

作用于 5-羟色胺受体的抗偏头痛药物的研究进展

刘冉, 谢丹娜, 湛碧霞, 李勤*

滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256600

摘要: 偏头痛是世界范围内致残的主要原因。5-羟色胺 (5-HT) 受体在偏头痛中发挥不可替代的作用, 其中 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 和 5-HT₇ 受体是在偏头痛、神经性疼痛中研究最多的受体。偏头痛的早期治疗药物包括特异性药物, 如曲坦类药物和麦角类生物碱。拉米地坦作为一种 5-HT_{1F} 受体激动剂在不同人群中具有较好优势。总结了 5-HT 受体参与偏头痛的发病机制和药物作用机制, 归纳了作用于 5-HT 受体的抗偏头痛药物曲坦类药物、麦角类生物碱和拉米地坦, 以期为偏头痛治疗提供新的思路。

关键词: 5-羟色胺受体; 偏头痛; 曲坦类药物; 麦角类生物碱; 拉米地坦

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0474-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.041

Research progress on anti-migraine drugs acting on 5-hydroxytryptamine receptor

LIU Ran, XIE Dan-na, ZHAN Bi-xia, LI Meng

Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256600, China

Abstract: Migraine is the main cause of disability worldwide. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) receptors play an irreplaceable role in migraine, and 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, and 5-HT₇ receptors are the most studied receptors in migraine and neuropathic pain. Early treatment drugs for migraine include specific drugs, such as triptans and ergot alkaloids. As a 5-HT_{1F} receptor agonist, lamiditan has better advantages in different populations. In this paper, we summarized the pathogenesis and drug action mechanism of 5-HT receptor in migraine, and summarized the anti-migraine drugs, such as triptans, ergot alkaloids and lamiditan, which act on 5-HT receptor, in order to provide new ideas for the treatment of migraine.

Key words: 5-hydroxytryptamine receptor; migraine; triptan; ergot alkaloid; lamiditan

偏头痛是世界范围内致残的主要原因, 直接影响到全世界超过 10 亿人, 大约 15% 的美国人患有偏头痛^[1]。偏头痛是反复发作的以一侧或双侧搏动性中至重度头痛为特征的原发性头痛, 伴恶心、畏音、畏光等。血管学说认为偏头痛是由脑膜动脉血管扩张引起的。基于这种观点, 曲坦类药物的原型舒马曲坦, 由于其血管收缩特性, 最初被开发用于治疗偏头痛。此外, 在疼痛传导通路上, 三叉神经系统在疼痛感觉的产生和传递中起着至关重要的作用, 下行通路传递 5-羟色胺能和非 5-羟色胺能抑制和促进疼痛的神经投射。5-羟色胺 (5-HT) 是一种泛素单胺, 是神经细胞突触的神经递质之一。5-HT 受体在偏头痛中发挥不可替代的作用。5-HT 受体亚型逐渐被定义, 目前发现属于 G 蛋白偶联受体

的有 5-HT_{1/2/4/5/6/7} 受体。属于半胱氨酸环配体离子通道的是 5-HT₃ 受体, 是一种配体门控 Na⁺/K⁺ 通道, 调控细胞质膜去极化。激活 5-HT_{1/5} 受体可降低细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的浓度, 激活 5-HT_{4/6/7} 受体, 增加 cAMP 浓度。5-HT₂ 受体则可以增加细胞内三磷酸肌醇 (IP₃)、二脂酰甘油 (DAG) 的浓度^[2]。5-HT 相关激动剂通过刺激位于中枢神经系统、自主神经、自主神经节、血管内皮和各种平滑肌组织中的不同的 5-HT 受体, 发挥不同的生理效应。偏头痛的早期治疗药物包括非特异性止痛剂, 如非甾体抗炎药和阿片类药物, 以及特异性药物, 如曲坦类药物和麦角类生物碱。由于不良反应、药物禁忌致使更多新的药物被开发, 其中拉米地坦作为一种 5-HT_{1F} 受体激动剂是美国制药

收稿日期: 2022-09-22

作者简介: 刘冉, 男, 硕士研究生。E-mail: mxsfhk@163.com

*通信作者: 李勤 (1974—), 男, 安徽人, 副教授, 主任医师, 医学硕士, 从事神经外科疾病的诊治。E-mail: limeng5656@163.com

公司推出的新药,在不同人群中具有较好优势。本文总结了 5-HT 受体参与偏头痛的发病机制和药物作用机制,归纳了作用于 5-HT 受体的抗偏头痛药物曲坦类药物、麦角类生物碱和拉米地坦,以期为偏头痛治疗提供新的思路。

1 5-HT 受体与偏头痛

1.1 5-HT₁ 受体

5-HT₁ 受体是所有 5-HT 受体中分布最广泛的受体,进一步分为 A、B、D、E、F 5 个亚型。激活 5-HT₁ 受体在偏头痛中具有以下作用:(1) 血管收缩作用^[3]。血管学说认为血管扩张是偏头痛主要原因,主要经由 5-HT_{1B/D} 受体调节血管收缩扩张效应^[4]。用于治疗偏头痛的药物麦角胺、二氢麦角胺是由 5-HT_{1B/1D} 受体和 α_2 -肾上腺素受体介导血管收缩效应^[5],而舒马曲坦则完全由 5-HT_{1B} 受体介导。(2) 抑制降钙素基因相关肽(CGRP)、P 物质、神经肽等释放。研究表明,5-HT 通过 5-HT₁ 受体抑制 CGRP、谷氨酸释放^[6],信号传递是通过激活 Gai/Gao 类的异质三聚体 G 蛋白抑制腺苷酸环化酶活化^[7],其他信号通路主要由 β 抑制剂介导,利用单基因敲除、双基因敲除技术,还发现 5-HT₁ 受体介导细胞外调节蛋白激酶(ERK) 1/2 磷酸化途径^[8]。此外 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 还可以通过增强 G 蛋白激活的内向整流 K^+ 通道和抑制电压依赖性 Ca^{2+} 通道发挥抑制神经元的作用^[9-10]。(3) 减弱痛觉敏化。敲除 5-HT_{1A} 受体的小鼠表现出更多焦虑行为^[11],此外研究表明 8-羟基-2-(二丙基氨基)四氢萘(8-OH-DPAT),作为一种选择性的 5-HT_{1A} 受体激动剂,对坐骨神经损伤大鼠的机械性痛觉过敏和抑郁行为均有明显的抑制作用^[12]。

1.2 5-HT₂ 受体

偏头痛预防类药物阿米替林、美西麦角对 5-HT_{2B/2C} 受体显示出高亲和力。此外,静脉注射给予 5-HT_{2B} 受体激动剂 *m*-氯苯基哌嗪在选定的患者中诱发偏头痛^[13],*m*-氯苯基哌嗪通过激活 5-HT_{2B} 受体诱发一氧化氮释放,导致神经源性炎症致硬脑膜蛋白外渗^[14]、三叉神经脊束尾核神经元的激活^[15],但与 5-HT₁ 受体相反,5-HT_{2B/2C} 受体似乎不会抑制三叉神经元释放 CGRP。

1.3 5-HT₃ 受体

5-HT₃ 受体是一种 Na^+/K^+ 通道,诱导 Bezold-Jarisch 反射,而该反射指 5-HT 激活心肺受体产生的低血压、心动过缓和呼吸暂停等症状^[16-17],而该

反射的激活可以通过 5-HT₃ 受体诱导猫脑膜血管扩张^[18]。5-HT₃ 受体位于中枢神经系统中与疼痛和恶心有关的特定细胞核中,在抗偏头痛作用的背景下,Ferrari 等^[19]研究表明 15 mg 托烷司琼(一种 5-HT₃ 受体拮抗剂)显著降低了偏头痛发作的频率,另一种 5-HT₃ 受体拮抗剂格拉司琼也可以中止头痛、恶心和呕吐^[20]。5-HT₃ 受体似乎不参与从三叉神经元释放 CGRP、谷氨酸盐。

1.4 5-HT_{4/5/6} 受体

5-HT_{4/5/6} 受体具体机制并不明确,似乎与记忆、焦虑、抑郁相关。偏头痛患者中,5-HT_{1B}、5-HT₄ 受体密度降低^[21-22]。5-HT₄ 受体在认知和记忆方面发挥积极作用^[23],低 5-HT₄ 受体的生理后果尚不明确,受体的低密度可能对两者都有潜在的负面影响,但在偏头痛的疼痛调节中作用尚不明确。鞘内给药 5-HT_{5A} 受体拮抗剂可以降低 5-HT 或 5-羧胺基色胺的抗伤害作用,表明 5-HT_{5A} 受体部分介导了 5-HT 和 5-羧胺基色胺的抗异常性疼痛作用^[24],提示 5-HT₅ 受体的激活可能是神经性疼痛的治疗机制。5-HT₆ 参与认知的调节,但在偏头痛的研究尚缺乏有效证据。

1.5 5-HT₇

预防性抗偏头痛药物美西麦角、麦角乙脲和非典型抗精神病药物氯氮平、利培酮对 5-HT₇ 受体有较高的亲和力。长期的抗抑郁治疗会导致这些受体的下调,而急性应激会增加这些受体的数量^[25]。通过 5-HT₇ 受体可以直接舒张血管^[26],高浓度的舒马曲坦可能通过 5-HT₇ 受体增强神经源性炎症,并致痛觉过敏^[27]。5-HT₇ 受体参与 CGRP 调控的神经源性炎症反应^[28],这些结果都表明 5-HT₇ 与偏头痛密切相关。

2 作用于 5-HT 受体的抗偏头痛药物

2.1 曲坦类药物

曲坦类药物抗偏头痛的作用是通过激活三叉神经末梢的 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 和 5-HT_{1F} 受体来实现的。最初,曲坦类药物作为一种血管收缩的药物被研制出来。后来证实血管收缩是由 5-HT_{1B} 受体介导的。然而,曲坦类药物通过结合并激活突触前的 5-HT_{1D}、5-HT_{1F} 受体,明显抑制了三叉神经末梢的 CGRP、P 物质的释放^[29]。由于其外围扩血管作用,患有心脑血管疾病、无法控制的高血压患者禁止使用,并且偏瘫型偏头痛,伴有复杂先兆的偏头痛也禁止使用^[30]。

2.2 麦角类生物碱

麦角胺是从麦角真菌中分离出来的抗偏头痛药物,由于其耐受性差,于是开发出了二氢麦角胺,一种 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 和 5-HT_{1F} 受体的激动剂,但它也与 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 以及肾上腺素能、胆碱能和多巴胺能受体结合^[31]。此外二氢麦角胺引起恶心、呕吐不良反应较小,至今仍是治疗急性偏头痛、慢性偏头痛和丛集性头痛的首选药物^[32]。此外二氢麦角胺还可通过抑制去甲肾上腺素摄取和刺激肾上腺素能 α 受体来延长血管收缩。在排除脑血管疾病、心血管疾病、低灌注综合征等病史情况下,静脉注射二氢麦角胺可用于急性顽固性偏头痛儿童患者,最常见的不良反应之一是恶心和呕吐,并可能导致停止治疗^[33]。

2.3 拉米地坦

拉米地坦与曲坦类不同的是吲哚结构,被一种独特的吡啶基-哌啶支架取代。拉米地坦能抑制三叉神经末梢突触前 CGRP 的释放,但不是 CGRP 受体拮抗剂^[34],还可以剂量相关性地抑制硬脑膜血浆蛋白外渗,抑制了三叉神经脊束尾核 c-fos 的表达^[35]。c-fos 的表达产生持久的神经元增敏,导致中枢增敏和三叉神经血管系统的持续激活。Vila-Pueyo 等^[36]在电生理水平上证实拉米地坦可通过降低三叉神经血管系统的伤害性激活来作为抗偏头痛治疗。拉米地坦已经进行了 III 期临床试验。I 期研究评估对心血管参数的影响,结果显示与普萘洛尔(80 mg, 2 次/d)联合使用时,与单独使用普萘洛尔相比,在给药后不久降低心率,同时增加了动脉血压^[37]。两项 II 期随机、多中心、安慰剂对照、双盲研究于 2011、2012 年发表,随着静脉注射拉米地坦剂量的增加,10、20、30、45 mg 拉米地坦的 2 h 头痛反应在统计学上显著优于安慰剂($P < 0.05$)。疼痛在 20~40 min 后开始缓解,无严重的不良事件报道,最常见的不良反应是感觉异常和头晕,没有明显的剂量相关反应。III 期临床试验第 3 阶段试验是长期安全性研究,中期结果也已发表^[38]。

3 结语

5-HT 受体在偏头痛中发挥不可替代的作用,其中 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 和 5-HT₇ 受体是在偏头痛、神经性疼痛中研究最多的受体。在影响皮层扩散性抑制、CGRP 释放、神经肽释放、血管收缩等多方面研究明确,但 5-HT 受体分类复杂,亚型多样,仍有很多需探索的方向,其中基于不同的 5-HT

受体的作用,未来开发多模式治疗可能会更好。其中新型 5-HT_{1F} 激动剂拉米地坦的临床应用,是一种里程碑式的进展,但其具体的应用价值还需长期的考验。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Peters G L. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options [J]. *Am J Manag Care*, 2019, 25(2 Suppl): S23-S34.
- [2] Pytlak M, Vargova V, Mechirova V, et al. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(1): 15-25.
- [3] De Vries P, Villalón C M, Heiligers J P, et al. Characterization of 5-HT receptors mediating constriction of porcine carotid arteriovenous anastomoses; involvement of 5-HT_{1B/1D} and novel receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 123(8): 1561-1570.
- [4] Qubty W, Patniyot I. Migraine pathophysiology [J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 107: 1-6.
- [5] Villalón C M, De Vries P, Rabelo G, et al. Canine external carotid vasoconstriction to methysergide, ergotamine and dihydroergotamine: Role of 5-HT_{1B/1D} receptors and α 2-adrenoceptors [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(3): 585-594.
- [6] Xiao Y, Richter J A, Hurley J H. Release of glutamate and CGRP from trigeminal ganglion neurons: Role of calcium channels and 5-HT₁ receptor signaling [J]. *Mol Pain*, 2008, 4: 12.
- [7] Boess F G, Martin I L. Molecular biology of 5-HT receptors [J]. *Neuropharmacology*, 1994, 33(3-4): 275-317.
- [8] Liu Y, Gibson A W, Levinstein M R, et al. 5-HT_{1B} receptor-mediated activation of ERK1/2 requires both Galphai/o and beta-arrestin proteins [J]. *Acs Chem Neurosci*, 2019, 10(7): 3143-3153.
- [9] Gadgaard C, Jensen A A. Functional characterization of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} serotonin receptor signaling through G-protein-activated inwardly rectifying K(+) channels in a fluorescence-based membrane potential assay [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113870.
- [10] Knobelmann D A, Kung H F, Lucki I. Regulation of extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in mouse striatum by 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292(3): 1111-1117.
- [11] Klemenhausen K C, Gordon J A, David D J, et al. Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT_{1A} receptor [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(1): 101-111.
- [12] Hu B, Doods H, Treede R D, et al. Duloxetine and 8-OH-DPAT, but not fluoxetine, reduce depression-like behaviour in an animal model of chronic neuropathic pain [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 619: 162-167.
- [13] Schmuck K, Ullmer C, Kalkman H O, et al. Activation of

- meningeal 5-HT_{2B} receptors: An early step in the generation of migraine headache? [J]. *Eur J Neurosci*, 1996, 8(5): 959-967.
- [14] Johnson K W, Nelson D L, Dieckman D K, *et al.* Neurogenic dural protein extravasation induced by meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) involves nitric oxide and 5-HT_{2B} receptor activation [J]. *Cephalalgia*, 2003, 23(2): 117-123.
- [15] Martin R S, Martin G R. Investigations into migraine pathogenesis: Time course for effects of m-CPP, BW723C86 or glyceryl trinitrate on appearance of Fos-like immunoreactivity in rat trigeminal nucleus caudalis (TNC) [J]. *Cephalalgia*, 2001, 21(1): 46-52.
- [16] Sevoz C, Nosjean A, Callera J C, *et al.* Stimulation of 5-HT₃ receptors in the NTS inhibits the cardiac Bezold-Jarisch reflex response [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(1 Pt 2): H80-H87.
- [17] Leal D M, Callera J C, Bonagamba L G, *et al.* Microinjection of a 5-HT₃ receptor agonist into the NTS of awake rats inhibits the bradycardic response to activation of the von Bezold-Jarisch reflex [J]. *Brain Res Bull*, 2001, 54(1): 7-11.
- [18] Lambert G A, Donaldson C, Hoskin K L, *et al.* Dilatation induced by 5-HT in the middle meningeal artery of the anaesthetised cat [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004, 369(6): 591-601.
- [19] Ferrari M D, Wilkinson M, Hirt D, *et al.* Efficacy of ICS 205-930, a novel 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptor antagonist, in the prevention of migraine attacks. A complex answer to a simple question. ICS 205-930 Migraine Study Group [J]. *Pain*, 1991, 45(3): 283-291.
- [20] Couturier E G, Hering R, Foster C A, *et al.* First clinical study of the selective 5-HT₃ antagonist, granisetron (BRL 43694), in the acute treatment of migraine headache [J]. *Headache*, 1991, 31(5): 296-297.
- [21] Deen M, Hansen H D, Hougaard A, *et al.* Low 5-HT_{1B} receptor binding in the migraine brain: A PET study [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(3): 519-527.
- [22] Deen M, Hougaard A, Hansen H D, *et al.* Migraine is associated with high brain 5-HT levels as indexed by 5-HT₄ receptor binding [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(4): 526-532.
- [23] Bockaert J, Claeysen S, Compan V, *et al.* 5-HT(4) receptors, a place in the sun: Act two [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(1): 87-93.
- [24] Avila-Rojas S H, Velazquez-Lagunas I, Salinas-Abarca A B, *et al.* Role of spinal 5-HT_{5A}, and 5-HT_{1A/1B/1D}, receptors in neuropathic pain induced by spinal nerve ligation in rats [J]. *Brain Res*, 2015, 1622: 377-385.
- [25] Knight J A, Smith C, Toohey N, *et al.* Pharmacological analysis of the novel, rapid, and potent inactivation of the human 5-hydroxytryptamine 7 receptor by risperidone, 9-OH-risperidone, and other inactivating antagonists [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(2): 374-380.
- [26] Villalon C M, Centurion D. Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: A pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2007, 376(1-2): 45-63.
- [27] Pierce P A, Xie G X, Peroutka S J, *et al.* Dual effect of the serotonin agonist, sumatriptan, on peripheral neurogenic inflammation [J]. *Reg Anesth*, 1996, 21(3): 219-225.
- [28] Arreola-Peralta L D, Altamirano-Reyna F, Galindo-Gonzalez D M, *et al.* Potentiation of capsaicin-induced neurogenic inflammation by 5-HT₇ receptors in the rat hind paw: Involvement of calcitonin gen-related peptide [J]. *Peptides*, 2018, 105: 1-6.
- [29] Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramirez A, *et al.* Triptans and CGRP blockade - impact on the cranial vasculature [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 103.
- [30] Mathew P G, Klein B C. Getting to the heart of the matter: Migraine, triptans, DHE, ditans, CGRP antibodies, first/second-generation gepants, and cardiovascular risk [J]. *Headache*, 2019, 59(8): 1421-1426.
- [31] Cook R O, Shrewsbury S B, Ramadan N M. Reduced adverse event profile of orally inhaled DHE (MAP0004) vs IV DHE: Potential mechanism [J]. *Headache*, 2009, 49(10): 1423-1434.
- [32] Silberstein S D, Shrewsbury S B, Hoekman J. Dihydroergotamine (DHE) - then and now: A narrative review [J]. *Headache*, 2020, 60(1): 40-57.
- [33] Kacperski J, Kabbouche M A, O'Brien H L, *et al.* The optimal management of headaches in children and adolescents [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(1): 53-68.
- [34] Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Haanes K A, *et al.* Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system [J]. *Pain*, 2020, 161(5): 1092-1099.
- [35] Nelson D L, Phebus L A, Johnson K W, *et al.* Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1159-1169.
- [36] Vila-Pueyo M, Page K, Murdock P R, *et al.* The selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(3): 358-370.
- [37] Tsai M, Case M, Ardayfio P, *et al.* Effects of lasmiditan on cardiovascular parameters and pharmacokinetics in healthy subjects receiving oral doses of propranolol [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(5): 629-638.
- [38] Ferrari M D, Farkkila M, Reuter U, *et al.* Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan--A randomised proof-of-concept trial [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1170-1178.