

唾液中抑鈣素基因相關胜肽濃度在偏頭痛發作各階段的動態變化

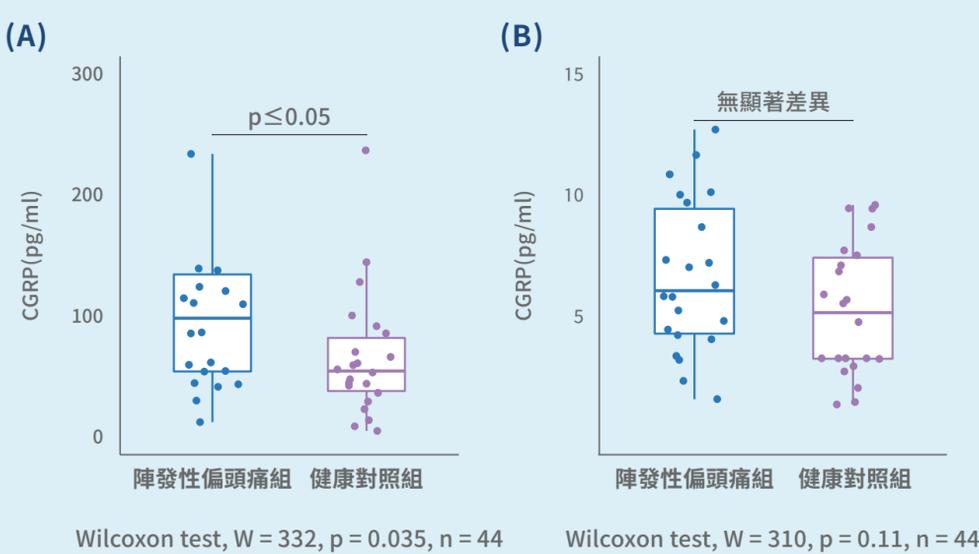
基於抑鈣素基因相關胜肽 (calcitonin-gene-related peptide, CGRP) 在偏頭痛發病機轉中的重要角色，近年許多偏頭痛新藥都作用於CGRP相關路徑，眾多偏頭痛研究團隊亦將此分子標的作為診斷及預測治療效果的潛在生物標記 (biomarker)。

一項西班牙研究為了瞭解CGRP在偏頭痛發作各階段的動態變化，納入22位陣發性偏頭痛 (episodic migraine) 患者以及22位健康 (無家族病史) 女性作為對照組，以酵素免疫分析法追蹤唾液樣本中CGRP濃度。所有受試者於試驗期第一天抽血，並連續30天於早晨自行收集唾液作為基礎值樣本。偏頭痛患者於每次偏頭痛發作時額外收集三個唾液樣本，進而將發作過程分為六個階段：發作間期 (連續72小時無偏頭痛發作)、發作前期 (發作前24小時)、發作期 (包含發作當下、發作後兩小時與發作後八小時) 以及發作後期 (發作24小時之後)。

陣發性偏頭痛患者唾液中有較高的CGRP濃度

陣發性偏頭痛組患者唾液中CGRP濃度在發作間期顯著高於健康對照組；血液樣本也有類似趨勢，但未達統計上顯著差異 (圖一)。

圖一、唾液 (A) 與血漿 (B) 中CGRP濃度基礎值在陣發性偏頭痛組與健康對照組間差異

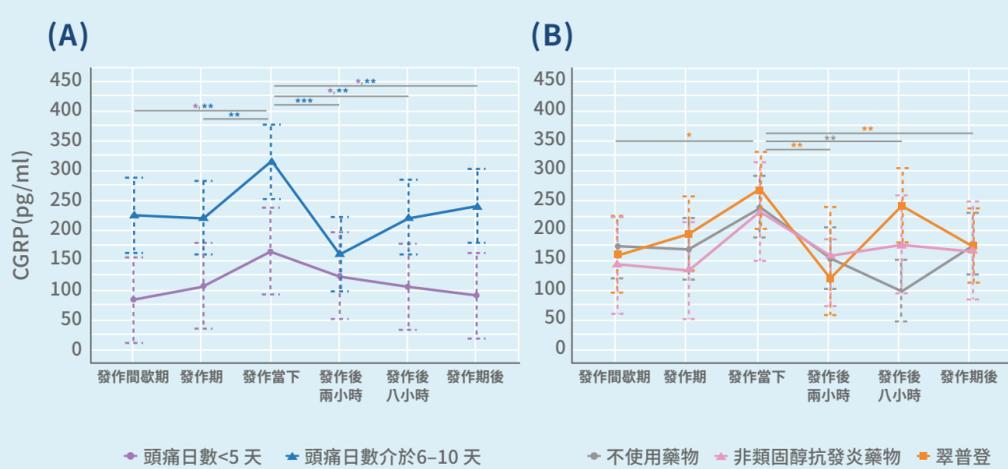


CGRP, calcitonin-gene-related peptide

陣發性偏頭痛患者唾液中CGRP濃度在偏頭痛發作期間的動態變化

試驗進行期間，當中有10名患者 (45.4%) 每月頭痛日數較多 (介於6-10天)。與頭痛日數較低 (少於或等於5天) 的患者相比，頭痛日數較高的患者在偏頭痛發作過程其唾液中CGRP濃度顯著較高 (圖二A)。偏頭痛患者以偏頭痛急性治療習慣 (不使用藥物、使用非類固醇抗發炎或翠普登 (triptans)) 的次分析結果顯示，無論用藥習慣如何，偏頭痛發作後兩小時的CGRP濃度均較發作當下來得低，僅翠普登治療組患者唾液中CGRP濃度下降幅度達統計上顯著差異 (圖二B)。

圖二、依據頭痛日數 (A) 或是急性治療習慣 (B) 所分類的陣發性偏頭痛患者在不同偏頭痛階段之唾液中CGRP濃度變化



Error bars represent 95% confidence intervals. Pairwise comparisons between time points with significant differences in mean CGRP level are shown with adjusted p-values (false discovery rate correction).

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$, CGRP: calcitonin-gene-related peptide

並非每次偏頭痛發作都伴隨著CGRP濃度提升

試驗期間共觀察到49次偏頭痛發作事件，其中39次為CGRP依賴型；相較於非CGRP依賴型在發作當下的CGRP濃度 (101.7 pg/mL)，CGRP依賴型在發作當下的CGRP濃度顯著較高 (171.6 pg/mL, $p = 0.009$)。而22名偏頭痛患者中有13名在試驗期間的偏頭痛發作型態為CGRP依賴型；3名為非CGRP依賴型；其餘6位則為兩種發作型態並存。

不同發作型態會伴隨不同的症狀：CGRP依賴型偏頭痛發作時會有高比例出現畏光 (photophobia) 與怕吵 (phonophobia) 症狀；而非CGRP依賴型偏頭痛發作時則會有高比例伴隨頭暈 (表一)。

表一、CGRP依賴型和非CGRP依賴型偏頭痛發作時的相關臨床症狀

	非CGRP依賴型 (n=10)	CGRP依賴型 (n=39)	p-value
CGRP濃度 (pg/mL)			
發作間歇期 ^a , 中位數 (四分位距)	116.9 (337.6)	110.7 (79.8)	0.990
發作當下 ^a , 中位數 (四分位距)	101.7 (153.9)	171.6 (130.8)	0.009*
有接受治療的發作 ^b , n (%)	6 (60.0%)	26 (66.7%)	0.721
預兆 ^b , n (%)	2 (20.0%)	6 (15.4%)	1.000
症狀			
單側疼痛 ^b , n (%)	3 (30.0%)	10 (25.6%)	1.000
噁心感 ^b , n (%)	6 (60.0%)	23 (59.0%)	1.000
頭暈 ^b , n (%)	7 (70.0%)	12 (30.8%)	0.047*
嘔吐 ^b , n (%)	0 (0.0%)	4 (10.3%)	0.569
畏光 ^b , n (%)	4 (40.0%)	30 (76.9%)	0.024*
怕吵 ^b , n (%)	3 (30.0%)	27 (69.2%)	0.036*
異感痛 ^b , n (%)	8 (80.0%)	19 (48.7%)	0.076

^aMann-Whitney U test; ^bFisher's exact test; * p -values ≤ 0.05 , CGRP: calcitonin-gene-related peptide

結論

雖然參與此研究的人數有限、唾液樣本保存情況不一、而且大多數偏頭痛發作時的樣本會受到藥物作用的影響，但研究結果仍指出，唾液中CGRP濃度會在偏頭痛發作當下達到高峰，但並非所有的偏頭痛發作及相關症狀都與較高的CGRP濃度相關。因此該研究建議可依照CGRP濃度對偏頭痛進行分類並發展出不同的治療策略。

全文連結: <https://doi.org/10.1177/03331024211040467>

參考文獻: Alpuente A et al, *Cephalalgia*. 2022;42:186-196.

文章由台灣禮來贊助

Lilly