

## 偏頭痛的演化觀點：為何古老的生存優勢變成現今的失能疾病

偏頭痛是一種神經疾病，盛行率極高，並且伴隨嚴重的失能，全球約有14%的人口深受困擾。<sup>1</sup> 然而，是什麼原因讓偏頭痛基因在演化中保留，至今沒有被天擇淘汰？這些基因在特定的環境中，是否賦予了某種生存優勢？

本次電子報嘗試探討偏頭痛的演化優勢、基因保留機制、與生殖賀爾蒙的關聯、TRPM8 基因的寒冷適應，以及現代高壓生活如何讓這套古老的防禦機制陷入困境，讓我們對於偏頭痛有不同的理解。

### 一、偏頭痛在演化上的多重優勢

從演化的視角出發，一種生理特性會導致「疾病」，或帶來生存優勢，取決於個體身處的環境。2002 年和 2023 年 Cephalalgia 的文章提到<sup>2,3</sup>，偏頭痛或許不是一種缺陷，而是具備適應價值的防禦機制。具體的演化優勢包括：

1. 高度敏銳的威脅偵測：患者對於聲、光、氣味非常敏感，而且許多誘發因子都涉及感官或情緒刺激。有假說認為，偏頭痛誘發的疼痛會讓人避開新奇或複雜的環境，因此降低了遭遇掠食者或其他危險的機率。
2. 毒素防禦與排除機制：患者對氣味敏感，可能是對外在毒素的防衛機制。解剖上，嗅神經細胞體距離大腦很近，若是毒素或病原體從嗅神經吸收，能以 retrograde transport 的方式傳遞到腦幹，例如 dorsal raphe nuclei 與 locus coeruleus。<sup>2</sup> 若對於氣味極度敏感，或許能更快偵測到環境中的毒素，更早採取行動來躲避或排除毒素。而偏頭痛發作時的噁心嘔吐，則是為了快速將已經攝入的毒素排出體外。
3. 強迫休息與大腦能量恢復：2023 年的文章中提到，<sup>3</sup> 疼痛分成「可逃避的 (escapable)」或「不可逃避的 (inescapable)」。前者經由 A-delta 纖維傳遞，傳至導水管周圍灰質 (PAG) 的外側與背外側，以及後下視丘，引發交感神經活化，也就是「戰鬥或逃跑反應 (fight-or-flight)」；後者則經由 C fiber 傳遞，投射至腹外側導水管周圍灰質 (vlPAG)，抑制交感神經，導致嗜睡以及不活動。偏頭痛發作時的自主神經反應，與多數哺乳類動物在面對「不可逃避的威脅」時的表現相似，這代表偏頭痛是一種適應性的演化策略。當頭痛發作時，三叉神經血管系統會發出「大腦能量失衡」的訊號，讓患者避免活動，而這樣的「疾病行為 (sickness behavior)」，目的是協助大腦自我修復。
4. 對其他疾病的保護力：2019 年的研究發現，女性偏頭痛患者罹患第二型糖

尿病的機率顯著較低。<sup>4</sup> 此外，由於酒精可能誘發偏頭痛，患者也可能因此減少飲酒，從而間接避免了酒精成癮的機會。<sup>5</sup>

## 二、賽局理論下的互惠利他

2023 年 *Frontiers in Neurology* 的一篇文章，嘗試以賽局理論探討偏頭痛在群體的角色。<sup>6</sup>

在遠古危機四伏的環境中，偏頭痛患者因為擁有極度敏感的神經系統，能夠比一般人更早發現潛伏的危險，但隨之而來的是較高的生存風險，例如頭痛時失去行動能力，或是在發出警告時暴露自己的行蹤。然而，這種警告行為卻為神經較不敏感的「非偏頭痛同伴」帶來了巨大的生存利益，使他們得以提早應對威脅或逃生。作為回報，當偏頭痛患者因偏頭痛陷入失能時，非偏頭痛的同伴會加以保護，幫助失去行動能力的偏頭痛患者度過危險，使患者生存。

只要雙方互惠的利益大於付出的成本，這種合作模式就能提高群體的整體生存率。透過這種「互惠利他 ( Reciprocal altruism )」，偏頭痛基因與非偏頭痛基因在群體中達到了「演化穩定狀態 ( Evolutionarily Stable State )」，這也是為什麼偏頭痛基因能在人類維持一定的比例。

## 三、寒冷感知與偏頭痛的交易

大約 50,000 年前，人類祖先走出非洲，向高緯度遷徙。為了在寒冷的氣候中生存，人類必須適應低溫。人類第二對染色體的短臂上有一個 TRPM8 基因，是已知唯一能對「中度寒冷」產生內源性反應的溫度受體，同時也參與疼痛感知。<sup>7</sup>

遺傳研究發現，TRPM8 基因上游的一個變異位點 ( rs10166942 )，出現頻率與緯度呈現高度正相關：在炎熱的西非奈及利亞只有 5%；到了高緯度的芬蘭，頻率高達 88%。<sup>7</sup>

然而，這個極具生存優勢的變異卻是一把雙面刃。它的原始等位基因 ( ancestral allele ) 對偏頭痛具有保護作用；但為了適應寒冷而演化出的 rs10166942 變異，反而是與偏頭痛風險強烈相關的 single-nucleotide polymorphism 之一。人類為了抵抗嚴寒氣候所付出的代價之一，或許正是偏頭痛，而歐洲地區的偏頭痛盛行率也確實高於非洲。<sup>8</sup> 演化往往伴隨著基因之間

的利弊權衡，而 TRPM8 基因或許是偏頭痛在天擇中被保留的其中一種理由。

#### 四、女性繁衍的優勢

偏頭痛在女性中的盛行率高於男性，而且偏頭痛的發作頻率與生殖賀爾蒙的波動息息相關。演化上對這些現象的解釋是：患者對環境的高度警覺和迴避，在歷史上對女性而言，是比男性更重要的適應優勢。

在人類歷史的多數時間裡，男性擔任戰士的角色，在這些角色中，偏頭痛症狀會被視為一種劣勢。相比之下，女性負責的育兒、主持家務等任務中，對環境的敏感度，反而是潛在優勢，有助於確保孩子與家庭的安全。<sup>2</sup> 女性發病的高峰期與生育年齡高度重疊，或許也因為這段時期正是照料後代、確保環境穩定最為關鍵的人生階段。此外，女性祖先在育齡期間，可能較常處於懷孕或哺乳狀態，也恰好縮減了頭痛發作的機會。

此外，五至八成的患者在懷孕期有所改善，<sup>9</sup> 攜帶此基因的女性可能傾向多次懷孕，最終頭痛基因並沒有降低生殖適應度 ( reproductive fitness )，不足以被天擇所汰除。

#### 五、偏頭痛沒有被天擇篩選掉的其他原因

偏頭痛的體質牽涉到多種基因，攜帶「適量」偏頭痛基因的個體，或許擁有對環境的高度警覺性與更強的生存適應力。例如，有研究發現，偏頭痛患者的家人具有較高的視覺敏感度。<sup>10</sup> 而這些生存優勢，勝過了攜帶過多基因而遭受嚴重頭痛折磨的少數個體。

另外有觀點認為：古老的腦幹結構與較新結構的互動失調，是偏頭痛的根源。演化過程中，負責高級認知功能的新皮質迅速發展，古老的腦幹結構卻還沒適應新皮質的變化，這種不相容，就像在一個老舊的主機上，試著運行最新的印表機。新皮質帶來的認知能力，產生了智慧和文明，讓我們有別於其他靈長類近親，卻也壓垮了腦幹，使得人類好發偏頭痛。<sup>2</sup>

#### 六、現代生活與偏頭痛特質的衝突

人類演化的大部分時間裡，偏頭痛的基因比較不會導致嚴重頭痛。但是環境在數百年間發生了劇變，強光和噪音無處不在，生理時鐘改變、睡眠模式改

變和情緒壓力也更常見。原本這些偏頭痛基因打造的敏感神經系統，與現代環境中並不相容，產生了過度的反應，大腦頻繁觸發警報，使得現代人更容易偏頭痛。

令人好奇的是，在現代社會，演化是否還有影響力呢？

如果偏頭痛相關基因真的受天擇影響，可以預期它們會因為現代的劣勢而逐漸下降。2025 年的研究從生物狀態指數 ( Biological State Index,  $I_{BS}$ ) 發現，偏頭痛盛行率與  $I_{BS}$  存在負相關，代表在天擇壓力較大的地區，偏頭痛比較不常見。<sup>11</sup> 這暗示著偏頭痛特徵在過去可能賦予了演化優勢，但在現代已逐漸變得適應不良。<sup>3, 12</sup>

## 結論

從演化的視角，偏頭痛可能是人類適應寒冷的一種妥協，也是防範掠食者的警戒機制。然而，現代社會與這套古老系統產生了嚴重「不相容」，成為困擾無數人的文明病。理解偏頭痛的演化意義，或許能引導患者調整生活型態，與這套系統和平共處。

## Reference

1. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23: 344-381. 20240314. DOI: 10.1016/s1474-4422(24)00038-3.
2. Loder E. What is the evolutionary advantage of migraine? *Cephalalgia* 2002; 22: 624-632. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.00437.x.
3. Pensato U, Cevoli S, Pierangeli G, et al. The evolutionary meaning of migraine. *Cephalalgia* 2023; 43: 3331024231209303. DOI: 10.1177/03331024231209303.
4. Fagherazzi G, El Fatouhi D, Fournier A, et al. Associations Between Migraine and Type 2 Diabetes in Women: Findings From the E3N Cohort Study. *JAMA Neurol* 2019; 76: 257-263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3960.
5. Domingues RB, Domingues SA, Lacerda CB, et al. Alcohol use problems in migraine and tension-type headache. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 24-27. DOI: 10.1590/0004-282x20130186.

6. Han DG. Evolutionary game model of migraine based on the human brain hypersensitivity. *Front Neurol* 2023; 14: 1123978. 20230329. DOI: 10.3389/fneur.2023.1123978.
7. Key FM, Abdul-Aziz MA, Mundry R, et al. Human local adaptation of the TRPM8 cold receptor along a latitudinal cline. *PLoS Genet* 2018; 14: e1007298. 20180503. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007298.
8. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954-976. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30322-3.
9. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197-205. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00480.x.
10. Puca FM, de Tommaso M, Tota P, et al. Photic driving in migraine: correlations with clinical features. *Cephalalgia* 1996; 16: 246-250. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604246.x.
11. Lisicki M and Schoenen J. What is the evolutionary disadvantage of migraine? *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251327361. 20250401. DOI: 10.1177/03331024251327361.
12. Pensato U, Cevoli S, Pierangeli G, et al. Reply to "What is the evolutionary disadvantage of migraine?". *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251327377. 20250401. DOI: 10.1177/03331024251327377.