

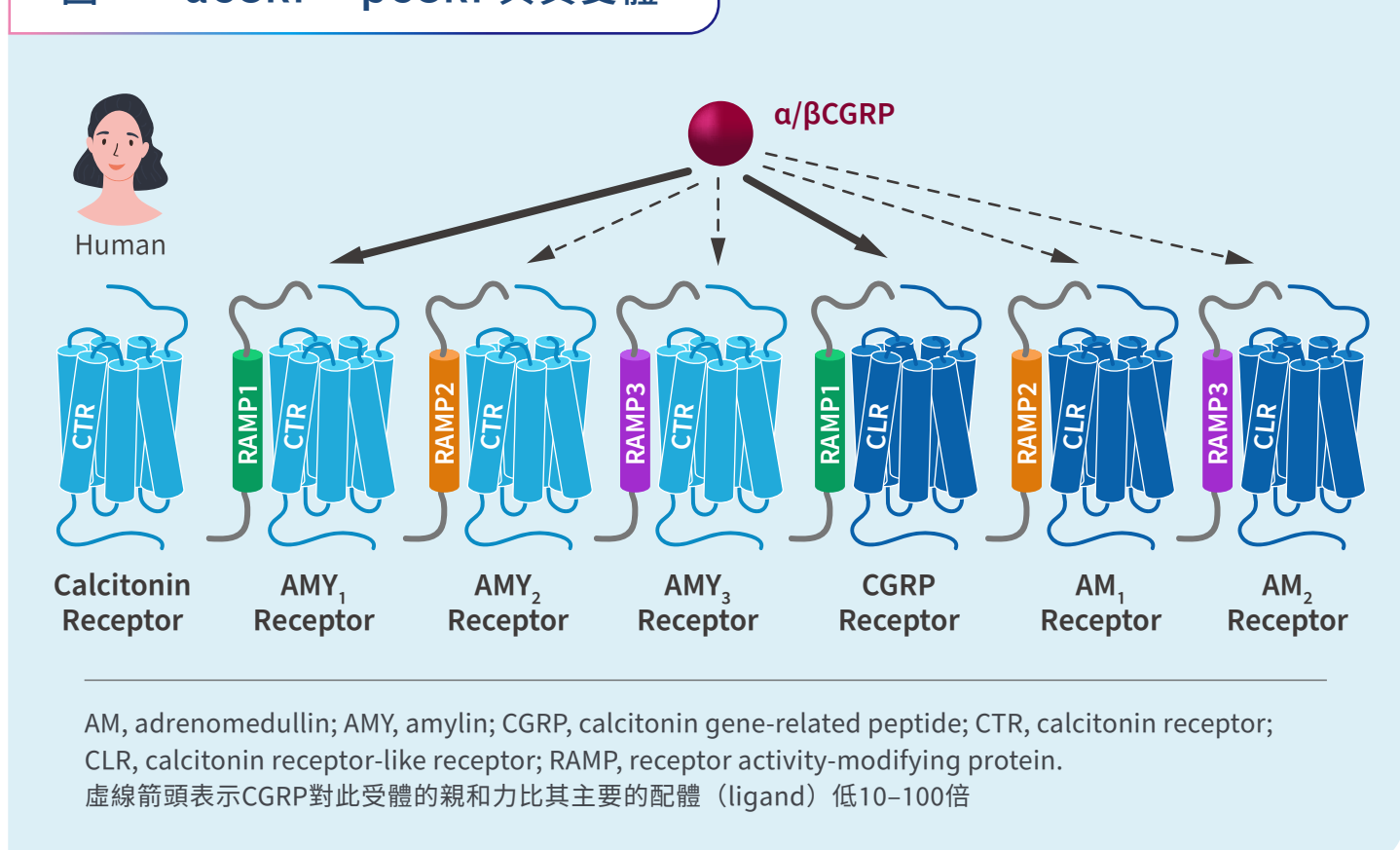
抑鈣素基因相關肽在偏頭痛治療中的角色

現今的偏頭痛治療策略中，依據抑鈣素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 所開發的藥物已扮演相當重要的角色。這些藥物包含針對CGRP的galcanezumab、fremanezumab、eptinezumab，或CGRP受體如erenumab、atogepant、ubrogepant、rimegepant等。然而，卻有約40%的患者對這些藥物的反應並無預期中良好，說明目前的治療策略仍有改進空間¹。

CGRP與其受體

CGRP，包括 α CGRP和 β CGRP均來自一個同源的多肽家族，其家族成員包括抑鈣素 (calcitonin)、澱粉素 (amylin) 以及腎上腺髓素 (adrenomedullin)¹。此多肽家族的受體，包含典型的CGRP受體 (canonical CGRP receptor)、澱粉素受體 (AMY₁、AMY₂與AMY₃) 以及腎上腺髓素受體 (AM₁與AM₂)，而它們皆由一個calcitonin receptor (CTR) 或calcitonin receptor-like receptor (CLR) 與另一個receptor activity-modifying proteins (RAMPs) 成員共同組成¹。由於受體結構的相似性，CGRP受體 (由CLR與RAMP1組成) 與AMY₁受體 (由CTR與RAMP1組成) 皆對 α/β CGRP具有高親和力 (affinity) (圖一)¹。

圖一、 α CGRP、 β CGRP與其受體¹



CGRP與偏頭痛的關聯

CGRP及其受體表現於三叉神經血管系統中 (trigeminovascular system)¹。許多文獻顯示，患者於偏頭痛發作時，體內CGRP濃度會上升^{2,3}，奠定了CGRP與偏頭痛發作間的關聯性。臨床試驗結果亦顯示，偏頭痛患者接受靜脈輸注CGRP時可誘發類似偏頭痛的症狀⁴，而阻斷CGRP訊息傳遞則可降低偏頭痛患者的發作頻率¹。全基因組關聯分析 (genome-wide association studies, GWAS) 的數據亦顯示，CALCA (其蛋白質產物為 α CGRP) 與CALCB (其蛋白質產物為 β CGRP) 基因中皆有特定基因座 (locus) 與患有偏頭痛的風險有關^{5,6}。

澱粉素與腎上腺髓素與偏頭痛發作的可能關聯

和由CLR與RAMP1組成的CGRP受體類似，澱粉素受體則由CTR與RAMP1 (AMY₁)、RAMP2 (AMY₂) 或RAMP3 (AMY₃) 組成，且三叉神經節 (trigeminal ganglia)、藍斑核 (locus coeruleus) 與中縫大核 (nucleus raphe magnus) 中亦可發現CTR表現^{1,8,9}。在一項雙盲交叉 (crossover) 臨床試驗中亦發現，輸注CGRP (30 μ g, 20分鐘) 可誘發56%的偏頭痛患者出現類似偏頭痛症狀，而輸注澱粉素類似物pramlintide (120 μ g, 20分鐘) 亦可誘發41%的偏頭痛患者出現類似偏頭痛症狀⁷。此外，三叉神經節中亦表現腎上腺髓素受體¹。一項雙盲交叉臨床試驗發現，輸注腎上腺髓素 (2.4 μ g/kg, 20分鐘) 可誘發55%偏頭痛患者 (20人中有11人) 出現類似偏頭痛症狀，顯著多於輸注安慰劑的15% (20人中有3人)¹⁰，暗示腎上腺髓素受體亦可能在偏頭痛發作中扮演一定角色。

針對CGRP的偏頭痛治療仍有待闡明之處

CGRP單株抗體 (eptinezumab、galcanezumab與fremanezumab) 會與 α CGRP及 β CGRP產生非特異性結合 (non-specifically binding)¹。雖然GWAS結果顯示 β CGRP與偏頭痛發作有關聯性，但與主要表現於中樞神經系統的 α CGRP不同， β CGRP亦會於腸神經系統 (enteric nervous system) 中表現。體外 (*in vitro*) 實驗與動物實驗皆說明， β CGRP在CGRP受體比 α CGRP有更好的親和力⁶，因此 β CGRP在偏頭痛中扮演的角色仍需進一步闡述。

基於CGRP受體與澱粉素受體AMY₁間的相似性，以及AMY₁對CGRP的高親和力，CGRP單株抗體藥物的作用機制亦有可能排除透過AMY₁產生作用的可能。同時，阻斷CGRP與AMY₁受體的訊息傳遞路徑或許能更有效地減少CGRP信號傳導¹。

由於CGRP在偏頭痛發作機制中的重要性，近年試驗開始評估同時使用針對CGRP單株抗體與CGRP受體拮抗劑共同治療偏頭痛的可能性，初步結果顯示綜合治療具有良好療效與安全性¹。

結論

雖然CGRP與其受體的研究推進了偏頭痛治療的進展，後續研究顯示目前的藥物尚有改進空間。此外，也有越來越多的證據顯示，除了CGRP受體之外，亦有其他受體可能在偏頭痛的生理學機轉中扮演重要角色，更進一步地顯示CGRP相關分子與其受體在偏頭痛的分子機制研究，未來將有助於推進偏頭痛治療策略。

參考文獻：

1. Garelja ML, Hay DL. *Headache* 2022;62:1093-1104.
2. Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
3. Alpuente A, et al. *Cephalalgia* 2022;42:186-196.
4. Lassen LH, et al. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
5. Hautakangas H, et al. *Nat Genet* 2022;54:152-160.
6. Choquet H, et al. *Commun Biol* 2021;4:864.
7. Ghanizada H, et al. *Ann Neurol* 2021;89:1157-1171.
8. Hendrikse ER, et al. *Cephalalgia* 2022;42:815-826.
9. Becskei C, et al. *Brain Res* 2004;1030:221-233.
10. Ghanizada H, et al. *Neurology* 2021;96:e2488-e2499.