

頭痛電子報第 108 期

台灣頭痛學會網站：<http://www.taiwanheadache.com.tw/>

發刊日期：民國 102 年 7 月

發行人：台灣頭痛學會

【本期內容】

TRPV1 在偏頭痛發作扮演的角色-----王馨範醫師

研討會訊息-----南區頭痛讀書會

中區衛教種子教師培訓營基礎課程(延期)

本期內容由王馨範醫師提供，介紹「TRPV1在偏頭痛發作扮演的角色」。希望藉由本文讓大家對這個議題有更進一步的了解。

電子報主編：楊鈞百醫師

秘書處報告：

本次電子報附上國際頭痛學會(IHS)最新出爐的國際頭痛疾病分類第三版beta版(International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version)，敬請參考。

南區第26屆頭痛讀書會，將於**7月27日(六)**在台南市活水神經內科安河院區舉行，詳細議程如後，將討論最新版的國際頭痛分類，會議不須報名，歡迎前往參加。

「頭痛衛教種子教師培訓營初階課程(中區)」原訂於**7月14日(日)**在台中沙鹿光田醫院舉辦。但因颱風影響，本次活動延期，延期時間尚未決定，已報名學員若因時間關係無法參加，將接受退費申請，若有名額釋出，會再受理報名，請注意頭痛學會網站資訊。

頭痛學會今年的年會及學術討論會預計將於**11月9-10日(六、日)**在台南成大會館舉行，會議主題是 *Light to Headache* 主要探討光、生理節律與各種頭痛，以及頭痛的最新進展，會中將邀請到去年ARCH的遺珠Rami Burstein教授擔任keynote speaker，和國內相關學界的專家來演講，在南臺灣陽光普照的城市舉辦。敬請各位會員預先規劃好您的行事曆，一起來探究頭痛醫學，讓更多的頭痛患者能走出黑暗，看見曙光，再次領受生命的光與熱。

台灣頭痛學會敬啟

TRPV1 在偏頭痛發作扮演的角色

作者：台中童綜合醫院 王馨範 醫師

TRPV1 的全名是 transient receptor potential vanilloid type 1 (註一)，屬於 transient receptor potential (TRP) nonspecific cation channel family (短暫受體電位非特異性陽離子通道)。它們分布在各式各樣組織的感覺神經纖維末梢(C-fiber)上，例如眼睛，皮膚，血管，關節腔，肌肉與韌帶，及呼吸道、泌尿道、消化道等等。這些感覺細胞的本體則位於脊髓後根神經節或顱神經節中，統稱為多樣性傷害感受神經元(polymodal nociceptor)。

TRP 是一種多因受體。它接收許多性質迥異的、非特異性的激活因素以打開陽離子通道。這些激活因素目前已知包括有溫度(>43° C)，物理/機械性的傷害 (mechanical)，酸/氫離子(hydrogen ion)，多種自然界物質如辣椒(chili pepper)、芥末(mustard)、大蒜(allicin)，以及許多的具有刺激性的化學物質如丙烯醛，香菸，汽車引擎廢氣等。

這些刺激或大或小，形成分散但可重複累積的陽離子流。最終可以誘發該神經細胞向 efferent 端釋放出 Substance P(SP)，Neurokinin(NK)，與 CGRP 等神經肽，在組織間(結膜、肺泡、腸道)造成神經性發炎(neurogenic inflammation)，並同時在 afferent 端則釋出 Glutamate 及 CGRP，向中樞傳遞痛覺。

偏頭痛研究的動物模型中，常用辣椒的主要刺激性成分辣椒素(capsaicin)注射來取代電擊之類的破壞性組織傷害。Capsaicin 便是透過與 TRPV1 結合造成我們熟知的疼痛與灼熱的感覺。

有趣的是，在活化 TRPV1 後，會先出現灼熱痛覺與短暫痛覺敏感，接下來就跟著一段痛覺減低期，然後痛覺再慢慢回復。而在重複刺激 TRPV1 之後，抑制(灼熱)痛的效果會相應的延長，形成了長期的止痛的效果。這時神經細胞內 SP 與 CGRP 的基因表現降低，神經末梢上 TRPV1 受體的表現也產生變動，進一步調節了神經細胞的(灼熱)疼痛感受力與傳達力。而除了 Capsaicin 與酸(氫離子)等因子的直接作用之外，TRPV1 的表現也可以被 prostaglandins 與 bradykinin 等發炎介質調控(1)。

上述的調節可以持續很久，長達數十天，並且會橫跨到鄰近的神經節(2)。原因雖不明朗，但可能透過與三叉脊髓核及脊髓後角內的神經膠細胞的交互作用，和致敏化/痛覺敏感 (sensitization/hypersensitivity) 的迴路形成有關(3)。

在皮質功能層次的中樞神經系統，也有 TRPV1 的蹤跡，但是似乎與體溫調控、情緒與認知功能較為相關。

雖然實際生活中，自然界裡能激活 TRPV1 的物質，並不常直接誘發偏頭痛。但是用以激活或拮抗 TRPV1 的物質，卻已經嘗試被發展為治療偏頭痛的藥物，例如 Agonist: capsaicin, resiniferatoxin(RTX), antagonist: capsazepine, SB705498(3,4)。而可以治療慢性偏頭痛的肉毒桿菌素 Botulinum toxin A，也被證實可以減少 TRPV1 在感覺神經末梢上的表現(5,6)。從這些證據可以帶出兩個結論。其一，通過激活或拮抗，減少或抑制神經末梢 efferent 端上 TRPV1 的總和表現(註二)，將減少 afferent 端的 GRRP 及 Glutamate 等痛覺傳遞物的含量與釋放量，進而減輕疼痛。其二，承前述，慢性偏頭痛的發作，部分可以是因為來自 TRPV1 的激活，而且是 BBB 之外的感覺神經末梢上的激活。

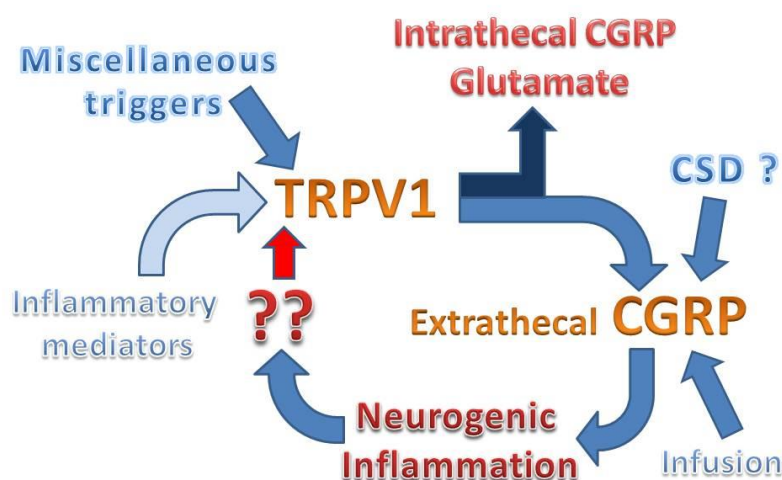
抑制 TRPV1 或 CGRP 皆可以阻斷乙醇引起的蛋白質溢出(plasma extravasation)現象 (7)，表示乙醇可以透過某種方式激活 TRPV1。也有許多文獻提及多種發炎物質(8,9)等可以間接激活(activate) TRPV1。在許多研究組織傷害的病理反應時也可見到 TRPV1 的表現增加(up-regulation)。這讓我們好奇，CGRP 與 SP 引起的神經性發炎是否同樣可能可以激活/改變 TRPV1(10,11,12)。

綜合以上，我們可以假設至少有一個 self-amplifying 的生化反應環存在，
TRPV1→CGRP→inflammatory mediators→TRPV1→CGRP→...。

或者，

TRPV1→CGRP→ion releasing/tissue acidification→TRPV1→CGRP→...。

如果這個外生化環的某個環節出了錯，不斷地產生刺激(例如反覆釋放的發炎因子→過敏、感染)，進一步造成調控的異常表現(enhancing or suppressing)，或許可以解釋引起頭痛的外在成因。(附圖如下)



註一: 含有 vanillyl 這個基(香草基)的有機分子稱為 vanilloid , 譯為香草素。

註二: 給予 RTX 會 desensitize TRPV1 但引起 TRPV1 的 up-regulation, 總和反應是下降的, 神經細胞受 acid 刺激下產生的 SP 及 CGRP 的量會減少。

Reference:

- (1) Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004; 271: 1814–9.
- (2) Xiao Q.P., Jessica A.G., Shaohua C, Samuel C, Alan J.W., Anna P.M. Experimental colitis triggers the release of substance P and calcitonin gene-related peptide in the urinary bladder via TRPV1 signaling pathways. *Exp Neurol*. 2010 October ; 225(2): 262–273.
- (3) Helena K, Marco P, Arpad S. Capsaicin (TRPV1 Agonist) Therapy for Pain Relief, Farewell or Revival? *Clin J Pain* 2008;24:142–154.
- (4) Yong C, Helen H. Willcockson, Juli G. Valtchanoff. Influence of the vanilloid receptor TRPV1 on the activation of spinal cord glia in mouse models of pain. *Experimental Neurology* 220 (2009) 383–390.
- (5) Louise A.R., Mark C. TRPV1 Antagonists as a Potential Treatment for Hyperalgesia. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2006, 1, 65-76.
- (6) Jianghui M, Saak V. Ovsepian, Jiafu W, Mark P, Astrid S, K. Roger A, et.al. Activation of TRPV1 Mediates Calcitonin Gene-Related Peptide Release, Which Excites Trigeminal Sensory Neurons and Is Attenuated by a Retargeted Botulinum Toxin with Anti-Nociceptive Potential. *The Journal of Neuroscience*, 2009, April 15, 29(15):4981– 4992.
- (7) Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, et.al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis*. 2012 Jul 20;48(3):367-378.
- (8) P Nicoletti, M Trevisani, M Manconi, R Gatti, G De Siena, G Zagli, et.al. Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig. *Cephalalgia*, 2007, 28, 9–17.
- (9) Dansereau M.A., Gosselin R.D., Pohl M., Pommier B., Mechighel P., Mauborgne A., et. al. Spinal CCL2 pronociceptive action is no longer effective in CCR2 receptor antagonist-treated rats. *J. Neurochem*. 2008. 106, 757–769.
- (10) Sappington, R.M., Calkins, D.J., 2008. Contribution of TRPV1 to microglia-derived IL-6 and NFkappaB translocation with elevated hydrostatic pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 49, 3004–3017.
- (11) Masako N, Kenji H, Tomotaka N, Teruhisa S, Toshihiko N, Hiroki W, et.al. Acid Activation of Trpv1 Leads to an Up-Regulation of Calcitonin Gene-related Peptide Expression in Dorsal Root Ganglion Neurons via the CaMK-CREB Cascade: A Potential Mechanism of Inflammatory Pain. *Molecular Biology of the Cell*, 2010, August 1, Vol. 21, 2568–2577.

第 26 屆南區頭痛讀書會



親愛的醫師 您好:

很榮幸能邀請您參加"南區頭痛讀書會"(會議議程如下表)

將討論介紹最新版本的頭痛分類(ICHD-3 beta version)，衷心地期盼透過
本次學術會議的交流，對於頭痛之治療能有所裨益。

竭誠地邀請您，並感謝您的支持!

祝 醫 安

時間: 2013 年 7 月 27 日 (週六)

地點: 活水安河神經內科診所二樓會議室

地址: 台南市安南區安和路一段 40 號

電話: 062810700, 062810701

主題: The International Classification of Headache

Disorders, 3rd edition (beta version)

From ~ To	題目	講者	座長
15:00~15:10	Registration and Opening	台灣頭痛學會 王博仁理事長	
15:10~15:30	1 & A1	活水神經內科診所 黃子洲醫師	奇美醫院神經內科 林高章醫師
15:30~15:50	2, 3 & A2, A3	高雄榮總神經內科 施景森醫師	
15:50~16:10	4 & A4	穠田診所神經內科 柯炳堂醫師	
16:10~16:30	5, 6, 7 & A5, A6, A7	嘉基神經內科. 許永居醫師	
16:30~16:50	休息		
16:50~17:10	8, 9, 10 & A8, A9, A10	活水神經內科診所 柯登耀醫師	新樓醫院神經內科 陳滄山醫師
17:10~17:30	11, 12 & A11, A12	高雄長庚神經內科 李連輝醫師	
17:30~17:50	13, 14	活水神經內科診所 蘇慧真醫師	
17:50~18:00	Closing Remarks	陽明大學 王署君醫師	

1. 主辦單位: 台灣頭痛學會 Taiwan Headache Society
2. 神經學會繼續教育學分 2.3 點

台灣頭痛學會頭痛衛教種子教師培訓營基礎課程

時間：因颱風關係延期，時間尚待決定。

地點：光田醫院第二醫療大樓 8 樓:國際會議廳(台中市沙鹿區沙田路 117 號)

附註：**已額滿截止報名**，但若因延期而有釋出名額，會再開放報名。

時間	課程名稱	講師	主持人
08：00~08：25	報到		主持人
08：25~08：30	歡迎詞	王博仁理事長(頭痛學會)	
08：30~09：05	頭痛的分類與相關檢查	許永居醫師(嘉基醫院神經科)	台北榮總 王署君 主任
09：05~09：40	偏頭痛的診斷	盧相如醫師(高醫大附醫神經科)	
09：40~10：15	偏頭痛的治療	陳盈助醫師(台中慈濟神經科)	
10：15~10：30	休息		
10：30~11：05	緊縮型頭痛的診斷與治療	孔勝琳醫師(中山醫院神經科)	奇美醫院 林高章 主任
11：05~11：40	叢發性頭痛的診斷與治療	陳炳錕醫師(林新醫院神經科)	
11：40~12：15	(止痛)藥物過度使用的處置	陳彥宇醫師(彰基神經科)	
12：15~12：20	討論		
12：20~13：00	午餐／休息		
13：00~13：35	其他特殊的頭痛	謝鎮陽醫師(新樓醫院神經科)	光田醫院 孫明輝 主任
13：35~14：10	頭痛的認知行為治療	謝文傑心理師(清濱精神專科醫院)	
14：10~14：45	頭痛的飲食指導	陳淑娟營養師(活水神經內科診所)	
14：45~15：00	休息		
15：00~15：35	頭痛與兩性	廖翊筑醫師(台中榮總神經科)	光田醫院 楊鈞百 醫師
15：35~16：10	頭痛治療的倫理議題	葉芳枝副主任(光田醫院護理部)	
16：10~16：45	頭痛知識大百科	楊鈞百醫師(光田醫院神經科)	
16：45~16：55	討論		
16：55~17：00	閉幕詞	王博仁院長(活水神經內科診所)	
17：00~	發給完訓證書、賦歸		

Light to Headache

2013.11.09-10

台南成大會館

本電子報以電子郵件方式寄發，內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項，及頭痛相關文章。本園地公開，竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿，稿酬從優。敬請不吝指教，感謝您的支持！

聯絡人：秘書 王宣婷

會址：台南市安南區安和路一段 40 號

TEL：06-2810700、06-2810701 FAX：06-2810702

E-MAIL：taiwan.head@msa.hinet.net

<http://www.taiwanheadache.com.tw/>