



• 综 述 •

选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂治疗偏头痛的
疗效与机制潘 琪^{1#} 王运锋^{1,2#} 周冀英^{1△}

(¹ 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; ² 南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院神经内科, 南充 637000)

摘 要 偏头痛是一种常见的致失能性疾病, 影响着全球超 10 亿人群。快速、有效的急性治疗能帮助偏头痛病人尽快恢复到日常生活及工作。5-羟色胺 1B 和 1D 受体 (5-hydroxytryptamine, 5-HT_{1B/1D}) 亚型激动剂 (即曲坦类药物), 是目前中重度偏头痛发作的一线治疗药物。然而曲坦类药物因具有血管收缩效应不适合患有心脑血管疾病及未控制的高血压病人, 在临床应用中受到了一定的限制。2019 年, Lasmiditan 作为选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂获得美国食品和药物管理局批准用于偏头痛急性治疗。Lasmiditan 也开启了通过非血管收缩效应治疗偏头痛的新篇章。本文将总结 5-HT_{1F} 受体激动剂治疗偏头痛的疗效及作用机制, 为临床用药提供理论依据。

关键词 选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂; 偏头痛; Lasmiditan

偏头痛是一种常见的发作性神经系统疾病, 以单侧搏动性、中重度头痛为特征, 可伴随畏光、畏声、恶心呕吐等症状^[1]。2016 年全球疾病伤害和风险因素负担研究统计显示, 偏头痛是导致 50 岁以下人群失能的主要疾病^[2]。偏头痛在我国的患病率高达 9.3%^[3]。因此, 有效的急性治疗对于病人恢复日常工作与生活是非常关键的。众所周知, 内源性活性物质 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 与偏头痛有着密切的联系^[4]。近三十年来曲坦类药物作为 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂, 一直被作为偏头痛急性治疗的首选特异性药物。早期的研究认为曲坦类药物发挥急性镇痛作用主要依赖于 5-HT_{1B} 受体产生颅内血管收缩作用。近来的研究提示曲坦类药物也可通过激活 5-HT_{1D} 受体抑制神经肽类物质释放, 如降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 和 P 物质^[5]。尽管如此, 使用曲坦类药物时仍会激动血管平滑肌中的 5-HT_{1B} 受体, 从而产生血管收缩的不良反应。因此, 曲坦类药物禁忌用于患有心脑血管疾病、不受控制的高血压的偏头痛病人以及偏瘫性偏头痛病人。此外, 研究报道有 35% 偏头痛病人诉曲坦类药物效果欠佳^[6], 因此治疗积极地寻找新的治疗靶点成为偏头痛研究领域的热点。

随着对偏头痛病理生理机制深入研究, 血管舒张不再作为偏头痛的发病原因, 而被认为是三叉神经血管系统激活的现象^[7]。近年来, 大量的临床及临床前研究发现激动 5-HT_{1F} 受体通过非血管收缩效应产生急性镇痛作用。在 2019 年, 美国食品和药物管理局批准了选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂 Lasmiditan (礼来公司研制) 作为偏头痛急性治疗的药物^[8]。本文将系统性总结选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂治疗偏头痛的疗效及作用机制。

一、5-HT_{1F} 受体的分布

在 1992 年和 1993 年有学者先后克隆出小鼠和人 5-HT_{1F} 受体^[9,10]。Adham 等^[9]通过检测信使核糖核酸发现 5-HT_{1F} 表达于人体中大脑、子宫及肠系膜, 但并不表达于心脏、肾脏、肝脏、胰腺、脾脏或睾丸。1996 年, Bouchelet 等^[11]首次人体三叉神经节和硬脑膜血管中检测到 5-HT_{1F} 受体, 提示 5-HT_{1F} 受体可参与调节脑血管功能及偏头痛发病机制。随后, 有学者通过自动射线照相术发现在中枢神经系统额叶、顶叶、颞叶和枕叶皮层、小脑颗粒细胞层、苍白球、中脑导水管灰质和三叉神经脊束核 (trigeminal nucleus caudalis, TNC) 均表达 5-HT_{1F} 受体^[12]。

共同第一作者

△ 通信作者 周冀英 zheadache@163.com



除外对人体组织的研究, 5-HT_{1F}受体也广泛表达于啮齿类及猴类的中枢及外周神经系统, 例如大脑皮质、中脑导水管周围灰质、海马、丘脑、杏仁核、前庭神经核、壳核-尾状核、三叉神经节和背根神经节中^[13]。三叉神经节、TNC、丘脑、中脑导水管周围灰质、杏仁核及大脑皮质与偏头痛发病密切相关, 这也提示 5-HT_{1F}受体可能成为偏头痛治疗的新靶点。

二、5-HT_{1F}受体在偏头痛中的作用

一直以来, 硬脑膜神经源性炎症被认为是偏头痛发病的重要病理机制^[14]。在啮齿类动物研究中发现, 电刺激三叉神经节可增加硬脑膜血管通透性, 导致硬脑膜血浆蛋白外渗^[15]。1997年, 有学者在硬脑膜炎模型中发现曲坦类药物和选择性 5-HT_{1F}激动剂 LY334370 可抑制硬脑膜血浆蛋白外渗^[16]。2010年, Nelson 等^[17]在电刺激大鼠三叉神经节模型中同样观察到口服选择性 5-HT_{1F}激动剂 Lasmiditan 后硬脑膜血浆蛋白外渗明显减少并且 TNC 部位神经元激活标志物 c-fos 表达也明显降低。这两项研究通过检测硬脑膜蛋白外渗的情况反映了选择性 5-HT_{1F}激动剂可有效缓解偏头痛。近来, Vila-Pueyo 等^[18]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 部位自发的或者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 δ 纤维上的 CGRP 受体将痛觉信息进一步传至二级神经元, 促进中枢敏化的发展^[19]。近来, Labastida-Ramirez 等^[20]通过离体和在体研究观察了 Lasmiditan 对三叉神经血管系统中 CGRP 的影响。该研究首先在离体研究中观察到 LY334370 和舒马曲普坦均能抑制氯化钾诱导小鼠离体硬脑膜、三叉神经节和 TNC 释放的 CGRP。在体研究中进一步发现, 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。此外, 在大鼠三叉神经节的免疫组化中发现, 大多数谷氨酸阳性神经元也表达 5-HT_{1B} (64%)、5-HT_{1D} (68%) 和 5-HT_{1F} (60%) 受体, 这提示三种受体可以调控谷氨酸的释放^[21]。

除了作用于外周三叉神经血管系统, 5-HT_{1F}受体也表达于下行疼痛抑制通路, 如中脑导水管周围灰质和蓝斑^[22]。既往有研究报道, 在中脑导水管周围灰质部位微量注射那扎曲普坦可抑制硬脑膜诱导 TNC 激活^[23]。然而, 选择性 5-HT_{1F}受体激动剂是否通过中枢神经系统发挥镇痛作用仍待进一步研究。

三、5-HT_{1F}受体激动剂对血管的影响

为了探索 5-HT_{1F}受体对血管的作用, Razzaque 等^[24]检测了 5-HT₁受体各亚型对人离体脑膜中动脉的影响, 结果发现 5-HT_{1B}受体在舒马曲普坦诱导的脑膜中动脉收缩效应中发挥主要作用, 拮抗 5-HT_{1F}受体并不影响舒马曲普坦产生的血管收缩效应。近来, Rubio-Beltran 等^[25]在人离体冠状动脉、硬脑膜中动脉及胸廓内动脉血管中比较了舒马曲普坦与 Lasmiditan 对血管收缩的影响, 研究发现在所有的人离体血管中, Lasmiditan 并不会产生剂量依赖性的血管收缩效应。在麻醉比格犬的体内研究中发现舒马曲普坦诱导颈动脉直径显著下降。然而, 在所有剂量的测试中, Lasmiditan 并没有引起任何血管收缩^[25]。在另一项通过兔隐静脉试验预测人的血管收缩效应的研究中, Nelson 等^[17]发现 Lasmiditan 即使浓度高达 100 mM 时也并不收缩兔大隐静脉环。因此, 目前的临床前研究证据均提示 5-HT_{1F}受体激动剂并不产生引起血管收缩效应。

四、选择性 5-HT_{1F}激动剂临床试验疗效及安全性

迄今选择性 5-HT_{1F}受体激动剂有以下几种:

LY334370、LY344864 和 LY573144 (Lasmiditan 或 COL-144)。LY334370 是最早作用于 5-HT_{1F}受体的激动剂, 因在临床前研究中发现 LY334370 可能导致肝毒性, 因此未进一步应用于 III 期临床^[26]。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 (K_i = 2.21 nM), 远超过对 5-HT_{1B/1D}受体的亲和力 (1043 nM, 1357 nM)^[17]。Lasmiditan 口服生物利用度为 40%, 1.5~2.5 小时可达最大血清浓度^[27]。通过检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、ClinicalTrials、Medline 发现, 目前 Lasmiditan 治疗成人急性偏头痛的 II 期临床试验共 3 项, III 期临床试验 5 项。

1. II、III 期临床试验疗效

在早期报道的 II 期临床试验中 (NCT00384774 和 NCT00883051) 分别采用了静脉和口服两种途径。在第一项概念验证、多中心的研究中, 偏头痛病人住院接受静脉注射 Lasmiditan (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg 和 45 mg) 或安慰剂治疗, 其主要研究终点是治疗 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)。但该研究仅探索了 Lasmiditan 总体剂量反应关系, 不能区分个体剂量与安慰剂的差异^[28]。另一项随



机、双盲、空白对照研究中, 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) [29]。该研究发现不同剂量的 Lasmiditan 2 小时头痛缓解率均优于对照组。不同剂量之间比较发现, 口服 100 mg 和 400 mg Lasmiditan 2 小时头痛缓解率优于 200 mg, 且 400 mg Lasmiditan 治疗增益达 38%。近来, 日本一项 II 期随机安慰剂对照研究纳入 846 名发作性偏头痛病人, 研究主要终点用药后 2 小时头痛消失率。口服 Lasmiditan 100 mg 和 200 mg 在 2 小时内头痛消失比例同样高于安慰剂组, 然而口服 50 mg Lasmiditan 虽 2 小时头痛消失比例高于安慰剂组, 但差异无统计学意义 ($P = 0.167$) [30]。同时该研究也证实 Lasmiditan 在日本偏头痛人群中具有良好的耐受性, 在该研究中没有报道严重的不良事件或死亡。

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 (见表 1), 其中一项 III 期临床试验目前并无结果 (NCT04218162), GLADIATOR (NCT02565186) 研究主要用于评估长期使用 Lasmiditan 的安全性。其余三项包括 SAMURAI (NCT02439320), SPARTAN (NCT02605174) 和 CENTURION (NCT03670810) [31~34]。在 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, 主要研究终点是 2

小时头痛消失比, 次要终点包括 2 小时头痛缓解比例及偏头痛相关最困扰的症状消失比例。研究发现口服 Lasmiditan 100 mg/200 mg 2 小时内头痛消失及缓解比例均明显高于安慰剂组, 同时偏头痛相关的最困扰的症状消失率也高于安慰剂组, 并且在 48 小时内持续头痛缓解比例两组均高于安慰剂。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。CENTURION 研究不同于前两项研究, 根据欧洲人用药品委员会指南建议 CENTURION 研究在单次发作研究的基础上补充多次发作研究, 进一步评估个体反应的一致性。主要终点包括 2 小时头痛消失比例以及 3 次发作头痛中 2 次头痛在 2 小时消失比例 [34]。该研究报道在首次发作偏头痛后口服 100 mg 和 200 mg Lasmiditan 2 小时头痛完全缓解比例分别为 25.8% 和 29.3%, 均优于安慰剂组 (8.4%, $P < 0.001$)。更重要的是, 100 mg 和 200 mg Lasmiditan 在 2 小时头痛消失一致率 ($\geq 2/3$ 次发作) 分别为 14.4% 和 24.4%, 均高于安慰剂组 (4.3%, $P < 0.001$)。以上的临床随机对照研究为 Lasmiditan 治疗成人偏头痛急性发作提供了 I 级证据。

表 1 Lasmiditan II 期和 III 期临床试验的总结

项目编号	给药途径	研究总结	研究对象	首要目的
Phase II				
NCT00384774	静脉注射	一项安慰剂对照、双盲、成组序贯、适应性治疗分配、概念验证和剂量探索性研究	成人	有效性及剂量-反应关系
NCT00883051	口服 (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg)	一项双盲、随机、安慰剂对照、剂量范围研究	成人	有效性及安全性
NCT03962738	口服 (50 mg, 100 mg, 200 mg)	Lasmiditan 在单次偏头痛发作中的随机、双盲安慰剂对照试验	成人	有效性及安全性
Phase III				
NCT02439320 (SAMURAI)	口服片剂 (100 mg, 200 mg)	一项随机、双盲、安慰剂对照的平行研究	成人	有效性
NCT02605174 (SPARTAN)	口服片剂 (50 mg, 100 mg, 200 mg)	一项随机、双盲、安慰剂对照的平行研究	成人	有效性
NCT02565186 (GLADIATOR)	口服片剂 (100 mg, 200 mg)	一项开放标签的长期安全研究	成人	有效性及长期安全性
NCT03670810 (CENTURION)	口服片剂 (100 mg, 200 mg)	Lasmiditan 对 4 次偏头痛发作的随机对照试验	成人	有效性
NCT04218162 (No results)	口服片剂 (50 mg, 100 mg)	一项随机、双盲、安慰剂对照的平行研究	成人	有效性
NCT04396574 (Recruiting)	口服	一项 III 期、开放标签性研究	儿童	安全性
NCT04396236 (Recruiting)	口服	一项随机、双盲、安慰剂对照的平行研究	儿童	有效性



2. Lasmiditan 与曲坦类镇痛药物效果比较

近来, Yang 等^[35]通过网状 meta 分析比较了传统曲坦类镇痛药物与近来的偏头痛治疗新药物的急性镇痛效果。该项分析总共纳入 64 项随机临床试验, 共 46,442 名受试者。主要结果是 2 小时内头痛完全消失的优势比, 次要结果是 2 小时内头痛缓解的优势比及不良反应。荟萃分析显示与安慰剂相比, 大多数纳入治疗的病人在 2 小时内头痛减轻。传统的曲普坦类药物在 2 小时内头痛完全消失的优势比大于 Lasmiditan, 范围: $OR, 1.72$ (95% $CI: 1.06-2.80$) 至 $OR, 3.40$ (95% $CI: 2.12-5.44$), 同样曲普坦类药物 2 小时头痛缓解优势比也大于 Lasmiditan, 范围: $OR, 1.46$ (95% $CI: 1.09-1.96$) 至 $OR, 3.31$ (95% $CI: 2.41-4.55$)。Lasmiditan 与其他偏头痛治疗的新药物 (如 gepant 类药物) 的 2 小时头痛消失及缓解优势比无差异。尽管网状 meta 分析允许在不同治疗之间进行比较, 但结果仍然取决于纳入研究的质量和异质性。Lasmiditan 与传统曲坦类药物的治疗效果仍需进一步验证。

3. 安全性

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^[36]。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^[37]。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危险^[38]。值得注意的是, 该结论来自于事后分析, 还需要临床试验进一步证实。

然而, Lasmiditan 具有高亲脂性的特征, 动物研究显示小鼠静脉注射 1 mg/kg 的 Lasmiditan 2 小时后, 大脑/血浆比率为 1.57, 这提示表明 Lasmiditan 的中枢神经渗透作用^[39]。GLADIATOR 是一项前瞻性、随机、开放标签的 III 期临床试验, 纳入先前已完成 SAMURAI 或 SPARTAN 研究的病人, 对他们进行长达 1 年随访。该研究首要目标是评估长期间歇使用 Lasmiditan 100 mg 和 200 mg 的安全性和耐受性。总体而言, 治疗中出现的不良事件与单次发作研究中的相似, 包括头晕 (18.6%)、嗜睡 (8.5%) 和感觉异常 (6.8%)。不良事件的发生随着服用次数的增加而降低, 该研究并没有观察到与治疗相关的严重不良事件, 也没有观察到可能由于血管收缩引

起的心血管不良事件。在其他的 III 期临床试验中同样报道上述不良反应的症状通常是轻度或中度的, 多在用药后 40 分钟至 1 小时内出现, 其中感觉异常持续时间最短, 其余不良反应可持续约 1.8 小时至 5.5 小时^[36]。在美国头痛学会专家共识中建议在服用 Lasmiditan 8 小时内暂不从事需要高度警惕的工作^[40]。

4. 预防治疗及曲坦类治疗反应对 Lasmiditan 的影响

在上述随机对照研究中, 不改变预防治疗药物并且维持 3 个月以上的预防治疗是被允许的。在 SAMURAI 和 SPARTAN 两项研究中, 17.5% 的偏头痛病人使用预防性治疗。在是否进行预防治疗的两个亚组事后分析中显示, 预防治疗组与不预防治疗组在首要终点 (2 小时头痛症状消失) 及次要终点 (如 2 小时内头痛相关的症状消失) 并无差异^[41]。此外, 对 SAMURAI 和 SPARTAN 两项研究的事后分析也提示, 不论曲坦类药物治疗反应如何, Lasmiditan 的急性镇痛作用明显优于安慰剂, 而这种优势在对曲坦类药物反应良好的病人和对曲坦类药物反应不充分的病人之间无显著性差异^[42]。因此, 是否进行预防治疗以及病人对曲普坦的反应效果并不影响 Lasmiditan 的急性镇痛效果。

五、选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂出现药物过度使用性头痛的风险

部分急性镇痛药过量使用会增加药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 的潜在风险, 包括曲坦类药物、非甾体抗炎药和阿片类药物。近来 Saengjaroenham 等^[43]在小鼠模型上评估了选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂 LY344864 导致药物过度使用的风险。研究发现连续 11 天腹腔注射 LY344864 会导致口面部及后爪机械痛阈下降, 出现痛觉过敏。同时, 在 TNC 部位也可观察到 CGRP 和 *c-fos* 表达量也明显增加, 进一步提示 LY344864 长期使用会导致三叉神经血管系统发生的神经可塑性改变。因此, 该研究提示选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂会增加 MOH 风险, 应做好病人健康宣教, 防止药物过度使用。

六、总结

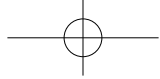
5-HT_{1F} 受体广泛分布于偏头痛相关的疼痛传递及疼痛信息处理的神经元突触结构中。在外周三叉神经血管系统中激活 5-HT_{1F} 受体可降低硬脑膜蛋白外渗, 并减少 CGRP 和谷氨酸的释放。Lasmiditan 对 5-HT_{1F} 受体具有高亲和力, 是目前唯一进入 III 期临床试验的选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂。临床研究

证据显示 Lasmiditan 可有效治疗偏头痛急性发作。最重要的是,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。同时,5-HT_{1F}受体激动剂可通过非血管收缩作用发挥偏头痛治疗效果,这也为探索偏头痛发病机制及未来治疗提供了新的方向。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [2] Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5):459-480.
- [3] 中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [4] Giniatullin R. 5-hydroxytryptamine in migraine: the puzzling role of ionotropic 5-HT₃ receptor in the context of established therapeutic effect of metabotropic 5-HT₁ subtypes[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(3):400-415.
- [5] Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, *et al*. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(8):633-658.
- [6] Lionetto L, Borro M, Curto M, *et al*. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(4):399-406.
- [7] Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5):491-498.
- [8] Lamb YN. Lasmiditan: first approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(18):1989-1996.
- [9] Adham N, Kao HT, Schecter LE, *et al*. Cloning of another human serotonin receptor (5-HT_{1F}): a fifth 5-HT₁ receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(2):408-412.
- [10] Amlaiky N, Ramboz S, Boschert U, *et al*. Isolation of a mouse "5HT_{1E}-like" serotonin receptor expressed predominantly in hippocampus[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(28):19761-19764.
- [11] Bouchelet I, Cohen Z, Case B, *et al*. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels[J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(2):219-223.
- [12] Pascual J, Del Arco C, Romón T, *et al*. [3H]Sumatriptan binding sites in human brain: regional-dependent labelling of 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 295:271-274.
- [13] Edvinsson J, Maddahi A, Christiansen IM, *et al*. Lasmiditan and 5-hydroxytryptamine in the rat trigeminal system; expression, release and interactions with 5-HT₁ receptors[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):26.
- [14] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine?[J]. *Nature Rev Neurol*, 2019, 15(8):483-490.
- [15] Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain[J]. *J Neurosci*, 1987, 7(12):4129-4136.
- [16] Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, *et al*. 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs[J]. *Neuroreport*, 1997, 8(9-10):2237-2240.
- [17] Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, *et al*. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10):1159-1169.
- [18] Vila-Pueyo M, Page K, Murdock PR, *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.
- [19] 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.
- [20] Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Haanes KA, *et al*. Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system[J]. *Pain*, 2020, 161(5):1092-1099.
- [21] Ma QP. Co-localization of 5-HT(1B/1D/1F) receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(8):1589-1591.
- [22] Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for migraine[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2):291-303.
- [23] Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception[J]. *Ann Neurol*, 2004, 56(3):371-381.
- [24] Razzaque Z, Heald MA, Pickard JD, *et al*. Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT_{1B}- and 5-HT_{1F}-receptor activation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47(1):75-82.
- [25] Rubio-Beltran E, Labastida-Ramirez A, Haanes KA, *et al*. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT_{1F} receptor



- agonist lasmiditan[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(24): 4681-4695.
- [26] Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, *et al.* 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis[J]. Cephalalgia, 2003, 23(8):776-785.
- [27] Vanderpluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, *et al.* Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2021, 325(23):2357-2369.
- [28] Ferrari MD, 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.
- [29] Farkkila M, Diener HC, Geraud G, *et al.* 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[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(5):405-413.
- [30] Sakai F, Takeshima T, Homma G, *et al.* Phase 2 randomized placebo-controlled study of lasmiditan for the acute treatment of migraine in Japanese patients[J]. Headache, 2021, 61(5):755-765.
- [31] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, *et al.* Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study[J]. Neurology, 2018, 91(24):e2222-e2232.
- [32] Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, *et al.* Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine[J]. Brain, 2019, 142(7):1894-1904.
- [33] Brandes JL, Klise S, Kregge JH, *et al.* 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)[J]. Cephalalgia, 2019, 39(11):1343-1357.
- [34] Ashina M, Reuter U, Smith T, *et al.* Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: findings from the CENTURION study[J]. Cephalalgia, 2021, 41(3):294-304.
- [35] Yang CP, Liang CL, Chang CM, *et al.* Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(10):e2128544.
- [36] Tassorelli C, Bragg S, Kregge JH, *et al.* Safety findings from CENTURION, a phase 3 consistency study of lasmiditan for the acute treatment of migraine[J]. J Headache Pain, 2021, 22(1):132.
- [37] Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, *et al.* 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[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):90.
- [38] Martin VT, Ahmed Z, Hochstetler HM, *et al.* Tolerability and safety of lasmiditan treatment in elderly patients with migraine: post hoc analyses from randomized studies[J]. Clin Ther, 2021, 43(6):1066-1078.
- [39] Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(2):291-303.
- [40] Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American headache society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice[J]. Headache, 2021, 61(7):1021-1039.
- [41] Loo LS, Ailani J, Schim J, *et al.* Efficacy and safety of lasmiditan in patients using concomitant migraine preventive medications: findings from SAMURAI and SPARTAN, two randomized phase 3 trials[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):84.
- [42] Kniewel K, Buchanan AS, Lombard L, *et al.* Lasmiditan for the acute treatment of migraine: subgroup analyses by prior response to triptans[J]. Cephalalgia, 2020, 40(1):19-27.
- [43] Saengjaroenatham C, Strother LC, Dripps I, *et al.* Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics[J]. Brain, 2020, 143(9):2681-2688.