

- regulation: is there a role for mitochondria? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1840(4): 1433-1440.
- [38] Karasawa T, Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 18.
- [39] Dai Y, Cao Y, Zhang Z, et al. Xanthine Oxidase Induces Foam Cell Formation through LOX-1 and NLRP3 Activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(1): 19-27.
- [40] Shao QH, Zhang XL, Yang PF, et al. Amyloidogenic proteins associated with neurodegenerative diseases activate the NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 155-160.
- [41] Zhang P, Shao XY, Qi GJ, et al. Cdk5-dependent activation of neuronal inflammasomes in parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(3): 366-376.
- [42] Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, et al. Oligomeric amyloid  $\beta$  induces IL-1 $\beta$  processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e975.

## 降钙素基因相关肽与偏头痛

赵秀圆<sup>1,2</sup> 综述 徐小林<sup>2</sup> 审校

1. 天津医科大学, 天津市 300070

2. 天津市环湖医院, 天津市 300350

**摘要:**降钙素基因相关肽(CGRP)是一种广泛存在于中枢及周围神经系统的神经肽。多项试验证实其在偏头痛发作中发挥着舒张血管、介导神经源性炎症、调节痛觉感受等作用。近年来大量Ⅱ、Ⅲ期临床试验结果显示,针对降钙素基因相关肽的药物在偏头痛的急性期治疗和预防治疗中均可产生良好疗效,这或许可以彻底改变偏头痛的药物治疗选择。本文即通过总结国内外相关文献,讨论降钙素基因相关肽的结构分布,其在偏头痛发作过程中的作用及其相关药物的研发。

**关键词:**偏头痛;降钙素基因相关肽;发病机制;药物治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.024

偏头痛是一种神经血管紊乱性疾病,多反复发作,具有高致残性。2015年全球疾病负担研究显示,偏头痛已成为50岁以下第三位致残原因<sup>[1]</sup>。传统观点认为“血管舒张”是导致搏动性疼痛的主要原因,但随着研究的不断深入,更多学者认为偏头痛的发病机制更主要为三叉神经-血管系统感觉信号传递的异常,其中降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide, CGRP)作为多功能神经肽参与到了包括神经源性炎症、外周及中枢敏化和皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)的过程中,诱导了偏头痛的发生。目前,CGRP已成为偏头痛乃至原发性头痛研究的热点和重点。

### 1 CGRP 及其抗体

CGRP是一种由37个氨基酸组成的感觉神经

肽,通常分为2种亚型—— $\alpha$ -CGRP和 $\beta$ -CGRP,其中 $\alpha$ -CGRP由CALCA基因编码,主要存在于中枢及外周神经系统,包括脑干、高段颈髓、三叉神经节及背根神经节,而 $\beta$ -CGRP由CALCB基因编码,主要存在于肠道神经系统中。CGRP与糊精、肾上腺髓质素、肾上腺髓质素2结构相似,被归为同一小肽家族,这个家族中的所有肽均有一个由二硫键连接形成的闭合氨基酸环,该环的N端和C端对受体的激活有重要意义<sup>[2]</sup>,CGRP也正是通过这种方式与受体结合,发挥其舒张血管、传递痛觉、调节能量代谢的作用。

CGRP受体复合体是一种G蛋白偶联受体,包含3个亚基——降钙素受体(calcitonin receptor-like receptor, CLR)、受体活性修饰蛋白1(receptor activi-

收稿日期:2018-06-13;修回日期:2018-09-17

作者简介:赵秀圆(1993-),女,研究生在读,研究方向为原发性头痛。

通信作者:徐小林(1963-),男,主任医师,硕士生导师,硕士学位,主要从事脑血管病、神经免疫疾病的基础与临床的研究。E-mail:hhyxxl@163.com。

ty-modifying protein 1, RAMP1) 和受体组分蛋白 (receptor component protein, RCP)。该受体广泛存在于神经系统中,尤其是三叉神经节、硬脑膜及三叉神经脊束核。在三叉神经节中,CGRP 受体存在于所有体积神经元中,而只有中小体积神经元分泌 CGRP<sup>[3,4]</sup>。值得注意的是,糊精的 1 型受体 (amylin subtype 1 receptor, AMY1) 与 CGRP 受体结构极为相似,且在细胞分布上存在重合,故可以认为 CGRP 可同时激活 AMY1 与 CGRP 受体。现有实验多是研究 CGRP 对 CGRP 受体的作用,AMY1 是否参与了偏头痛的发作,在其中又发挥着何种作用尚有待进一步的探究。了解 CGRP 每种受体的作用机制有利于我们更深刻的理解 CGRP 生物活性、偏头痛发病机制及针对该肽系统的药物的有效性和安全性。

2 偏头痛中的 CGRP

大量研究显示三叉神经 - 血管系统的激活是偏头痛中搏动性头痛与其伴随症状的结构基础,在神经源性炎症中,CGRP 从三叉神经痛觉感受纤维末梢释放,介导血管舒张、增加血流量,并增加 P 物质的释放,促进血浆外渗,诱导水肿;同时招募肥大细胞、胶质细胞等炎性细胞,使其释放炎性介质,产生神经源性炎症,导致偏头痛发作<sup>[5-7]</sup>。2016 年 Cornelison 等<sup>[8]</sup>开展了一项研究,进一步阐释了 CGRP 在介导神经源性炎症中的可能机制:随着 CGRP 水平的升高,三叉神经元中磷酸化细胞外信号调节激酶表达增加,这诱导了蛋白激酶 A 活性增强,促进了神经元 - 星形胶质细胞的耦合,上调了脊髓星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白的表达。除神经源性炎症,外周痛觉敏化也被认为是导致偏头痛的可能原因之一。2015 年 Woods 等<sup>[9]</sup>的一项实验显示,偏头痛的触发导致 CGRP 条件性过表达,这增加了脑对所有感觉刺激的反应,产生感觉敏化。激活的三叉神经中 CGRP 以旁分泌的方式刺激卫星细胞分泌 NO 和促炎介质、上调嘌呤受体 P2X 3 的表达,产生外周致敏,并通过自分泌刺激神经元胞体进一步增加自身的表达,维持这种敏化<sup>[10]</sup>。而已发生敏化的三叉神经节中的 CGRP 受体数量和活性不随 CGRP 的增多而变化<sup>[11]</sup>。

在 CNS 中,CGRP 与 CSD 和中枢敏化有关。CSD 期间,随着 K<sup>+</sup> 浓度升高,皮质中大量 CGRP 释放<sup>[12]</sup>。最近的一项研究还发现,在小鼠身上应用 CGRP 受体拮抗剂 olcegepant,可抑制重复性 CSD 事

件,并改变 CSD 中的血管反应。在另一实验中,系统应用 CGRP 受体拮抗剂 MK-8825 可有效减轻疼痛,但不能阻断 CSD 及其相关血流改变<sup>[13]</sup>。以上实验结果表明,阻断 CGRP 或许可以调节 CSD,并可由此推断 CGRP 与 CSD 的发生相关,但值得注意的是,迄今为止尚无证据证明 CGRP 可以触发 CSD 事件。反之,已有多项研究结果证实 CSD 可参与 CGRP 的表观遗传学激活,如 Wang 等<sup>[14]</sup>最近的一项研究发现单侧多发性 CSD 可上调同侧大脑皮质中的 CGRP mRNA 和 CGRP 水平。研究者推测这可能是通过活性氧实现的。CSD 上调活性氧反应 COX2 基因的表达,促进活性氧的产生,活性氧进而促进炎症级联反应的发生,上调 CGRP 的基因。同时 CGRP 可以增强谷氨酸能神经的突触传递,有助于中枢致敏。此外,CGRP 还可以与谷氨酸转运体 VGLUT2 协同作用导致热痛觉过敏<sup>[15]</sup>。

3 CGRP 相关药物研究进展

现阶段针对 CGRP 的药物主要分为两类,一类为 CGRP 受体拮抗剂,另一类是抗 CGRP(r) 单克隆抗体。

3.1 CGRP 受体拮抗剂

CGRP 受体拮抗剂,特点见表 1。以 Olcegepant、Telcegepant、MK-3207 为代表。尽管多项临床试验均证实了这类药物的有效性,但由于临床应用中多个患者出现肝脏毒性等严重不良反应,该类药物现主要用于定位 CGRP 及其抗体的基础实验,只有 Ubrogapant 和 Rimegepant 还在临床研究中。见表 2。

表 1 CGRP 受体拮抗剂及抗 CGRP(r) 单抗特点比较

特点	CGRP 受体拮抗剂	抗 CGRP(r) 单抗
分子体积	小	大
是否可穿越 BBB	可穿越	不可穿越
作用靶点	细胞内外	细胞外
临床应用	急性期及预防性治疗	预防性治疗

表 2 CGRP 受体拮抗剂比较

药物	其它名称	临床试验	CGRP 及其受体定位
Olcegepant	BIBN4096BS	已停止	试剂
Telcegepant	MK-0974	已停止	试剂
MK-3207		已停止	试剂
BI 44370		2 期	无
Ubrogapant	MK-1602	3 期	无
Rimegepant	BMS-927711、BHV3000	3 期	无
BHV-5000		临床前期	无

3.2 抗 CGRP(r) 单克隆抗体

抗 CGRP(r) 单克隆抗体,特点见表 1。包括 eptinezumab ( ALD-403 )、galcanezumab ( LY2951742 )、fremanezumab ( TEV-48125 ) 和 erenumab ( AMG 334 )。

抗 CGRP 单克隆抗体可以特异性的结合三叉神经末梢释放的 CGRP,阻止 CGRP 与其受体 RAMP1-CLR 结合,减少 cAMP 的释放,从而减少偏头痛的外周事件并干扰偏头痛信号向三叉神经核二级中枢神经元传导,进而避免继发性中枢敏化的发生<sup>[16]</sup>。而抗 CGRP 受体单克隆抗体的作用机制为有效地与内源性 CGRP 竞争性结合 CGRP 受体<sup>[17]</sup>。多项药物临床试验均证实以上 4 种单克隆抗体对偏头痛有良好的预防疗效,尤其在 eptinezumab 的 2 期试验中,试验组有 16% 患者实现了偏头痛的完全缓解;erenumab 被证明在停药后 1 年仍有持续性的预防作用<sup>[18, 19]</sup>。但 Bigal 等<sup>[16]</sup>在研究 fremanezumab 后提出抗 CGRP(r) 单克隆抗体并非对所有偏头痛患者均有效果。Melo-Carrillo 等<sup>[20, 21]</sup>的发现, fremanezumab 仅选择性作用于薄髓鞘脑膜伤害性感受器,抑制高阈值三叉神经血管神经元的激活和敏化,或许可以解释这种现象。

与现有偏头痛预防药物相比,抗 CGRP(r) 单克隆抗体存在众多优势,见表 3。Erenumab 治疗慢性偏头痛的试验结果显示只有不到 5% 的受试者因预防效果不满意或不耐受新药而退出试验,而在托吡酯治疗慢性偏头痛的试验中有 24% 的患者因相同原因中途退出<sup>[22]</sup>。抗 CGRP(r) 单克隆抗体不良反应发生率低的原因或许与它们本身的高选择性和靶向专一性有关<sup>[18]</sup>。Vu 等<sup>[23]</sup>的研究表明抗 CGRP(r) 单克隆抗体仅有一小部分经肝网状内皮系统清除,绝大多数则以免疫复合体的形式被内化或降解成为小肽或单个氨基酸,这显著降低了其肝肾毒性及药物间的相互影响。

尽管如此,抗 CGRP(r) 单克隆抗体的应用依旧存在着诸多安全隐患,其对心血管系统的影响是其中最值得引起重视的一个。在现在所有抗 CGRP(r) 单克隆抗体的临床试验结果中尚未有严重心血管不良事件被报道出来,其可能的原因是抗 CGRP 单克隆抗体仅作用于过剩的 CGRP,并不影

表 3 抗 CGRP(r) 单克隆抗体与当前常用偏头痛预防药物比较

特点	抗 CGRP(r) 单克隆抗体	当前常用偏头痛预防药物
特异性	高	低
给药途径	皮下注射或静脉注射	口服
剂量滴定	不需要	需要
起效速度	快(天)	慢(周)
给药间隔	每月 1 次或每 3 月 1 次	每天 1 至数次
常见不良反应	注射部位反应、感染 (尤其是上呼吸道)	体重增加、情绪变化、 易疲劳、头晕、认知障碍

响维持正常血管张力的那部分 CGRP,使得应用它的患者在静息状态下并不会发生心血管不良反应,但这也可能是因为试验本身存在着局限性<sup>[23]</sup>。众所周知,抗 CGRP(r) 单克隆抗体尚未在已明确患有心血管疾病的患者中进行测试,因此无法评估这部分患者或对心脏疾病有遗传易感性的人群对这种新型药物会产生何种反应。此外,这些试验参与者的平均年龄大约 40 岁,小于心血管疾病易感人群的平均年龄,而参与者的年龄过小,则不易观察到心血管的病理改变。CGRP 除了参与血管舒张与炎症发生,还与促进伤口愈合有关,因此,当抗 CGRP(r) 单克隆抗体阻断 CGRP 可使伤口愈合情况改变或和注射部位周围皮肤损伤中的炎症反应增加。CGRP 及其受体还存在于垂体前叶中,抗 CGRP(r) 单克隆抗体的使用也可能影响这部分垂体激素的功能。另外,尽管抗 CGRP(r) 单克隆抗体具有高度人源性,但它们依旧可能成为潜在的直接免疫原产生超敏反应、自身免疫和急性输液并发症,影响治疗效果。在试验中,经 eptinezumab 或 galcanezumab 治疗的受试者在 24 周内分别有 14% 和 18% 的人体内产生抗 CGRP 单克隆抗体抗体<sup>[18, 24]</sup>。这些问题都需要通过进一步临床试验解决。

抗 CGRP(r) 单克隆抗体应用建议见表 4。其投入临床应用后治疗费用高昂,在资源有限的医疗体系中,这种成本需要与相应收益相平衡。研究试验中得到完全缓解的受试者的共性,将之作为临床选择适宜患者的标准,这部分患者可从中获取最大效益。另外已尝试多种预防药物均未取得满意效果的难治性偏头痛患者可尝试该类新兴药物。

表 4 几种抗 CGRP(r) 单克隆抗体比较

特点	fremanezumab	galcanezumab	eptinezumab	erenumab
分子构成	IgG2	IgG4	IgG1	IgG2
来源	人源性	人源性	酵母来源	人源性
适应证	偏头痛	偏头痛、丛集性头痛	偏头痛	偏头痛
靶点	CGRP	CGRP	CGRP	CGRP 受体
半衰期	约 45 d	25 ~ 30 d	约 32 d	21 d
用药频率	每月一次	每月一次	每三月一次	每月一次
有预防作用的最低剂量	225 mg	150 mg	1 000 mg	70 mg
给药途径	皮下注射	皮下注射	静脉注射	皮下注射
最常见不良反应	轻度注射部位疼痛或红斑、瘙痒	上呼吸道感染与病毒感染	上呼吸道感染、尿路感染	注射部位反应
研究进展	正在进行 3 期临床试验	FDA 已接受 galcanezumab 生物制剂许可申请	正在进行 3 期临床试验	已完成 3 期临床试验

4 结语

综上所述,CGRP 在偏头痛的病理生理过程中发挥着重要作用,针对 CGRP 的药物研发有望解决临床现有治疗方法特异性差、患者依从性低、患者坚持治疗时间短等问题,尤其是抗 CGRP 单克隆抗体作为偏头痛预防治疗药物的研制成功,让频繁发作及慢性偏头痛患者看到了缓解疾病痛苦的新希望。

参 考 文 献

[1] Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s[J]. J Headache Pain, 2016, 17(1): 104.

[2] Lee SM, Hay DL, Pioszak AA. Calcitonin and Amylin Receptor Peptide Interaction Mechanisms: INSIGHTS INTO PEP-TIDE-BINDING MODES AND ALLOSTERIC MODULATION OF THE CALCITONIN RECEPTOR BY RECEPTOR ACTIVI-TY-MODIFYING PROTEINS[J]. J Biol Chem, 2016, 291(16): 8686-8700.

[3] Miller S, Liu H, Warfvinge K, et al. Immunohistochemical localization of the calcitonin gene-related peptide binding site in the primate trigeminovascular system using functional antago-nist antibodies[J]. Neuroscience, 2016, 328: 165-183.

[4] Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, et al. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigemi-nal ganglion. Relation to the blood-brain barrier[J]. Brain Res, 2015, 1600: 93-109.

[5] Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(2): 193-199.

[6] Edvinsson L. The Journey to Establish CGRP as a Migraine Target: A Retrospective View[J]. Headache, 2015, 55(9): 1249-1255.

[7] Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,

2015, 55: 533-552.

[8] Cornelison LE, Hawkins JL, Durham PL. Elevated levels of calcitonin gene-related peptide in upper spinal cord promotes sensitization of primary trigeminal nociceptive neurons [J]. Neuroscience, 2016, 339: 491-501.

[9] Woods IG, Schoppik D, Shi VJ, et al. Neuropeptidergic sig-naling partitions arousal behaviors in zebrafish[J]. J Neurosci, 2014, 34(9): 3142-3160.

[10] Durham PL. Diverse Physiological Roles of Calcitonin Gene-Related Peptide in Migraine Pathology: Modulation of Neuro-nal-Glial-Immune Cells to Promote Peripheral and Central Sensitization[J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20(8): 48.

[11] Vilotti S, Vana N, Van den Maagdenberg AM, et al. Ex-pression and function of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors in trigeminal ganglia of R192Q Cacna1a knock-in mice [J]. Neurosci Lett, 2016, 620: 104-110.

[12] Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M, et al. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(46): 18985-18990.

[13] Filiz A, Tepe N, Eftekhari S, et al. CGRP receptor antago-nist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior[J]. Cephalalgia, 2017,33102417735845.

[14] Wang Y, Tye AE, Zhao J, et al. Induction of calcitonin gene-related peptide expression in rats by cortical spreading depression[J]. Cephalalgia, 2016.

[15] Rogoz K, Andersen HH, Kullander K, et al. Glutamate, substance P, and calcitonin gene-related peptide cooperate in inflammation-induced heat hyperalgesia[J]. Mol Pharmacol, 2014, 85(2): 322-334.

[16] Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Effi-cacy at early time points[J]. Neurology, 2016, 87(1): 41-48.

- [17] de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, et al: Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine [J]. Clin Pharmacol Ther, 2018, 103(5): 815-825.
- [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 [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(11): 1100-1107.
- [19] Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 382-390.
- [20] Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al. Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody [J]. J Neurosci, 2017, 37(30): 7149-7163.
- [21] Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Adelta) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors [J]. J Neurosci, 2017, 37(44): 10587-10596.
- [22] Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(6): 425-434.
- [23] Vu T, Ma P, Chen JS, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Erenumab (AMG 334) and Capsaicin-Induced Dermal Blood Flow in Healthy and Migraine Subjects [J]. Pharm Res, 2017, 34(9): 1784-1795.
- [24] Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(9): 885-892.

## 偏头痛诱发因素与遗传

王栋 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:**偏头痛诱发因素多种多样,每种诱因对患者的影响程度也因人而异。不同偏头痛患者对各种诱因如月经、酒精、含酚类食物、含组胺食物等的敏感性不同,遗传学研究也证实某些偏头痛诱因的确存在遗传易感性。许多基因参与了偏头痛的发病机制,也影响了包括诱因在内的某些临床特征,可能与偏头痛分型有关。针对某一诱因挑选敏感人群作为研究对象,有助于发现诱因的遗传机制,进而深入理解偏头痛的发病机理。

**关键词:**偏头痛;诱发因素;敏感性;遗传

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.025

偏头痛是最常见的原发性头痛之一,以发作性的中重度、搏动样头痛为主要临床表现。头痛一般为偏侧,可伴有恶心和(或)呕吐,或者畏光和畏声,日常体力活动可加重头痛,持续时间多为4~72 h。头痛经常由各种各样的诱因所诱发,如压力、噪音、劳累、饮食、月经周期、睡眠障碍、天气变化、光照、异味和酒精等都是偏头痛常见的诱发因素<sup>[1]</sup>。偏头痛患者的许多头痛事件都与诱发因素

相关,而且诱因诱发的偏头痛与自发性偏头痛相比,对患者生活的困扰更为严重<sup>[2]</sup>。针对诱因的患者教育也成为偏头痛防治的重要组成部分。

偏头痛全球患病率超过10%<sup>[3]</sup>,产生了极大的社会负担。偏头痛也因此成为了学者们研究最多的原发性头痛,而针对偏头痛诱发因素的研究占有其中相当大一部分。但是,由于样本人群和方法学的不同,许多结论不能达成一致。在对诱因的进一

收稿日期:2018-05-22;修回日期:2019-01-21

作者简介:王栋(1995-),男,住院医师,在读硕士研究生,主要从事原发性头痛的研究。

通信作者:陈春富(1963-),男,主任医师,博士后,主要从事原发性头痛的研究。