗抑郁药或抗焦虑药、抗癫痫药物等。目前,美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗偏头痛的抗癫痫药物有托吡酯和丙戊酸钠^[30],这两种药物预防偏头痛发作的疗效相当,优于其他药物^[32]。谷氨酸受体阻断药、降钙素基因相关肽(CGRP)受体阻断药、CGRP 单克隆抗体等亦可以用于治疗偏头痛^[33-34],但目前尚无确切的循证医学证据,仍需大样本临床研究予以证实。有学者提出,抗癫痫药物可以不同程度的治疗偏头痛,如托吡酯、丙戊酸钠、左乙拉西坦,加巴喷丁等,尤以左乙拉西坦最为有效^[35-37]。因此,临床用药不能千篇一律,确诊后应规范而合理地选择适应证最佳的治疗药物,使患者最大获益。

综上所述,癫痫与偏头痛具有共同的流行病学和发病机制基础,而且越来越多的抗癫痫药物用于治疗偏头痛。虽然,目前对于二者共病是否存在直接因果关系,或者是偶然性与必然性并存,或者具有相互调控效应,或者是由于相互独立作用,无论是哪一种机制,随着临床研究的不断深入,必将阐明其相互关系及其机制,以为新的治疗靶点提供理论依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants[J]. J Neurol Sci, 2017, 372:307-315.
- [2] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet Neurol, 2017, 16:877-897.
- [3] Zarccone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders[J]. Neurol Sci, 2017, 38(Suppl 1):73-76.
- [4] Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, Sander JW. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Neurol, 2015, 22:1038-1047.
- [5] Winawer MR, Connors R. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy[J]. Epilepsia, 2013, 54: 288-295.
- [6] Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention: a 2016 perspective[J]. Headache, 2017, 57:165-178.

- [7] Guekht A. Epilepsy: comorbidities and treatments [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23:5702-5726.
- [8] Nyholt DR, Borsook D, Griffiths LR. Migrainomics: identifying brain and genetic markers of migraine [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13:725-741.
- [9] Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, Dichgans M, Freilinger T. The migraine - stroke connection: a genetic perspective [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36:658-668.
- [10] Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, Becker AJ, Simonato M, Lukasiuk K, Gröhn O, Bankstahl JP, Friedman A, Aronica E, Gorter JA, Ravizza T, Sisodiya SM, Kokaia M, Beck H. Advances in the development of biomarkers for epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:843-856.
- [11] Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of migraine: insights into the molecular basis of migraine disorders [J]. *Headache*, 2017, 57:537-569.
- [12] Prontera P, Sarchielli P, Caproni S, Bedetti C, Cupini LM, Calabresi P, Costa C. Epilepsy in hemiplegic migraine: genetic mutations and clinical implications [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38: 361-373.
- [13] Çilliler AE, Güven H, Çomoglu SS. Epilepsy and headaches: further evidence of a link [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70:161-165.
- [14] Leao AA. The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1951, 3:315-321.
- [15] Fan S, Xiao Z, Zhu F, He X, Lu Z. A new comorbidity model and the common pathological mechanisms of migraine and epilepsy [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9:2286-2295.
- [16] Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: pathophysiology, implications, and future directions [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 24:22-27.
- [17] Rogawski MA. Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65:709-714.
- [18] Sowell MK, Youssef PE. The comorbidity of migraine and epilepsy in children and adolescents [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2016, 23:83-91.
- [19] Mantegazza M, Cestè S. Pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy: similarities and differences [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 667:92-102.
- [20] Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: a review [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 64:69-74.
- [21] Binini N, Sancini G, Villa C, Dal Magro R, Sansoni V, Rusconi R, Mantegazza M, Grioni D, Talpo F, Toselli M, Combi R. Identification of two mutations in cis in the SCN1A gene in a family showing genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) and idiopathic generalized epilepsy (IGE) [J]. *Brain Res*, 2017, 1677:26-32.
- [22] Albury CL, Stuart S, Haupt LM, Griffiths LR. Ion channelopathies and migraine pathogenesis [J]. *Mol Genet Genomics*, 2017, 292:729-739.
- [23] Zsurka G, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:956-966.
- [24] Vollono C, Primiano G, Della Marca G, Losurdo A, Servidei S. Migraine in mitochondrial disorders: prevalence and characteristics [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38:1093-1106.
- [25] Kingston WS, Schwedt TJ. The relationship between headaches with epileptic and non-epileptic seizures: a narrative review [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21:17.
- [26] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2):4-12.
- [27] Murakami H, Ono K. MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. *Brain Nerve*, 2017, 69:111-117.
- [28] Niu FN, Meng HL, Chang LL, Wu HY, Li WP, Liu RY, Wang HT, Zhang B, Xu Y. Mitochondrial dysfunction and cerebral metabolic abnormalities in patients with mitochondrial encephalomyopathy subtypes: evidence from proton MR spectroscopy and muscle biopsy [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23:686-697.
- [29] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33:629-808.
- [30] Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12:106-116.
- [31] Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12:2605-2616.
- [32] He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18:26.
- [33] Ferrari A, Rustichelli C, Baraldi C. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26:1321-1330.
- [34] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97:553-622.
- [35] Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silbersweig D. Migraine and its psychiatric comorbidities [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87:741-749.
- [36] Akerman S, Romero-Reyes M, Holland PR. Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172:151-170.
- [37] Al-Quliti KW, Assaedi ES. New advances in prevention of migraine: review of current practice and recent advances [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2016, 21:207-214.

(收稿日期:2019-06-18)