

- 验研究[J]. 北京大学学报:医学版,2009,41(3):313-318.
- [27] Wu ZZ, Sun NK, Chao CC. Knockdown of CITED2 using short-hairpin RNA sensitizes cancer cells to cisplatin through stabilization of p53 and enhancement of p53-dependent apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(9):2415-2428.
- [28] Ueda S, Shirabe K, Morita K, et al. Evaluation of ERCC1 expression for cisplatin sensitivity in human hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4):1204-1211.

- [29] Kang SS, Cho HA, Kim JS. Biodistribution and improved anticancer effect of NIK-siRNA in combination with 5-FU for hepatocellular carcinoma[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(1):79-86.

(收稿日期:2011-11-20 修回日期:2011-12-14)

· 综 述 ·

## 偏头痛与抑郁症的共病研究现状

屈 远<sup>1</sup>综述,胡 华<sup>1</sup>,周冀英<sup>2</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:偏头痛;抑郁症;共病;遗传;环境

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)10-1029-02

偏头痛和抑郁症分别是神经科、精神科门诊高患病率、高致残率疾病,均好发于中青年。偏头痛是以反复发作性搏动性头痛为特征,是与心理社会因素相关的常见心身疾病。流行病学调查显示美国女性偏头痛患病率高达 18.2%,男性为 6.5%,其中约 23%的家庭中至少有一位偏头痛患者<sup>[1]</sup>。偏头痛被列为前 20 位致残性疾病之一<sup>[2]</sup>。抑郁症(Major depressive disorder, MDD)是以显著而持久(大于 2 周)的心境低落为主要表现的发作性重型精神疾病。其终生患病率达 16.2%,女性是男性的 2 倍,其自杀率高至 12%。临床上,两者共病现象非常普遍,导致治疗更加困难,严重危害人类健康,消耗大量医疗资源,而且还明显增加患者自杀风险。50%患者因此劳动力和生命质量下降高达 90%,社会与家庭经济负担严重,但并不被广大医务工作者重视,对其诊疗还停留在纯生物医学模式水平,达不到防病治病,减少残疾的目的。以往研究表明约有 34%~57%偏头痛共病抑郁症<sup>[3]</sup>,比健康人群患抑郁症风险高 2.2~4 倍,共病风险优势比(Odds Ratio, OR)约为 2.8~3.4<sup>[4]</sup>。同时抑郁症也是偏头痛慢性化和偏头痛进展为药物过度使用性头痛(medication-overuse headache, MOH)的危险因素。头痛程度与抑郁的严重程度呈正相关,头痛是原发性抑郁的诱发因素之一,而抑郁症状则是加重头痛程度和残疾的预期指标<sup>[5-6]</sup>。

### 1 偏头痛共病抑郁症与五羟色胺

偏头痛共病抑郁症的原因及机制目前还不清楚,目前主要相关机制假设有<sup>[7]</sup>:(1)长期头痛作为负性精神刺激导致情绪低落和精神运动性抑制。(2)偏头痛患者中枢神经系统五羟色胺功能低下是抑郁症状产生的神经生化基础。多数学者支持后一种观点,认为五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能异常可能是两者共同的神经生化基础:①偏头痛发作时,血浆 5-HT 水平明显下降及中缝背核 5-HT 能神经元细胞代谢率增加。②选择性 5-HT 受体激动剂(曲普坦类药物)对偏头痛治疗有特异性效果<sup>[8]</sup>。(3)偏头痛发病机制假设认为,长期中枢神经系统 5-HT 低水平时容易导致皮质扩布抑制(cortical spreading depression, CSD),后者会增加三叉神经血管系统的激活和致敏而发生偏头痛<sup>[9]</sup>。(4)抑郁症患者发现大脑前额叶皮层 5-HT 低表达,同时血小板 5-HT 结合位点减少。(5)新型抗抑郁症药物选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selectivity sero-

tonin reuptake inhibitor, SSRIs)类为当前治疗抑郁症的首选药物。

目前关于抑郁症和偏头痛五羟色胺系统的研究主要集中于 5-HT 受体、5-HT 转运体和色氨酸羟化酶等方面。5-HT 相关基因是当前国际上抑郁症、自杀和偏头痛研究的热点,但研究结果不尽一致,甚至部分结果相互矛盾,这与样本量大小、候选基因选择、设计方案、性别及种族差异性等可能有关。国内外相关研究报道,偏头痛和抑郁症分别与 5-HTR1A、5-HTR1B、5-HTR1D、5-HTR2A、5-HTR2C、5-HTR5A 受体及 5-HT 转运体基因存在关联性<sup>[10-17]</sup>。

### 2 偏头痛共病抑郁症的易感基因研究

目前国外关于偏头痛与抑郁症共病的易感基因研究才刚刚起步,至今仅发现 2 篇外文文献报道<sup>[18-19]</sup>,结果虽然均为阴性,但基因型分布趋势较为明显。出现这种结果可能的原因:两项研究均局限于单个基因位点 5-HT 转运体;分组简单,仅与健康者群对照;研究对象为欧美人群,且其中一篇样本量小;均未考虑环境等危险因素,所以研究结果有待进一步证实。而国内尚无关于该共病的基因研究报告。

大量双生子及家系研究证明偏头痛与抑郁症都存在遗传基础,抑郁症遗传度为 0.17~0.78,偏头痛遗传度为 0.33~0.53(先兆偏头痛为 0.65~0.79,无先兆偏头痛为 0.61~0.77)。目前已证实,遗传因素对偏头痛和抑郁症的发病有重要的影响,对先兆偏头痛家族史和遗传方式的研究均提示先兆偏头痛受遗传因素的影响比无先兆偏头痛更明显。一项最新家系研究得出<sup>[4]</sup>,偏头痛共病抑郁症的遗传度为 0.51(其中无先兆偏头痛为 0.75,先兆偏头痛为 0.81),证明偏头痛与抑郁症存在共同的遗传背景,但其具体分子生物学机制和相关危险因素还很不清楚。

### 3 偏头痛共病抑郁症的环境因素影响

大多数学者认为偏头痛和抑郁症都是由遗传和环境因素共同作用的结果,Caspi 等<sup>[20]</sup>研究发现,携 5-HT 转运体的 S 等位基因的人群,随生活应激事件增多,抑郁和自杀概率显著增加,多因素疾病的发病可能并不是由多个基因微观效能累加的结果,而是由于个别基因在一定条件下作用于环境危险因素发生基因变异,从而导致疾病的产生。

要明确基因对于疾病的影响必须结合环境因素,大家公认

环境因素是通过特定的遗传结构而发挥作用。既往研究显示偏头痛和抑郁症各自发病的环境因素包括:个人的社会网络(社会关系、社会支持等)、家庭关系、早年成长经历、文化程度、婚姻状态、就业状态、经济状态、心理素质、人格特征、宗教文化及一些自然环境因素等<sup>[21-24]</sup>。这些因素可归纳为两个方面,即心理社会因素和自然环境等因素。这些因素与遗传基因相结合,对疾病的发生、发展产生正性或负性的影响作用:要么促使疾病发生与恶化,要么起着保护作用。目前尚不清楚这些因素在偏头痛共病抑郁症时起怎样的具体作用,又是如何与易感基因共同作用的,这些问题将是以后研究的方向。

综上所述,偏头痛与抑郁症共病是不容忽视的临床现象,目前关于两者的共病研究还刚刚起步,结合遗传及环境因素是今后多学科研究的二者共病的方向,它将有助于为今后二者共病的预防和治疗奠定科学基础。

#### 参考文献:

- [1] Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II [J]. *Headache*, 2001, 41(7): 646-657.
- [2] Bigal ME, Epidemiology LT. Burden and comorbidities of migraine[J]. *Neurol Clin*, 2009, 27(2): 321-334.
- [3] Camarda C, Pipia C, Tagliavivanti A, et al. Comorbidity between depressive symptoms and migraine: preliminary data from the Zabút Aging Project[J]. *Neurol Sci*, 2008, 29(Suppl 1): S149-S151.
- [4] Stam AH, de Vries B, Janssens AC, et al. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate[J]. *Neurology*, 2010, 74(4): 288-294.
- [5] Tshcannen TA, Duckro PN, Wilson J. The role of anger and depression in recurrent headache [J]. *Headache*, 2001, 40(1): 21-30.
- [6] Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine [J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 308-313.
- [7] Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis[J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1308-1312.
- [8] Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials[J]. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1668-1675.
- [9] Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(7): 757-760.
- [10] Racchi M, Leone M, Porrello E, et al. Familial migraine with aura: association study with 5-HT<sub>1B/1D</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, and hSERT polymorphisms[J]. *Headache*, 2004, 44(4): 311-317.
- [11] Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(11): 1293-1300.
- [12] 杨晓苏, 许贤平, 崔玉真, 等. 5-羟色胺 2C 受体和 1A 受体基因多态性与偏头痛的关联研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(3): 202-204.
- [13] Zhang K, Xu Q, Xu Y, et al. The combined effects of the 5-HTTLPR and 5-HTR1A genes modulates the relationship between negative life events and major depressive disorder in a Chinese population [J]. *J Affect Disord*, 2009, 114(1/3): 224-231.
- [14] 王孝祥, 缪金生, 王绍华. 5-羟色胺基因多态性与抑郁症的相关性研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2004, 14(4): 195-197.
- [15] 张国芳, 侯钢. 5-羟色胺与抑郁症自杀的分子遗传学[J]. *国外医学精神病学分册*, 2003, 30(14): 38-49.
- [16] Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, et al. Serotonin 1a receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis[J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(11): 629-633.
- [17] 高树贵, 刘少文, 蔡贵庆, 等. 情感性精神障碍与 5-羟色胺转运体基因的连锁不平衡研究[J]. *中华精神科杂志*, 2004, 37(4): 26-30.
- [18] Wieser T, Dresler K, Evers S, et al. No influence of 5-HTTLPR gene polymorphism on migraine symptomatology, comorbid depression, and chronification[J]. *Headache*, 2010, 50(3): 420-430.
- [19] Marino E, Fanny B, Lorenzi C, et al. Genetic bases of comorbidity between mood disorders and migraine: possible role of serotonin transporter gene[J]. *Neurol Sci*, 2010, 31(3): 387-391.
- [20] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J]. *Science*, 2003, 301(5631): 386-389.
- [21] Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, et al. Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronification [J]. *Headache*, 2010, 50(1): 32-41.
- [22] 傅求真, 井晓荣, 罗宇, 等. 偏头痛患者的性格、情感与认知功能改变[J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(14): 1307-1310.
- [23] Cao M, Zhang S, Wang K, et al. Personality traits in migraine and tension-type headaches: a five-factor model study[J]. *Psychopathology*, 2002, 35(4): 254-258.
- [24] Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction[J]. *Headache*, 2009, 49(9): 1378-1386.

(收稿日期: 2011-11-09 修回日期: 2011-12-11)