

偏頭痛新知看過來： PACAP-38

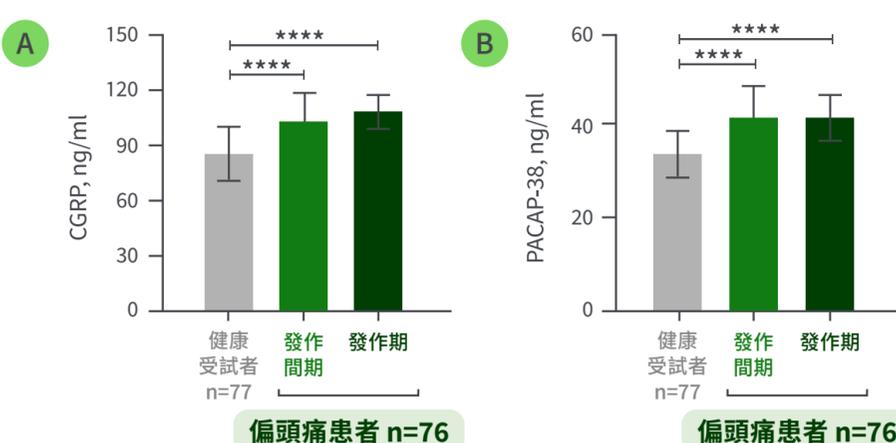


偏頭痛與某些類型的頭痛，像是歸因於頭部創傷之持續性頭痛 (persistent headache attributed to traumatic injury to the head)，因臨床表型 (phenotype) 相似，往往不易只以臨床症狀做區分^{1,2}。因此，找尋偏頭痛專屬的生物標記除了可能有助於分別偏頭痛與其他頭痛類型之外，亦有可能幫助找出下一個潛在的偏頭痛治療標靶。除抑鈣素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 外，垂體腺苷酸環化酶激活多肽-38 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38, **PACAP-38**) 亦為顱內動脈的強效擴張劑，除了增加血液流量，也可透過三叉神經感覺神經元增進周邊神經疼痛敏感化 (peripheral sensitization)，誘發偏頭痛發作³，或許也可作為另一偏頭痛的生物標記。

PACAP-38與偏頭痛相關性之臨床證據

在年齡4-18歲兒童族群的一項研究中發現，偏頭痛患者在發作期 (ictal) 與發作間期 (interictal) 血漿中的CGRP與PACAP-38濃度均顯著高於年齡相仿的健康兒童 (圖一)；血漿中PACAP-38與CGRP亦均為診斷此年齡族群偏頭痛之獨立風險因子 (調整後的勝算比：1.3，95%信賴區間：1.2-1.5， $P < 0.001$)⁴。

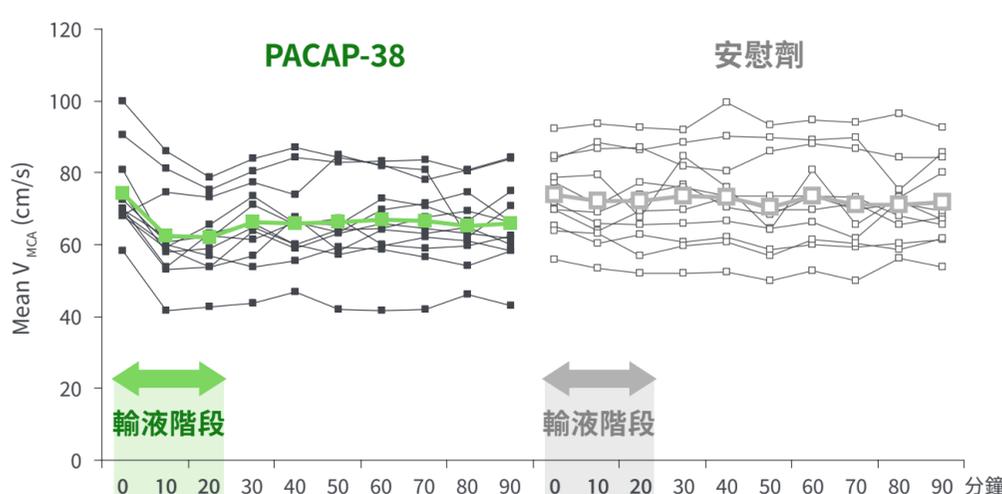
圖一、偏頭痛兒童患者vs健康兒童血漿中的CGRP與PACAP-38濃度⁴



CGRP: Calcitonin gene-related peptide; PACAP-38: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38
****, $p < 0.001$

在另一項雙盲的交叉設計臨床試驗中，納入健康受試者與偏頭痛患者各12名，這些受試者以交叉試驗 (crossover study) 的形式，分別在2天中 (相隔至少7天) 接受20分鐘的PACAP-38輸液 (10 pmol/kg/min) 或是等張生理鹽水 (安慰劑組)⁵。結果顯示，PACAP-38輸液分別引發2名健康受試者 (16.7%) 與7名偏頭痛患者 (58.3%) 產生類似偏頭痛的症狀，而偏頭痛患者被誘發的症狀大部分在接受sumatriptan治療後均獲得改善⁵。以經顱超音波 (transcranial doppler ultrasonography) 評估中大腦動脈血液流速 (flow velocities in the middle cerebral arteries, V_{MCA}) 後發現，相較於安慰劑，PACAP-38輸液時 (0-30分鐘的曲線下面積， $P = 0.001$) 或輸液後 (30-90分鐘的曲線下面積， $P = 0.007$) 皆顯著降低 V_{MCA} (圖二)⁵。

圖二、以Transcranial doppler ultrasonography評估PACAP-38對中大腦動脈血液流速 (V_{MCA})⁵

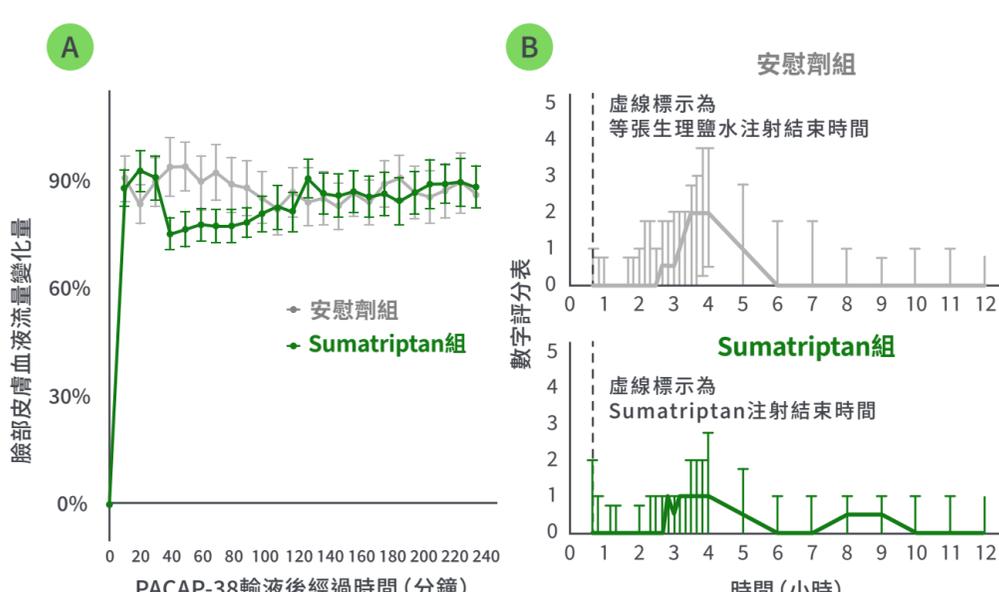


PACAP-38: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38; V_{MCA} : Flow velocities in the middle cerebral arteries

細線為每位受試者的數據，粗線為平均值

在2021年發表的一項隨機對照臨床試驗中，偏頭痛患者被分配至安慰劑組或sumatriptan組，以交叉試驗形式，分別在2天中 (相隔至少7天) 先接受20分鐘的PACAP-38輸液 (10 pmol/kg/min)，並於每次輸液後5分鐘分別靜脈注射等張生理鹽水 (安慰劑組， $n=13$) 或sumatriptan 4 mg (sumatriptan組， $n=13$)⁶。結果顯示，相較於安慰劑組，顯著較少sumatriptan組患者在12小時內出現偏頭痛症狀 (11人 [84.6%] vs 4人 [30.8%])， $p=0.016$ ⁶。此外，PACAP-38輸液10分鐘後，兩組患者的臉部皮膚血液流量均增加90%，但sumatriptan較安慰劑有效減少在輸液後40 ($p=0.025$) 與50分鐘 ($p=0.029$) 時的臉部皮膚血液流量 (圖三A)；另以數字評分表 (numerical rating scale, NRS) 亦顯示，雖然兩組12小時內平均頭痛程度NRS曲線下面積沒有差異 (安慰劑組：779，95%信賴區間：454-1104；sumatriptan組：532，95%信賴區間：322-741； $p=0.35$)，但sumatriptan組患者感受到的平均最嚴重頭痛程度則低於安慰劑組 (圖三B)⁶，此研究顯示早期給予sumatriptan可有效降低PACAP-38所誘發之偏頭痛與相關症狀。

圖三、Sumatriptan vs 安慰劑對PACAP-38所誘發臉部皮膚血液流量變化 (A) 及平均最嚴重頭痛程度 (B) 的影響⁶



結論：

找尋偏頭痛專屬的生物標記除了能增進對偏頭痛病理生理的認識，並了解其致病機制之外，亦可幫助發展新的治療策略。目前臨床研究顯示，sumatriptan可減少PACAP-38誘導的動脈擴張作用，以及所引發的偏頭痛症狀。這些臨床試驗證據指出PACAP-38對偏頭痛的成因有一定的重要性，後續仍待更多相關研究探討其作為治療標靶之潛力。

參考文獻：

1. Ashina H, et al. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:607-617.
2. Chong CD, et al. *Cephalalgia*. 2021;41:943-955.
3. Ashina M. *N Engl J Med*. 2020;383:1866-1876.
4. Liu J, et al. *J Headache Pain*. 2022;23:68.
5. Schytz HW, et al. *Brain*. 2009;132:16-25.
6. Wienholtz NK, et al. *Cephalalgia*. 2021;41:731-748.