

邁向偏頭痛精準醫學之路？探索基因-微核糖核酸風險模型之可能應用

台北榮民總醫院 陳世彬醫師

偏頭痛為全球最常見的神經系統疾病之一，一年盛行率高達 15%，全球患者超過 10 億人，台灣粗估亦有將近 200 萬名患者，造成龐大疾病負擔，卻因無明確影像異常或客觀生物指標，一直被視為「看不見的病」。榮陽頭痛研究團隊與中研院及國衛院專家合作，歷時五年找出可判別偏頭痛狀態的微核糖核酸

(microRNA) 生物標記，並結合基因資訊，可成功判斷偏頭痛達 9 成之陽性預測率，為未來精準診斷與個人化治療奠定重要基礎，研究成果於今年(114)年 6 月發表於《Brain》期刊¹，研究成果發表後受到一些頭痛診治或研究的同好與病友的關注，也衍生一些疑問，以下簡短概述此研究的內容，希望能為大家解惑。

為什麼要做這個研究？

根據《全球疾病負擔研究(Global Burden of Disease, GBD)》，偏頭痛是 15 至 49 歲人群中第二大失能原因，嚴重影響患者工作、學習與生活品質。然而，偏頭痛至今仍缺乏可量化的客觀生物標記可用於診斷、病程監測或治療反應預測，醫師只能依賴病患主觀敘述，搭配國際頭痛學會的診斷準則及臨床經驗進行診治，不像肝腎功能或心臟酵素，抽個血就可以提供答案。很多病患來就診常希望能安排腦部影像檢查，但檢查結果往往是正常的，雖然緩解了病患的焦慮，但也帶來更多的疑惑，大家都有個共同的問題：「為什麼我會有偏頭痛？」

臨床上最簡單的回答，就是「體質」的問題。然而什麼是體質？過往並沒有精確的定義，然而隨著精準醫學的進展，「體質」或可詮釋為個體在基因、表觀遺傳、轉錄/轉譯調控與生理反應路徑上的整體易感性。偏頭痛的病人因為帶有特殊的體質，其臨床表現受荷爾蒙、壓力、生理狀態與環境等多重因素調控，病程呈現高度的動態變化，症狀亦有相當的異質性。我們過去完成的台灣第一個，也是亞洲第一個偏頭痛的全基因體關聯性研究²，找到一些台灣人偏頭痛特有的基因，也發現與歐洲偏頭痛病患共同的基因(如 *LRPI* 及 *TRPM8*)，這些與生俱來的基因雖然影響病患發病的風險，但並無法完全反映當下的神經生物學狀態，因此我們需要有更好的指標能反映疾病的動態變化。功能性磁共振造影或電生理研究雖然對於偏頭痛病患腦部發作前後變化有顯著進展^{3,4,5}，但這些檢查跨平台再現性仍有待驗證亦不方便臨床應用。鑒於如此，我們希望以比較貼近臨床方便使用的抽血方式，找到可以反映偏頭痛病患發作時腦部病生理變化的客觀指標。

這個研究是怎麼做？

過往其實已經有不少偏頭痛的生物標記研究，但都沒有可再現的研究結果，有許多可能解釋原因，一方面是因為大部分研究規模偏小，且研究設計沒有包括驗證族群，更重要的原因是，偏頭痛是一個高度動態變化且具複雜亞型及共病的病，需要精準的分類及收案。為了克服這些問題，我們採用前瞻性招募設計，分別納入陣發性偏頭痛(episodic migraine)發作期(ictal)、陣發性偏頭痛發作間期(interictal)、慢性偏頭痛(chronic migraine)與健康對照四個族群。為了精準收案，陣發性偏頭痛發作期只挑選正在中重度偏頭痛發作當下的病患，發作間期組的採血時間則距離前後一次發作都須超過 72 小時；且為了避免精神共病的干擾，有焦慮或憂鬱共病的病患都被排除。如此一來大幅提升了收案的困難度，但也讓研究可以更精緻。此外，為了確認研究成果可再現，我們招募了二群不同族群的受試者(探索族群(discovery cohort)及驗證族群(validation cohort))，且應用了二種不一樣的平台，在探索族群採用次世代定序，找到的標的微核糖核酸(microRNA)再於驗證群組利用即時定量 PCR 驗證。同時，所有受試者皆完成 Axiom TWB genome-wide array 基因分型，以建立個體化基因風險分數，進一步與 microRNA 表現資料結合。

為何選用 microRNA？

「微核糖核酸」是一種為一類不參與轉譯的小型非編碼 RNA，但卻能調控基因表現。過往生命科學的中心法則認為，遺傳訊息從 DNA 轉錄成「信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)」，後續再轉譯成蛋白質，2024 年諾貝爾生理/醫學獎表彰了 Victor Ambros 與 Gary Ruvkun 兩位學者，因他們於 1993 年的研究成果，顛覆了過往的中心法則，他們發現有一類不負責直接合成蛋白的核糖核酸，稱為微核糖核酸，在調控基因表現中，扮演著至關重要的角色。目前已知微核糖核酸可調控多個基因的表現，廣泛參與神經功能、突觸可塑性、發炎反應與內分泌調控。其穩定存在於血液循環中，不受時間與環境劇烈波動影響，具備作為體液中生物標記的先天優勢。過去文獻指出，部分微核糖核酸與神經退化疾病、癲癇、自閉症等神經精神疾病具相關性，過去在偏頭痛領域，包括我們過去的小規模研究^{6,7}，曾找到一些跟偏頭痛相關的微核糖核酸，但都未能有效再現，本研究針對偏頭痛領域疾病動態性與分期特徵，透過更嚴謹的設計，希望能驗證找到的微核糖核酸之可再現性，並透過生物資訊功能性分析促進對偏頭痛病生理機轉的瞭解。

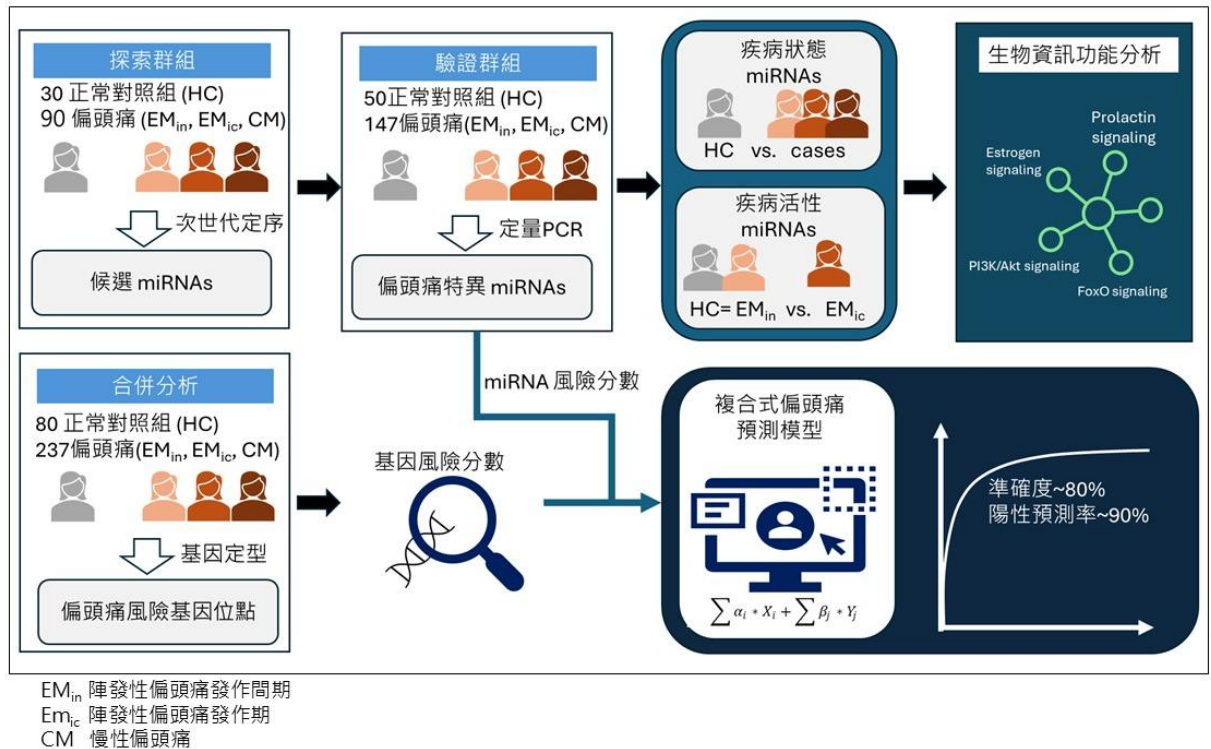
研究結果為何？

研究前瞻性招募 120 位偏頭痛患者及健康對照組進行次世代定序（NGS）分析血液中微核醣核酸表現，並在另外 197 位驗證組中確認結果可再現，並結合基因風險分數，成功建立可精準判斷偏頭痛風險的預測模型。本研究找到三個與偏頭痛狀態穩定相關的微核醣核酸（miR-183、miR-25、miR-320），其在所有病患組中表現顯著異於對照組。這些微核醣核酸可以區分有病和沒病，可以反映”是否體質偏向偏頭痛病患”。研究也找到四個在發作期顯著改變的微核醣核酸（miR-1307-5p、miR-6810-5p、let-7e、miR-140-3p），於發作期急性上調，但在發作間期與對照組則無明顯變化，可能可反映”偏頭痛發作的疾病活性”。將這些表現顯著的微核醣核酸資訊與個體化基因風險分數整合後，研究團隊建立了一偏頭痛複合預測模型。該模型可準確區分病人與對照組，陽性預測值（PPV）達 90%，顯示結合多層次資料分析在偏頭痛風險預測上的潛力。

此外，藉由 microRNA-mRNA 交互作用網絡分析，我們發現上述微核醣核酸所調控的目標基因廣泛參與雌激素訊號、泌乳素訊號傳遞、神經突觸功能與神經發炎途徑。這些結果與偏頭痛臨床特性高度一致，特別是在女性偏頭痛盛行率高與與荷爾蒙關聯密切的現象提供了可能的分子機轉支持。

從主觀症狀走向客觀指標 邁向偏頭痛精準醫學年代

本研究利用高通量大數據資料建構微核醣核酸與基因風險的複合式模型，在驗證群組仍可達到高準確率，這代表神經疾病這類複雜、變異大的疾病，也能透過結合多體學數據與臨床資料走向精準預測。偏頭痛向來沒有客觀診斷方法或生物標記，這項發現首次證明，偏頭痛可望透過血液「被看見」，也開啟未來「液態切片(liquid biopsy)」(即利用相對非侵入式的抽血檢驗血液中的生物標記來反應腦中病生理變化，間接做到如同直接於腦部切片分析病灶的檢測能力)應用於偏頭痛的可能性。這項技術未來要能真正走進臨床，仍需要反覆大規模的驗證，包括納入有共病及複雜用藥的病患，並釐清這些微核醣核酸與用藥反應性間的關聯性。但希望將來相關的研究能做到實際幫助病患，並協助臨床醫師在尚未發作前辨識高風險族群、監測病程變化、作為治療反應評估工具，實現偏頭痛的精準醫療。



參考文獻：

1. Chen SP, Chang YH, Wang YF, Chen HY*, Wang SJ*. Composite microRNA-genetic risk score model links to migraine and implicates its pathogenesis. *Brain* 2025 Jun 3;148(6):2178-2188.
2. Chen SP, Fuh JL, Chung MY, Lin YC, Liao YC, Wang YF, Hsu CL, Yang YC, Lin MW, Chiou JJ, Wang PJ, Chen PK, Fan PC, Wu JY, Chen YT, Kao LS*, Fann CS*, Wang SJ*. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for migraine in Han Chinese resided in Taiwan. *Cephalalgia* 2018; 38: 466-75
3. Wu CH, Lee PL, Wang YF, Lirng JF, Chen ST, Lin CJ, Wang SJ*, Chou KH*, Chen SP*. Phasic perfusion dynamics among migraine subtypes: A multimodel arterial spin labeling investigation. *The Journal of Headache and Pain* 2024; 25:167.
4. Hsiao FJ, Chen WT, Liu HY, Wu YT, Wang YF, Pan LLP, Lai KL, Chen SP, Coppola G, Wang SJ. Altered brainstem–cortex activation and interaction in migraine patients: somatosensory evoked EEG responses with machine learning. *The Journal of Headache and Pain* 2024; 25:185.
5. Cao, Z., Lin, C. T., Lai, K. L., Ko, L. W., King, J. T., Liao, K. K., Fuh, J. L., & Wang, S. J. Extraction of SSVEPs-Based Inherent Fuzzy Entropy Using a Wearable Headband EEG in Migraine Patients. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, 2020; 28(1), 14-27.
6. Cheng CY, Chen SP, Liao YC, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Elevated circulating endothelial-specific microRNAs in migraine patients: A pilot study. *Cephalalgia* 2018;38(9):1585-1591
7. Chen SP, Chang YA, Chou CH, Juan CC, Lee HC, Chen LK, Wu PC, Wang

YF, Fuh JL, Lirng JF, Ducros A, Huang HD*, Wang SJ*. Circulating microRNAs associated with Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *Annals of Neurology* 2021;89:459–473