

垂体腺苷酸环化酶激活肽38与偏头痛的研究进展

晏鑫雨¹综述, 万东君²审校

摘要: 垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)作为一种重要的神经肽,在偏头痛病理生理过程中发挥着关键作用。尽管当前抗降钙素基因相关肽(CGRP)靶向治疗已成为偏头痛治疗的重要突破,但部分患者给予抗CGRP治疗后疗效欠佳。近年来,PACAP-38作为潜在的新型治疗靶点备受关注。本文系统综述了PACAP-38的分子特性、与偏头痛的病理关联机制以及相关靶向药物的最新研究进展,旨在为偏头痛的精准治疗提供新的思路。

关键词: 神经肽; 垂体腺苷酸环化酶激活肽; 偏头痛; 靶向治疗

中图分类号:R747.2

文献标识码:A

Research advances in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide 38 and migraine YAN Xinyu, WAN Dongjun.
(Medical College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP), as an important neuropeptide, plays a key role in the pathophysiological process of migraine. Although current anti-(calcitonin gene-related peptide, CGRP) targeted therapy has become a major breakthrough in migraine treatment, some patients show suboptimal responses to anti-CGRP therapy. In recent years, PACAP-38 has attracted significant attention as a potential novel therapeutic target. This article systematically reviews the molecular characteristics of PACAP-38, its pathological association with migraine, and the latest research advances in related targeted drugs, in order to provide new ideas for the precise treatment of migraine.

Key words: Neuropeptide; Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; Migraine; Targeted therapy

偏头痛作为一种常见的慢性神经血管性疾病,是全球第二大失能性疾病^[1],其复杂的病理生理机制和异质性的临床表现给其诊断和治疗带来了巨大挑战,导致大量患者未得到规范化诊疗。现大多偏头痛预防指南中仍推荐传统非特异性药物如托吡酯、阿米替林、氟桂利嗪等作为首选预防用药,但这类药物并不专为偏头痛预防而设计,且口服疗法的依从性较低。相比之下,注射类预防性治疗在既往口服治疗失败的患者中显示出更优的疗效,且不良反应较少,易提高患者依从性^[2]。近年来,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)相关靶向药物的研发标志着偏头痛治疗进入精准医学时代。针对CGRP的治疗不仅疗效显著,且对心血管疾病患者具有较高安全性^[3]。但并不是全部患者对抗CGRP治疗应答好,CGRP单克隆抗体的50%反应率为27%~71%,而CGRP受体拮抗剂的50%反应率为56%~71%^[4],加之目前CGRP类药物价格昂贵,限制了其广泛应用。这一现状促使研究者不断探索新的治疗靶点,其中垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP)-38因其独特的血管调节和神经调控作用而备受关注。在依普奈珠单抗预防PACAP-38诱导的偏头痛研究中^[5],试验组和安慰剂组之间无论从偏头痛诱发率、头痛强度、颞浅动脉直径和面部皮肤血流等方面均未观察到差异,这说明PACAP-38可通过不同于

CGRP的信号通路参与偏头痛的发病机制,这为开发新型靶向药物提供了新方向。

1 PACAP-38的分子生物学特征

PACAP于1989年由Miyata团队首次从羊下丘脑分离获得,是血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)-胰高血糖素-生长激素释放因子-肠促分泌素超家族的重要成员,是继P物质和CGRP后发现的第三个血管活性神经肽。PACAP主要以两种活性形式存在:PACAP-38和PACAP-27,其中PACAP-38占体内总PACAP的90%^[6]。PACAP-38半衰期短,为5~10 min,在人体中分布广泛,主要分布在中枢和周围神经系统,在多种生物过程中发挥作用,包括神经传递、神经保护和神经调节等。

PACAP-38主要通过G-蛋白耦联受体发挥生物学效应,并且与VIP选择性共用受体。目前PACAP-38已知受体有VPAC1、VPAC2和PAC1受体,这3种受体的激活都会导致环磷酸腺苷增加,其信使RNA都可在硬脑膜和大脑动脉以及感觉神经、副交感神

收稿日期:2025-05-11;修订日期:2025-09-25

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金项目(31920250056)

作者单位:(1. 西北民族大学医学部,甘肃 兰州 730030;2. 联勤保障部队第九四〇医院神经内科,甘肃 兰州 730050)

通信作者:万东君, E-mail:wandongjun2006@163.com

经和交感神经节以及血管周围神经纤维投射中找到。VPAC1和VPAC2受体主要负责PACAP-38诱导的血管舒张和肥大细胞脱颗粒。PAC受体激活在脊髓水平传递痛觉,参与介导延迟性疼痛反应。其中PACAP-38和VIP对VPAC受体具有相同的亲和力,而PACAP-38对PAC受体的结合亲和力是VIP的300~1000倍^[7],这种选择性结合特性为其靶向药物开发提供了理论基础。

2 PACAP-38与偏头痛

1项研究为调查PACAP-38的头痛和偏头痛诱发能力,对12例健康志愿者和12例无先兆偏头痛患者进行随机静脉输注PACAP-38[10 pmol/(kg·min)]或生理盐水20 min,健康志愿者输注PACAP-38后头痛发生率为100%,在偏头痛患者中,输注PACAP-38后有偏头痛发作的人数占58%,而输注安慰剂后无1例头痛发作^[8]。1项双盲交叉研究中^[9],24例无先兆偏头痛患者随机分配持续20 min静脉输注PACAP-38[10 pmol/(kg·min)]或血管活性肠多肽[8 pmol/(kg·min)],PACAP-38组偏头痛样发作诱发率显著高于VIP组(73% vs 18%, $P=0.002$),虽二者都引起了颅外动脉显著扩张,但未引起颅内动脉扩张,且PACAP-38引起的血管扩张持续时间更长(>2 h),而VIP引起的扩张在2 h后恢复正常,仅在PACAP-38灌注后出现偏头痛发作的患者中记录到PACAP-38血浆水平升高,而血液中VIP和蛋白酶的水平没有变化。PACAP-38诱导的偏头痛对舒马曲普坦有反应,而舒马曲普坦是一种高度特异性的偏头痛治疗药物^[10]。在成人偏头痛患者中发现血浆PACAP-38水平在偏头痛发作期间升高,并在发作间期降低^[11]。然而,在1项儿童偏头痛研究中,我们观察到患者发作期和发作间期的PACAP-38水平高于健康对照组,但发作期与发作间期之间PACAP水平未见明显差异^[12]。关于血清PACAP水平与偏头痛的Meta分析表明,成人及儿童偏头痛患者PACAP水平在偏头痛发作期高于发作间期,但有证据等级“较低”的研究表明,PACAP水平与成人偏头痛患者的偏头痛病程呈负相关^[13,14]。

多项研究证实,PACAP-38在偏头痛发作中起关键作用,PACAP-38诱导的偏头痛与颅外动脉的持续扩张和血浆中PACAP-38水平升高有关,鉴于PACAP-38与VIP有共同受体,且PACAP-38对PAC1受体具有高亲和力,故有PACAP-38诱导偏头痛可能是由于PAC1受体的激活,而对于偏头痛各时期PACAP水平差异的不同可能与受试者选择、使用的

测定方法和研究之间测定方法的验证差异有关,这有待进一步研究。

3 抗PACAP治疗与偏头痛

大量证据表明PACAP-38在偏头痛发作时起重要作用,但确切机制尚不明确,抑制PACAP-38水平可能是偏头痛治疗的有效选择,原理上抑制PACAP-38水平有两种途径:阻断PAC1受体或PACAP自身。因此研究者对PACAP-38的抗体及PAC1受体的拮抗剂或抗体进行新药研发。

3.1 PAC1受体拮抗剂 目前研究中,针对PAC1受体的抗体只有泽米奈单抗(AMG 301),1项关于AMG 301治疗偏头痛的Ⅱ期、随机、双盲、安慰剂对照试验(NCT03238781)中^[15],343例患者以4:3:3的比例随机分配到安慰剂组、每4周1次210 mg AMG 301组或每2周1次420 mg AMG 301组,持续12周。最后观察结果显示,AMG 301与安慰剂在主要和次要结果之间差异无统计学意义,该研究的失败可能与AMG 301浓度不足、PAC1受体存在多种亚型及PACAP-38通过VPAC受体发挥部分作用有关。

3.2 抗PACAP单克隆抗体 关于抗PACAP单克隆抗体新药有两种,Lu AG09222(以前称为ALD1910)和LY3451838,二者均处于临床开发阶段:关于Lu AG09222的Ⅰ期试验中发现Lu AG09222可以抑制PACAP诱导的颅动脉扩张并减少伴随的头痛^[16]。Ashina等^[17]进行的Lu AG09222的Ⅱ期试验(HOPE试验,NCT05133323)中,招募了237例既往有2~4种预防性治疗失败的偏头痛患者,按2:1:2比例随机分配至高剂量组Lu AG09222组(单次静脉输注750 mg)、低剂量Lu AG09222组(单次静脉输注100 mg)或安慰剂组(与Lu AG09222匹配的安慰剂单剂量静脉输注)。4周后,与安慰剂相比,750 mg Lu AG09222组参与者的头痛天数、偏头痛发作次数和用药天数均显著减少,且Lu AG09222耐受性良好。2022年美国针对健康白种人、中国人和日本受试者的Lu AG09222安全性、耐受性和药代动力学特性进行了一项干预性、随机、双盲、平行分组、安慰剂对照、单剂量研究的试验(NCT04197349),目前研究已完成,但未公布该研究结果^[18]。一项LY3451838治疗成人偏头痛(既往有2~4种预防性药物治疗失败史)的Ⅱ期、随机、双盲、安慰剂对照研究(NCT04498910)中^[19],实验组单次给予1 500 mg LY3451838静脉注射,对照者单次给予安慰剂静脉注射,结果表明,两组每月疼痛天数均减少,实验组优于

安慰剂组,但从疼痛天数减少50%的参与者占比来看,安慰剂组优于实验组,结果矛盾可能与研究参与者偏少、研究设计或个体异质性有关。

4 展 望

PACAP在偏头痛发作中发挥着至关重要的作用,致病机制复杂,涉及外周神经系统与中枢神经系统的多重作用,且与丛集性头痛、药物过度使用性头痛和创伤后头痛亦有关联^[20-22],但对于其具体发病机制尚不明确,有待进一步研究。在诊断上,可进一步研究PACAP作为偏头痛的诊断生物标记物的灵敏度和特异度,建立标准化的PACAP检测方法以指导个体化治疗。在治疗上,现针对PACAP的单克隆抗体的药物研究已在Ⅱ期试验中取得了令人鼓舞的结果,未来可深入研究PACAP及其PAC1受体在偏头痛发作中的致病机制以开发更高效、长效的靶向制剂,并通过多中心临床试验验证不同人群的治疗应答差异,为偏头痛的精准治疗提供新选择。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:晏鑫雨负责论文设计;晏鑫雨、万东君负责论文撰写、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019 [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 137.
- [2] Pellesi L, Ashina M, Martelletti P. Targeting the PACAP-38 pathway is an emerging therapeutic strategy for migraine prevention[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2024, 29(1): 57-64.
- [3] 于生元, 陈小燕. 降钙素基因相关肽(CGRP)抗体治疗偏头痛[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(8): 785-789.
- [4] Tanaka M, Szabó Á, Körtési T, et al. From CGRP to PACAP, VIP, and beyond: Unraveling the next chapters in migraine treatment[J]. *Cells*, 2023, 12(22): 2649.
- [5] Al-Karaghali MA, Zhuang ZA, Beich S, et al. PACAP38-induced migraine attacks are independent of CGRP signaling: A randomized controlled trial[J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1): 79.
- [6] 张井艳, 吴欣彤, 郭雪, 等. PACAP38及其受体PAC1在偏头痛作用中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(5): 477-480.
- [7] Vollesen ALH, Amin FM, Ashina M. Targeted pituitary adenylate cyclase-activating peptide therapies for migraine [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2): 371-376.
- [8] Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 1): 16-25.
- [9] Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 779-794.
- [10] Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG, et al. Early treatment with sumatriptan prevents PACAP38-induced migraine: A randomised clinical trial [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(6): 731-748.
- [11] Tuka B, Helyes Z, Markovics A, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(13): 1085-1095.
- [12] Liu J, Wang G, Dan Y, et al. CGRP and PACAP-38 play an important role in diagnosing pediatric migraine [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 68.
- [13] Zhu G, Wang M, Kong F. Blood serum levels of PACAP and migraine onset: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Headache*, 2024, 64(5): 573-588.
- [14] 毛西京, 朱博驰, 于挺敏. 偏头痛发病机制及生物标志物研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(7): 586-588.
- [15] Ashina M, Doležil D, Bonner JH, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(1): 33-44.
- [16] Rasmussen NB, Deligianni C, Christensen CE, et al. The effect of Lu AG09222 on PACAP38- and VIP-induced vasodilation, heart rate increase, and headache in healthy subjects: an interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study [J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 60.
- [17] Ashina M, Phul R, Khodaie M, et al. A monoclonal antibody to PACAP for migraine prevention [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(9): 800-809.
- [18] Rustichelli C, Castro FL, Baraldi C, et al. Targeting pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) with monoclonal antibodies in migraine prevention: A brief review [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(11): 1269-1275.
- [19] Ashina H, Christensen RH, Hay DL, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide signalling as a therapeutic target in migraine [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(11): 660-670.
- [20] Vollesen ALH, Snoer A, Chaudhry B, et al. The effect of pituitary adenylate cyclase-activating peptide-38 and vasoactive intestinal peptide in cluster headache [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(13): 1474-1488.
- [21] Bertels Z, Mangutov E, Siegersma K, et al. PACAP-PAC1 receptor inhibition is effective in opioid induced hyperalgesia and medication overuse headache models [J]. *iScience*, 2023, 26(2): 105950.
- [22] Al-Khazali HM, Christensen RH, Dodick DW, et al. Hypersensitivity to PACAP-38 in post-traumatic headache: A randomized clinical trial [J]. *Brain*, 2024, 147(4): 1312-1320.

引证本文:晏鑫雨,万东君. PACAP-38与偏头痛的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(12): 1150-1152.