

- 治疗在肝癌中的研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32 (2): 65-70. JIANG F, DAN YF. Research progress of immune checkpoint PD-1/PD-L1 inhibitors and CAR-T therapy in liver cancer [J]. J Hepatob Pancreat Surg, 2020, 32 (2): 65-70
- [41] HAN DL, LIU J, CHEN CY, *et al.* Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF1 in dendritic cells [J]. Nature, 2019, 566 (7743): 270-274.
- [42] ZHANG HL, WANGMD, ZHOU X, *et al.* Blocking preferential glucose uptake sensitizes liver tumor-initiating cells to glucose restriction and sorafenib treatment [J]. Cancer Lett, 2016, 388 (1): 1-11.
- [43] KONG JJ, YU GS, SIW, *et al.* Identification of a glycolysis-related gene signature for predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 142.
- [44] LI JH, TIAN XJ, NIE Y, *et al.* BTBD10 is a prognostic biomarker correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma [J]. Front Mol Biosci, 2022, 8 (1): 762541.

[文章编号] 1007-7669 (2025) 04-0257-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.04

靶向降钙素基因相关肽通路的偏头痛药物研究进展

刘睿娟^{1,2}, 饶跃峰², 朱建国¹

(1. 苏州大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院 临床药学部, 浙江 杭州 310003)

[关键词] 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 吉泮类; 单克隆抗体

[摘要] 偏头痛是一种反复发作的神经系统疾病, 被世界卫生组织列为致残的第二大原因。目前预防和治疗偏头痛的药物大多是非特异性的或存在禁忌证/严重不良反应, 近年来通过对偏头痛病理生理机制中起关键作用的降钙素基因相关肽 (CGRP) 进行研究, 开发出了靶向 CGRP 通路阻断剂, 包括 CGRP 受体拮抗剂 (吉泮类) 和抗 CGRP 单克隆抗体。目前相关研究中此类药物被证明有良好的安全性、有效性及耐受性。本文对靶向 CGRP 通路的相关临床试验及研究结果进行综述, 旨在为今后国内偏头痛治疗药物的选择提供依据。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Research progress of migraine drugs targeting pathway of calcitonin gene-related peptide

LIU Rui-juan^{1,2}, RAO Yue-feng², ZHU Jian-guo¹

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou JIANGSU 215000, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou ZHEJIANG 310003, China)

[KEY WORDS] migraine; calcitonin gene-related peptide; gepants; monoclonal antibodies

[ABSTRACT] Migraine is a recurrent neurological disorder recognized by the World Health Organization as the second

[收稿日期] 2024-05-29 [接受日期] 2025-02-10

[作者简介] 刘睿娟, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, Phn: 86-512-6797-3021, E-mail: lrjcpu@126.com。朱建国, 男, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, E-mail: 15950005195@163.com

[通讯作者] 朱建国

leading cause of disability. Currently, most available pharmacological interventions for migraine prevention and treatment are either non-specific or associated with contraindications and serious adverse reactions. Recent research has focused on calcitonin gene-related peptide (CGRP), which plays a pivotal role in the pathophysiological mechanisms underlying migraine. Targeted CGRP pathway inhibitors have been developed, including CGRP receptor antagonists (gepants) and anti-CGRP monoclonal antibodies. Current studies indicate that these agents demonstrate favorable safety profiles, efficacy, and tolerability. This paper reviewed relevant clinical trials and research findings of targeting the CGRP pathway, aiming to provide a foundation for future selection of domestic migraine therapeutics.

偏头痛是一种常见的慢性神经系统疾病^[1],《2019 年全球疾病负担研究》(GBD2019)的研究结果显示,偏头痛仍是世界上第二大致残原因^[2]。偏头痛临床症状为反复发作性的、多为单侧的中重度搏动性头痛,日常活动可加重,同时还可能有恶心、呕吐、畏光和畏声等伴随症状^[3]。偏头痛的发病率在不同国家、地区和不同的流行病学研究中差异很大,约 2.6%~21.7%,其中 25~55 岁之间的女性是偏头痛的高发人群^[4,5]。偏头痛的药物治疗分为急性期治疗和预防性治疗,急性期治疗的非特异性药物有非甾体抗炎药、对乙酰氨基酚、含咖啡因的复合制剂,其中非甾体抗炎药是偏头痛急性期治疗使用最广泛的药物,但可能导致胃肠道等不良反应^[6]。急性期治疗的特异性药物有曲普坦类、麦角胺类等,使用曲普坦类药物需注意其禁忌证,具有冠心病、缺血性卒中、缺血性外周血管疾病、严重肝损伤等疾病的患者禁用^[7],而麦角胺类由于其心脏及肝肾毒性,目前已较少使用^[8]。偏头痛的预防性治疗可降低偏头痛的发作频率、持续时间及严重程度,提高患者生活质量,传统常用药物有钙通道阻滞药、抗癫痫药、β受体阻滞药、钙通道调节剂及抗抑郁药类等^[6],均为非特异性药物,长期使用可能存在中枢或外周不良反应,如氟桂利嗪长期使用可能造成镇静和体重增加,长期、大剂量使用可能导致锥体外系反应^[9]。

目前,偏头痛的发病机制仍未十分明确,多种学说尝试阐明其机制,如血管紊乱、硬脑膜的无菌性炎

症、低镁学说等,其中认可度较高的为三叉神经血管障碍学说^[10]。该学说认为,偏头痛的发生与三叉神经血管系统的活动和敏感性增加有关,三叉神经血管功能障碍引起的过度兴奋导致脑膜血管、脑动脉和鼻窦中的伤害感受器被激活,引起头痛及伴随症状^[11]。

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),是一种广泛分布于中枢和外周神经系统的 37 个氨基酸组成的神经肽,大量研究显示其在三叉神经血管系统激活导致的偏头痛发病及病程进展过程中起重要作用^[12]。体内外刺激触发激活三叉神经血管系统可导致三叉神经末梢释放 CGRP 等血管活性物质,CGRP 可导致神经源性炎症,进一步激活三叉神经血管系统,产生扩张血管、传递疼痛刺激和促进神经源性炎症因子释放的三重作用,从而诱发偏头痛^[13]。

因此,近年来针对 CGRP 通路的特异性阻断成为了抗偏头痛药物研究的重点,目前研究最多的为小分子 CGRP 受体拮抗剂(吉泮类)和抗 CGRP 单克隆抗体。截至 2023 年底,全球已有 8 种用于偏头痛的 CGRP 靶向药上市,信息见表 1。目前多个临床试验中,CGRP 靶向药均表现出了良好的安全性、有效性、耐受性,本文对以上药物的临床研究进展进行综述,以期为我国未来偏头痛治疗药物的使用提供参考。

CGRP 受体拮抗剂(吉泮类) 吉泮类为小分子 CGRP 受体拮抗剂,对人类 CGRP 受体表现出极高的亲和力,可阻断 CGRP 与其受体结合,对抗 CGRP 的神经血管效应,起效迅速,可用于偏头痛的急性救治^[14]。其

表 1 已上市的靶向降钙素基因相关肽(CGRP)通路的偏头痛药物信息

类型	名称	上市时间 (美国)	给药途径	靶点	FDA 批准适应证
CGRP 受体拮抗剂	ubrogepant	2019-12	口服	CGRP 受体	成人伴或不伴先兆偏头痛的急性治疗
	rimegepant	2020-02	口服	CGRP 受体	成人伴或不伴先兆偏头痛的急性治疗,成人发作性偏头痛的预防性治疗
	atogepant	2021-09	口服	CGRP 受体	成人发作性偏头痛的预防性治疗
	zavegepant	2023-03	鼻喷	CGRP 受体	成人伴或不伴先兆偏头痛的急性治疗
抗 CGRP 单克隆抗体	erenumab	2018-05	皮下注射	CGRP 受体	成人偏头痛的预防性治疗
	fremanezumab	2018-09	皮下注射	CGRP	成人偏头痛的预防性治疗
	galcanezumab	2018-09	皮下注射	CGRP	成人偏头痛的预防性治疗
	eptinezumab	2020-02	静脉注射	CGRP	成人偏头痛的预防性治疗

效果与曲坦类相似,但不引起血管收缩,对心血管疾病患者相对安全,故适用于存在曲坦类禁忌证的急性偏头痛患者^[8]。第一代吉泮类 BI 44370、MK-3207、olgepant (BIBN-4096BS)和 telcagepant (MK-0974) 由于其肝毒性和不宜口服性而研究中断^[15,16]。目前,第二代吉泮类如 ubrogepant (MK-1602)、rimegepant (BHV-3000、BMS-927711)、atogepant (AGN-241689、MK-8031) 成为研究重点。第三代吉泮类如 zavegepant (BHV-3500、BMS-742413) 也在研究当中。

1 ubrogepant 2019 年 12 月,美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 ubrogepant 用于急性治疗有或无先兆的成人偏头痛。该药是 FDA 批准的第一种口服药物^[17]。两项随机对照临床试验证实了 ubrogepant 的有效性^[18,19], 成年偏头痛患者分为安慰剂组和 ubrogepant 50、100 mg 组,观察其对单次偏头痛急性发作的作用,结果 3 组 2 h 疼痛缓解率分别为 11.8%、19.2%、21.2%, 2 h 内最明显偏头痛伴随症状缓解率分别为 27.8%、38.6%、37.3%; 最常见的不良反应是恶心、嗜睡和口干^[18]。研究者评价 ubrogepant 的长期安全性及耐受性,开展了一项为期 52 周的非盲试验^[20], 共纳入 1 254 例患者,结果显示长期间歇使用 ubrogepant 50 mg 或 100 mg 治疗偏头痛的安全性及耐受性良好。

2 rimegepant 2020 年 2 月, FDA 批准 rimegepant 用于急性偏头痛治疗。三项随机双盲对照 3 期临床试验均显示,与安慰剂比较, rimegepant 75 mg 具有有效性和安全性。一项研究中,给药 2 h 后, rimegepant 组在缓解疼痛方面显著优于安慰剂组 (21% vs. 11%)^[21]。另一项 3 期临床试验中,接受 rimegepant 治疗后 2 h 无疼痛的患者比例为 19.6%, 高于安慰剂组的 12%^[22]。第三项研究中, rimegepant 组在给药 2 h 后的疼痛缓解率亦高于安慰剂组 (19.2% vs. 14.2%), 给药后 2 h 无畏光、无声音恐惧症和疼痛缓解的患者比例显著高于安慰剂组^[23]。其中最常见不良反应是恶心和尿路感染,但与安慰剂组比较无显著差异,表现出良好的安全性。

rimegepant 也被批准用于偏头痛的预防性治疗。在一项有 1 591 例患者参与的临床试验中^[24], 偏头痛患者被随机分为 2 组, 每隔 1 d 服用 rimegepant 75 mg 或安慰剂,持续 12 周。研究发现第 9~12 周, rimegepant 组平均每月偏头痛减少天数大于安慰剂组 (4.3 d vs. 3.5 d); 2 组不良事件发生率无显著差异, 试验过程中未发生严重不良事件。

3 atogepant 2021 年 9 月, FDA 批准 atogepant 上市,它是首个专门用于偏头痛预防治疗的药物,对 CGRP 受体的亲和力增强,具有更长的半衰期^[25]。一项双

盲随机 2b/3 期临床试验 (NCT02848326)^[26], 将 18~75 岁的患者 (偏头痛史 >1 年, 每月偏头痛发作 4~14 d) 以 2:1:2:2:1:1 的比例随机分配接受安慰剂或 atogepant (10、30、60 mg qd, 30、60 mg bid), 预防治疗偏头痛, 其主要结局为治疗 12 周期间平均每月偏头痛天数的基线变化。结果显示, 与安慰剂组比较, atogepant 组平均每月偏头痛天数显著减少, 常见不良事件为恶心, 试验期间共报告 8 次严重不良事件, 但均与治疗无关, 证明 atogepant 在 12 周内安全性及耐受性良好, 支持其用于偏头痛预防性治疗的 3 期临床试验。在一项双盲 3 期临床试验 ADVANCE 研究 (NCT03777059) 中^[27], 也评估了安慰剂组与不同剂量 atogepant 组平均每月偏头痛天数较基线的变化情况。结果显示, 第 1~4 周, atogepant 组每月偏头痛天数较基线减少 3.1~3.9 d, 显著高于安慰剂组的 1.6 d; 第 5~8 周, atogepant 组平均每月偏头痛天数减少 3.7~4.2 d, 显著高于安慰剂组的 2.9 d; 9~12 周, atogepant 组减少天数为 4.2~4.4 d, 显著高于安慰剂组的 3.0 d, 表明 atogepant 在 12 周治疗期间持续有效。

4 zavegepant zavegepant 是第三代高亲和力、选择性小分子 CGRP 受体拮抗剂, 为经鼻、皮下、吸入或口服给药途径的潜在候选药物。它是第一个可以鼻内给药的 CGRP 受体拮抗剂, 目前正在研究 zavegepant (BHV-3500, BMS-742413) 经不同给药途径 (皮下 / 鼻内) 治疗偏头痛的安全性及有效性^[28]。在美国进行的一项 2/3 期临床试验, 纳入 1 581 例患者, 比较了经鼻给药 zavegepant 与安慰剂的疗效和安全性^[29]。结果显示, zavegepant 组给药 10、20 mg 2 h 后疼痛缓解率分别为 22.5%、23.1%, 最明显伴随症状缓解率分别为 41.9%、42.5%, 显著高于安慰剂组。常见不良事件较轻微, 包括语言障碍 (13.5%)、恶心 (4.1%) 和鼻腔不适 (1.3%), 出现的 5 例严重不良事件被认为与治疗无关。

此外,最近一项有 1 405 例参与者的 3 期临床试验, 比较了 zavegepant 与安慰剂的疗效和安全性^[30], 研究主要终点为给药 2 h 后无疼痛和无最明显伴随症状, 次要终点为疼痛缓解、持续疼痛缓解和服药后 2 h 持续疼痛缓解。结果显示, zavegepant 组疼痛缓解率优于安慰剂组 (24% vs. 15%), 最明显伴随症状缓解程度也高于安慰剂组 (40% vs. 31%)。zavegepant 组常见的不良事件包括味觉障碍 (21%)、鼻不适 (4%) 和恶心 (3%), 未观察到明显肝毒性。这两项研究均体现出 zavegepant 良好的安全性, 但其长期疗效、安全性及耐受性仍需进一步研究。

以上研究表明,小分子 CGRP 受体拮抗剂(吉泮类)在偏头痛治疗方面表现出良好的有效性、安全性及耐受性,可用于存在禁忌证或传统药物无效的患者。其中 rimegepant 对偏头痛的急性期治疗及预防性治疗均有效;atogepant 用于预防性治疗;zavegepant 经鼻给药,可用于无法口服的急性偏头痛患者,但仍需关注此类药物的不良反应及长期安全性。

抗 CGRP 单克隆抗体 抗 CGRP 单克隆抗体是预防偏头痛的新药物,通过特异性阻断 CGRP 受体与 CGRP 结合,抑制神经元活动和 CGRP 对血管和痛觉的影响,从而有效预防和减轻偏头痛的发作^[14]。它具有更强的靶特异性和更长的半衰期,可以减少给药频率(允许每月或每季度给药),提高患者依从性^[31]。目前 FDA 已批准 4 种抗 CGRP 单克隆抗体用于偏头痛的预防性治疗,包括 1 种靶向 CGRP 受体(erenumab)和 3 种靶向 CGRP 配体(fremanezumab、galcanezumab 和 eptinezumab)^[32]。其中,除 eptinezumab 采用静脉注射外,其他 3 种药物均采用皮下注射,注射部位为腹部、大腿或上臂^[33]。

1 erenumab erenumab 是 FDA 批准用于成人偏头痛预防的第一个 CGRP 通路靶向单抗(IgG2),每月皮下注射 1 次。在几项随机安慰剂对照的临床试验中,erenumab 被证明对慢性偏头痛(chronic migraine, CM)和发作性偏头痛(episodic migraine, EM)的预防治疗是安全有效的,与安慰剂比较,erenumab 70、140 mg 在 3~6 个月内使患者平均每月偏头痛天数显著减少^[34-36]。在一项随机双盲安慰剂对照的 3b 期临床试验 LIBERTY 研究中,对 2~4 次预防性偏头痛治疗失败的 EM 患者给予 erenumab 治疗,证明其具有 3 个月以上的疗效和耐受性;erenumab 140 mg 组的平均每月偏头痛天数减少 1.8 d,显著高于安慰剂组的 0.2 d^[37]。一项为期 52 周的开放标签试验(其中 12 周为双盲治疗阶段)对 erenumab 在 CM 患者中的长期安全性和有效性进行了研究^[38],结果证明长期使用 erenumab 治疗 CM 具有持续疗效,在第 40 周和第 52 周,140 mg 的疗效明显优于 70 mg;其安全性结果与 erenumab 已知的安全性一致,并且在双盲治疗阶段的不良事件发生率与安慰剂的不良事件发生率相当。

erenumab 对难治性 CM 伴药物过度使用也表现出有效性和安全性^[39]。一项前瞻性多中心真实世界研究招募了 396 例 CM 伴药物过度使用性头痛患者,其中 149 例患者至少使用 3 种其他常用的偏头痛预防药物及 A 型肉毒毒素治疗失败。erenumab 治疗 3 个月后,51% ($n=76$) 和 20% ($n=30$) 的患者每月头痛天

数分别减少 $\geq 50%$ 和 $\geq 75%$,每月止痛药摄入量从 (46.1 ± 35.3) mg 降至 (16.8 ± 13.9) mg,每月头痛天数从 (25.4 ± 5.4) d 减少到 (14.1 ± 8.6) d,未观察到严重不良事件,表明 erenumab 可显著降低药物过度使用性头痛患者的偏头痛频率和止痛药摄入量。一项为期 12 个月的回顾性研究也证明 erenumab 对 CM 合并药物过度使用的患者安全有效,停用镇痛药以及联合其他预防治疗效果不明显^[40]。

2 fremanezumab fremanezumab 是一种靶向 CGRP 的人源化单抗(IgG2),已被 FDA 批准用于预防成人偏头痛,每 4 周或 12 周皮下注射 1 次。在两项随机安慰剂对照的 3 期临床试验中, fremanezumab 被证明对 CM 和 EM 的预防性治疗是安全有效的,与安慰剂相比,治疗 3 个月后, fremanezumab 组每季度和每月的平均头痛天数较基线明显减少^[41,42]。一项为期 52 周的多中心研究证明 fremanezumab 具有长期安全性、耐受性和有效性^[43],从基线到 12 个月, fremanezumab 减少了患者每月偏头痛天数(CM 每月 8.0 d, EM 每月 5.1 d)和中度偏头痛天数(CM 每月 6.8 d, EM 每月 4.2 d),最常见的不良反应是注射部位反应(如硬化 33%、疼痛 31%、红斑 26%)。在随机双盲安慰剂对照的 3b 期临床试验 FOCUS 研究中^[44], fremanezumab 也被证明对于先前使用 2~4 种预防性药物效果不佳的 CM 和 EM 患者有效,每季度使用 fremanezumab 的患者平均每月偏头痛天数减少 3.7 d,每月使用 fremanezumab 的患者平均每月偏头痛天数减少 4.1 d,优于安慰剂组的 0.6 d。

一项为期 12 周的 3 期临床试验评估了 fremanezumab 对伴有或不伴有药物过度使用的 CM 患者的疗效^[45], fremanezumab 组平均每月偏头痛天数减少, fremanezumab 治疗的患者恢复为无药物过度使用的比率明显更高(每 3 个月 55.2%, 每月 60.6%),表明无论是否存在药物过度使用, fremanezumab 可有效预防 CM,并在减少药物过度使用方面优于安慰剂。

已有研究证实 fremanezumab 对药物过度使用、抑郁症和焦虑症患者的偏头痛预防治疗有效^[46,47]。美国一项回顾性研究纳入 220 例药物过度使用患者、134 例重度抑郁症患者和 120 例广泛性焦虑症患者^[46],经 fremanezumab 治疗 1 个月即可观察到每月头痛天数减少;治疗 6 个月后,药物过度使用患者平均头痛天数减少 10.1 d,重度抑郁症患者减少 9.9 d,广泛焦虑症患者减少 9.5 d, $\geq 50%$ 的应答率分别为 78.8%、81.8%、80.0%;同时,在开始 fremanezumab 治疗后,抑郁组和焦虑组分别有 45.5% 和 45.8% 的患者抑郁和焦虑的严重程度有所改善。在另一项回顾性研究^[47]中,

fremanezumab 持续治疗 ≥ 6 个月的患者急性和预防性偏头痛药物的使用显著减少;对偏头痛合并抑郁和焦虑患者的亚组分析显示,在给予 fremanezumab 治疗后,服用抗抑郁药(基线 68.6%,随访 56.4%)和抗焦虑药物(基线 55.0%,随访 47.2%)的患者数量显著减少,患者依从性好。

3 galcanezumab galcanezumab 是一种靶向 CGRP 的人源化单抗 (IgG4), 是 FDA 批准用于成人偏头痛预防性治疗的第三个 CGRP 途径靶向单抗, 每月皮下注射 1 次。在三项随机双盲安慰剂对照的 3 期临床试验中, galcanezumab 表现出对 CM 患者 (REGAIN) 和急性发作偏头痛患者 (EVOLVE-1 和 EVOLVE-2) 的有效性及耐受性^[48-50], 与安慰剂比较, galcanezumab 可显著减少 CM 患者和急性 EM 患者的平均每月头痛天数^[49, 50]。对于既往使用多种其他偏头痛预防药物效果不佳的患者, galcanezumab 也表现出有效性。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3b 期临床试验 (CONQUER) 在 12 个国家进行, 纳入的患者患有 EM 或 CM 并有 2~4 种预防性药物治疗失败的记录^[51]。患者按 1:1 随机分组, 接受皮下注射安慰剂或 galcanezumab 每月 120 mg (负荷剂量 240 mg), 疗程 3 个月, 结果显示, 与基线比较, galcanezumab 组每月偏头痛天数平均减少 4.1 d, 而安慰剂组平均减少 1.0 d。galcanezumab 和安慰剂治疗后出现的不良事件的类型和数量相似, 表明其对偏头痛的预防性治疗效果优于安慰剂, 并且对于先前多次标准预防性治疗失败的患者安全且耐受性良好。

一项研究分析评估了 galcanezumab 在药物过度使用性疼痛治疗中的安全性和有效性, 结果显示治疗 3 个月后, CM 和急性 EM 合并药物过度使用患者的平均每月头痛天数均有显著减少^[52]。另一项双盲试验观察了对既往多次偏头痛预防治疗失败的患者, 给予 galcanezumab 相较于安慰剂对药物过度使用的影响。结果显示 galcanezumab 组急性头痛药物使用的平均减少量大于安慰剂组, 偏头痛特异性急诊科就诊人数在第 3 个月减少了三分之二, 而安慰剂组几乎没有减少, 表明 galcanezumab 可能减少急性头痛药物的使用及过度使用^[53]。此外, galcanezumab 在有焦虑和/或抑郁病史的偏头痛患者中也表现出有效性^[54], 与安慰剂比较, 120、240 mg 的 galcanezumab 均具有有效性, 以 240 mg 更显著。

4 eptinezumab eptinezumab 是一种针对 CGRP 的人源化单抗 (IgG1), 每季度静脉注射 1 次, 是 FDA 批准的第四种用于预防成人偏头痛的 CGRP 途径靶向

单抗。两项安慰剂对照 3 期临床试验 (PROMISE-1、PROMISE-2) 证明了 eptinezumab 对偏头痛预防性治疗的有效性^[55, 56]。与安慰剂比较, eptinezumab 100 和 300 mg 相较于基线显著降低 EM 和 CM 患者的平均每月偏头痛天数^[55, 56]。一项研究对 PROMISE-1 研究中 eptinezumab 治疗持续 1 年 (最多 4 次给药) 的效果进行分析, 发现在整个研究期间, 在每 12 周偏头痛减少 $\geq 50%$ 或 $\geq 75%$ 的患者数量方面, eptinezumab 组始终高于安慰剂组, 表现出良好的长期有效性、安全性及耐受性^[57]。在一项双盲、安慰剂对照、3b 期临床试验 DELIVER 研究中, eptinezumab 在既往 2~4 种偏头痛药物预防失败的患者中也得到了疗效证明, eptinezumab 100 和 300 mg 在 3 个月的治疗中相较于安慰剂组可显著减少患者平均每月偏头痛天数 (100 mg, 4.8 d; 300 mg, 5.3 d; 安慰剂, 2.1 d)^[58]。

对 PROMISE-2 研究中同时存在 CM 和药物过度使用性头痛的患者进行亚组分析研究, 结果显示 eptinezumab 组的平均每月偏头痛天数显著减少, 偏头痛缓解率 $\geq 50%$ 或 $\geq 75%$ 的患者比例均高于安慰剂组; 在 24 周的治疗期间, eptinezumab 100、300 mg 和安慰剂治疗的患者中, 分别有 51.1%、54.4% 和 32.4% 低于 CM 诊断阈值; 在提供完整急性用药数据的患者中, 分别有 50.5%、49.5% 和 27.1% 低于药物过度使用诊断阈值, 证明了 eptinezumab 对 CM 和药物过度使用性头痛患者的有效性^[59]。通过对 CM 患者和药物过度使用性头痛患者进行相关测试与调查 (包括 6 项头痛影响测试 HIT-6、患者总体变化印象 PGIC、患者确定的最令人烦恼的症状 PI-MBS 和 36 项简短健康调查 SF-36), 发现 eptinezumab 组患者在 PI-MBS 和 SF-36 评分方面较安慰剂组有更大的改善, 证明 eptinezumab 治疗与患者有临床意义的改善有关^[60]。

综上所述, CGRP 单克隆抗体具有良好的有效性、安全性及耐受性, 尤其对于使用传统药物治疗无效的患者具有重要意义, 给偏头痛的治疗带来了新转机^[61]。同时, CGRP 单克隆抗体通过蛋白质水解为较小的肽和氨基酸, 不通过肝脏或肾脏代谢, 对肝肾的影响及发生药物相互作用的可能性较小^[62], 停药后治疗效果还可持续一定时间^[63]。欧洲头痛联盟 2022 发布指南推荐 eptinezumab、erenumab、fremanezumab 和 galcanezumab 用于 EM 和 CM 患者^[64]。有研究证明, 同时接受 erenumab, fremanezumab 或 galcanezumab 预防性治疗偏头痛的患者, 使用口服 rimegepant 治疗急性偏头痛是安全且可耐受的^[65]。

但同时, CGRP 单克隆抗体也存在一定的不足,

比如其注射给药的方式需要医务人员的帮助,可能会增加局部刺激及相关注射反应;参与维持多种生理过程,可能发生与心血管和中枢神经系统相关的不良反应(FDA增加了开始使用erenumab的患者可能会出现高血压或已有高血压恶化的风险提示^[66]),可能发生便秘等不良反应^[67-68];对儿童、孕妇和哺乳期妇女等人群的风险尚未进行评估;价格较为昂贵^[62]等,应权衡利弊后选择性使用。

结语 偏头痛作为一种神经系统致残疾病,严重影响患者的身心健康,为患者及社会带来巨大负担,传统的非特异性偏头痛治疗药物存在外周/中枢不良反应多、长期安全风险等问题,具有一定的局限性。新出现的CGRP阻断剂(小分子吉泮类与CGRP单克隆抗体)特异性阻断降钙素基因调节肽通路,靶向性强,可显著降低平均每月偏头痛天数、缓解偏头痛伴随症状、减少急性药物过度使用,安全性及耐受性良好,可提高患者的生活质量。吉泮类和CGRP单克隆抗体的出现为偏头痛的治疗带来了新选择,尤其对于存在禁忌证或传统药物治疗无效的患者。未来,希望进一步从此类药物的长期疗效及安全性、在特殊人群中的使用、联合用药以及药物经济学等方面进行研究,为偏头痛治疗药物的选择提供新依据。

[参考文献]

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204–1222.
- [2] STEINER TJ, STOVNER LJ, JENSEN R, *et al.* Lifting the burden: the global campaign against headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019 [J]. *Headache Pain*, 2020, 21 (1): 137.
- [3] Anon. Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38 (1): 1–211.
- [4] YEH WZ, BLIZZARD L, TAYLOR BV. What is the actual prevalence of migraine? [J]. *Brain Behav*, 2018, 8 (6): e00950.
- [5] PEZZINI A, del ZOTTO E, GIOSSI A, *et al.* The migraine-ischemic stroke relation in young adults [J]. *Stroke Res Treat*, 2010, 2011: 304921.
- [6] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28 (12): 881–898.
- [7] DIENER HC. The risks or lack thereof of migraine treatments in vascular disease [J]. *Headache*, 2020, 60 (3): 649–653.
- [8] 董雪佳, 江名芳. 偏头痛药物治疗新进展[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53 (5): 385–386.
- [9] STUBBERUD A, FLAAEN NM, MCCRORY DC, *et al.* Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis [J]. *Pain*, 2019, 160 (4): 762–772.
- [10] 王琳, 殷旭华, 杨挺嘉, 等. 偏头痛的发病机制及其治疗新靶点[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (7): 594–598.
- [11] NOSEDA R, BURSTEIN R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain [J]. *Pain*, 2013, 154 (S1): 44–53.
- [12] IYENGAR S, JOHNSON KW, OSSIPOV MH, *et al.* CCRP and the trigeminal system in migraine [J]. *Headache*, 2019, 59 (5): 659–681.
- [13] 卢姿含, 王青, 马涛, 等. 偏头痛三叉神经血管系统中降钙素基因相关肽作用机制的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36 (7): 889–893.
- [14] LABASTIDA-RAMÍREZ A, CARONNA E, GOLLION C, *et al.* Mode and site of action of therapies targeting CGRP signaling [J]. *J Headache Pain*, 2023, 24 (1): 125.
- [15] ARGYRIOU AA, MANTOVANI E, MITSIKOSTAS DD, *et al.* A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine [J]. *Expert Rev Neurother*, 2022, 22 (6): 469–488.
- [16] CONNOR KM, SHAPIRO RE, DIENER HC, *et al.* Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine [J]. *Neurology*, 2009, 73 (12): 970–977.
- [17] CHIANG CC, VANDERPLUYM JH. Ubrogepant in the acute management of migraine: a narrative review [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 1185–1192.
- [18] DODICK DW, LIPTON RB, AILANI J, *et al.* Ubrogepant for the treatment of migraine [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (23): 2230–2241.
- [19] LIPTON RB, DODICK DW, AILANI J, *et al.* Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the achieve II randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322 (19): 1887–1898.
- [20] AILANI J, LIPTON RB, HUTCHINSON S, *et al.* Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial [J]. *Headache*, 2020, 60 (1): 141–152.
- [21] CROOP R, GOADSBY PJ, STOCK DA, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10200): 737–745.
- [22] LIPTON RB, CROOP R, STOCK EG, *et al.* Rimegepant, an oral

- calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (2): 142-149.
- [23] LIPTON RB, CONWAY CM, STOCK EG, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 [J]. *Headache*, 2018, 58 (8): 1336-1337.
- [24] CROOP R, LIPTON RB, KUDROW D, *et al.* Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10268): 51-60.
- [25] DUBOWCHIK GM, CONWAY CM, XIN AW. Blocking the CGRP pathway for acute and preventive treatment of migraine: the evolution of success [J]. *J Med Chem*, 2020, 63 (13): 6600-6623.
- [26] GOADSBY PJ, DODICK DW, AILANI J, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (9): 727-737.
- [27] SCHWEDT TJ, LIPTON RB, AILANI J, *et al.* Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: results from the randomized, double-blind advance trial [J]. *Cephalalgia*, 2022, 42 (1): 3331024211042385.
- [28] NOOR N, ANGELETTE A, LAWSON A, *et al.* A comprehensive review of zavegepant as abortive treatment for migraine [J]. *Health Psychol Res*, 2022, 10 (3): 35506.
- [29] CROOP R, MADONIA J, STOCK DA, *et al.* Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial [J]. *Headache*, 2022, 62 (9): 1153-1163.
- [30] LIPTON RB, CROOP R, STOCK DA, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22 (3): 209-217.
- [31] SCUTERI D, ADORNETTO A, ROMBOLA L, *et al.* New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:363.
- [32] DODICK DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39 (3): 445-458.
- [33] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国偏头痛诊断与治疗指南 (中华医学会神经病学分会第一版) [J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56 (6): 591-613.
- [34] DODICK DW, ASHINA M, BRANDES JL, *et al.* ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38 (6): 1026-1037.
- [35] TEPPER S, ASHINA M, REUTER U, *et al.* Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (6): 425-434.
- [36] GOADSBY PJ, REUTER U, HALLSTROM Y, *et al.* A controlled trial of erenumab for episodic migraine [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (22): 2123-2132.
- [37] REUTER U, GOADSBY PJ, LANTERI-MINET M, *et al.* Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10161): 2280-2287.
- [38] TEPPER SJ, ASHINA M, REUTER U, *et al.* Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: results from a 52-week, open-label extension study [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40 (6): 543-553.
- [39] PENSATO U, BARALDI C, FAVONI V, *et al.* Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43 (2): 1273-1280.
- [40] CAINAZZO MM, BARALDI C, FERRARI A, *et al.* Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: an observational, retrospective, 12-month real-life study [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (10): 4193-4202.
- [41] SILBERSTEIN SD, DODICK DW, BIGAL ME, *et al.* Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (22): 2113-2122.
- [42] DODICK DW, SILBERSTEIN SD, BIGAL ME, *et al.* Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319 (19): 1999-2008.
- [43] GOADSBY PJ, SILBERSTEIN SD, YEUNG PP, *et al.* Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: a randomized study [J]. *Neurology*, 2020, 95 (18): e2487-e2499.
- [44] FERRARI MD, DIENER HC, NING X, *et al.* Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10203): 1030-1040.
- [45] SILBERSTEIN SD, COHEN JM, SEMINERIO MJ, *et al.* The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the Halo CM study [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21 (1): 114.
- [46] DRIESSEN MT, COHEN JM, THOMPSON SF, *et al.* Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23 (1): 56.
- [47] KRASENBAUM LJ, PEDARLA VL, THOMPSON SF, *et al.* A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23 (1): 54.

- [48] SKLJAREVSKI V, MATHARU M, MILLEN BA, *et al.* Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial [J] . *Cephalalgia*, 2018, 38 (8) :1442-1454.
- [49] DETKE HC, GOADSBY PJ, WANG SF, *et al.* Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled regain study [J] . *Neurology*, 2018, 91 (24) : e2211-e2221.
- [50] STAUFFER VL, DODICK DW, ZHANG Q, *et al.* Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial [J] . *JAMA Neurol*, 2018, 75 (9) :1080-1088.
- [51] MULLENNERS WM, KIM BK, LAINEZ MJA, *et al.* Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J] . *Lancet Neurol*, 2020, 19 (10) :814-825.
- [52] DODICK DW, DOTY EG, AURORA SK, *et al.* Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine [J] . *Cephalalgia*, 2021, 41 (3) :340-352.
- [53] AMBROSINI A, ESTEMALIK E, PASCUAL J, *et al.* Changes in acute headache medication use and health care resource utilization: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (conquer) [J] . *Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28 (6) :645-656.
- [54] SMITHERMAN TA, TIETJEN GE, SCHUH K, *et al.* Efficacy of galcanezumab for migraine prevention in patients with a medical history of anxiety and/or depression: a post hoc analysis of the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled regain, and pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 studies [J] . *Headache*, 2020, 60 (10) : 2202-2219.
- [55] ASHINA M, SAPER J, CADY R, *et al.* Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (promise-1) [J] . *Cephalalgia*, 2020, 40 (3) : 241-254.
- [56] LIPTON RB, GOADSBY PJ, SMITH J, *et al.* Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2 [J] . *Neurology*, 2020, 94 (13) : e1365-e1377.
- [57] SMITH TR, JANELIDZE M, CHAKHAVA G, *et al.* Eptinezumab for the prevention of episodic migraine: sustained effect through 1 year of treatment in the PROMISE-1 study [J] . *Clin Ther*, 2020, 42 (12) : 2254-2265.
- [58] ASHINA M, LANTERI-MINET M, POZO-ROSICH P, *et al.* Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (deliver) : a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J] . *Lancet Neurol*, 2022, 21 (7) : 597-607.
- [59] DIENER HC, MARMURA MJ, TEPPER SJ, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of promise-2 [J] . *Headache*, 2021, 61 (1) :125-136.
- [60] STARLING AJ, COWAN RP, BUSE DC, *et al.* Eptinezumab improved patient-reported outcomes in patients with migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of the randomized promise-2 trial [J] . *Headache*, 2023, 63 (2) : 264-274.
- [61] ADITYA S, RATTAN A. Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapy: a narrative review [J] . *Saudi J Med Med Sci*, 2023, 11 (1) : 11-18.
- [62] CHARLES JA, RAPOPORT AM. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice [J] . *Headache*, 2019, 59 (4) : 629.
- [63] RAFFAELLI B, MUSSETTO V, ISRAEL H, *et al.* Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination [J] . *J Headache Pain*, 2019, 20 (1) : 66.
- [64] SACCO S, AMIN FM, ASHINA M, *et al.* European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention-2022 update [J] . *J Headache Pain*, 2022, 23 (1) : 67.
- [65] BERMAN G, CROOP R, KUDROW D, *et al.* Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist, plus CGRP monoclonal antibodies for migraine [J] . *Headache*, 2020, 60 (8) : 1734-1742.
- [66] BLUMENFELD AM. Clinician-patient dialogue about preventive chronic migraine treatment [J] . *Prim Care Community Health*, 2020, 11 : 2150132720959935.
- [67] ORNELLO R, CASALENA A, FRATTALE I, *et al.* Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy [J] . *J Headache Pain*, 2020, 21 (1) :32.
- [68] LAMBRU G, HILL B, MURPHY M, *et al.* A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine [J] . *J Headache Pain*, 2020, 21 (1) : 61.