

2025 年偏頭痛研究新進展：從機轉辯證到個人化醫療的實證基礎

國立陽明交通大學腦科學研究中心 潘俐伶 助理研究員

偏頭痛長期以來被視為一種高度異質、涉及周邊與中樞神經系統交互作用的複雜疾病。其龐大的全球疾病負擔，使得釐清病理生理機轉並發展精準治療策略，成為神經科學與臨床研究的重要課題。2025 年發表的一系列關鍵研究，涵蓋臨床試驗、神經影像、基礎神經科學與多體學分析，為偏頭痛的致病機制、治療時機與個人化醫療提供了嶄新的視角。

前驅期治療：重新思考「治療時機」與作用位置

在急性偏頭痛治療中，「愈早介入、效果愈好」已逐漸成為共識。PRODROME 試驗的探索性分析顯示，於前驅期即給予 CGRP 受體拮抗劑 ubrogepant，不僅能降低中重度頭痛發生率，也可顯著改善畏光、怕吵、頸部不適、疲勞與認知功能異常等前驅症狀。此結果具有重要臨床意義，因為前驅症狀本身即是病人生活品質下降的主要原因之一。

值得注意的是，gepants 類藥物一向被認為主要透過周邊機轉發揮療效，而前驅症狀則多被歸因於中樞神經系統異常，特別是下視丘。由於 ubrogepant 具有一定的血腦屏障穿透能力，其改善前驅症狀的效果究竟反映直接的中樞作用，或是透過周邊—中樞調節的間接效果，仍有待進一步研究釐清。

CGRP 單株抗體與精神共病：憂鬱症狀的改善獨立於頭痛的進步

UNITE 試驗聚焦於臨床實務中極為常見、卻長期被排除於關鍵試驗之外的患者族群，也就是合併重度憂鬱症的偏頭痛病人。研究顯示，fremanezumab 除了降低偏頭痛發作頻率外，也能顯著改善憂鬱症狀，且兩者之改善效果彼此獨立。此一發現挑戰了「情緒改善僅是頭痛減輕的次級效應」的傳統觀點。

由於 CGRP 單株抗體幾乎無法穿越血腦屏障，其如何影響情緒與精神共病，仍屬未解之謎。但目前的證據顯示，CGRP 相關治療可能透過周邊—中樞神經免疫或神經內分泌調控，對精神症狀產生間接影響，值得後續機轉研究深入探討。

三叉神經系統的結構、功能與發炎：超高磁場多模態影像的整合證據

2025 年的一項多模態神經影像研究，首次以 7T 超高磁場 MRI 完成 DTI 及功能性磁振影像，同時結合神經發炎 PET 影像，系統性描繪偏頭痛病人腦幹三叉神經系統的異常。研究顯示，三叉神經根進入區的微結構完整性下降，伴隨神經發炎增加，且脊髓三叉神經核的功能性活化減弱。

此研究的重要性在於，它不再僅止於「功能異常」或「結構改變」的單一觀察，而是提供了偏頭痛三叉神經系統在微結構、功能與發炎層面的整合性證據，進一步鞏固其在偏頭痛病生理中的核心地位。

PACAP：獨立於 CGRP 的致病機轉

繼 CGRP 後，垂體腺苷酸環化酶活化肽 (pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP) 近年逐漸成為偏頭痛研究的焦點。這個 2025 年的動物模型研究指出，PACAP-38 主要透過周邊機轉，直接導致腦膜中的 A δ 與 C 纖維痛覺受器的敏感化。此研究提供證據支持 PACAP-38 在偏頭痛病生理中可能主要扮演經由周邊刺激活化腦膜及三叉血管神經系統，而非直接活化中樞的三叉神經核。。

在臨床研究中，CGRP 的阻斷無法防止 PACAP-38 誘發的偏頭痛發作，顯示 PACAP 所代表的致病路徑可能獨立於 CGRP 系統之外。從治療角度來看，PACAP 似乎是未來偏頭痛預防的一個很有吸引力的標靶，而 PACAP-neutralizing 單株抗體 (Lu AG09222 和 LY3451838) 在第一期及第二期臨床試驗中都已有不錯的結果，但這些發現仍需透過更大規模的臨床試驗來證實。

從遺傳到液體切片：邁向偏頭痛的個人化醫療

在遺傳學與多體學方面，陳世彬教授的這篇重要的研究探討了與疾病狀態 (是否為偏頭痛、頭痛期與頭痛間期) 相關的 microRNA，並研究結合 microRNA 和遺傳訊息的複合模型是否能夠促進偏頭痛的個別化診斷。這項創新的「液體活檢」 (即分析血液生物標記以了解疾病生物學，無需對腦組織進行侵入性操作) 整合了來自偏頭痛相關單核苷酸多態性 (SNP) 的遺傳風險評分 (PRS) 以及七種 microRNA 的表現量。此複合模型在獨立的驗證

集中具有超過 90%的陽性預測值，證明了結合多組學數據和詳細的臨床特徵可能是為偏頭痛患者制定個人化醫療策略的關鍵。

結語

綜觀 2025 年的重要研究進展，偏頭痛的研究正逐步從「單一機轉、單一治療」的思維，轉向多層次機轉整合與個人化醫療策略。這些研究不僅深化了對周邊與中樞神經機制的理解，也為未來在治療時機選擇、共病管理與精準治療提供了實證基礎。對臨床醫師與研究者而言，這正是重新思考偏頭痛診療模式的重要契機。

參考文獻

1. Wang SJ, Chen SP, Wang YF, Pan LH. Headache research 2025: trials, mechanisms, and biomarkers. *Lancet Neurol.* 2026;14-16
2. Goadsby PJ, Ailani J, Dodick DW, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine prodromal symptoms: an exploratory analysis from the randomized phase 3 PRODROME trial. *Nat Med* 2025; 31: 2179–85.
- 2 Lipton RB, Ramirez Campos V, Roth-Ben Arie Z, et al. Fremanezumab for the treatment of patients with migraine and comorbid major depressive disorder: the UNITE randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2025; 82: 560–69.
- 3 Tohyama S, Datko M, Brusaferri L, et al. Trigeminal nerve microstructure is linked with neuroinflammation and brainstem activity in migraine. *Brain* 2025; 148: 2551–62.
- 4 Christensen RH, Strassman A, Ashina M, Ashina H, Burstein R. Activation and sensitization of meningeal nociceptors by PACAP-38: implications for migraine headache. *Brain* 2025;
- 5 Chen S-P, Chang Y-H, Wang Y-F, Chen H-Y, Wang S-J. Composite microRNA genetic risk score model links to migraine and implicates its pathogenesis. *Brain* 2025; 148: 2178–88.
- 6 Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet* 2023; 402: 2307–16.
- 7 Al-Karagholi MA-M, Zhuang ZA, Beich S, Ashina H, Ashina M. PACAP38-induced migraine attacks are independent of CGRP signaling: a randomized controlled trial. *J Headache Pain* 2025; 26: 79.
- 8 Johnson MP, Krikke-Workel J, Patel CN, et al. Preclinical and clinical evaluation of LY3451838, a PACAP-neutralizing monoclonal antibody, in randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 and phase 2 studies involving healthy adults and adults with treatment-resistant migraine. *Cephalalgia* 2025; 45: 3331024251368757.

9 Ashina M, Phul R, Khodaie M, Löff E, Florea I. A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention. *N Engl J Med* 2024; 391: 800–09.

10 Danelakis A, Kumelj T, Winsvold BS, et al, and the International Headache Genetic Consortium. Diagnosing migraine from genome-wide genotype data: a machine learning analysis. *Brain* 2025