

偏头痛急性发作期新兴治疗药物的研究进展

祁红¹, 梅利^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²西宁市第一人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

偏头痛是一种高度致残性神经血管性疾病, 严重影响病人的工作和生活。以往, 用于治疗偏头痛的急性药物包括镇痛药、非甾体抗炎药(NSAID)、阿片类、巴比妥酸盐、麦角衍生物和曲坦类, 这些急性发作期药物治疗虽能快速止痛, 但有较多不良反应的发生, 部分患者出现拒绝服用的情况, 因此更新治疗方案对偏头痛患者极为重要。本文从偏头痛病理生理机制出发, 重点阐述血清素5-羟色胺1F受体激动剂(5-HT_{1F} receptor agonists)及降钙素基因相关肽受体拮抗剂(CGRP receptor antagonists)等新型药物对偏头痛急性发作期治疗的研究, 以期为临床医生提供更多、更佳的偏头痛治疗方案, 提高患者的生活质量, 降低患者及社会的经济负担。

关键词

偏头痛, 病理生理, 急性药物治疗, 降钙素基因相关肽, 血清素5-羟色胺1F受体

Research Progress of Emerging Therapeutic Drugs in the Acute Onset Period of Migraine

Hong Qi¹, Li Mei^{2*}

¹Clinical Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Xining First People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Migraine is a highly disabling neurovascular disease that seriously affects the patient's work and life. In the past, acute drugs were used to treat migraine including analgesics, non-steroidal anti-

*通讯作者。

inflammatory drugs (NSAID), opioids, barbiturate, erggot derivatives and triptan. These acute onset drug treatments can quickly pain, but there are more adverse reactions. Some patients refused to take it, so updating the treatment plan is very important for migraine patients. Based on the pathophysiological mechanism of migraine, it focuses on the study of novel drugs such as serotonin 5-HT_{1F} receptor agonists and CGRP receptor antagonists in the treatment of acute migraine attacks, in order to provide more and better treatment options for migraine, improve the quality of life and reduce the economic burden of patients and society.

Keywords

Migraine, Pathophysiology, Acute Drug Therapy, Calcitonin Gene-Related Peptide, Serotonin 5-Serotonin 1F Receptor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

偏头痛(migraine)是一种常见的原发性头痛,作为一种复杂的神经血管疾病,其特征为反复发作的单侧和/或双侧中度至重度搏动性头痛,持续时间长达 72 小时,通常伴有其他症状,如恶心、呕吐和一些神经系统症状,包括畏光、恐声和情绪障碍[1]。世界卫生组织(WHO) 2017 年全球疾病负担调查[2]表明,偏头痛是人类第六位常见疾病,根据失能所致生命年损失计算,偏头痛为第二位致残性疾病,在我国排名第五[3]。偏头痛在全球范围内的年患病率为 15%,目前已有超过 10 亿例患者[3];偏头痛影响着世界 15%~18%的人口,女性是男性的 3 倍,其中每年有 3%的发作性偏头痛患者转变为慢性偏头痛[4]。偏头痛具有高患病率、高致残率、且易反复发作,给社会经济带来严重的负担,并且大量的偏头痛急性发作期的患者得不到有效的诊治而逐渐转变为慢性偏头痛。长期慢性偏头痛不仅严重降低了患者的学习和工作效率,还明显增加了与焦虑、抑郁、脑出血、脑梗死、眩晕、心血管疾病、癫痫等多种疾病共病的风险,严重影响患者的身心健康[5]。

偏头痛发生的确切机制还尚不清楚,作为多因素共同作用的复杂的神经系统疾病,偏头痛的发病机制涉及血管、神经、炎症、脑结构和功能异常及基因遗传等[6]。1976 年《柳叶刀》杂志发表“三叉神经血管学说”,三叉神经血管疼痛通路是导致偏头痛发生的最终共同通路[7]。三叉神经节及其纤维受到刺激释放血管活性神经肽,通过级联反应促使血管舒张,同时增加了血管通透性,使血浆蛋白渗出,产生无菌性炎症,激活分布在硬脑膜和脑膜血管的伤害性感受器,经三叉神经痛觉传入纤维将疼痛信号传入中枢,引发偏头痛[8]。Moskowitz [9]在动物实验的基础上提出了三叉神经血管学说的概念,认为三叉神经血管学说是偏头痛发病机制中的关键环节。当该系统被激活时,三叉神经感觉神经触发血管活性神经肽:例如降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)、神经激肽 A 和 P 物质的释放。这些血管活性神经肽的释放触发血管舒张和硬脑膜血浆外渗,进而引发神经源性炎症。然后疼痛脉冲沿着三叉神经血管系统传递到三叉神经尾核,传递到大脑更高的皮质疼痛中心,促使头痛症状的发作[10]。其中 CGRP 在偏头痛病理生理学中扮演着核心的作用,在偏头痛发作期间血清水平升高,静脉内输注 CGRP 诱导偏头痛患者的偏头痛样发作[11]。CGRP 已被确定为偏头痛神经生物学中的关键分子[12]。长期以来,人们注意到血清素与偏头痛的病理生理学有关。静脉注射 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)可中止诱发

的自发性偏头痛发作[13]。本文通过阐述 5-HT_{1F} 受体激动剂和 CGRP 受体拮抗剂对偏头痛急性期治疗的研究进展, 进一步明确新型治疗药物的药理机制及临床疗效, 从而为临床用药提供理论依据。

2. 5-羟色胺 1F 受体

2.1. 5-羟色胺 1F 受体在偏头痛中的作用

在人脑研究中, 5-HT_{1F} 受体可在苍白球、壳核、海马、黑质、三叉神经脊核、孤束核、胶状质和导水管周围灰质中发现[14]。5-HT 首先被确定为血液中的血管收缩剂[15]。近年来, 大量临床研究发现激动 5-HT_{1F} 受体通过非血管收缩效应产生急性镇痛作用, 能有效缓解偏头痛[16]。2019 年美国头痛协会声明将选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂 Lasmiditan 作为偏头痛急性治疗的药物[17]。2010 年, Nelson [18]等在大鼠三叉神经节模型中观察到, 口服选择性 5-HT_{1F} 激动剂 Lasmiditan 后硬脑膜血浆蛋白外渗明显减少并且三叉神经脊束核(Trigeminal Nucleus Caudalis, TNC)部位神经元激活标志物 c-fos 表达也明显降低。进一步证实了选择性 5-HT_{1F} 激动剂可有效缓解偏头痛。Vila-Pueyo [19]等通过记录 TNC 电位变化也进一步证实上述研究结果, 他们发现静脉注射 Lasmiditan (5 mg/kg)能降低 TNC 部位硬脑膜诱发的电活动。CGRP 是偏头痛发作中重要的神经肽类物质, 偏头痛发作时从 C 纤维中释放, 产生颅周血管舒张效应, 同时作用于 A 纤维上的 CGRP 受体将痛觉信息进一步传至二级神经元, 从而导致中枢敏化的作用[20]。Labastida-Ramirez [21]等通过研究观察了 Lasmiditan 对三叉神经血管系统中 CGRP 的影响。该研究首先在离体的小鼠研究中观察到 LY334370 和舒马曲普坦均能抑制小鼠硬脑膜、三叉神经节和 TNC 释放的 CGRP。在这项研究中发现, 静脉注射 Lasmiditan 或高剂量的舒马曲普坦能显著减弱内源性 CGRP 释放引起的血管舒张反应。Nelson 等认为 5-HT_{1F} 受体与 5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体的亲和力更高, 这表明 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 和 5-HT_{1F} 受体中的一种或组合的激动作用导致 CGRP 释放的抑制, 从而有效缓解偏头痛疼痛[22]。

2.2. 5-羟色胺 1F 受体激动剂在临床实验中的疗效及安全性

多年来, 已经研究出了多种 5-HT_{1F} 受体激动剂, 包括: LY334370、LY344864 和 LY573144 (Lasmiditan 或 COL-144)。最早作用于 5-HT_{1F} 受体的激动剂是 LY334370, 临床前研究中发现 LY334370 对肝脏有一定的副作用, 因此未进一步应用于 III 期临床实验[23]。Lasmiditan 是首个被批准进入 III 期临床试验用于偏头痛急性镇痛的“地坦类”药物, 其对于 5-HT_{1F} 受体具有高亲和力, 远超于对 5-HT_{1B/1D} 受体的亲和力[18]。Lasmiditan 口服生物利用度为 40%, 1.5~2.5 小时可达最大血清浓度[24]。在一项多中心的实验研究中, 给偏头痛病人注射 Lasmiditan (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg 和 45 mg)或安慰剂治疗, 其主要研究的目标是治疗 2 小时后头痛缓解率(即头痛程度从中重度缓解至轻度或无痛)。该研究发现静脉注射 Lasmiditan 2 小时头痛缓解率明显高于安慰剂组(54%~75% Lasmiditan 治疗组, 45%安慰剂组) [25]。另一项随机、双盲、空白对照研究中, 给 305 名偏头痛病人接受不同剂量的 Lasmiditan 口服制剂(50 mg, 100 mg, 200 mg 和 400 mg) [26]。到目前为止, Lasmiditan 治疗成年人偏头痛急性发作共有 5 项 III 期临床试验为 Lasmiditan 治疗成人偏头痛急性发作提供了有力的证据。SAMURAI 研究中 2231 名发作性偏头痛病人随机分配至 Lasmiditan 100 mg 和 200 mg 及安慰剂组, 主要研究目标是 2 小时头痛消失比。发现口服 Lasmiditan 100 mg/200mg 2 小时内头痛消失及缓解比例均明显高于安慰剂组, 并且在 48 小时内持续头痛缓解比例两组均高于安慰剂[27]。在 SPARTAN 随机对照研究中也证实不同剂量的 Lasmiditan 在 2 小时内头痛消失比例明显高于安慰剂组。值得注意的是, 该研究纳入了具有心血管风险因素并且已有冠状动脉疾病、心律不齐及未受控制的高血压病人。该研究提示 Lasmiditan 对患有心血管疾病的病人同样适用[16]。与传统曲坦类药物相比, 临床研究结果表明口服和静脉给予 Lasmiditan 均不会引起心血管不良反应[28]。在 SAMURAI 和 SPARTAN 两项研究中, 3500 名病人(78.8%)至少有一项心血管危险因素, 1833

名病人有至少 2 项心血管危险因素, 但心血管危险因素并不影响 2 小时头痛缓解率[29]。在另一项针对 SAMURAI 和 SPARTAN 及 GLADIATOR 三项研究的事后分析显示, 老年病人(>65 岁)与其他病人出现不良事件的发生率并无差异, 并且多次使用 Lasmiditan 并不会增加老年病人的心血管疾病的发生[30]。

3. 降钙素基因相关肽(CGRP)

3.1. CGRP 在偏头痛中的作用

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种 37 个氨基酸的调节性神经肽, 是一种强效微血管扩张剂, 于 1982 年首次被描述[31]。属于降钙素家族, 包括降钙素、肾上腺髓质素、肾上腺髓质素 2 (中间素)和胰淀素。在人体中, 描述了两种形式, α -CGRP 和 β -CGRP [32]。在猫和人的颈静脉中测量时, 三叉神经血管系统的刺激导致 CGRP 和垂体腺苷酸环化酶激活肽水平升高[33]。此外, 与发作性偏头痛患者相比, 在慢性偏头痛患者急性发作期外周血中 CGRP 水平出现升高的趋势。静脉注射 CGRP 能够在偏头痛患者中诱导偏头痛发作[13]。CGRP 在血管中的另一个重要作用是舒张血管。颅动脉和冠状动脉中均存在含有 CGRP 阳性纤维的平滑肌细胞。与内皮细胞相反, 平滑肌细胞表达 2 种 CGRP 受体成分, 降钙素受体样受体(CLR)和受体活性修饰蛋白 1 (RAMP1), 参与了血管的舒张[34]。

3.2. CGRP 抗体在治疗偏头痛临床实验中的疗效及安全性

CGRP 是目前发现的诱发偏头痛的重要的活性多肽, 大脑皮质、小脑、下丘脑核、脑干核等部位的神经元中均有表达, 在偏头痛传递结构中起到疼痛传导作用; 当偏头痛急性发作后, 脑脊液、血清中的 CGRP 含量就会上升, 进一步加重了偏头痛。其中 CGRP 受体拮抗剂等靶向制剂可通过降低三叉神经血管系统活性达到治疗和预防偏头痛发作的作用, 且不引起血管收缩, 安全性相对曲坦类更高, 由此研究出了受体拮抗剂和单克隆抗体, 是目前治疗偏头痛最有效的靶向治疗药物[35]。已批准上市的 CGRP 相关的靶向制剂有: Atogepant、Remigepant、Ubrogepant、Eptinezumab、Erenumab、Fremanezumab 及 Galcanezumab [36]。目前主要用于偏头痛急性发作期治疗的为 Remigepant 和 Ubrogepant。

Ubrogepant (MK-1602)是一种口服生物利用度高的 CGRP 受体拮抗剂, 是一种无肝毒性的前代药物替代品[37]。目前, 已完成 2 项 III 期、多中心、双盲、安慰剂对照试验(ACHIEVE I 和 ACHIEVE II)。ACHIEVE I 纳入了 1327 例偏头痛患者, 随机接受安慰剂、ubrogepant 50 mg 或 ubrogepant 100 mg [37], 发现两种剂量均对 2 小时内实现无疼痛显著有效(ubrogepant 100 mg 组为 21.2%, ubrogepant 50 mg 组为 19.2%, 安慰剂组为 11.8%, $P < 0.01$)。Elevations 在 1355 例患者中进行了 ACHIEVE II, 不良反应(AE)不常见(5%), 最常见的 AE 为恶心、嗜睡和口干[38]。为了评价药物的长期安全性和耐受性, 在 1254 例完成 ACHIEVE I 或 ACHIEVE II 的患者中进行了一项开放标签、多中心、III 期试验(UBR-MD-04)。在 52 周的时间里, 患者服用 50 或 100 mg 的 ubrogepant, 每月治疗多达 8 次偏头痛发作。对于 ubrogepant, 不良事件为鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻窦炎、尿路感染和流感。最重要的是, 未发现药物诱导的肝毒性[13]。

Rimegepant (BMS-927711)是一种口服 CGRP 受体拮抗剂, 进行了一项 II 期、剂量范围试验, 将 10~600 mg 剂量的 Rimegepant 与安慰剂进行比较, 并将 100 mg 舒马曲坦作为活性对照药物。舒马曲坦(100 mg)和 Rimegepant (75、150 和 300 mg)在 2 小时内达到无痛的效果优于安慰剂(舒马曲坦为 35%, Rimegepant 在相应剂量下为 31.5%、32.9%、29.7%, $P < 0.002$, 安慰剂为 15.3%)。该药物耐受性良好, 副作用为恶心、头晕和呕吐, 尤其是与 600 mg 剂量。舒马曲坦和 Rimegepant 均报告恶心、呕吐, 仅舒马曲坦产生了胸部不适的反应[13]。最近完成了两项使用 75 mg Rimegepant 治疗单次偏头痛发作的 III 期试验。两项研究均达到给药后 2 小时无疼痛的效果, 有效率分别为 19.2%和 19.6%, 安慰剂组分别为 14.2%和 12% ($P < 0.01$)。与这些结果一致, 另一项研究显示, Rimegepant 75 mg 口服片剂与安慰剂相比, 2 小时后无疼痛

(21.2% vs 10.9%, $P < 0.0001$) [39]。这种类型的制剂可以更快地缓解疼痛。为偏头痛急性发作期的治疗提供更加可靠的依据。

4. 总结与展望

偏头痛的发病机制复杂, 是一种常见的失能性疾病, 给人们的生产生活带来严重负担, 因此采用安全、有效的治疗方法极为重要。5-HT_{1F}受体广泛分布于偏头痛相关的疼痛传递及疼痛信息处理的神经元突触结构中。在外周三叉神经血管系统中激活的5-HT_{1F}受体可降低硬脑膜蛋白外渗, 并减少CGRP和谷氨酸的释放。Lasmiditan对5-HT_{1F}受体具有高亲和力, 是目前唯一进入III期临床试验的选择性5-HT_{1F}受体激动剂。临床研究证据显示与传统曲坦类药物相比, Lasmiditan并不产生心血管不良反应, 有望用于更广泛的偏头痛人群。目前可用的疗法要么是非特异性的, 要么局限于无心血管危险因素的人群。随着Lasmiditan、ubrogepant和rimegepant的III期临床试验均达到主要终点, 靶向急性治疗的选择逐渐成为可能。对不同分型的偏头痛患者进行更加个体化的治疗, 增加治疗的有效性, 减轻患者及社会的负担。

参考文献

- [1] 董钊, 王晓琳, 何绵旺, 等. 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.
- [2] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, **392**, 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- [3] GBD 2016 Headache Collaborators (2018) Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **17**, 954-976. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- [4] 叶深琼, 王相明, 张月辉. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1086-1091.
- [5] 张威, 章梅玲, 褚佳育. 针刺、推拿联合盐酸氟桂利嗪胶囊对偏头痛患者疼痛改善程度及脑血流灌注的影响[J]. 新中医, 2021, 53(21): 193-197.
- [6] Ashina, M. (2020) Migraine. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1866-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327>
- [7] Moskowitz, M.A., Reinhard, J.J., Romero Jr., J., Melamed, E. and Pettibone, D.J. (1979) Neurotransmitters and the Fifth Cranial Nerve: Is There a Relation to the Headache Phase of Migraine? *Lancet*, **314**, 883-885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92692-8)
- [8] 王雅娟, 肖哲曼. 偏头痛三叉神经血管学说的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(5): 491-496.
- [9] Moskowitz, M.A. (1984) The Neurobiology of Vascular Head Pain. *Annals of Neurology*, **16**, 157-168. <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
- [10] Peters, G. L. (2019) Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *American Journal of Managed Care*, **25**, S23-S34.
- [11] Negro, A. and Martelletti, P. (2021) Novel Synthetic Treatment Options for Migraine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 907-922. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1862793>
- [12] Edvinsson, L. (2022) Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Is a Key Molecule Released in Acute Migraine Attacks—Successful Translation of Basic Science to Clinical Practice. *Journal of Internal Medicine*, **292**, 575-586. <https://doi.org/10.1111/joim.13506>
- [13] Moreno-Ajona, D., Chan, C., Villar-Martínez, M.D. and Goadsby, P.J. (2019) Targeting CGRP and 5-HT_{1F} Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache*, **59**, 3-19. <https://doi.org/10.1111/head.13582>
- [14] Castro, M.E., Pascual, J., Romón, T., et al. (1997) Differential Distribution of [³H]Sumatriptan Binding Sites (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} Receptors) in Human Brain: Focus on Brainstem and Spinal Cord. *Neuropharmacology*, **36**, 535-542. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00061-0)
- [15] Villalón, C.M. and Van Den Brink, A.M. (2017) The Role of 5-Hydroxytryptamine in the Pathophysiology of Migraine and Its Relevance to the Design of Novel Treatments. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **17**, 928-938. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160728121050>
- [16] 潘琪, 王运锋, 周冀英. 选择性 5-HT_{1F}受体激动剂治疗偏头痛的疗效与机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022,

- 28(9): 686-691.
- [17] Ailani, J., Burch, R.C. and Robbins, M.S. (2021) The American Headache Society Consensus Statement: Update on Integrating New Migraine Treatments into Clinical Practice. *Headache*, **61**, 1021-1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- [18] Nelson, D.L., Phebus, L.A., Johnson, K.W., et al. (2010) Preclinical Pharmacological Profile of the Selective 5-HT_{1F} Receptor Agonist Lasmiditan. *Cephalalgia*, **30**, 1159-1169. <https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
- [19] Vila-Pueyo, M., Page, K., Murdock, P.R., et al. (2022) The Selective 5-HT_{1F} Receptor Agonist Lasmiditan Inhibits Trigeminal Nociceptive Processing: Implications for Migraine and Cluster Headache. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 358-370. <https://doi.org/10.1111/bph.15699>
- [20] 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.
- [21] Labastida-Ramírez, A., Rubio-Beltrán, E., Haanes, K.A., et al. (2020) Lasmiditan Inhibits Calcitonin Gene-Related Peptide Release in the Rodent Trigemino-vascular System. *PAIN*, **161**, 1092-1099. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001801>
- [22] de Vries, T., Villalón, C.M. and VanDenBrink, A.M. (2020) Pharmacological Treatment of Migraine: CGRP and 5-HT beyond the Triptans. *Pharmacology & Therapeutics*, **211**, Article ID: 107528. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107528>
- [23] Ramadan, N.M., Skljarevski, V., Phebus, L.A. and Johnson, K.W. (2003) 5-HT_{1F} Receptor Agonists in Acute Migraine Treatment: A Hypothesis. *Cephalalgia*, **23**, 776-785. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00525.x>
- [24] VanderPluym, J.H., Halker, S.R., Urtecho, M., et al. (2021) Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **325**, 2357-2369. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>
- [25] Ferrari, M.D., Färkkilä, M., Reuter, U., et al. (2010) Acute Treatment of Migraine with the Selective 5-HT_{1F} Receptor Agonist Lasmiditan—A Randomised Proof-of-Concept Trial. *Cephalalgia*, **30**, 1170-1178. <https://doi.org/10.1177/0333102410375512>
- [26] Färkkilä, M., Diener, H.C., Géraud, G., et al. (2012) Efficacy and Tolerability of Lasmiditan, an Oral 5-HT_{1F} Receptor Agonist, for the Acute Treatment of Migraine: A Phase 2 Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study. *The Lancet Neurology*, **11**, 405-413. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70047-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70047-9)
- [27] Brandes, J.L., Klise, S., Krege, J.H., et al. (2019) Interim Results of a Prospective, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Lasmiditan for Acute Treatment of Migraine (The GLADIATOR Study). *Cephalalgia*, **39**, 1343-1357. <https://doi.org/10.1177/0333102419864132>
- [28] Tassorelli, C., Bragg, S., Krege, J.H., et al. (2021) Safety Findings from CENTURION, a Phase 3 Consistency Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **22**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01343-2>
- [29] Shapiro, R.E., Hochstetler, H.M., Dennehy, E.B., et al. (2019) Lasmiditan for Acute Treatment of Migraine in Patients with Cardiovascular Risk Factors: Post-Hoc Analysis of Pooled Results from 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trials. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1044-6>
- [30] Martin, V.T., Ahmed, Z., Hochstetler, H.M., et al. (2021) Tolerability and Safety of Lasmiditan Treatment in Elderly Patients with Migraine: Post Hoc Analyses from Randomized Studies. *Clinical Therapeutics*, **43**, 1066-1078. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.004>
- [31] Amara, S.G., Jonas, V., Rosenfeld, M.G., Ong, E.S. and Evans, R.M. (1982) Alternative RNA Processing in Calcitonin Gene Expression Generates mRNAs Encoding Different Polypeptide Products. *Nature*, **298**, 240-244. <https://doi.org/10.1038/298240a0>
- [32] Amara, S.G., Arriza, J.L., Leff, S.E., et al. (1985) Expression in Brain of a Messenger RNA Encoding a Novel Neuropeptide Homologous to Calcitonin Gene-Related Peptide. *Science*, **229**, 1094-1097. <https://doi.org/10.1126/science.2994212>
- [33] Goadsby, P.J., Edvinsson, L. and Ekman, R. (1988) Release of Vasoactive Peptides in the Extracerebral Circulation of Humans and the Cat during Activation of the Trigemino-vascular System. *Annals of Neurology*, **23**, 193-196. <https://doi.org/10.1002/ana.410230214>
- [34] Durik, M., Kavousi, M., van der Pluijm, I., et al. (2012) Nucleotide Excision DNA Repair Is Associated with Age-Related Vascular Dysfunction. *Circulation*, **126**, 468-478. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104380>
- [35] 耿彪, 于焕君, 党和勤. 等. 治疗偏头痛新型非口服药物研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10): 765-769.
- [36] Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., et al. (2019) European Headache Federation Guideline on the Use of Monoclonal Antibodies Acting on the Calcitonin Gene Related Peptide or Its Receptor for Migraine Prevention. *The Journal of*

Headache and Pain, **20**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>

- [37] Lipton, R.B., Dodick, D.W., Ailani, J., *et al.* (2019) 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. *JAMA*, **322**, 1887-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>
- [38] Hutchinson, S., Dodick, D.W., Treppendahl, C., *et al.* (2021) Ubrogepant for the Acute Treatment of Migraine: Pooled Efficacy, Safety, and Tolerability From the ACHIEVE I and ACHIEVE II Phase 3 Randomized Trials. *Neurology and Therapy*, **10**, 235-249. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00234-7>
- [39] Lipton, R.B., Blumenfeld, A., Jensen, C.M., *et al.* (2023) Efficacy of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine Based on Triptan Treatment Experience: Pooled Results from Three Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Cephalgia*, **43**, Article ID: 3331024221141686. <https://doi.org/10.1177/03331024221141686>