

降钙素基因相关肽与偏头痛研究进展

王卓群 姚刚 赵继福 吴杰

【摘要】 降钙素基因相关肽是一种公认的痛觉神经调质,但其参与偏头痛的作用及机制尚不完全清楚。本文将对降钙素基因相关肽参与偏头痛的作用及机制进行综述。

【关键词】 降钙素基因相关肽; 偏头痛

Research progress on calcitonin gene related peptide and migraine WANG Zhuo-qun, YAO Gang, ZHAO Ji-fu, WU Jie. Department of Neurology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: WU Jie, Email: yecolor@163.com

【Abstract】 Although CGRP is a recognised neuromodulator of nociception, its mechanism of action in migraine remains elusive. This review will summarize key information that investigate CGRP how to effect the pathology of migraine.

【Key words】 Calcitonin gene-related peptide; Migraine disorders

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是 Amara 和 Rosenfold 等在 1982 年发现的中含有 37 个氨基酸残基的多肽,它广泛存在于中枢和周围神经系统内,特别是感觉神经元的胞体和末梢。它是目前最为强大的内源性血管舒张物质,在疼痛,尤其是偏头痛研究中,CGRP 是一个重点和热点。

一、分子生物学特征

CGRP 分子量为 3786.91, 2800 个碱基对,在其 37 个氨基酸序列中, N 端第 2 位与第 7 位之间由二硫键相连, C 端是苯丙氨酸残基,这两个结构是 CGRP 发挥生物学活性所必需的。人与大鼠的 CGRP 仅有 4 个氨基酸序列不同(1、3、25、35 位),人和大鼠的 CGRP 均有 CGRP α 和 CGRP β 两种类型,人的 CGRP 两型之间,第 3、22、25 位氨基酸序列不同,大鼠的 CGRP 两型之间仅第 35 位氨基酸不同。CGRP α 主要在神经系统中表达, CGRP β 主要在肠道感觉系统中表达。在中枢神经系统中 CGRP 存在于多个部位,如纹状体、杏仁核、下丘脑、脑干、小脑和三叉神经系统中。

CGRP 受体属于 G 蛋白偶联受体,功能性受体由 7 个跨膜蛋白复合体(降钙素受体样受体 calcitonin receptor-like receptor, CLR), 1 个跨膜蛋白受体活性修饰蛋白(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)和 1 个胞内蛋白(受体组分蛋白 receptor component protein, RCP)组成。RAMP1 为一类小分子跨膜蛋白,以分子伴侣的形式介导了 CLR 的膜转位。RCP 是一类小分子多肽,介导 CLR 下游信号传导。CGRP 受体与细胞膜上的 G 蛋白偶联,进而激活腺苷酸环化酶,引起细胞内 cAMP 水平升高, cAMP 使 PKA 磷酸化产生一系列生物学效应。

外周的 CGRP 在背根神经节,中枢的 CGRP 在三叉神经节,都是在感觉神经元胞体内合成,然后以快速轴浆运输的形式分别运输到中枢端和外周末端梢。其中枢末端梢作为感觉神经传入纤维,主要负责痛温觉的传导。在外周,含 CGRP 的感觉神经 C 纤维广泛分布于各种组织和器官,并因多种刺激通过轴突反射的方式释放。所谓轴突反射,就是当外周组织局部感觉神经受到刺激后,冲动除正向传到中枢外,还可通过分支逆向传导至外周,引起生物学效应。CGRP 常与 P 物质、神经激肽共同存在于这类神经末梢中。

二、CGRP 在偏头痛发病过程中的作用

多项临床研究证实在偏头痛的发作中,血浆 CGRP 水平增高,而且偏头痛的强度和持续时间与血浆 CGRP 水平呈正相关^[1]。Goadsby 等^[2]发现偏头痛发作时,颈外静脉 CGRP 增加,但是肘静脉中没有增加,表明偏头痛时颅内释放 CGRP 增加。

动物研究发现三叉神经活化释放的 CGRP 可引起脑及脑膜血管扩张、肥大细胞释放炎症介质、颅内血管伤害性信息传递至中枢^[3]。脊髓背角突触后神经元 CGRP 受体与 AMPA 型谷氨酸受体共表达,经过 CGRP 预处理,这些神经元对 AMPA 反应的放电频率明显增加,并且这种反应可以被 CGRP 拮抗剂 CGRP₈₋₃₇ 所阻断^[4]。当痛觉易感个体 CGRP 水平升高时,普通感觉转入信号可能被放大,而超过疼痛的阈值。在偏头痛发病过程中,推测 CGRP 在从三叉神经到中枢的多个阶段发挥作用。CGRP 主要由三叉神经节神经元和三叉神经脊束核释放,在三叉神经中大约 50% 的神经元呈 CGRP 免疫反应阳性^[5], CGRP 在三叉神经中的表达是三叉神经血管系统在偏头痛发病过程中发挥影响作用的关键因素^[6]。三叉神经血管系统的周围部分由三叉神经感觉神经纤维,脑膜血管(硬脑膜和软脑膜)至脑干三叉神经核组成,其中枢部分是输入处理结构:三叉神经脊束核和后丘脑。在周围神经末梢,CGRP 是公认的最有效的血管扩张肽,CGRP 受体位于脑血管平滑肌,CGRP 与其结合导致脑血管扩张。除了导致血管扩张之外,CGRP 在末梢的释放还

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.22.086

基金项目:吉林省中医药管理局科研基金资助课题(2012-172)

作者单位:130041 长春,吉林大学第二医院神经内科(王卓群、姚刚、吴杰);长春市中医院内科(赵继福)

通讯作者:吴杰, Email: yecolor@163.com

可触发肥大细胞脱颗粒,由此导致神经源性炎症。在三叉神经的中枢端, CGRP 是三叉神经脊束核中伤害性感受神经元中的神经调质^[6]。

对曲坦类药物治疗偏头痛的细胞机制研究,进一步说明了 CGRP 在偏头痛发病中的作用:曲坦类药物是 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受体激动剂,而 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 受体存在于脑膜血管、血管周围的三叉神经末梢以及三叉神经尾核神经元,曲坦类药物激活 5-HT 受体抑制颅内血管舒张,阻断三叉神经末梢释放的 CGRP 诱导的神经源性炎症和伤害性刺激向中枢的传递^[7]。上述研究均说明 CGRP 在偏头痛发病过程中起到重要的作用。

三、CGRP 诱导偏头痛的机制

1. 神经源性炎症:在外周,三叉神经释放的 CGRP 诱导血管扩张和肥大细胞脱颗粒,进一步引起神经源性炎症,神经源性炎症的特征是血管扩张、血浆蛋白外渗、肥大细胞释放促炎和炎症因子。血管扩张是 CGRP 作用于血管平滑肌的效应,而血浆蛋白外渗则是 P 物质的作用,而 P 物质往往是与 CGRP 一起被释放的。炎症级联反应,则是由硬脑膜肥大细胞和三叉神经节卫星胶质细胞释放的 CGRP 所触发的, CGRP 在此过程中的关键作用。

2. 肥大细胞脱颗粒:长期以来,人们都认为肥大细胞参与了偏头痛发病过程,这种肥大细胞指的是硬脑膜肥大细胞,它被 CGRP 诱导而脱颗粒,这有别于其他肥大细胞(P 物质诱导其脱颗粒)^[6]。硬脑膜肥大细胞上存在明确的 CGRP 受体,与感觉神经元的脑血管毗邻,当脑膜肥大细胞活化和脱颗粒时会释放许多神经活性及血管活性物质,如缓激肽、组胺、前列腺素、TNF- α 、血管内皮生长因子、5-HT 等,释放的这些炎症和致炎因子可在感觉神经元中产生一个正反馈循环,这些因子可触发 CGRP 的持续释放。体外培养三叉神经感觉神经元发现,培养过程中加入炎症因素(低 pH 值、缓激肽、5-HT、前列腺素 E₂、组胺),可以诱导 CGRP 的持续高水平的分泌^[8]。

3. 卫星胶质细胞激活:在三叉神经节中,卫星胶质细胞与神经元胞体密切相关,它发挥类似与中枢神经系统中胶质细胞的作用,影响三叉神经节局部微环境。卫星胶质细胞中含有功能性的 CGRP 受体。CGRP 可以触发卫星胶质细胞释放促炎性细胞因子。体外培养神经胶质细胞发现, CGRP 可以引发炎症基因表达的变化^[9]。CGRP 作用于卫星胶质细胞可以发挥促使感觉神经元激活或致敏的作用,进一步促进 CGRP 的合成与释放,产生一个正反馈循环,维持和提高炎症状态以及神经敏感^[10]。

四、CGRP 作为偏头痛治疗的靶点

CGRP 受体拮抗剂是偏头痛治疗领域的新突破。第一个选择性的 CGRP 受体拮抗剂是 olcegepant (BIBN4096BS), II 期临床试验结果显示了它的有效性和安全性:olcegepant 与曲坦类药物对偏头痛急性发作期疼痛的控制率相似,可达 60% (疼痛 2 h 内缓解);同时发现 olcegepant 较之曲坦类药物有更低的心血管方面的副作用,如血压、心率的改变等^[11]。大量的临床前数据支持 olcegepant 作为 CGRP 受体拮抗剂用于治疗偏头痛,研究发现 olcegepant 可以有效抑制三叉神经节释放的 CGRP 所导致的血管扩张^[11],另外,olcegepant 能够扭转 α -CGRP 诱导的

大脑中动脉、脑膜中动脉以及颞动脉扩张^[12]。健康志愿者静脉应用 olcegepant 后没有出现全身及脑血流显著改变。研究还发现 olcegepant 可以阻断 CGRP 对三叉神经节神经元自分泌 CGRP 的激活效应,避免 CGRP 刺激三叉神经节神经元持续合成和释放 CGRP^[13]。虽然 olcegepant 已被证实是一种有效的偏头痛治疗药物,但是它具有一个严重的缺陷:只能通过静脉给药。telcegepant (MK-0974) 是第一个具有口服活性的 CGRP 受体拮抗剂,对于治疗偏头痛急性发作有着满意的疗效。III 期临床试验中,偏头痛患者急性发作期使用 telcegepant 和使用 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂(曲坦类药物)比较, telcegepant 发生的副作用更少^[14],其原因是 telcegepant 不产生收缩颅内血管或冠状动脉血管的作用。MK-3207 是第二个口服 CGRP 受体拮抗剂,在体内和体外实验中, MK-3207 均表现出比 telcegepant 更好的口服生物利用度和更强的止痛效果^[15],但是由于其严重的肝毒性,此药已于 2009 年停止生产。BI 44370 TA 是另外一种口服 CGRP 受体拮抗剂, II 期随机、双盲、安慰剂对照研究 BI44370TA 显示出良好的耐受性和有效性^[16]。

另一种治疗方法是 CGRP 结合分子,它可以抑制 CGRP 在偏头痛病理过程中的作用。这种介质可以直接与 CGRP 结合,从而阻断 CGRP 与 CGRP 受体结合,同时还能抑制 CGRP 的合成。它是 CGRP 结合 RNASpiegelmer (NOX-C89), 是一种单链镜像 L-寡核苷酸^[17],这种 RNA 分子可以识别并结合到 CGRP N-末端的 13 个氨基酸区域。动物实验证实 NOX-C89 可以抑制 CGRP 引起的大鼠硬脑膜血管扩张^[18]。同样的模型,使用另外一种 CGRP 抑制介质, CGRP 单克隆抗体也显示出同样的抑制 CGRP 诱导的硬脑膜血管扩张作用,且这两种介质对 CGRP 扩血管效应的抑制作用呈浓度依耐性^[19]。

总之,无论是基础研究还是临床研究均证实 CGRP 在偏头痛发病过程中起着极为重要的作用,对于 CGRP 及其受体的研究不仅有助于揭示偏头痛病理生理过程,还为偏头痛的治疗提供新的途径和方法。

参 考 文 献

- [1] Han TH, Blanchard RL, Palcza J, et al. The dose proportionality of telcegepant after administration of single oral and intravenous doses in healthy adult subjects. Arch Drug Inf, 2010, 3: 55-62.
- [2] Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol, 1990, 28: 183-187.
- [3] Williamson D, Hargreaves R. Neurogenic inflammation in the context of migraine. Microsc Res Tech, 2001, 53: 167-178.
- [4] Gu XL, Yu LC. The colocalization of CGRP receptor and AMPA receptor in the spinal dorsal horn neuron of rat: a morphological and electrophysiological study. Neuroscience Letters, 2007, 414: 237-241.
- [5] Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. Neuroscience, 2010, 169: 683-696.
- [6] Messlinger K. Migraine: where and how does the pain originate? Experimental Brain Research, 2009, 196: 179-193.
- [7] Hargreaves R. New migraine and pain research. Headache, 2007, 47: S26-43.
- [8] Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. Ann

- Neurol, 2004, 55: 19-26.
- [9] Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis. *Neuroscience Letters*, 2010, 473: 163-167.
- [10] Capuano A, De Corato A, Lisi L, et al. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain*, 2009, 5: 43.
- [11] Kapoor K, Arulmani U, Heiligers J, et al. Effects of BIBN4096BS on cardiac output distribution and on CGRP-induced carotid haemodynamic responses in the pig. *Eur J Pharmacol*, 2003, 475: 69-77.
- [12] Verheggen R, Bumann K, Kaumann A. BIBN4096BS is a potent competitive antagonist of the relaxant effects of alpha-CGRP on human temporal artery: Comparison with CGRP(8-37). *Br J Pharmacol*, 2002, 136: 120-126.
- [13] Zhang Z, Winborn C, Marquez de Prado B, et al. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci*, 2007, 27: 2693-2703.
- [14] Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: A randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*, 2008, 372: 2115-2123.
- [15] Salvatore CA, Moore EL, Calamari A, et al. Pharmacological properties of MK-3207, a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor Antagonist. *Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333: 152-160.
- [16] Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*, 2011, 31: 573-584.
- [17] Vater A, Jarosch F, Buchner K, et al. Short bioactive Spiegelmers to migraine-associated calcitonin gene-related peptide rapidly identified by a novel approach: Tailored-SELEX. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31: e130.
- [18] Juhl L, Edvinsson L, Olesen J, et al. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model. *Eur J Pharmacol*, 2007, 567: 117-124.
- [19] Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP(8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *Br J Pharmacol*, 2007, 150: 633-640.
- (收稿日期: 2013-10-11)
(本文编辑: 戚红丹)

王卓群, 姚刚, 赵继福, 等. 降钙素基因相关肽与偏头痛研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (22): 10209-10211.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中华医学学会