

## 降钙素基因相关肽在偏头痛中的作用

齐丹丹 张芹 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:** 偏头痛的具体发病机制至今尚未明确,但它严重影响患者的日常生活,因此寻找其特异性治疗成为重中之重。越来越多的研究表明,降钙素基因相关肽(CGRP)在偏头痛中发挥重要作用,本文将从CGRP结构、分布及其在偏头痛发作过程中的作用和相关药物研发几方面来进行阐述。

**关键词:** 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 发病机制; 药物研发

近年来的流行病学资料显示:偏头痛(migraine)的全球患病率约为10%,终生患病率约为14%。2012年世界卫生组织将偏头痛定为第七位致残的疾患。越来越多的动物实验和人体功能成像研究表明了皮质下脑区在偏头痛伤害性调节中的作用<sup>[1]</sup>。在20世纪大部分偏头痛的主要机制研究中,认为是血管扩张以及神经血管结构单独引起疼痛,但现在认为皮质下结构和血管扩张之外的神经递质在偏头痛中发挥着关键作用<sup>[2]</sup>。此外,偏头痛发作时出现血液高凝状态,其机制可能与发作时三叉神经纤维激活,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptid, CGRP)大量释放有关<sup>[3]</sup>,目前CGRP也正成为偏头痛研究的热点和重点。

### 1 CGRP的分子生物学特征及亚型

CGRP是一个含有37个氨基酸残基的感觉神经源性的多肽,它是Amara等在1982年选择性处理降钙素基因的RNA转录产物时发现,分子量3786.91。它广泛分布于中枢(主要是三叉神经血管系统、丘脑和小脑)<sup>[4]</sup>、外周和其他系统中。另外,CGRP受体复合物是一种G蛋白耦联受体,它包含三个亚基:降钙素受体(calcitonin receptor-like receptor, CLR)、受体活性修饰蛋白1(receptor activity-modifying protein 1, RAMP1)和受体组分蛋白(receptor component protein, RCP),且CGRP结合位点在整个大脑广泛表达,已有研究证实CLR和RAMP1定位于三叉神经神经元的细胞质中,硬脑膜和脑干等<sup>[5]</sup>。CGRP受体通常激活cAMP信号转导通路调节基因表达和调控受体及离子通道的活性。此外,CGRP通常分为 $\alpha$ -CGRP和 $\beta$ -CGRP两

个亚型,其中前者通常在三叉神经节中表达,而后者主要是在肠神经系统中表达。

### 2 CGRP在偏头痛中的作用

早在20世纪80年代,就有报道证明CGRP存在于颅内血管以及心脏血管壁并且参与介导颅内血管舒张。免疫组织化学还显示,CGRP主要通过腹侧和背根神经节的细胞体产生<sup>[6]</sup>。在过去的二十年中,研究人员发现CGRP在偏头痛发作过程中的重要区域密集存在,特别是在三叉神经血管系统的领域。首先,从1990年的一个开拓性研究中得知,偏头痛发作期患者的颈外静脉中CGRP升高,之后证实其之所以升高是来源于三叉神经血管系统各个部分的激活<sup>[7]</sup>,随后又发现在自发性和NO诱发的偏头痛患者的血清和唾液中CGRP水平也升高,更重要的是,曲普坦类药物可以降低CGRP的含量,且与疼痛缓解程度一致。其次,静脉注射肽可以引起偏头痛患者中到重度的头痛,而在非偏头痛者仅表现为初始的头胀<sup>[8]</sup>,这表明,偏头痛患者对CGRP的作用异常敏感。且最近的研究表明,在偏头痛发作的前驱阶段,脑桥背外侧、中脑导水管周围灰质以及丘脑区域都是活跃的<sup>[9]</sup>。此外,CGRP在慢性偏头痛患者体内也是升高的<sup>[10]</sup>。再有,CGRP受体拮抗剂治疗偏头痛有效,它不仅减轻疼痛症状,还可以缓解偏头痛的伴随症状。

CGRP是一种强效的血管扩张剂,它主要由感觉神经释放,并因此牵涉到疼痛通路<sup>[11]</sup>。在大多数血管,CGRP通过对平滑肌细胞的直接作用引起内皮和NO依赖性的血管扩张,其中这涉及到一个腺苷活化蛋白激酶三磷酸腺苷(ATP)依赖性 $K^+$ 通

收稿日期:2015-10-19;修回日期:2015-12-03

作者简介:齐丹丹(1988-),女,硕士,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。E-mail:1006330262@qq.com。

通讯作者:张忠玲(1970-),男,主任医师,医学博士,教授,主要从事偏头痛和缺血性脑血管病的研究。E-mail:zhangzhongling@outlook.com。

道。同时,CGRP也能刺激内皮细胞产生NO,从而导致某些血管扩张。最近,Smillie等<sup>[12]</sup>做了有关CGRP敲除的血管紧张素II模型且表明CGRP的缺失不仅会使血压升高,而且还会提高内皮型一氧化氮合酶的损失。

已有研究证实,CGRP在多个方面都有助于神经源性炎症和外周痛觉神经元的敏化。神经源性炎症是一种无菌,神经驱动的炎症过程,包括血管扩张,血浆外渗,并释放炎症介质,它可以激活脑膜伤害性感受器。降钙素基因相关肽在这一过程中一般认为只是在血管舒张方面起作用。然而,血浆中CGRP也起着间接的外渗作用,这主要是由于P物质和神经激肽A,这些肽通常和CGRP一起释放,且CGRP可进一步增加P物质的释放,导致血浆外渗。降钙素基因相关肽的重要外周作用是它可以触发肥大细胞脱颗粒和神经胶质细胞炎症信号释放。然而,尽管有许多动物研究,但神经源性炎症在偏头痛是否有作用仍然是有争议的,这在很大程度上可能与P物质受体拮抗剂在临床试验中的疗效缺乏有关。

在外周,CGRP可以通过调节基因表达,增强伤害性信号,如嘌呤受体P2X3和CGRP本身。CGRP增加伤害性三叉神经节神经元里P2X3基因的表达。P2X3是由细胞外ATP门控,促进原发性三叉神经传入纤维的去极化,并传导伤害性刺激。降钙素基因相关肽通过启动以自分泌方式激活P2X3基因和旁分泌方式激活脑源性神经营养因子(BDNF)的cAMP信号级联来参与这个过程。BDNF也牵涉到伤害性刺激和上调在含有CGRP的三叉神经神经元中的P2X3受体。由此可见,像CGRP一样,BDNF在偏头痛患者也可能会升高,它们可能协同诱导疼痛的产生<sup>[13]</sup>。

此外,CGRP也是一种神经调节剂,它可以提高由谷氨酸能信号传导所介导的突触传递从而引起中枢敏化以降低疼痛反应阈值,研究部位主要是在脊髓中央末端,三叉神经感觉神经元和杏仁核。Burstein等<sup>[14]</sup>的研究证实,在脊髓背角,CGRP能通过突触前机制增强谷氨酸传输,导致中枢敏化。在三叉神经核,三叉神经中枢端CGRP的释放可以在三叉神经脊束核尾侧亚核(the trigeminal nucleus caudalis,TNC)调制二阶伤害性神经元。研究透露,TNC CGRP受体在突触前传入终端,而不是二阶神经元的突触后膜,因此,CGRP可能调节三叉

神经脊束核的突触前活动。

CGRP除了广泛分布在三叉神经血管系统外,也在小脑表达,并且被认为是参与皮质输入调制,可能在先兆型偏头痛中起抑制作用。

### 3 CGRP相关药物研发

降钙素基因相关肽靶向治疗似乎并不存在类似曲坦类药物的冠状动脉血管收缩的不良反应用<sup>[15]</sup>。目前,不同种类的CGRP受体拮抗剂陆续被研发出来,如BIBN 4096 BS(olcegepant)、MK-0974(telcagepant)、BMS-927711、BMS-742413等。但是像MK-0974(telcagepant),尽管6个III期临床试验都很成功,但由于应用后多次报道的肝脏毒性等不良反应而终止生产<sup>[16]</sup>。随着CGRP受体拮抗剂的研究进一步深入,人源化的单克隆抗体已进入了人们的视野,因为它可以中和CGRP的影响、避免宿主的免疫反应以及其半衰期长<sup>[17]</sup>,所以有很大的潜力作为偏头痛的预防用药。目前有四种预防偏头痛的单克隆抗体正在开发中,且初始的报告表明,它们都比较成功<sup>[18]</sup>。例如LY2951742,它选择性的结合CGRP并在I期临床试验中表明了它有良好的耐受性,在2014年5月,与安慰剂相比LY2951742显著减少偏头痛发作天数的II期临床试验结果在美国神经病学学会(AAN)公布<sup>[19]</sup>,此外还有一些药物(如AMG 334、LBR-101)也在临床试验阶段。

综上所述,降钙素基因相关肽在偏头痛的病理生理中发挥着至关重要的作用,但就其作用位点仍存在争议,所以,CGRP受体拮抗剂和其单克隆抗体在偏头痛中的机制仍有待进一步研究,但我们坚信它们将开启偏头痛治疗的新时代。

### 参 考 文 献

- [1] Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurol*, 2011, 12(10): 570-584.
- [2] Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13(201): e36.
- [3] 欧书,王健. 偏头痛与血管事件关系的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(4): 323-326.
- [4] Moore EL, Salvatore CA. Targeting a family B GPCR/RAMP receptor complex: CGRP receptor antagonists and migraine. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 66-78.
- [5] Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, et al. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the periph-

- eral trigeminovascular system. *J Pain*, 2013, 14(11): 1289-1303.
- [6] Karsan N, Goadsby PJ. CGRP mechanism antagonists and migraine management. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(5): 1-9.
- [7] Hoffmann J, Wecker S, Neeb L, et al. Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced CGRP release into jugular vein blood and CSF. *Cephalalgia*, 2012, 32(9): 659-667.
- [8] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 635-645.
- [9] Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 2014, 137(Pt 1): 232-241.
- [10] Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 2013, 81(14): 1191-1196.
- [11] Russo AF. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): A New Target for Migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 533-552.
- [12] Smillie SJ, King R, Kodji X, et al. An ongoing role of alpha-calcitonin gene-related peptide as part of a protective network against hypertension, vascular hypertrophy, and oxidative stress. *Hypertension*, 2014, 63(5): 1056-1062.
- [13] Lemos C, Mendonca D, Pereira-Monteiro J, et al. BDNF and CGRP interaction: implications in migraine susceptibility. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1375-1382.
- [14] Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2): 89-99.
- [15] Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(2): 193-199.
- [16] Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*, 2014, 83(11): 958-966.
- [17] Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine: current understanding and state of development. *Headache*, 2013, 53(8): 1230-1244.
- [18] Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13(11): 1100-1107.
- [19] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1099-1142.

## 偏头痛患者的饮食诱发因素

张颖博 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科 山东省济南市 250021

**摘要:** 近年来流行病学资料显示偏头痛在全球范围的发病率的较高。关于偏头痛的发病机制目前尚不明确,但在其诸多诱因中饮食因素的作用并不罕见。饮食因素与偏头痛之间的关系十分复杂,既有有害食品诱发头痛发作,又有保护性食品减轻头痛症状。不规律饮食也可诱发偏头痛。偏头痛饮食诱发因素的发现与控制对于偏头痛的临床治疗具有重要意义,因此对偏头痛相关的饮食因素的识别和避免是十分重要的。

**关键词:** 偏头痛; 诱发因素; 饮食; 饮食控制

偏头痛(migraine)是一种临床常见的复发性头痛疾病,是神经内科门诊最常见的原发性头痛,具

有一定的致残性。虽然其病因及发病机制至今不明,但在许多病例中存在急性发作的诱因。其中,

收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-12-18

作者简介: 张颖博(1990-),女,医师,硕士学位。E-mail: sunnybo1990@163.com。

通讯作者: 陈春富(1963-),男,主任医师,博士后,主要从事偏头痛的研究。E-mail: chencf301@163.com。