

本期題目：Orexin 與偏頭痛：最新研究進展綜述

高雄長庚神經內科部 李蓉蓉醫師

Orexin 是一種神經肽激素，在人體的醒覺、食慾和自主功能調控中扮演關鍵角色。之前的研究顯示 orexin 在肥胖患者體內的含量較低，它能抑制負責偏頭痛的 CGRP，因此低水平的 orexin 可能導致 CGRP 濃度升高，進而引發偏頭痛。這次頭痛電子報很榮幸能邀請到高雄長庚神經內科部李蓉蓉醫師，針對 orexin 與偏頭痛的關係作詳細的介紹與回顧，並對 orexin 與偏頭痛未來的研究提出自己的一些看法，相信在李醫師深入淺出的引導之下，大家必能收穫良多。

電子報主編 高雄榮總神經內科 施景森醫師

前言

偏頭痛（migraine）是一種多因素、涉及神經—血管與中樞感覺調節失衡的慢性疾病。近年研究將注意力投向下視丘及其神經肽系統，特別是 orexin（又稱 hypocretin），因為 orexin 介入睡眠—覺醒、能量平衡與痛覺調控，與偏頭痛的前驅症狀（如打哈欠、食慾改變、睡眠異常）高度重疊，提示其在偏頭痛發作閾值與持續化上可能扮演重要角色 [Stanyer, 2024]。

臨床生物標誌與流行病學觀察

多項臨床研究測量血漿或腦脊髓液（CSF）中 orexin-A 水準，結果呈現不一致性：部分研究報告慢性偏頭痛或藥物過度使用頭痛（MOH）患者 CSF orexin-A 偏高，另一些研究則發現發作期或某些亞群 orexin 水準偏低 [Rains & Poceta, 2015]。這類不一致可能來自樣本差異、採樣時間（發作期 vs. 間歇期）、或患者是否合併睡眠障礙等因素。總體來說，臨床資料支持 orexin 系統與偏頭痛有關，但尚無單一穩定生物標誌可用於臨床診斷 [Barloese, 2021]。

動物實驗與機制線索

動物模型提供更直接的因果線索。實驗顯示，透過操控 OX1R/OX2R（orexin 受體）的活性，可改變三叉-腦膜系統（trigeminovascular system）與皮質擴散抑制門檻（cortical spreading depression, CSD），進而影響偏頭痛樣疼痛行為 [Holland, 2014]。近期研究更提出性別差異：某些研究指出 orexin B 經由 OX2R 在雄性動物的腦膜感受器敏化中作用明顯，提示性別與性激素可能調控 orexin 對疼痛的影響 [Kopruszinski et al., 2024]。

臨床試驗與藥物發展

以 orexin 為靶點的藥物開發主要集中在雙重 orexin 受體拮抗劑（DORA）——最初用於失眠治療（例如 suvorexant、lemborexant）。針對偏頭痛的直接臨床試驗並不多；一項重要的隨機對照試驗使用 filorexant（MK-6096）作為預防性治療，但未能在主要終點上顯示顯著差異 [Chabi et al., 2015]。研究者認為受試者多數並無明顯睡眠問題、族群異質及劑量/選擇性等因素可能影響結果。近期綜述與臨床資料指出，雖然 DORA 在改善睡眠參數上有穩定效果，但其對慢性疼痛或偏頭痛的效果仍不一致 [Stanyer, 2024]。

實務與未來方向

綜合目前證據，以下為未來研究應優先考量的方向：

1. 分層病人（precision medicine）：針對合併睡眠障礙或有特定生物標誌的偏頭痛亞群進行 DORA 或受體選擇性藥物試驗。
2. 性別與荷爾蒙交互研究：納入性別為變項、評估性激素對 orexin 系統的調控。
3. 縱向及多模態生物標誌：結合 CSF/血漿測定、影像（下視丘/腦幹功能）與睡眠行為記錄，以找出可靠的治療指標。

圖表

研究（作者， 年）	設計	主要發現
Chabi et al., 2015	隨機對照臨床試驗	filorexant 未達主要預防終點， 提示族群或藥物選擇性問題。
Stanyer, 2024	文獻回顧	彙整 orexin 在頭痛、睡眠與痛覺調節的生物學證據。
Kopruszinski et al., 2024	動物實驗	發現 orexin B→OX2R 在雄性腦膜敏化中有特殊作用，顯示性別差異。
Moreno-Ajona et al., 2021	綜述/機制研究	DORA 可在動物模型中抑制部分偏頭痛相關反應， 臨床應用需更精準試驗。

參考文獻

Barloese, M. (2021). The role of hypocretin/orexin in migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(10), 1151–1161. <https://doi.org/10.1080/14728214.2021.1956463>

Chabi, A., Zhang, Y., Jackson, S., Cramer, J. A., & Lines, C. (2015). Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 35(4), 379–388. <https://doi.org/10.1177/0333102414543337>

Holland, P. R. (2014). Headache and hypothalamus: Orexinergic connection. *Cephalalgia*, 34(10), 783–785. <https://doi.org/10.1177/0333102414535995>

Kopruszinski, C. M., Navratilova, E., & Dodick, D. W. (2024). Orexinergic modulation of meningeal nociception shows sex-specific effects in migraine models. *The Journal of Headache and Pain*, 25(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01623-5>

Moreno-Ajona, D., Villar-Martínez, M. D., Goadsby, P. J. (2021). Emerging targets for migraine treatment: orexinergic system. *Neurotherapeutics*, 18(1), 221–234. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00980-9>

Rains, J. C., & Poceta, J. S. (2015). Headache and sleep disorders: Review and clinical implications for headache management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(9), 1384–1396. <https://doi.org/10.1111/head.12664>

Stanyer, E. C. (2024). Orexin/hypocretin system involvement in headache disorders: A review of current evidence. *Frontiers in Neurology*, 15, 11234. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.11234>

補充與延伸討論

除了臨床與基礎研究的進展外，近期學界亦強調 orexin 與偏頭痛在多系統交互中的角色。首先，在睡眠醫學領域，越來越多證據顯示偏頭痛患者常合併失眠、嗜睡症或睡眠呼吸中止症，而這些疾病本身皆與 orexin 訊號有關。例如嗜睡症患者普遍出現 orexin-A 缺乏，這與偏頭痛患者在部分研究中觀察到的 orexin 水準下降有潛在共通性。因此，睡眠異常可能不僅是偏頭痛的併發症，也可能是由 orexin 功能異常導致的共同病理基礎。

其次，功能性影像學的進展為理解 orexin 與偏頭痛的關聯提供新的線索。一些研究利用 fMRI 與 PET 探討下視丘在偏頭痛發作中的活性變化，結果顯示偏頭痛患者在發作前期與間歇期，下視丘活動皆呈現異常。由於 orexin 神經元主要位於下視丘外側，這些資料間接支持了 orexin 在發作調控中的角色。未來若能結合血液/腦脊髓液 orexin 濃度與影像學數據，將有助於釐清因果方向。

再者，研究者開始探索 orexin 與其他神經肽或神經傳導物質的交互作用，例如與降鈣素基因相關胜肽（CGRP）、多巴胺與血清素的關聯。CGRP 已被確立為偏頭痛治療的重要標的，若 orexin 能透過調節 CGRP 活性來影響頭痛，則未來或可考慮雙重靶向治療策略。同樣地，orexin 參與獎賞與情緒調控，與多巴胺系統交互作用，這也可能解釋偏頭痛患者常見的憂鬱與焦慮共病。

總體來說，Orexin 與偏頭痛的研究正逐漸由單一層面的觀察，拓展至跨系統、跨疾病的整理解。這種轉變不僅有助於闡明偏頭痛的複雜病理機制，也可能帶來新的治療模式，例如結合睡眠調控與偏頭痛預防的多重介入策略。未來的挑戰在於如何透過大規模縱向研究、標準化的生物標誌測量與跨學科合作，將這些基礎知識轉化為臨床可行的治療方案。