

· 指南 ·

中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会儿神经病学分会第一版)

中华医学会儿神经病学分会 中华医学会儿神经病学分会头痛协作组

通信作者:王永刚,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心头痛科,北京 100070, Email: w100yg@163.com;王拥军,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070, Email: yongjunwang111@aliyun.com

【摘要】 偏头痛是临床常见的原发性头痛,表现为反复发作的搏动性中重度头痛,常伴有恶心或呕吐、畏光和畏声等症状;偏头痛发病率高,病程长,在神经系统疾病负担中位居第二位。目前我国偏头痛患者存在就诊率低、正确诊断率有待提高、预防治疗不足及止痛药物过度使用等问题亟待解决。为提高临床医师对偏头痛疾病的认识、管理与规范化诊疗,中华医学会儿神经病学分会头痛协作组专家结合国内外临床实践,反复讨论后制订本指南,内容包括偏头痛分类、诊断与鉴别诊断及治疗。

【关键词】 偏头痛; 诊断; 治疗; 指南

Chinese practice guidelines for diagnosis and treatment of migraine (1st edition, Chinese Society of Neurology)

Chinese Society of Neurology, Headache Group of Chinese Society of Neurology

Corresponding authors: Wang Yonggang, Headache Center, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: w100yg@163.com; Wang Yongjun, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China, Email: yongjunwang111@aliyun.com

【Abstract】 Migraine is a common primary headache, a chronic neurological disorder characterized by recurrent throbbing moderate to severe headache. The most characteristic symptoms associated with migraine include photophobia, phonophobia, and gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting. With a high incidence and a long disease duration, migraine is the second highest burden of neurological disease. At present, there are many problems in diagnosis and treatment of migraine patients. The purpose of this guideline is to improve the understanding, management, diagnosis and treatment of migraine. According to the migraine clinical advance and current situation in China, specialists of Headache Group of Chinese Society of Neurology drafted this guideline. This guideline includes classification, diagnosis and differential diagnosis, treatment of migraine.

【Key words】 Migraine; Diagnosis; Treatment; Guideline

Conflicts of interest: None declared

偏头痛是一种常见的慢性发作性脑功能障碍性疾病,长期反复发作会导致严重的健康损失、生活质量下降和生产力的损耗,现已成为全球公共卫

生的主要问题之一。《柳叶刀》杂志发布的“2019年全球疾病负担研究”报告显示^[1],偏头痛导致的残疾损失寿命年(years lived with disability)在人类全

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230222-00118

收稿日期 2023-02-22 本文编辑 汪谋岳

引用本文:中华医学会儿神经病学分会,中华医学会儿神经病学分会头痛协作组.中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会儿神经病学分会第一版)[J].中华神经科杂志,2023,56(6):591-613. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230222-00118.



中华医学会儿神经病学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



部疾病中排名第二,也是 15~49 岁女性人群伤残调整生命年(disability adjusted life years)排名居首位的疾病,对患者及其家庭和社会均造成非常大的负面影响。

全球约 10.4 亿人患有偏头痛,男性终身患病率约 10%,女性约 22%^[2-3]。我国偏头痛的年患病率为 9%,确诊为偏头痛的患者每年治疗成本超过 2 994 亿元^[4-5]。基于目前国内偏头痛诊疗现状,经中华医学会神经病学分会常委会批准,中华医学会神经病学分会头痛协作组各位专家同道参考近年来国内外多部指南共识,结合我国国情撰写本指南,旨在指导以神经科临床医生为主体的临床医生,开展对成人偏头痛患者的全程管理,进行规范化诊疗,降低偏头痛的疾病负担,减少医疗资源消耗,改善偏头痛患者的生活质量。

中华医学会神经病学分会头痛协作组遵循循证医学原则,参考中华医学会指南制订方法^[6]和国际偏头痛指南制订方法与标准^[7],并根据我国偏头痛诊断治疗的国情制订本指南(推荐强度和证据等级标准详见表 1)。

表 1 推荐强度和证据等级标准

Table 1 The strength of recommendations and levels of evidence

推荐强度(分 4 级, I 级最强, IV 级最弱)
I 级推荐:基于至少 2 项 A 级证据
II 级推荐:基于 1 项 A 级或 2 项 B 级证据
III 级推荐:基于至少 1 项 B 级证据或 2 项 C 级证据
IV 级推荐:证据矛盾或者不充分
证据级别(分 4 级, A 级最高, D 级最低)
A 级证据:多项同质的随机对照试验的系统评价或多个随机对照试验或单项样本量足够的高质量随机对照试验
B 级证据:基于至少 1 个较高质量的随机对照试验
C 级证据:基于未随机分组但设计良好的对照试验或设计良好的队列研究或病例对照研究
D 级证据:基于无同期对照的系列病例分析或专家意见

分 类

2018 年国际头痛协会(International Headache Society, IHS)发布了《国际头痛分类-第三版》(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; ICHD-3)^[8],将偏头痛分为无先兆偏头痛、有先兆偏头痛、慢性偏头痛(chronic migraine, CM)、偏头痛并发症、很可能的偏头痛和可能与偏头痛相关的周期性综合征 6 个类型(表 2),其中最

常见的是无先兆偏头痛。另外,ICHD-3 附录中,还包括尚待进一步研究和验证的偏头痛类型,例如月经性偏头痛和前庭性偏头痛等类型。

表 2 偏头痛分类

Table 2 Classification of migraine

无先兆偏头痛
有先兆偏头痛
有典型先兆偏头痛
典型先兆伴头痛
典型先兆不伴头痛
脑干先兆偏头痛
偏瘫型偏头痛
家族性偏瘫型偏头痛
家族性偏瘫型偏头痛 1 型
家族性偏瘫型偏头痛 2 型
家族性偏瘫型偏头痛 3 型
家族性偏瘫型偏头痛,其他基因位点
散发性偏瘫型偏头痛
视网膜型偏头痛
慢性偏头痛
偏头痛并发症
偏头痛持续状态
不伴脑梗死的持续先兆
偏头痛性脑梗死
偏头痛先兆诱发的痫样发作
很可能的偏头痛
很可能的无先兆偏头痛
很可能的有先兆偏头痛
可能与偏头痛相关的周期综合征
反复胃肠功能障碍
周期性呕吐综合征
腹型偏头痛
良性阵发性眩晕
良性阵发性斜颈

注:此诊断标准摘自国际头痛分类-第三版^[8]

诊断和鉴别诊断

正确诊断是偏头痛有效治疗的前提,需要结合详尽的头痛病史问诊、可靠的体格检查以及必要的辅助检查作出判断,其中详细和准确的病史采集对偏头痛的诊断至关重要。在诊断过程中需识别继发性头痛的预警信号以鉴别其他头面痛疾病,并筛查是否合并药物过度使用性头痛(medication-overuse headache, MOH)^[9-10]。还应根据偏头痛的不同临床特征,进行偏头痛亚型诊断,并评估偏头痛的严重程度和失能程度等,为制订准



确、个体化的治疗策略和长期管理方案提供充分的依据^[11]。

一、头痛问诊

详细和准确的问诊对偏头痛的诊断至关重要,问诊应包括以下内容(表 3)。

表 3 头痛病史的获取

Table 3 Acquisition of headache history

患者有多少种类型的头痛?
每种类型的头痛均需要有单独的病史记录。除了需要向患者询问最受影响的头痛类型的病史,对其他类型的头痛也应该询问详细的病史,因其可能有重要的临床意义
时间相关问题
初始发病年龄?
最近的发病情况如何?
发作频率(要区分发作性、慢性和持续性头痛)
每次发作持续时间
头痛特征问题
疼痛强度
疼痛的性质
疼痛的部位
相关症状 ^a
可能的病因问题
诱发因素 ^b
加重和缓解因素
有无家族史、既往史、精神病史和其他相关病史
头痛相关反应问题
患者在头痛期间相关的行为改变?
活动(功能)受限程度?
患者的用药情况?(药物类型、剂量及给药方式等)
2 次发作间的健康状态
是完全好转,还是有残留症状或症状一直持续无好转?

注:^a相关症状:有无恶心、呕吐、畏光、畏声、结膜充血、鼻塞流涕等;有无先兆,尤其是视觉先兆,如闪光和暗点,其他如感觉异常、言语障碍、运动先兆等,以及先兆的持续时间。另外,还需与继发性头痛相鉴别,头痛发作时有无发热、意识障碍、肢体抽搐等。^b诱发因素:如应激、睡眠障碍、过度疲劳、光刺激、噪声、抑郁、焦虑、饥饿、特殊气味和饮食(如酒、巧克力、含咖啡因的饮食、味精等),对女性患者还应询问与月经周期有无相关性;头痛是否会因为姿势、咳嗽、用力及颈部运动等因素而加重

二、预警征象

部分患者的病程短或临床表现不典型,在询问病史和体格检查时,应特别注意识别“预警征象”,即由某些特殊病因所引起特征性症状和体征,如发热、伴神经系统症状或体征、突然发作的剧烈头痛、非典型先兆头痛(持续 1 h 以上)、头痛性质发生改变或新发头痛、与体位或姿势变化相关的头痛、咳嗽或 Valsalva 动作诱发或加重的头痛、视乳头水肿、妊娠或者产褥期、头痛进展或不典型头痛、存在

免疫系统缺陷、伴自主神经症状、创伤后头痛、止痛药过量或使用新药^[12-14]。

三、诊断标准与鉴别诊断

1. 诊断原则:(1)由于原发性头痛的发病率较高,头痛的诊断是允许多种头痛同时诊断的,当存在多个头痛诊断时,应根据所诊断头痛对患者影响程度的大小进行排序。(2)偏头痛分类标准是分层的,如果是全科医疗,建议达到第一、二层诊断;如果是头痛专病门诊或头痛中心,第四、五层诊断更合适。(3)对头痛患者存在的每种头痛分类、亚类或亚型必须单独诊断和编码。因此,1 例严重的头痛患者在头痛门诊就诊时,可能被给出下列 3 种诊断:无先兆偏头痛,有先兆偏头痛及 MOH。

2. 无先兆偏头痛的诊断标准:见表 4。

表 4 无先兆偏头痛的诊断标准

Table 4 Diagnostic criteria of migraine without aura

A. 符合 B~D 标准的头痛至少发作 5 次 ^a
B. 头痛发作持续 4~72 h ^{b, c}
C. 至少符合下列 4 项中的 2 项:
1. 单侧 ^d
2. 搏动性
3. 中重度头痛
4. 日常体力活动加重头痛或因头痛而避免日常活动(如:行走或上楼梯)
D. 发作过程中,至少符合下列 2 项中的 1 项:
1. 恶心或呕吐
2. 畏光和畏声
E. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释

注:ICHD-3:国际头痛分类-第三版;^a如果符合无先兆偏头痛的其他诊断标准,但发作次数不足 5 次,可诊断为很可能的无先兆偏头痛;^b如在发作过程中入睡,醒后头痛消失,则头痛持续时间按醒来时估算;^c对于儿童和青少年(小于 18 岁)发作时间为 2~72 h(儿童未治疗而持续时间少于 2 h 则不足以诊断偏头痛);^d偏头痛可以是单侧痛(约占 60%),也可以是双侧痛(约占 40%)^[11]

3. 有先兆偏头痛的诊断标准:见表 5。

4. CM 的诊断标准:见表 6。

5. 其他偏头痛类型可以参见 ICHD-3 诊断标准^[8]。

6. 偏头痛与其他主要原发性头痛的鉴别:偏头痛在临床诊疗中应与紧张型头痛和丛集性头痛相鉴别,详见表 7。

四、筛查是否合并 MOH

在偏头痛的诊疗过程中,应警惕急性止痛药的过度使用,因其导致的 MOH 是偏头痛慢性化的重要因素。当每月头痛天数 ≥ 15 d,持续 3 个月以上,

表 5 有先兆偏头痛的诊断标准

Table 5 Diagnostic criteria of migraine with aura

- A. 至少有 2 次发作符合 B 和 C
- B. 至少有 1 个可完全恢复的先兆症状:
1. 视觉
 2. 感觉
 3. 言语和(或)语言
 4. 运动
 5. 脑干
 6. 视网膜
- C. 至少符合下列 6 项中的 3 项:
1. 至少有 1 个先兆持续超过 5 min
 2. 2 个或更多的症状连续发生
 3. 每个独立先兆症状持续 5~60 min^a
 4. 至少有 1 个先兆是单侧的^b
 5. 至少有 1 个先兆是阳性的^c
 6. 与先兆伴发或在先兆出现 60 min 内出现头痛
- D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释

注: ICHD-3: 国际头痛分类-第三版; ^a例如, 当一次先兆出现 3 种症状时, 可接受的最长先兆持续时间是 3×60 min, 运动症状可以持续长达 72 h; ^b失语被认为是单侧症状, 构音障碍可以是单侧或双侧的; ^c闪光和发麻属于阳性先兆症状

且服用单纯对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)治疗≥15 d/月; 或服用复方止痛药、曲普坦类、麦角胺、阿片类、巴比妥类以及止痛药联用≥10 d/月时, 则诊断为 CM 合并 MOH。

治 疗

一、患者教育

良好的患者教育是偏头痛全程管理的基础。

(1) 教育患者记录头痛日记, 帮助识别偏头痛发作的触发因素、评估疗效, 定期随访及适时调整干预方案等; (2) 提倡健康的生活方式, 如规律的运动与作息、限制红酒摄入、避免各种诱因等^[11]; (3) 告知患者目前偏头痛无法根治, 但可有效控制, 帮助患者确立合理的治疗预期(即通过治疗可以减少发作频率, 减轻头痛程度, 缩短头痛发作时间, 减少失能); (4) 正确合理使用急性期药物, 告知急性止痛药物在头痛发作初期(头痛发作后 1 h 内)服用效果更好^[15], 但需要控制使用频率, 建议每周不超过 1 次, 避免 MOH 的发生, 给药途径需考虑消化系统症状; (5) 及时启动预防性治疗: 解释预防性药物治疗的目的、疗程及注意事项。

二、药物治疗

偏头痛的药物治疗是本指南重点介绍内容, 分为急性发作期药物治疗与预防性治疗。在预防性治疗中本指南将发作性偏头痛(episodic migraine, EM)与 CM 的预防治疗用药分开进行阐述, 旨在提醒临床医师二者的病理生理机制与预防策略不尽相同。同时本指南也将介绍具有控制偏头痛急性发作与预防治疗双重疗效的药物, 可作为临床治疗的选择。

(一) 急性发作期药物治疗

1. 急性发作期治疗目标及原则: (1) 治疗目标: 急性发作期药物治疗的核心目标是快速持续止痛、恢复患者功能、减少不良事件的发生、减少经济及医疗资源消耗。(2) 头痛评估: 偏头痛发作程度的评估可使用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)、数字评定量表(Numeric Rating Scale, NRS)、

表 6 慢性偏头痛的诊断标准

Table 6 Diagnostic criteria of chronic migraine

- A. 符合 B 和 C 的头痛(偏头痛或紧张型头痛样头痛^a)每月发作≥15 d, 持续 3 个月以上
- B. 符合无先兆偏头痛诊断 B~D 标准和(或)有先兆偏头痛 B 标准和 C 标准的头痛至少发生 5 次
- C. 头痛符合以下任何 1 项, 且每月发作大于 8 d, 持续时间大于 3 个月^b:
1. 无先兆偏头痛诊断标准的 C 和 D
 2. 有先兆偏头痛诊断标准的 B 和 C
 3. 患者所认为的偏头痛发作可通过服用曲普坦类或麦角类药物缓解
- D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释^{c, d, e}

注: ICHD-3: 国际头痛分类-第三版。 ^a慢性偏头痛(CM)与发作性偏头痛不同之处在于频繁或持续发作的偏头痛中, 单次发作是难以分辨的; CM 患者头痛性质每天都可能不同, 甚至 1 d 内也有变化。对于 CM 患者, 偏头痛样或紧张型头痛样头痛都应该计算在头痛天数内(但不包括继发性头痛)。 ^b反复头痛发作的患者需要坚持以月为单位记录头痛日记, 记录包括疼痛信息及伴随症状。 ^c当 CM 与慢性紧张型头痛同时存在时, 因为 CM 诊断标准可涵盖慢性紧张型头痛, 故只诊断 CM。 ^d新发每日持续头痛(new daily persistent headache, NDPH)可具有 CM 的特点。 CM 由无先兆偏头痛和(或)有先兆偏头痛发展而来; 但是当头痛第 1 次发作后每日均有发作, 24 h 内不缓解且同时符合 NDPH 诊断标准 A~C 的时候则诊断为 NDPH。如发病形式无法回忆或不确切则诊断为 CM。 ^e当患者同时符合 CM 和药物过度使用性头痛的诊断标准时, 二者均应诊断



表 7 偏头痛与紧张型头痛和丛集性头痛的鉴别

Table 7 Differential diagnosis among migraine, tension-type headache and cluster headache

项目	偏头痛	紧张型头痛	丛集性头痛
持续时间	4~72 h	30 min~7 d	15~180 min
头痛位置	多单侧 ^a 通常是额颞部,有时是枕部或弥漫性	多双侧 颅周,双颞部或枕部	严格单侧 眶周和(或)颞部 ^b
头痛性质	多为搏动性	压迫性或紧箍样	性质多样的剧痛
日常活动的影响	加重头痛	多无影响	发作期烦躁不安
头痛程度	中重度	轻中度	重度或极重度
伴随症状	多有恶心和(或)呕吐,畏光和畏声	无恶心和(或)呕吐;畏光或畏声可有 1 种	三叉自主神经症状 ^c

注:^a偏头痛可以是单侧痛(约占 60%),也可以是双侧痛(约占 40%)^[11];^b丛集性头痛可表现为颞部的剧痛,注意与继发性头痛鉴别;^c包括流泪、结膜充血、眼睑水肿、流汗、流涕、上睑下垂、瞳孔缩小等

偏头痛残疾程度评估问卷(Migraine Disability Assessment Questionnaire, MIDAS)、头痛影响测评量表-6(Headache Impact Test-6, HIT-6)等量表。一般认为患者在最近 1 个月中偏头痛发作的天数 ≥ 8 d 或发作天数 < 8 d 但满足:①HIT-6 评分 ≥ 60 分或②多于半数发作使患者丧失工作、家务、学习及娱乐能力者,视为重度偏头痛^[16]。(3)治疗原则:应根据头痛严重程度、伴随症状、既往用药和患者的个体情况,结合阶梯治疗(steped treatment)或分层治疗(stratified treatment)原则选用急性期治疗药物;避免使用安乃近,以及含有巴比妥类和阿片类成分的止痛药;并警惕发生急性止痛药过度使用和 MOH 的风险。阶梯治疗:首先给予治疗剂量的对乙酰氨基酚或 NSAIDs,根据患者需求和药物反应,逐步升级或直接给予曲普坦类和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)受体拮抗剂和高选择性的 5-羟色胺 1F(5-hydroxytryptamine 1F, 5-HT_{1F})受体激动剂 Ditans 等特异性药物治疗。分层治疗:头痛较轻时,服用 NSAIDs,1 h 后若反应不足,加用曲普坦类药物;中度或重度头痛(在最近 3 个月中丧失工作、家务、学习或娱乐等能力超过 50% 的天数大于 10 d)时,应尽早足量服用曲普坦类药物,1 h 后若反应不足,可加用 NSAIDs;对于有先兆偏头痛,在先兆开始时服用 NSAIDs,在头痛开始时服用曲普坦类药物^[17]。(4)治疗有效的评估标准:①服药 2 h 后无任何疼痛;②服药 2 h 后疼痛显著缓解,由中重度转为轻度或无痛(或 VAS 评分下降 50% 以上);③在治疗成功后的 24 h 内无头痛再发或无须再次服药,且没有(或极少)不良事件;④ 2 h 内,最难以忍受的偏头痛伴随症状(如畏光、畏声、恶心和呕吐及体力活动受限等)缓解。

2. 急性发作期治疗药物:主要治疗药物如下。

(1)非特异性药物治疗:解热镇痛药通过抑制环氧化酶,减少前列腺素合成而起到镇痛作用。常用药物有对乙酰氨基酚、NSAIDs(如布洛芬、双氯芬酸、萘普生以及阿司匹林等)及其复方制剂^[18-21]。对乙酰氨基酚因其抗炎作用微弱,通常不被归为 NSAIDs,它主要通过抑制分布在中枢神经系统的环氧合酶-2,减少前列腺素的生成,从而缓解疼痛;大多数的 NSAIDs 抑制了环氧合酶-1 以及环氧合酶-2,进而减少前列腺素和血栓素的合成。大量研究表明,对于轻、中度的偏头痛发作和既往治疗有效的重度偏头痛发作,解热镇痛药可作为一线药物。含咖啡因的复方止痛药在国内偏头痛急性发作中广泛使用,应注意合用的咖啡因会增加药物过度使用、成瘾及 MOH 的风险。偏头痛急性发作期时,可考虑使用以下非特异性药物治疗,推荐剂量根据头痛程度和患者耐受程度决定。同时应注意对乙酰氨基酚和 NSAIDs 引起的主要不良反应(出血综合征、消化不良、恶心、腹泻、便秘、头晕、乏力和肾脏毒性等),对于严重肝肾功能不全的患者禁用。

①对乙酰氨基酚:2 项随机对照双盲试验结果显示,对乙酰氨基酚可有效缓解偏头痛急性发作症状,但仅对轻中度头痛发作有效^[18-19]。

推荐意见:500~1 000 mg/次,每日最大剂量 4 000 mg(I 级推荐,A 级证据)。

②布洛芬:2 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果表明,200 mg 的布洛芬可在 2 h 内有效缓解偏头痛症状^[22-23]。4 项 RCT 结果表明,400 mg 的布洛芬可在 1 h 内有效缓解偏头痛症状^[22-25]。1 项 RCT 结果表明,600 mg 的布洛芬可在 1 h 内有效缓解偏头痛症状^[23]。4 项 RCT 结果表明,400 mg 布洛芬可在 24 h 内持续缓解偏



头痛^[26-28]。

推荐意见: 200~800 mg/次, 每日最大剂量 800 mg(Ⅰ级推荐, A 级证据)。

③阿司匹林: 1 项纳入 13 项 RCT 研究的荟萃分析结果显示, 900~1 000 mg 阿司匹林可有效缓解偏头痛急性发作症状^[29]。由于阿司匹林可引起消化系统疾病、出血、过敏、Reye 综合征等不良反应, 所以在使用的时候, 要根据我国国情和患者情况个体化使用。

推荐意见: 300~1 000 mg/次, 每日最大剂量 3 000 mg(Ⅰ级推荐, A 级证据)。

④双氯芬酸: 5 项 RCT 研究结果表明, 双氯芬酸可有效缓解偏头痛急性发作症状^[30-34]。应注意双氯芬酸引起的主要不良反应(出血综合征、消化不良、恶心、腹泻、便秘、头晕、乏力和肾脏毒性等), 对于严重肝肾功能不全、活动性溃疡、过敏、有出血风险、妊娠等患者禁用。

推荐意见: 50~100 mg/次, 每日最大剂量 150 mg(Ⅰ级推荐, A 级证据)。

⑤萘普生: 4 项大型 RCT 研究结果表明, 萘普生可有效缓解偏头痛急性发作症状^[35-38]。应注意萘普生引起的主要不良反应(出血综合征、消化不良、恶心、腹泻、便秘、头晕、乏力和肾脏毒性等), 对于严重肝肾功能不全、活动性溃疡、过敏、有出血风险、妊娠等患者禁用。

推荐意见: 250~1 000 mg/次, 每日最大剂量 1 000 mg(Ⅰ级推荐, A 级证据)。

⑥对乙酰氨基酚与咖啡因复方制剂: 4 项大型 RCT 研究结果表明, 对乙酰氨基酚合用咖啡因可在

2 h 内有效缓解偏头痛症状^[39-42]。应注意对乙酰氨基酚+咖啡因引起的主要不良反应(肝脏和血液毒性、心悸等), 对于严重肝肾功能不全患者禁用。

推荐意见: 1 片/次, 每日最大剂量 2 片(Ⅱ级推荐, A 级证据)。

⑦吲哚美辛: 2 项系统回顾结果显示吲哚美辛可有效缓解偏头痛急性发作期症状^[43-44]。应注意吲哚美辛引起的主要不良反应(出血综合征、消化不良、恶心、腹泻、便秘、头晕、乏力和肾脏毒性等), 对于严重肝肾功能不全、活动性溃疡、过敏、有出血风险、妊娠等患者禁用。

推荐意见: 25~75 mg/次(片剂)或 100 mg/次(栓剂), 每日最大剂量 200 mg(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

偏头痛急性发作期非特异性治疗药物推荐详见表 8。

(2) 特异性药物治疗: 主要包括以下药物。

①曲普坦类: 曲普坦类药物是 5-羟色胺 1B/1D (5-hydroxytryptamine 1B/1D, 5-HT_{1B/1D}) 受体激动剂, 为偏头痛中、重度急性发作的一线治疗药物。2 项大样本随机对照研究证实曲普坦类药物在缓解急性偏头痛方面疗效显著, 优于或等于 NSAIDs^[45-46]。曲普坦类药物越早应用效果越好, 但是对于有先兆的患者, 建议在头痛开始时(非先兆期)使用^[47]。不同曲普坦类药物在疗效及耐受性方面略有差异, 3 项 RCT 研究结果表明大约 30%~40% 的偏头痛患者对曲普坦类药物的疗效和(或)耐受性不足^[48-50]。可能相关因素包括: 女性患者、严重的基线头痛、先兆发作、畏光畏声、恶心和共患抑郁症。若患者对一种曲普坦类药物疗效不佳, 增加药物剂量、换用

表 8 偏头痛急性发作期非特异性治疗药物推荐

Table 8 Recommendations of non-specific drugs in acute migraine attack

药物	推荐强度	证据等级	推荐剂量 (mg/次)	每日最大剂量 (mg/d)	主要不良反应	主要禁忌证
对乙酰氨基酚	I	A	500~1 000	4 000	肝脏、肾脏和血液毒性等	严重肝肾功能不全等
阿司匹林	I	A	300~1 000	3 000	消化系统疾病、出血、过敏、Reye 综合征等	妊娠、活动性溃疡、过敏、出血风险、哮喘和肾功能不全等
布洛芬	I	A	200~800	800	出血综合征、消化不良、恶心、腹泻、便秘、头晕、乏力和肾脏毒性等	严重肝肾功能不全、活动性溃疡、过敏、出血风险、妊娠等
双氯芬酸	I	A	50~100	150	同布洛芬	同布洛芬
萘普生	I	A	250~1 000	1 000	同布洛芬	同布洛芬
对乙酰氨基酚与咖啡因复方制剂 ^a	II	A	1 片	2 片	肝脏和血液毒性、心悸等 ^b	严重肝功能不全等 ^b
吲哚美辛	II	B	25~75(片剂) 100(栓剂)	200	同布洛芬	同布洛芬

注: 作为Ⅰ级证据 A 级推荐的非特异性药物使用应当结合药物的可获得性与患者对药物的耐受性。^a对乙酰氨基酚与咖啡因复方制剂有多种组合方案, 建议临床医生在使用时, 避免超过每种药物成分最大剂量使用; ^b禁忌证和不良反应根据发生频率列出, 并非详尽无遗



另一种曲普坦类药物、联合使用曲普坦类药物与 NSAIDs 可能使患者获益。对于中度至重度发作的患者,曲普坦与对乙酰氨基酚或 NSAIDs 联合使用可能有益。目前国际上已批准的曲普坦类药物有佐米曲普坦、利扎曲普坦、舒马曲普坦、依来曲普坦、夫罗曲普坦、那拉曲普坦和阿莫曲普坦。其中夫罗曲普坦可用于月经性偏头痛患者的急性发作期治疗和短期预防性治疗。曲普坦类药物在急性发作期应尽早使用,并密切观察使用曲普坦类药物可能出现的不良反应(四肢感觉异常、恶心、发冷、头晕、乏力、胸痛、潮红、嗜睡、冠状动脉痉挛、严重高血压、血清素综合征等)。禁用于偏瘫型偏头痛、脑干先兆偏头痛、TIA、脑卒中、严重的外周血管疾病、缺血性肠病、心血管疾病(心绞痛、心肌梗死、预激综合征及难治性高血压等)及严重肝肾功能不全的患者。就目前国内可获得的曲普坦类药物做出以下推荐。

推荐意见:(1)利扎曲普坦,推荐剂量 5~10 mg/次(片剂),每日最大剂量 30 mg(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(2)佐米曲普坦,推荐剂量 2.5~5.0 mg/次(片剂或鼻喷雾剂),每日最大剂量 10 mg(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(3)舒马曲普坦,推荐剂量 25~100 mg/次(片剂),每日最大剂量 200 mg(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

②CGRP 受体拮抗剂:CGRP 是一种广泛分布于中枢和外周神经系统的神经肽,具有舒张血管和调节神经元兴奋性的作用,偏头痛发作期患者血浆 CGRP 水平显著升高。CGRP 受体拮抗剂 gepants 通过阻断 CGRP 与其受体结合进而降低三叉神经血管系统活性,终止偏头痛急性发作。3 项高质量 RCT 研究结果表明,口服 rimegepant 和 ubrogepant 能有效缓解偏头痛急性期疼痛^[51-53]。gepants 与其他治疗偏头痛药物的疗效比较以及对曲普坦无效或不耐受的患者的疗效尚缺乏相关证据^[54]。在此类药物使用期间,需要注意监测肝功能。部分对曲普坦类药物无效或不能耐受的患者可能对 gepants 有治疗反应^[54]。此类药物使用期间,需要注意监测肝功能及其他可能出现的不良反应(恶心、嗜睡、罕见的严重过敏反应等),过敏患者禁用。根据药物可及性与药物经济学因素做出以下推荐。

推荐意见:(1)rimegepant,推荐剂量 75 mg/次,每日最大剂量 75 mg(Ⅱ级推荐,A 级证据)。(2)ubrogepant,推荐剂量 50~100 mg/次,每日最大剂量 200 mg(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

③选择性 5-HT_{1F} 受体激动剂:lasmiditan 是选择性的 5-HT_{1F} 受体激动剂,通过对中枢和外周神经系统 5-HT_{1F} 受体的激动作用用于偏头痛急性期治疗。因其对血管上的 5-HT_{1B} 受体缺乏活性,所以血管收缩等不良反应少见。2019 年 lasmiditan 口服剂型(50 mg 和 100 mg)被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于成人急性偏头痛发作期的治疗^[55]。2 项临床Ⅱ期试验^[56-57]和 3 项临床Ⅲ期试验^[55, 58-59]结果表明,lasmiditan 可有效缓解偏头痛急性发作期症状。不良反应主要为中枢神经系统抑制(头晕、镇静)、疲劳、感觉异常、恶心、肌肉无力、驾驶障碍等,有时也会出现幻觉、欣快等^[60]。应谨慎与酒精、大麻或其他中枢神经抑制剂合用,摄入后 8 h 内禁止驾驶。根据药物可及性与药物经济学因素做出以下推荐。

推荐意见:推荐剂量 50~100 mg/次,每日最大剂量 200 mg(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

偏头痛急性发作期特异性治疗药物推荐详见表 9。

(3)其他治疗药物:2 项系统回顾结果表明,甲氧氯普胺、多潘立酮等止吐和胃动力药可有效治疗与偏头痛发作相关的恶心呕吐,并有助于其他口服治疗药物的吸收^[61-62]。巴比妥类镇静药虽可促使患者镇静、入睡,缓解头痛,但因镇静剂有成瘾性,应尽量避免使用。可待因、曲马多、吗啡等阿片类镇痛药物也有成瘾性,也会加剧恶心、增加 MOH 的风险,并可能诱发对其他药物的耐药性^[63-64]。因此,不推荐使用巴比妥类和阿片类药物治疗偏头痛发作。

推荐意见:(1)当偏头痛患者出现发作相关的恶心呕吐症状时,推荐使用甲氧氯普胺,推荐剂量 10~20 mg/次,1 日剂量不超过 0.5 mg/kg(口服、肌肉注射或静脉注射)(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(2)当偏头痛患者出现发作相关的恶心、呕吐症状时,推荐使用多潘立酮,推荐剂量 10~30 mg/d(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

(二)预防性药物治疗

1. 预防性治疗目标及原则:在启动预防性治疗时,应根据循证医学证据、结合医生的专业经验,联合用药;同时兼顾患者对药物的耐受性、用药偏好、对既往治疗的反应、药物使用的便利性以及经济学成本、禁忌证与过敏史、共患疾病、特殊人群等个体化地选择治疗方案,并对 EM 及 CM 分别有针对性地选取治疗药物及疗程。(1)治疗目标:偏头痛预防



表 9 偏头痛急性发作期特异性治疗药物推荐

Table 9 Recommendations of specific drugs in acute migraine attack

药物	推荐强度	证据等级	推荐剂量 (mg/次)	每日最大剂量 (mg/d)	主要不良反应	主要禁忌证
曲普坦类						
利扎曲普坦	I	A	5~10	30	四肢感觉异常、恶心、发冷、头晕、乏力、胸痛、潮红、嗜睡、冠状动脉痉挛、严重高血压、血清素综合征等	偏瘫型偏头痛；脑干先兆偏头痛；血管疾病；短暂性脑缺血发作、脑卒中、心绞痛、心肌梗死、严重的外周血管疾病、缺血性肠病等；心脏副传导通路疾病，包括预激综合征；难控性高血压等；严重肝肾功能不全
佐米曲普坦	I	A	2.5~5.0	10		
			2.5~5.0 (鼻喷雾剂)			
舒马曲普坦	I	A	25~100	200		
降钙素基因相关肽受体拮抗剂						
rimegepants	II	A	75	75	恶心、嗜睡、罕见的严重过敏反应等	对此药过敏
ubrogepants	II	A	50~100	200		
高选择性的 5-羟色胺 _{1F} 受体激动剂						
lasmiditan	II	A	50~100	200	常见：中枢神经系统抑制(头晕、镇静)、疲劳、感觉异常、恶心、肌肉无力、驾驶障碍等 罕见：幻觉、欣快等	应谨慎与酒精、大麻或其他中枢神经抑制剂合用，摄入后 8 h 内禁止驾驶

性治疗的目的在于减少头痛及先兆频率，减轻头痛程度及缩短持续时间，提高急性治疗疗效、减少急性治疗消耗、避免急性治疗升级，减少失能，提高生活质量。(2)启动预防性治疗指征：①通过避免诱因并且使用急性治疗药物后，偏头痛发作仍明显影响患者的生活质量(HIT-6评分 ≥ 60 分)；②急性治疗失败或不耐受，存在药物过度使用或禁忌证；③不伴失能的偏头痛发作每月 ≥ 4 次，伴轻微失能的偏头痛发作每月 ≥ 3 次，伴严重失能的偏头痛发作每月 ≥ 2 次；④特殊类型偏头痛：偏瘫型偏头痛，脑干先兆偏头痛，先兆持续时间 >60 min的偏头痛，偏头痛性脑梗死，偏头痛持续状态(偏头痛发作时间持续72 h以上)；⑤患者希望减少发作次数。(3)疗效评估：评价偏头痛预防性治疗有效的指标不能仅通过头痛天数减少(偏头痛或中重度头痛天数减少50%)来评判预防性治疗效果，还应结合头痛程度显著减轻、持续时间显著缩短、偏头痛相关失能改善和精神心理痛苦减少等指标综合考虑^[65]。同时，应注意：①偏头痛预防治疗药物需在足够治疗剂量下使用至少6~8周才能评估疗效，其中，使用A型肉毒毒素预防治疗CM时，应在6个月后评估疗效；②通过问诊，结合头痛日记、HIT-6和MIDAS量表来评估疗效、药物耐受性与依从性以及偏头痛患者的疾病负担；③若疗效或耐受性不佳，应重新评价预防用药方案，同时考虑是否存在急性药物过度使用。(4)治疗方案调整：①在疗效不足且耐受性良好的情况下，可将预防性药物每日剂量增加到推荐的

最大治疗剂量，如仍不能达到满意疗效，可换用另一种预防措施。②待达到满意疗效后，治疗需至少维持6个月，CM或MOH需要维持治疗12个月以上。然后逐渐减停药物，并监测头痛频率。③停药期间或停药后，若头痛频率增加，可再重复以上步骤。④如存在急性治疗药物的过度使用，需先停用急性药物，否则预防药物疗效不佳。⑤对于预防性治疗后仍有发作的患者，应随访给出指导意见。

2. 预防性治疗药物：预防性药物种类较多，本指南仅就已在中国上市或即将上市的药物做出推荐。CM相较EM具有更严重、更持久、致残性更高的特点，同时发病机制也不尽相同^[66]。常规的EM治疗策略，对部分CM患者疗效不佳^[67]。考虑到EM和CM的病理机制和预防治疗策略不同，故分开阐述^[68-69]。

(1)EM的预防治疗：主要药物如下。

① β 受体阻滞剂：多项RCT研究结果表明 β 受体阻滞剂(普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔)可有效预防偏头痛。其中普萘洛尔和美托洛尔的相关研究充分，疗效肯定。阿替洛尔、比索洛尔的相关研究证据较少。一些具内在拟交感活性的 β 受体阻滞剂(醋丁洛尔、阿普洛尔、吲哚洛尔)则被认为没有预防偏头痛作用。使用 β 受体阻滞剂时应注意出现的不良反应(心动过缓、低血压、嗜睡、无力、运动耐量降低等)，对本类药物过敏、哮喘、心力衰竭、房室传导阻滞、心动过缓等患者禁用。



A. 普萘洛尔:普萘洛尔是偏头痛预防性治疗高质量证据最充分的非选择性 β 受体阻断剂。1项关于 β 受体阻滞剂预防偏头痛的系统分析回顾了108个RCT,试验持续时间从4周到64周不等,其中研究最多、效果最好的药物是普萘洛尔^[70]。普萘洛尔(20~240 mg/d)对发作性偏头痛有效。由于普萘洛尔可增加利扎曲普坦的血药浓度,二者同时使用时利扎曲普坦最大剂量限制为5 mg,利扎曲普坦不应在服用普萘洛尔后2 h内服用^[71]。

推荐意见:推荐剂量20~240 mg/d(Ⅰ级推荐,A级证据)。

B. 美托洛尔:美托洛尔对 β_1 受体有选择性阻断作用,无内在拟交感活性,同样有充分的高质量证据。2项双盲研究^[72-73]、1篇系统综述^[74]报道,口服美托洛尔预防偏头痛发作的疗效、耐受性及安全性与普萘洛尔相当。

推荐意见:推荐剂量50~200 mg/d(Ⅰ级推荐,A级证据)。

C. 阿替洛尔:阿替洛尔对 β_1 受体有选择性阻断作用,无内在拟交感活性。1项双盲交叉多中心研究证实每日100 mg阿替洛尔用于预防偏头痛发作是安全有效的^[75]。另1项双盲交叉研究发现与安慰剂组相比,阿替洛尔治疗期间20例患者中有19例患者的头痛持续时间显著减少,严重程度显著降低^[76]。

推荐意见:推荐剂量50~200 mg/d(Ⅱ级推荐,B级证据)。

D. 比索洛尔:比索洛尔为选择性 β_1 受体阻滞剂,无内在拟交感活性。1项双盲安慰剂对照研究结果表明,与安慰剂治疗相比,比索洛尔5 mg/d治疗可使偏头痛发作频率降低,但对发作的持续时间和严重程度没有影响^[77]。另1项研究结果表明,比索洛尔(5~10 mg/d)的预防效果与美托洛尔(50~100 mg/d)的效果相当^[78]。

推荐意见:推荐剂量5~10 mg/d(Ⅲ级推荐,B级证据)。

②抗癫痫药:主要包括以下药物。

A. 丙戊酸盐(丙戊酸钠/丙戊酸镁):丙戊酸盐(丙戊酸钠/丙戊酸镁)在几项较大的随机安慰剂对照试验中均显示预防偏头痛的疗效^[79-81],疗效与普萘洛尔相当^[82]。丙戊酸盐在2项随机安慰剂对照的交叉试验中也显示有效^[83-84]。1项荟萃分析^[85]和1项Cochrane系统评价^[85]结果表明丙戊酸盐对EM有效。丙戊酸盐不良反应包括疲乏、震颤、肝损伤、

血细胞异常、低钠、体重增加、脱发、精神异常、胎儿畸形等。丙戊酸盐禁用于急慢性肝炎、其他严重肝病和妊娠期女性,育龄女性服用时需关注其对生殖系统的不良反应。

推荐意见:推荐剂量500~1 500 mg/d,低剂量开始逐渐加量(Ⅰ级推荐,A级证据)。

B. 托吡酯:多项对照试验发现托吡酯对EM有效^[86-88],疗效可能与普萘洛尔^[89]、丙戊酸盐^[90]和阿米替林^[91]相当,剂量为每天25~200 mg。有1项研究未发现每天200 mg托吡酯对EM的疗效^[92]。另外1项针对高频EM的研究结果显示每天100 mg托吡酯有显著疗效^[93]。1项Cochrane系统评价^[94]和2项荟萃分析^[85, 94]结果表明托吡酯对EM有效。托吡酯常见不良反应为感觉异常、食欲减退、体重下降、睡眠障碍及认知障碍等,尤其在低剂量时。此外也需注意,托吡酯可加速口服避孕药的代谢,从而降低避孕效果^[95]。应注意使用托吡酯出现的不良反应(共济失调、嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常、体重减轻等),对本药或同类药过敏的患者禁用。

推荐意见:推荐剂量25~200 mg/d,从低剂量开始逐渐加量(Ⅰ级推荐,A级证据)。

C. 左乙拉西坦:3项小规模RCT发现左乙拉西坦对EM有效^[96-98],且疗效与丙戊酸盐相当^[98]。最近的2项荟萃分析结果显示左乙拉西坦对EM可能有效^[99-100]。由于研究规模较小,其疗效需要进一步研究。左乙拉西坦的常见不良反应包括乏力、嗜睡、头晕、眩晕、震颤、精神异常、消化道症状等。应注意使用左乙拉西坦出现的不良反应(嗜睡、乏力、头晕、食欲减退等),对本药或同类药过敏的患者禁用。

推荐意见:推荐剂量500~1 000 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

③钙离子拮抗剂:氟桂利嗪:氟桂利嗪预防EM,在小规模随机安慰剂对照试验中显示有效^[101-104]。3项高质量的RCT结果显示,氟桂利嗪预防EM的效果与普萘洛尔相当^[85, 105-106]。氟桂利嗪常见不良反应为镇静、体重增加、抑郁、腹痛及锥体外系症状等,并可诱发帕金森综合征,其风险随年龄、存在共病、暴露剂量和暴露时间而增加。应注意使用氟桂利嗪出现的不良反应(嗜睡、疲惫感、体重增加、锥体外系症状等),要动态随访患者的治疗反应,及时调整治疗方案。对本药或同类药物过敏、抑郁、急性脑出血性疾病等患者禁用。



推荐意见:推荐剂量 5~10 mg/d (Ⅰ级推荐, A 级证据)。

④抗抑郁药:包括以下药物。

A. 阿米替林:至少有 3 项安慰剂对照的 RCT^[107-109]、2 项荟萃分析^[85, 110]结果表明阿米替林疗效优于安慰剂,可缓解 50% 的 EM,其疗效与普萘洛尔^[111]和托吡酯^[91]相当,尤其适用于早醒、觉醒次数增多的患者。常见不良反应为口干、嗜睡、便秘及体重增加等,老年患者应警惕意识模糊或谵妄及抗毒蕈碱和抗肾上腺素作用可能会增加心脏传导异常的风险。应注意使用阿米替林出现的不良反应(多汗、口干、便秘、嗜睡、体重增加等),对本药或同类药过敏、近期有心肌梗死发作史、青光眼、尿潴留等患者禁用。

推荐意见:推荐剂量 12.5~75.0 mg/d (Ⅱ级推荐, A 级证据)。

B. 文拉法辛:文拉法辛是一种 5-羟色胺和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)再摄取抑制剂。1 项对无先兆偏头痛患者进行的随机安慰剂对照试验结果表明,150 mg 的文拉法辛^[112]可能会减少偏头痛的发作频率。1 项比较文拉法辛和阿米替林的随机双盲交叉研究结果显示,二者的有效性差异无统计学意义^[113]。应注意使用文拉法辛出现的不良反应(多汗、口干和恶心等),对本药或同类药过敏、同时服用单胺氧化酶抑制剂等患者禁用。

推荐意见:推荐剂量 75~150 mg/d (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

⑤血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensinⅡ receptor antagonists, ACEI/ARB):主要药物如下。

A. 坎地沙坦:坎地沙坦是一种血管紧张素Ⅱ AT1 型受体阻滞剂。2 项回顾性队列研究^[114-115]结果表明坎地沙坦对 EM 具有一定的预防作用,疗效不低于普萘洛尔,耐受性好,不良反应主要表现为头晕和疲倦^[114]。应注意使用坎地沙坦出现的不良反应(血管性水肿、晕厥和意识丧失、急性肾功能衰竭、血钾升高、肝功能恶化或黄疸、粒细胞减少、横纹肌溶解等),对本药或同类药过敏、严重肝肾功能不全或胆汁淤滞患者、孕妇或有妊娠可能的妇女等禁用。

推荐意见:推荐剂量 8~16 mg/d (Ⅱ级推荐, B 级证据)。

B. 赖诺普利:证明赖诺普利治疗 EM 有效的

RCT 少于 3 项。1 项随机安慰剂对照交叉研究结果表明,与安慰剂相比,赖诺普利显著减少偏头痛的天数和降低头痛严重程度^[116]。常见不良反应有咳嗽、头昏、头痛、心悸、乏力等症状。对本药或其他同类药物过敏、高钾血症、双侧肾动脉狭窄、孤立肾伴有肾动脉狭窄患者以及妊娠中期或末期 3 个月妇女等禁用。

推荐意见:推荐剂量 20 mg/d (Ⅲ级推荐, C 级证据)。

⑥其他:主要包括以下药物。

A. 镁剂:在小规模安慰剂对照研究中发现每天补充 20 mmol 镁,对 EM 无效^[117]。另 1 项安慰剂对照研究发现每天补充 24 mmol 镁对 EM 有效^[118]。另 1 项对照研究发现,每日补充 600 mg (24.69 mmol) 镁与安慰剂相比未减少偏头痛天数,但在头痛程度和头痛影响评分的改善方面优于安慰剂^[119]。2 项荟萃分析结果支持口服镁剂预防偏头痛的疗效^[120-121]。镁剂有多种剂型,如柠檬酸镁、苹果酸镁、甘氨酸镁、氧化镁等,不良反应有腹泻、胃肠激惹等。硫酸镁口服溶液胃肠吸收极少,用于导泄利胆,不用于治疗偏头痛。应注意使用镁剂出现的不良反应(恶心、呕吐、腹泻、呼吸困难、心律失常等),对本药或其他同类药物过敏、心脏病、胃肠疾病和肝肾功能不全等患者禁用。

推荐意见:推荐剂量 24 mmol/d (Ⅲ级推荐, C 级证据)。

B. 核黄素:在 1 项小型对照试验中,每天 400 mg 核黄素较安慰剂组减少了头痛发作频率和头痛天数,增加了头痛频率下降至少 50% 的患者比例^[122]。在 2 项小型研究中,每日补充 400 mg 核黄素和不同剂量的镁、辅酶 Q10 或小白菊,与对照组相比均未能减少偏头痛的天数,但可缓解头痛严重程度^[119, 123]。1 项小型非安慰剂对照研究发现核黄素预防偏头痛与丙戊酸盐相当^[124]。应注意使用核黄素出现的不良反应(皮肤瘙痒、麻痹、流鼻血、灼烧感、男性乳房增大和女性月经增多等),对本药或其他同类药物过敏、肝肾功能不全等患者禁用。

推荐意见:推荐剂量 400 mg/d (Ⅲ级推荐, C 级证据)。

C. 辅酶 Q10:在 2 项小型对照试验中,每天服用 300 mg 和 400 mg 辅酶 Q10 较安慰剂组可有效减少头痛发作频率和头痛天数^[125-126]。另一项研究发现,每天服用 150 mg 辅酶 Q10,与安慰剂相比未减少偏头痛天数,但头痛程度和 HIT-6 评分改善^[119]。



应注意使用辅酶 Q10 出现的不良反应(食欲减退、恶心、腹泻、心悸、皮肤瘙痒和过敏性红斑等),对本药或同类药物过敏、肝肾功能不全等患者禁用。

推荐意见:推荐剂量 300~400 mg/d(Ⅲ级推荐, C 级证据)。

EM 预防性治疗药物推荐详见表 10。

⑦EM 预防性治疗新型药物:主要药物如下。

A.CGRP 及其受体的单克隆抗体: CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的具有血管舒张作用的神经肽,在偏头痛中发挥重要作用。靶向 CGRP 途径的单克隆抗体(monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway, CGRP-mAbs)作为一种新的特异性治疗近年来被广泛关注,目前获批用于预防偏头痛的有 CGRP 单克隆抗体 eptinezumab、fremanezumab 和 galcanezumab,以及 CGRP 受体单克隆抗体

erenumab。除 eptinezumab 采用静脉注射,其他 3 种药物采用皮下注射,注射部位为腹部、大腿或上臂。应注意使用 CGRP-mAbs 出现的不良反应(注射部位反应、便秘和高血压等),对本药或其他同类药物过敏的患者禁用。根据药物可及性与药物经济学因素做出以下推荐。

a.CGRP 单克隆抗体:包括以下药物。

(a) eptinezumab: eptinezumab 是一种能与 CGRP 配体两种亚型结合的人源化单克隆抗体。1 项高质量的 RCT(PROMISE-1)的数据支持该药预防 EM 轻度有效^[127]。2021 年 2 项关于 eptinezumab 的荟萃分析结果也显示出其有效性及安全性^[128-129]。

推荐意见:推荐剂量为 100 mg/季度(Ⅱ级推荐, A 级证据)。

表 10 发作性偏头痛预防性治疗药物推荐

Table 10 Recommendations of pharmacological prophylaxis in episodic migraine

药物名称	推荐强度	证据等级	每日剂量	主要不良反应	主要禁忌证
β-受体阻断剂					
普萘洛尔	I	A	20~240 mg/d	常见:心动过缓、低血压、嗜睡、无力、运动耐量降低等;少见:失眠、噩梦、阳痿、抑郁、低血糖等	对本药或同类药过敏、哮喘、心力衰竭、房室传导阻滞、心动过缓等
美托洛尔	I	A	50~200 mg/d		
阿替洛尔	II	B	50~200 mg/d		
比索洛尔	III	B	5~10 mg/d		
抗癫痫药					
丙戊酸盐	I	A	500~1 500 mg/d	恶心、体重增加、嗜睡、震颤、脱发、肝功能异常等	对本药或同类药过敏、肝病或明显肝功能损害等
托吡酯	I	A	25~200 mg/d	共济失调、嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常、体重减轻等	对本药或同类药过敏
左乙拉西坦	III	C	500~1 000 mg/d	嗜睡、乏力、头晕、食欲减退等	对本药或同类药过敏
钙离子拮抗剂					
氟桂利嗪	I	A	5~10 mg/d	嗜睡、疲惫感、体重增加、锥体外系症状等	对本药或同类药过敏、抑郁、急性脑出血性疾病等
抗抑郁药					
阿米替林	II	A	12.5~75.0 mg/d	多汗、口干、便秘、嗜睡、体重增加等	对本药或同类药过敏、近期有心肌梗死发作史、青光眼、尿潴留等
文拉法辛	II	B	75~150 mg/d	多汗、口干和恶心等	对本药或同类药过敏、同时服用单胺氧化酶抑制剂者等
ACEI/ARB					
坎地沙坦	II	B	8~16 mg/d	血管性水肿、晕厥和意识丧失、急性肾功能衰竭、血钾升高、肝功能恶化或黄疸、粒细胞减少、横纹肌溶解等	对本药或同类药过敏、严重肝肾功能不全或胆汁淤滞患者、孕妇或有妊娠可能的妇女等
赖诺普利	III	C	20 mg/d	咳嗽、头昏、头痛、心悸、乏力等	对本药或其他同类药物过敏、高钾血症、双侧肾动脉狭窄、孤立肾伴有肾动脉狭窄者、妊娠中期或末期 3 个月等
其他					
镁剂	III	C	24 mmol/d	恶心、呕吐、腹泻、呼吸困难、心律失常等	对本药或其他同类药物过敏、心脏病、胃肠疾病和肝肾功能不全等
核黄素	III	C	400 mg/d	皮肤瘙痒、麻痹、流鼻血、灼烧感、男性乳房增大和女性月经增多等	对本药或其他同类药物过敏、肝肾功能不全等
辅酶 Q10	III	C	300~400 mg/d	食欲减退、恶心、腹泻、心悸、皮肤瘙痒和过敏性红斑等	对本药或其他同类药物过敏、肝肾功能不全等

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂



(b)fremanezumab:fremanezumab 也是一种能与 CGRP 配体两种亚型结合的人源化单克隆抗体,最常见的不良反应是注射部位反应。2 项随机对照研究结果均显示 fremanezumab 预防 EM 具有有效性及安全性^[130-131]。

推荐意见:推荐剂量为皮下注射 225 mg/月或 675 mg/季度,注射部位为腹部、大腿或上臂(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

(c)galcanezumab:galcanezumab 是一种结合 CGRP 配体的人源化单克隆抗体,目前有 4 项高质量 RCT 研究结果显示该药预防 EM 具有较高的有效性和安全性^[132-135]。

推荐意见:推荐治疗开始时的负荷剂量为 240 mg,之后每月给药 120 mg,皮下注射(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

b.CGRP 受体单克隆抗体 erenumab:erenumab 是靶向 CGRP 受体的全人源单克隆抗体。目前至少有 2 项高质量的随机对照研究结果显示该药预防 EM 的有效性^[136-137]。与托吡酯相比,erenumab 显示出更少的不良反应以及更多的偏头痛减少天数^[138],但目前仍没有足够的证据证明其长期的安全性^[139]。

推荐意见:推荐剂量为 70 mg,皮下注射,1 次/月,根据需要,可将剂量增至 140 mg,1 次/月(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

B.CGRP 受体拮抗剂:gepants 类药物是 CGRP 受体的小分子拮抗剂,目前研究证实,rimegepant、atogepant 均显示对预防偏头痛有效。2021 年美国食品药品监督管理局批准了 rimegepant 和 atogepant 用于预防偏头痛。

(a) rimegepant:目前有 1 项高质量 RCT (2/3 期)结果显示,rimegepant 预防 EM 具有较高的有效性和安全性^[140]。

推荐意见:推荐 75 mg,隔日口服给药 1 次,持续 12 周(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(b) atogepant:目前有 1 项高质量 RCT 结果显示(2b/3 期),atogepant 预防 EM 具有较高的有效性和安全性^[141]。

推荐意见:推荐口服剂量 10~60 mg/d(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(2)CM 的预防治疗:CM 在普通人群的发病率为 1.4%~2.2%,占有偏头痛患者的 8%。每年约 2.5% 的 EM 转化为 CM,其中,约有一半的 CM 患者存在药物过度使用而演变为 MOH^[66, 142-144]。同时,

CM 合并精神、心理、呼吸以及心脑血管等疾病的风险约为 EM 的 2 倍^[145]。临床医师在诊疗过程中,识别 CM 的促进与保护因素,对降低偏头痛慢性化风险至关重要。CM 的促进因素包括:肥胖、打鼾、睡眠障碍、咖啡因的过量摄入、精神疾病、基线头痛频率水平较高、药物过度使用、生活变故、头颈部损伤、皮肤痛觉超敏、女性、共患其他疼痛障碍疾病等。CM 的保护因素包括:坚持服用偏头痛预防药物、基线头痛频率较低、无皮肤痛觉超敏、适当的体育锻炼及停止药物过度使用等。

①A 型肉毒毒素:A 型肉毒毒素是肉毒杆菌释放的嗜神经毒素,通过破坏突触相关膜蛋白,抑制周围运动神经末梢突触前膜乙酰胆碱释放,阻断神经肌肉接头的信号传递来缓解疼痛。4 项高质量的随机双盲试验结果显示 A 型肉毒毒素预防 CM 有效^[146-149]。近期的 1 项荟萃分析结果显示,CGRP-mAbs 和 A 型肉毒毒素在 CM 的预防治疗中具有相似的疗效^[150]。应注意注射 A 型肉毒毒素出现的不良反应(注射部位疼痛、肌无力、颈部僵硬或疼痛等),重症肌无力、肌萎缩侧索硬化等患者禁用。

推荐意见:在面部、颅骨和颈部 7 块肌肉 31~39 个位点共注射 155~195 U,每个位点 5 U(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

②托吡酯:1 项小规模对照试验发现每天服用 50~200 mg 托吡酯对 CM 有效^[151]。1 项大规模对照试验发现每天服用 100 mg 托吡酯对 CM 有效^[152]。另外 2 项小规模研究发现托吡酯每天服用 50 mg^[153]或 100 mg^[154]对合并 MOH 的 CM 有效。应注意使用托吡酯出现的不良反应(共济失调、嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常、体重减轻等),对本药或其他同类药物过敏的患者禁用。

推荐意见:推荐口服剂量 50~200 mg/d(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

③丙戊酸盐(丙戊酸钠/丙戊酸镁):1 项小规模对照试验结果显示丙戊酸盐对慢性每日头痛(chronic daily headache,CDH)的疗效,且对 CM 的效果优于慢性紧张型头痛^[155]。1 项随机非安慰剂对照试验结果显示,丙戊酸盐预防 CM 优于左乙拉西坦^[156]。应注意使用丙戊酸盐出现的不良反应(恶心、体重增加、嗜睡、震颤、脱发、肝功能异常等),对本药或同类药过敏、肝病或明显肝功能损害等患者禁用。

推荐意见:推荐口服剂量 500~1 500 mg/d(Ⅲ



级推荐,C级证据)。

④普萘洛尔:普萘洛尔预防CM可能有效。1项RCT结果显示普萘洛尔与坎地沙坦对预防偏头痛有一定疗效,受试者中包含CM患者^[114]。最近的1项随机双盲对照试验结果显示普萘洛尔(160 mg/d)在CM的预防性治疗上不弱于托吡酯(100 mg/d)^[157]。2019年1项荟萃分析结果表明,普萘洛尔对CM的预防性治疗有效,疗效与丙戊酸盐和氟桂利嗪相当^[70]。

推荐意见:推荐口服剂量20~240 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑤阿替洛尔:阿替洛尔预防CM可能有效。1项为期3个月的开放标签研究评估了阿替洛尔(50 mg/d)预防CM的疗效和耐受性,结果证实其安全有效^[158]。

推荐意见:推荐口服剂量50~200 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑥坎地沙坦:坎地沙坦在1项RCT中显示对CM预防治疗有效^[114]。最近的1项随机安慰剂对照试验结果也显示坎地沙坦对预防偏头痛有效,该研究中有70%受试者患有CM^[115]。

推荐意见:推荐口服剂量8~16 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑦阿米替林:1项大型随机安慰剂对照试验结果显示阿米替林对CM的预防性治疗有效^[159]。1项随机非安慰剂对照试验结果显示阿米替林在预防CDH的疗效与肉毒毒素相当^[160]。应注意使用阿米替林出现的不良反应(多汗、口干、便秘、嗜睡、体重增加等),对本药或同类药过敏、近期有心肌梗死发作史、青光眼、尿潴留等患者禁用。

推荐意见:推荐口服剂量25~75 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑧文拉法辛:1项对小样本随机安慰剂对照试验结果表明,150 mg的文拉法辛可减少CM的发作频率^[112]。但仍需多中心大样本的临床试验证据进一步证实其有效性。应注意使用文拉法辛出现的不良反应(多汗、口干和恶心等),对本药或同类药过敏者、同时服用单胺氧化酶抑制剂者等患者禁用。

推荐意见:推荐口服剂量75~225 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑨替扎尼定:1项多中心、随机对照双盲试验结果表明替扎尼定可有效减少CDH的头痛天数、头痛严重程度和持续时间^[161]。但目前针对替扎尼定预防CM的研究较少。应注意使用替扎尼定出现的不良反应(口干、嗜睡、疲劳等),同时服用强效CYP1A2抑制剂的患者禁用。

推荐意见:推荐口服剂量2~24 mg/d(Ⅲ级推荐,C级证据)。

⑩氟桂利嗪:目前仅1项随机非安慰剂对照试验结果显示氟桂利嗪对CM预防治疗有效^[162]。

推荐意见:对CM患者可考虑使用氟桂利嗪,推荐口服剂量5~10 mg/d。应注意使用氟桂利嗪出现的不良反应(嗜睡、疲惫感、体重增加、锥体外系症状等),对本药或同类药过敏、抑郁、急性脑出血性疾病等患者禁用(Ⅲ级推荐,C级证据)。

CM预防性治疗药物推荐详见表11。

⑪CM预防性治疗新型药物:主要有以下药物。

A.CGRP单克隆抗体:主要药物如下。

(a) eptinezumab:2项高质量大样本RCT结果

表11 慢性偏头痛预防性治疗药物推荐

Table 11 Recommendations of pharmacological prophylaxis in chronic migraine

药物名称	推荐强度	证据等级	推荐剂量	主要不良反应	主要禁忌证
A型肉毒毒素	I	A	需在头面部和颈部7块肌肉31~39个位点共注射155~195 U,每个位点5 U	注射部位疼痛,肌无力,颈部僵硬或疼痛等	重症肌无力、肌萎缩侧索硬化等
托吡酯	I	A	50~200 mg/d	同表10	同表10
丙戊酸盐	Ⅲ	C	500~1 500 mg/d	同表10	同表10
普萘洛尔	Ⅲ	C	20~240 mg/d	同表10	同表10
阿替洛尔	Ⅲ	C	50~200 mg/d	同表10	同表10
坎地沙坦	Ⅲ	C	8~16 mg/d	同表10	同表10
阿米替林	Ⅲ	C	25~75 mg/d	同表10	同表10
文拉法辛	Ⅲ	C	75~225 mg/d	同表10	同表10
替扎尼定	Ⅲ	C	2~24 mg/d	口干、嗜睡、疲劳	同时服用强效CYP1A2抑制剂者
氟桂利嗪	Ⅲ	C	5~10 mg/d	同表10	同表10



显示 eptinezumab 对 CM 预防同样有效,静脉给予 eptinezumab 后的 0、12、24 周,CM 的头痛天数均显著减少^[163-164]。

推荐意见:皮下注射首次 240 mg,随后 120 mg/季度(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

(b) fremanezumab: 3 项高质量 RCT 结果显示 fremanezumab 可显著减少 CM 的头痛天数,且疗效持久^[130, 165-166]。

推荐意见:皮下注射 225 mg/月或 675 mg/季度(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

(c) galcanezumab: 3 项高质量的 RCT 结果显示,galcanezumab 对 CM 的预防性治疗具有一定的有效性和安全性^[134, 167-168]。

推荐意见:皮下注射首月 240 mg,随后 120 mg/月(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

B.CGRP 受体单克隆抗体 erenumab: 2 项高质量的研究结果显示,与安慰剂相比,erenumab 可显著减少 CM 的偏头痛天数,且长期有效^[169-170]。即使在 MOH 和有先前偏头痛预防药物治疗无效的情况下,erenumab 仍表现出较好的疗效^[171-173]。

推荐意见:皮下注射 70~140 mg/月(Ⅱ级推荐,A 级证据)。

(3) 中药与偏头痛预防性治疗:在中医药发展的历程中,中医师积累了大量的头痛诊治经验,目前中药防治偏头痛仍需要更多高质量的临床 RCT 研究来证实疗效。近年来,1 项多中心 RCT 研究使用天舒胶囊预防性治疗偏头痛,结果显示头痛频率降低 50% 以上受试者的比例高于安慰剂组,且具有较好的安全性和耐受性^[174]。其他中药如养血清脑颗粒、都梁软胶囊等^[175],其在预防偏头痛的疗效仍需按照国际偏头痛预防性治疗指南设计高质量的 RCT 临床研究来证实。

推荐意见:中药的偏头痛预防性治疗,可用天舒胶囊(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

三、神经调控治疗

近期发表的 1 项系统评价和荟萃分析^[176]对神

经调控技术的有效性进行了评估。2 项高质量 RCT 研究结果显示,远隔电神经调控(remote electrical neuromodulation, REN)可显著缓解偏头痛急性发作期的症状^[177-178]。1 项高质量 RCT 结果显示,单脉冲经颅磁刺激(single pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS)可降低 EM 患者的头痛天数和严重程度,但对 CM 无效^[179]。5 项 RCT 研究结果显示,初级运动皮质区高频重复经颅磁刺激(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可减少偏头痛的头痛天数^[180-184]。1 项系统回顾 2 项随机对照安慰剂试验和 5 项前瞻性病例分析的结果表明,眶上神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)可显著减少 EM 和 CM 发作的天数,降低 EM 和 CM 发作的严重程度^[185]。1 项高质量 RCT 研究结果显示,经皮神经电刺激(percutaneous electrical nerve stimulation, PENS)可减少 EM 的头痛天数^[186]。对药物不耐受或疗效不佳的患者,可给予神经调控技术治疗。急性期治疗可选择 REN、sTMS 及 TENS,预防性治疗可选择 TENS、初级运动皮质区 rTMS 及经皮眶上电刺激。推荐意见见表 12。

四、急性发作与预防双重疗效治疗方法

此治疗方法超越急性发作和预防性治疗之间传统界限,既可用于急性发作期治疗,也可用于预防性治疗。常用的治疗方法如下:(1)神经调控治疗;(2)生物反馈治疗;(3)夫罗曲普坦(用于偏头痛的急性发作期治疗及月经性偏头痛的短期预防);(4)部分 gepants 药物。

五、其他治疗

药物治疗在偏头痛的防治中发挥重要作用,但对药物治疗依从性差或无法耐受药物不良反应的部分患者,非药物治疗可以作为有效补充^[187]。常用的非药物治疗包括针刺治疗、运动、饮食调节、神经调控治疗、行为疗法和正念疗法。

(一)针刺治疗

3 项未区分有无先兆偏头痛的 RCT 研究发

表 12 偏头痛的神经调控治疗推荐意见

Table 12 Recommendations of neuromodulations treatment in migraine

神经调控方法	急性发作期治疗	预防性治疗
远隔电神经调控	Ⅱ级推荐,A 级推荐	
单脉冲经颅磁刺激	Ⅱ级推荐,B 级证据	
眶上神经电刺激	Ⅱ级推荐,B 级证据	Ⅲ级推荐,B 级证据
初级运动皮质区高频重复经颅磁刺激		Ⅱ级推荐,B 级证据
经皮神经电刺激		Ⅲ级推荐,B 级证据



现,针刺组与假针刺组对偏头痛的治疗效果无明显差异^[188-190]。我国 2 项针对无先兆偏头痛的 RCT 研究结果显示,针刺组预防偏头痛发作的疗效优于假针刺组^[191-192]。1 项荟萃分析结果显示,针刺联合急性治疗药物可减少偏头痛发作频率^[193]。对药物不耐受或疗效不佳的患者可考虑针刺治疗,但针刺方法、穴位、针刺深度及时间尚无法标准化,应视个人接受度及医师经验决定。

推荐意见:对药物不耐受或疗效不佳的患者可考虑针刺治疗,但针刺方法、穴位、针刺深度及时间尚无法标准化,应视个人接受度及医师经验决定(Ⅱ级推荐,B级证据)。

(二)运动

3 项系统评价和荟萃分析结果显示有氧运动可减少偏头痛发作天数,提高患者生活质量^[187, 194-195]。具体运动形式不限,但偏头痛患者坚持数周的有氧运动有明确获益。有研究者建议每次中等强度运动 30~50 min,每周运动 2~3 次,至少持续 6 周^[15]。近期研究结果显示,瑜伽也可作为偏头痛预防的辅助治疗^[196]。

推荐意见:建议偏头痛患者每周进行有氧运动(Ⅱ级推荐,B级证据)。

(三)饮食

虽然多项研究结果显示饮食干预可影响偏头痛发作的频率及程度,特殊类型饮食如低血糖指数饮食、生酮饮食、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)饮食等可缓解头痛症状^[197-201],但是上述研究均为小样本研究,证据等级不充分。

推荐意见:建议偏头痛患者规律健康饮食(Ⅲ级推荐,C级证据)。

(四)行为疗法和正念疗法

行为疗法包括放松训练、生物反馈和认知行为疗法,目前相关高质量临床研究较少。1 项包括所有头痛类型的荟萃分析结果显示心理治疗对偏头痛预防有效,认知行为疗法可用于药物治疗的辅助治疗^[202]。1 项荟萃分析结果显示生物反馈技术可显著减少头痛发作频率,改善患者的焦虑症状,减少服用止痛药次数。最新的 2 项随机研究结果显示正念减压疗法对于减少偏头痛失能、改善患者生活质量是有益的^[203-204]。

推荐意见:对偏头痛可考虑行为疗法或正念减压疗法作为辅助治疗,共病焦虑抑郁患者优先推荐

(Ⅱ级推荐,B级证据)。

(五)卵圆孔未闭(patent foramen ovalen, PFO)封堵

PFO 在偏头痛患者中较常见,然而,关于 PFO 封堵对偏头痛患者疗效的相关 RCT 研究均未得出阳性结论^[205-208],且术后可能会出现少见但严重的并发症,如心房颤动、卒中、心包填塞等,故不作推荐^[15]。

(六)外科手术治疗

目前关于外科手术与偏头痛的研究多是小样本或回顾性及非盲法研究^[209-210],故不作推荐。

主要执笔(排名不分先后) 王永刚(首都医科大学附属北京天坛医院)、肖哲曼(武汉大学人民医院)、刘恺鸣(浙江大学医学院附属第二医院)、赵红如(苏州大学附属第一医院)
专家委员会成员(按姓名汉语拼音顺序) 蔡晓杰(北京医院)、常贺生(首都医科大学附属北京朝阳医院)、陈宁(四川大学华西医院)、陈滢(福建医科大学附属协和医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、邓幼清(南昌市第一医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、葛朝莉(深圳市第二人民医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、桂韦(中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院)、郭淮莲(北京大学人民医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、韩登峰(新疆医科大学第一附属医院)、何俐(四川大学华西医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、黄旭升(解放军总医院第一医学中心)、康慧聪(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李军杰(首都医科大学宣武医院)、李磊(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李明欣(山东大学齐鲁医院)、李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘军(上海交通大学附属瑞金医院)、刘永辉(广西中医药大学第一附属医院)、米玛顿珠(西藏自治区人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、秦海强(首都医科大学附属北京天坛医院)、任丽(天津医科大学总医院)、沈航(中国医学科学院北京协和医院)、施福东(天津医科大学总医院)、唐春花[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)]、汪敬业(安徽医科大学第一附属医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王丹(北部战区总医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王蕾(兰州大学第二医院)、王延江(第三军医大学大坪医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、吴春华(昆明医科大学第一附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、姚刚(吉林大学第二医院)、余传勇(南京脑科医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张杰文(河南省人民医院)、张亮(青岛大学附属医院)、张萌琦(中南大学



湘雅医院)、张清秀(南京大学医学院附属鼓楼医院)、张锐(郑州大学第一附属医院)、张通(中国康复研究中心北京博爱医院)、张亚清(首都医科大学附属北京天坛医院)、张作慧(徐州医科大学附属医院)、赵钢(第四军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵元琛(温州市中西医结合医院)、朱丽平(首都医科大学附属北京同仁医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

指南学术秘书 王玮(首都医科大学附属北京天坛医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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. DOI: 10.1186/s10194-020-01208-0.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30499-x.
- [3] Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide[J]. Cephalalgia, 2007, 27(3): 193-210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
- [4] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1485-1495. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32160-7.
- [5] Yao C, Wang Y, Wang L, et al. Burden of headache disorders in China, 1990-2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 102. DOI: 10.1186/s10194-019-1048-2.
- [6] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [7] Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Principles for formulating/revising clinical guidelines in China[J]. Natl Med J China, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [8] Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies[J]. Headache, 2015, 55(1): 3-20. DOI: 10.1111/head.12499.
- [9] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- [10] Demarquay G, Moisset X, Lantéri-Minet M, et al. Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 1: diagnosis and assessment[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(7): 725-733. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.07.001.
- [11] Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine[J]. Lancet, 2021, 397(10283): 1496-1504. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32162-0.
- [12] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(8): 501-514. DOI: 10.1038/s41582-021-00509-5.
- [13] Charles A. Migraine[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6): 553-561. DOI: 10.1056/NEJMcp1605502.
- [14] Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOP10 list[J]. Neurology, 2019, 92(3): 134-144. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006697.
- [15] Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, et al. Management of childhood headache in the emergency department. Review of the literature[J]. Front Neurol, 2019, 10: 886. DOI: 10.3389/fneur.2019.00886.
- [16] Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 57. DOI: 10.1186/s10194-018-0899-2.
- [17] Donnet A, Ducros A, Radat F, et al. Severe migraine and its control: a proposal for definitions and consequences for care[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(8): 924-934. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.11.012.
- [18] Ducros A, de Gaalon S, Roos C, et al. Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: pharmacological treatment[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(7): 734-752. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.07.006.
- [19] Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(22): 3486-3492. DOI: 10.1001/archinte.160.22.3486.
- [20] Prior MJ, Codispoti JR, Fu M. A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache[J]. Headache, 2010, 50(5): 819-833. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01638.x.
- [21] Dib M, Massiou H, Weber M, et al. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial[J]. Neurology, 2002, 58(11): 1660-1665. DOI: 10.1212/wnl.58.11.1660.
- [22] Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine[J]. Headache, 2010, 50(5): 808-818. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01635.x.
- [23] Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, et al. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial[J]. Headache, 2001, 41(7): 665-679. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007665.x.
- [24] Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. Cephalalgia, 2000, 20(4): 233-243. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2000.00055.x.
- [25] Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the



- treatment of migraine attacks[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(11): 947-954. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00783.x.
- [25] Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, et al. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks[J]. *Int J Clin Pharmacol Res*, 1998, 18(3): 145-150.
- [26] Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial[J]. *Postgrad Med J*, 2004, 80(950): 720-723. DOI: 10.1136/pgmj.2003.012393.
- [27] Misra UK, Kalita J, Yadav RK. Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial[J]. *J Headache Pain*, 2007, 8(3): 175-179. DOI: 10.1007/s10194-007-0386-7.
- [28] Saper J, Dahlof C, So Y, et al. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial[J]. *Headache*, 2006, 46(2): 264-275. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00334.x.
- [29] Kirthi V, Derry S, Moore RA, et al. Aspirin for acute migraine headaches in adults[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5): 585-586. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302487.
- [30] Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(2): 117-123. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1993.1302117.x.
- [31] Diener HC, Montagna P, Gács G, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(5): 537-547. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01064.x.
- [32] The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo[J]. *Cephalalgia*, 1999, 19(4): 232-240. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.019004232.x.
- [33] Lipton RB, Grosberg B, Singer RP, et al. Efficacy and tolerability of a new powdered formulation of diclofenac potassium for oral solution for the acute treatment of migraine: results from the International Migraine Pain Assessment Clinical Trial (IMPACT) [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1336-1345. DOI: 10.1177/0333102410367523.
- [34] Vécsei L, Gallacchi G, Sági I, et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(1): 29-34. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01236.x.
- [35] Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(13): 1443-1454. DOI: 10.1001/jama.297.13.1443.
- [36] Landy S, DeRossett SE, Rapoport A, et al. Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: function, productivity, and satisfaction outcomes[J]. *Med Gen Med*, 2007, 9(2): 53.
- [37] Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine[J]. *Headache*, 2005, 45(8): 983-991. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05178.x.
- [38] Wentz AL, Jimenez TB, Dixon RM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study of the cyclooxygenase-2 inhibitor, GW406381, as a treatment for acute migraine[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(4): 420-427. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02093.x.
- [39] Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study[J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(10): 776-787. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00948.x.
- [40] Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study[J]. *Headache*, 2006, 46(3): 444-453. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00376.x.
- [41] Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(2): 210-217. DOI: 10.1001/archneur.55.2.210.
- [42] Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial [J]. *Headache*, 2005, 45(8): 973-982. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05177.x.
- [43] Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2004, 8(1): 19-26. DOI: 10.1007/s11916-004-0036-6.
- [44] VanderPluym J. Indomethacin-responsive headaches[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(2): 516. DOI: 10.1007/s11910-014-0516-y.
- [45] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Headache*, 2015, 55 Suppl 4: 221-235. DOI: 10.1111/head.12601.
- [46] Thorlund K, Mills EJ, Wu P, et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(4): 258-267. DOI: 10.1177/0333102413508661.
- [47] Xie H, Zhang Q, Huo K, et al. Association of white matter hyperintensities with migraine features and prognosis[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 93. DOI: 10.1186/s12883-018-1096-2.
- [48] Viana M, Genazzani AA, Terrazzino S, et al. Triptan nonresponders: do they exist and who are they? [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(11): 891-896. DOI: 10.1177/0333102413480756.
- [49] Leroux E, Buchanan A, Lombard L, et al. Evaluation of patients with insufficient efficacy and/or tolerability to triptans for the acute treatment of migraine: a systematic literature review[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(12): 4765-4796. DOI: 10.1007/s12325-020-01494-9.
- [50] Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 96. DOI: 10.1186/s10194-019-1046-4.



- [51] Voss T, Lipton RB, Dodick DW, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(9): 887-898. DOI: 10.1177/0333102416653233.
- [52] 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. DOI: 10.1001/jama.2019.16711
- [53] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31606-x.
- [54] Tfelt-Hansen P, Loder E. The emperor's new gepants: are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? [J]. *Headache*, 2019, 59(1): 113-117. DOI: 10.1111/head.13444.
- [55] 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. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006641.
- [56] Ferrari MD, Färkkilä 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. DOI: 10.1177/0333102410375512.
- [57] Färkkilä M, Diener HC, Géraud 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70047-9.
- [58] Goadsby PJ, Wietecha LA, Denhehy 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. DOI: 10.1093/brain/awz134.
- [59] Brandes JL, Klise S, Kregel 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. DOI: 10.1177/0333102419864132.
- [60] Wilbraham D, Berg PH, Tsai M, et al. Abuse potential of lasmiditan: a phase 1 randomized, placebo- and alprazolam-controlled crossover study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(4): 495-504. DOI: 10.1002/jcph.1543.
- [61] Eken C. Critical reappraisal of intravenous metoclopramide in migraine attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(3): 331-337. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.11.013.
- [62] Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (11): Cd008040. DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub2.
- [63] Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9): 891-902. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30146-2.
- [64] Krymchantowski AV, Jevoux CC, Krymchantowski AG, et al. Medication overuse headache: an overview of clinical aspects, mechanisms, and treatments[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(6): 591-600. DOI: 10.1080/14737175.2020.1770084.
- [65] 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. DOI: 10.1111/head.14153.
- [66] Schwedt TJ. Chronic migraine[J]. *BMJ*, 2014, 348: g1416. DOI: 10.1136/bmj.g1416.
- [67] Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, et al. Refractory migraine in a headache clinic population[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 94. DOI: 10.1186/1471-2377-11-94.
- [68] Su M, Yu S. Chronic migraine: a process of dysmodulation and sensitization[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918767697. DOI: 10.1177/1744806918767697.
- [69] Gribbin CL, Dani KA, Tyagi A. Chronic migraine: an update on diagnosis and management[J]. *Neurol India*, 2021, 69 Suppl: S67-S75. DOI: 10.4103/0028-3886.315972.
- [70] Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0212785. DOI: 10.1371/journal.pone.0212785.
- [71] Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, et al. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT_{1B/1D} agonist: differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(1): 69-76. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01417.x.
- [72] Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study[J]. *Cephalalgia*, 1984, 4(2): 91-96. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1984.0402091.x.
- [73] Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study[J]. *Acta Neurol Scand*, 1984, 70(3): 160-168. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb00815.x.
- [74] Shamlan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments[M/OL]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013[2023-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700633/>.
- [75] Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study[J]. *Headache*, 1987, 27(7): 372-374. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1987.hed2707372.x.
- [76] Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis[J]. *Headache*, 1983, 23(4): 188-190. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1983.hed2304188.x.
- [77] van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 1997, 17(5): 596-599. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1705596.x.
- [78] Worz R, Reinhardt-Benmalek B, Grottemeyer KH, et al. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura-a randomized double-blind cross-over multicenter study[J]. *Cephalalgia*, 1991, 11: 152-153.
- [79] Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine



- prophylaxis with divalproex[J]. Arch Neurol, 1995, 52(3): 281-286. DOI: 10.1001/archneur.1995.00540270077022.
- [80] Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study[J]. Cephalalgia, 1997, 17(2): 103-108. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702103.x.
- [81] Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis[J]. Neurology, 2002, 58(11): 1652-1659. DOI: 10.1212/wnl.58.11.1652.
- [82] Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura[J]. Arch Neurol, 1997, 54(9): 1141-1145. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550210071015.
- [83] Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo[J]. Cephalalgia, 1992, 12(2): 81-84. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1992.1202081.x.
- [84] Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study[J]. Neurology, 1994, 44(4): 647-651. DOI: 10.1212/wnl.44.4.647.
- [85] Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, et al. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130733. DOI: 10.1371/journal.pone.0130733.
- [86] Storey JR, Calder CS, Hart DE, et al. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Headache, 2001, 41(10): 968-975. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2001.01190.x.
- [87] Mei D, Capuano A, Vollono C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study[J]. Neurol Sci, 2004, 25(5): 245-250. DOI: 10.1007/s10072-004-0350-0.
- [88] Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial[J]. Arch Neurol, 2004, 61(4): 490-495. DOI: 10.1001/archneur.61.4.490.
- [89] Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlfö C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control[J]. J Neurol, 2004, 251(8): 943-950. DOI: 10.1007/s00415-004-0464-6.
- [90] Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, et al. Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study[J]. Headache, 2006, 46(4): 642-648. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00413.x.
- [91] Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs[J]. Clin Ther, 2009, 31(3): 542-559. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.03.020.
- [92] Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study[J]. Clin Ther, 2006, 28(7): 1002-1011. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.07.003.
- [93] Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: the topiramate INTREPID study[J]. Cephalalgia, 2011, 31(1): 18-30. DOI: 10.1177/0333102410372427.
- [94] Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, et al. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. Cephalalgia, 2021, 41(11-12): 1222-1239. DOI: 10.1177/03331024211018137.
- [95] Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2010, 3(2): 183-192. DOI: 10.1586/ecp.10.3.
- [96] Verma A, Srivastava D, Kumar A, et al. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India[J]. Clin Neuropharmacol, 2013, 36(6): 193-197. DOI: 10.1097/wnf.0000000000000005.
- [97] de Tommaso M, Guido M, Sardaro M, et al. Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients[J]. Neurosci Lett, 2008, 442(2): 81-85. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.06.076.
- [98] Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2015, 18(1): 45-48. DOI: 10.4103/0972-2327.144290.
- [99] Tsaousi G, Pourzitaki C, Siafis S, et al. Levetiracetam as preventive treatment in adults with migraine: an up-to-date systematic review and quantitative meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(2): 161-174. DOI: 10.1007/s00228-019-02790-2.
- [100] Yen PH, Kuan YC, Tam KW, et al. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 3): 755-764. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.08.020.
- [101] Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo[J]. Clin Neurol Neurosurg, 1984, 86(1): 17-20. DOI: 10.1016/0303-8467(84)90273-7.
- [102] d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial[J]. Headache, 1999, 39(10): 716-719. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1999.3910716.x.
- [103] Sørensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability[J]. Headache, 1991, 31(10): 650-657. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3110650.x.
- [104] Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, et al. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine[J]. Can J Neurol Sci, 1992, 19(3): 340-345.
- [105] Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily[J]. Cephalalgia, 2002, 22(3): 209-221. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.t01-1-00309.x.
- [106] 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. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001456.
- [107] Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a



- controlled clinical trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1973, 36(4): 684-690. DOI: 10.1136/jnnp.36.4.684.
- [108] Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects[J]. *Neurology*, 1976, 26(2): 121-127. DOI: 10.1212/wnl.26.2.121.
- [109] Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis[J]. *Arch Neurol*, 1979, 36(11): 695-699. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500470065013.
- [110] Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010, 341: c5222. DOI: 10.1136/bmj.c5222.
- [111] Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(5): 486-489. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520170016015.
- [112] Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine[J]. *Headache*, 2005, 45(2): 144-152. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.
- [113] Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2004, 107(1): 44-48. DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.03.004.
- [114] Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(7): 523-532. DOI: 10.1177/0333102413515348.
- [115] Sánchez-Rodríguez C, Sierra Á, Planchuelo-Gómez Á, et al. Real world effectiveness and tolerability of candesartan in the treatment of migraine: a retrospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3846. DOI: 10.1038/s41598-021-83508-2.
- [116] Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study[J]. *BMJ*, 2001, 322(7277): 19-22. DOI: 10.1136/bmj.322.7277.19.
- [117] Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine—a double-blind placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16(6): 436-440. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1996.1606436.x.
- [118] Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16(4): 257-263. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x.
- [119] Gaul C, Diener HC, Danesch U. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16: 516. DOI: 10.1186/s10194-015-0516-6.
- [120] Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, et al. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(1): E97-112.
- [121] von Luckner A, Riederer F. Magnesium in migraine prophylaxis-is there an evidence-based rationale? A systematic review[J]. *Headache*, 2018, 58(2): 199-209. DOI: 10.1111/head.13217.
- [122] Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 1998, 50(2): 466-470. DOI: 10.1212/wnl.50.2.466.
- [123] Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial[J]. *Headache*, 2004, 44(9): 885-890. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04170.x.
- [124] Rahimdel A, Zeinali A, Yazdian-Anari P, et al. Effectiveness of vitamin B2 versus sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized clinical trial[J]. *Electron Physician*, 2015, 7(6): 1344-1348. DOI: 10.14661/1344.
- [125] Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2005, 64(4): 713-715. DOI: 10.1212/01.Wnl.0000151975.03598.Ed.
- [126] MonirehDahri M, MohammadAsghari-Jafarabadi, AliTarighat-Esfaniani. Efficacy of coenzyme Q10 for the prevention of migraine in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Eur J Integr Med*, 2017, 16: 8-14.
- [127] 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. DOI: 10.1177/0333102420905132.
- [128] Yan Z, Xue T, Chen S, et al. Different dosage regimens of eptinezumab for the treatment of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 10. DOI: 10.1186/s10194-021-01220-y.
- [129] Smith TR, Spierings ELH, Cady R, et al. Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 16. DOI: 10.1186/s10194-021-01227-5.
- [130] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31946-4.
- [131] 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. DOI: 10.1001/jama.2018.4853.
- [132] Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2): 187-193. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.
- [133] 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. DOI: 10.1177/0333102418779543.
- [134] Mulleners WM, Kim BK, Láinez 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30279-9.
- [135] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
- [136] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2123-2132. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848.
- [137] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32534-0.
- [138] Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(2): 108-118. DOI: 10.1177/03331024211053571.
- [139] Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: progress, but not a panacea[J]. *JAMA*, 2018, 319(19): 1985-1987. DOI: 10.1001/jama.2018.4852.
- [140] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32544-7.
- [141] 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30234-9.
- [142] Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study[J]. *Headache*, 2012, 52(10): 1456-1470. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.
- [143] Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study[J]. *Headache*, 2008, 48(8): 1157-1168. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
- [144] Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic [J]. *Pain*, 2012, 153(1): 7-8. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.021.
- [145] Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(4): 428-432. DOI: 10.1136/jnnp.2009.192492.
- [146] Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program[J]. *Headache*, 2010, 50(6): 921-936. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.
- [147] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(7): 793-803. DOI: 10.1177/0333102410364676.
- [148] Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(7): 804-814. DOI: 10.1177/0333102410364677.
- [149] Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(1): 61-70. DOI: 10.1111/ane.12171.
- [150] Chen YY, Ye XQ, Tang TC, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies versus botulinum neurotoxin a in the preventive treatment of chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 671845. DOI: 10.3389/fphar.2021.671845.
- [151] Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(7): 814-823. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x.
- [152] Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Headache*, 2007, 47(2): 170-180. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x.
- [153] Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2003, 23(8): 820-824. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00592.x.
- [154] Mei D, Ferraro D, Zelano G, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29(5): 269-275. DOI: 10.1097/01.Wnf.000022888.49044.99.
- [155] Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups[J]. *J Headache Pain*, 2008, 9(1): 37-41. DOI: 10.1007/s10194-008-0002-5.
- [156] Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized double-blind clinical trial[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12(1): 55-59. DOI: 10.2174/1574884712666170329094419.
- [157] Chowdhury D, Bansal L, Duggal A, et al. TOP-PRO study: a randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(4-5): 396-408. DOI: 10.1177/03331024211047454.
- [158] Edvardsson B. Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine: a 3-month open-label study[J]. *Springerplus*, 2013, 2: 479. DOI: 10.1186/2193-1801-2-479.
- [159] Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache[J]. *Headache*, 2011, 51(1): 33-51. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01800.x.



- [160] Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(6): 463-466. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.02.004.
- [161] Saper JR, Lake AE, 3rd, Cantrell DT, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study[J]. *Headache*, 2002, 42(6): 470-482. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2002.02122.x.
- [162] Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(4): 476-483. DOI: 10.1111/ane.12626.
- [163] 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. DOI: 10.1212/wnl.00000000000009169.
- [164] 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00185-5.
- [165] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038.
- [166] 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. DOI: 10.1212/wnl.00000000000010600.
- [167] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24): e2211-e2221. DOI: 10.1212/wnl.00000000000006640.
- [168] Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(8): 931-944. DOI: 10.1177/0333102419847957.
- [169] 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30083-2.
- [170] 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. DOI: 10.1177/0333102420912726.
- [171] Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: patient-reported outcomes in a randomized double-blind study[J]. *Neurology*, 2019, 92(19): e2250-e2260. DOI: 10.1212/wnl.00000000000007452.
- [172] Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial[J]. *Neurology*, 2019, 92(20): e2309-e2320. DOI: 10.1212/wnl.00000000000007497.
- [173] Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(10): 1611-1621. DOI: 10.1177/0333102418788347.
- [174] Yu S, Ran Y, Xiao W, et al. Treatment of migraines with Tianshu capsule: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 370. DOI: 10.1186/s12906-019-2775-2.
- [175] Yu S, Hu Y, Wan Q, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of duliang soft capsule in patients with chronic daily headache[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 694061. DOI: 10.1155/2015/694061.
- [176] Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, et al. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 142. DOI: 10.1186/s10194-020-01204-4.
- [177] Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, et al. Remote electrical neuromodulation (REN) relieves acute migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Headache*, 2019, 59(8): 1240-1252. DOI: 10.1111/head.13551.
- [178] Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain[J]. *Neurology*, 2017, 88(13): 1250-1255. DOI: 10.1212/wnl.00000000000003760.
- [179] Lan L, Zhang X, Li X, et al. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 86. DOI: 10.1186/s10194-017-0792-4.
- [180] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(4): 256-313. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa051.
- [181] Baptista AF, Fernandes A, Sá KN, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC(2)-NIN-CP) [J]. *Pain Rep*, 2019, 4(1): e692. DOI: 10.1097/pr9.0000000000000692.
- [182] Feng Y, Zhang B, Zhang J, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on headache intensity and frequency of headache attacks in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Headache*, 2019, 59(9): 1436-1447. DOI: 10.1111/head.13645.
- [183] Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: a systematic review[J]. *Headache*, 2019, 59(3): 339-357. DOI: 10.1111/head.13479.
- [184] Shirahige L, Melo L, Nogueira F, et al. Efficacy of noninvasive brain stimulation on pain control in migraine patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Headache*, 2016, 56(10): 1565-1596. DOI: 10.1111/head.12981.
- [185] Stanak M, Wolf S, Jagoš H, et al. The impact of external trigeminal nerve stimulator (e-TNS) on prevention and acute treatment of episodic and chronic migraine: a



- systematic review[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 412: 116725. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116725.
- [186] Li H, Xu QR. Effect of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(39): e8108. DOI: 10.1097/md.00000000000008108.
- [187] Barber M, Pace A. Exercise and migraine prevention: a review of the literature[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(8): 39. DOI: 10.1007/s11916-020-00868-6.
- [188] Li Y, Zheng H, Witt CM, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial[J]. *CMAJ*, 2012, 184(4): 401-410. DOI: 10.1503/cmaj.110551.
- [189] Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 293(17): 2118-2125. DOI: 10.1001/jama.293.17.2118.
- [190] Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(4): 310-316. DOI: 10.1016/s1474-4422(06)70382-9.
- [191] Xu S, Yu L, Luo X, et al. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: multicentre, randomised clinical trial[J]. *BMJ*, 2020, 368: m697. DOI: 10.1136/bmj.m697.
- [192] Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(4): 508-515. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9378.
- [193] Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6): Cd001218. DOI: 10.1002/14651858.CD001218.pub3.
- [194] La Touche R, Fernández Pérez JJ, Proy Acosta A, et al. Is aerobic exercise helpful in patients with migraine? A systematic review and meta-analysis[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30(6): 965-982. DOI: 10.1111/sms.13625.
- [195] Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, et al. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 16. DOI: 10.1186/s10194-019-0961-8.
- [196] Kumar A, Bhatia R, Sharma G, et al. Effect of yoga as add-on therapy in migraine (CONTAIN): a randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2203-e2212. DOI: 10.1212/wnl.00000000000009473.
- [197] Di Lorenzo C, Coppola G, Bracaglia M, et al. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17: 58. DOI: 10.1186/s10194-016-0650-9.
- [198] Spigt MG, Kuijper EC, Schayck CP, et al. Increasing the daily water intake for the prophylactic treatment of headache: a pilot trial[J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(9): 715-718. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01081.x.
- [199] Sanders AE, Shaikh SR, Slade GD. Long-chain omega-3 fatty acids and headache in the U. S. population[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2018, 135: 47-53. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.06.008.
- [200] Mirzababaei A, Khorsha F, Togha M, et al. Associations between adherence to dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and migraine headache severity and duration among women[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(5): 335-342. DOI: 10.1080/1028415x.2018.1503848.
- [201] Evcli G, Utku U, Ögün MN, et al. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis[J]. *Agri*, 2018, 30(1): 8-11. DOI: 10.5505/agri.2017.62443.
- [202] Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 17. DOI: 10.1186/s10194-019-0965-4.
- [203] Seminowicz DA, Burrows SAB, Kearson A, et al. Enhanced mindfulness-based stress reduction in episodic migraine: a randomized clinical trial with magnetic resonance imaging outcomes[J]. *Pain*, 2020, 161(8): 1837-1846. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001860.
- [204] Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(3): 317-328. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7090.
- [205] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache[J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404. DOI: 10.1161/circulationaha.107.727271.
- [206] Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(26): 2029-2036. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw027.
- [207] Tobis J, Charles A, Silberstein SD, et al. TCT-30 PREMIUM Trial: double blind study of percutaneous closure of patent foramen ovale with the AMPLATZER PFO occluder as a treatment for migraine with or without aura[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(15): B13.
- [208] Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, et al. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(8): 2700-2707. DOI: 10.1111/ene.14892.
- [209] Ambrosini A, Schoenen J. Invasive pericranial nerve interventions[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(12): 1156-1169. DOI: 10.1177/0333102416639515.
- [210] Vincent A, van Hoogstraten WS, Maassen Van Den Brink A, et al. Extracranial trigger site surgery for migraine: a systematic review with meta-analysis on elimination of headache symptoms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 89. DOI: 10.3389/fneur.2019.00089.

