



• 综 述 •

儿童和青少年偏头痛诊治进展 *

王举萍¹ 李 丽^{1△} 于生元^{2△}

(¹ 长治医学院附属晋城大医院神经内科, 晋城 048006; ² 中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京 100853)

摘 要 儿童和青少年偏头痛是一种常见的失能性疾病。偏头痛不仅会导致儿童和青少年的生活质量降低, 而且会影响他们的身心健康、学校出勤率、学校表现、同伴关系和情绪。正确地认识、治疗儿童和青少年偏头痛对社会、家庭及病人具有重要意义。近年来, 儿童与青少年偏头痛引起了各国学者的关注, 并逐渐认识到偏头痛是儿童和青少年群体的一个重大的健康问题。本文总结了近年来国内外关于儿童和青少年偏头痛的文献, 对儿童和青少年偏头痛的流行病学、临床特点、诊断及治疗等方面的研究进行综述, 以期可以对儿童和青少年偏头痛的临床诊断与治疗提供参考。

关键词 儿童和青少年; 偏头痛; 临床特点; 诊治进展

偏头痛是儿童和青少年最常见的原发性头痛。偏头痛会影响儿童和青少年的身心健康、学校表现、家庭和社会活动, 导致生活质量降低, 造成严重的失能 (disable)^[1]。儿童和青少年偏头痛特征不同于成人, 症状往往不典型, 目前仍没有明确的描述和分类标准。虽然已有大量成人偏头痛的数据积累, 但关于儿童和青少年偏头痛的研究很少。近年来, 治疗和预防偏头痛的药物逐渐应用于儿童和青少年, 包括非甾体抗炎药、 β 受体阻滞剂、钙通道拮抗剂、抗抑郁药、抗惊厥药和营养药物等。然而, 最近的研究表明, 并不是所有适用于成人的治疗方法都是同样有效的适用于儿童和青少年。儿童和青少年偏头痛的诊断治疗方面仍存在一定困难。本文旨在对儿童和青少年偏头痛的流行病学、临床特点、诊断及治疗等方面的研究进展进行综述, 以期对儿童和青少年偏头痛的临床诊断与治疗提供参考。

一、国内外流行病学现状

关于儿童和青少年偏头痛的流行病学研究非常少, 现有的几项研究表明偏头痛在儿童和青少年中很常见。美国的一项大规模偏头痛流行病学调查显示^[2], 3~7岁患病率为1%~3%, 7~11岁患病率为4%~11%, 15岁患病率为8%~23%。青春期前男孩的患病率比女孩略高, 但女孩的患病率和发病率比男孩增加得更快, 11岁以后女孩患病率开始高于男孩。

与成人研究相比, 儿童和青少年偏头痛流行病学研究的数量极少。国际上仅有几个国家调查了儿童和青少年偏头痛的患病率, 主要是基于中学生群体的横断面研究。近年来, 西班牙、日本、马里等国家的研究学者进行了基于中学生群体的流行病学研究, 结果显示偏头痛的患病率在2.4%~38.6%^[3,4]。

我国人口众多, 18岁以下人口有3亿。我国台湾地区的一项研究调查了3963例13~15岁的中学生, 结果显示12.2%的中学生患有偏头痛, 11.2%很可能患有偏头痛^[5]。

二、临床特点

1. 儿童和青少年偏头痛特征有别于成人

(1) 头痛性质: 相较于成人偏头痛, 儿童和青少年偏头痛的头痛性质往往不典型, 例如头痛发作的持续时间更短, 有时会表现为类似紧张型头痛。头痛表型可能在儿童期没有完全表现出来, 随着年龄的增长, 头痛表型在成年期会逐步表现出来^[6]。

(2) 持续时间: 持续时间短, 成人一般持续4~72小时, 而儿童和青少年为2~72小时。

(3) 头痛部位: 疼痛部位以额颞部多见, 主要表现为双侧疼痛, 青少年晚期则常表现为单侧疼痛^[7]。

(4) 头痛程度及频率: 董钊等^[8]研究发现与成人偏头痛病人相比, 儿童偏头痛病人疼痛程度较轻、发作频率更少。

(5) 先兆症状: 先兆症状较成人少见, 当出现

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82071226)

△ 通信作者 李丽; 于生元



偏头痛先兆时,大多为视觉先兆,但双侧视觉先兆在儿童和青少年偏头痛中少见^[7]。

(6) 前驱症状:前驱症状在偏头痛发作前 2~48 小时出现,常见的前驱症状包括疲劳、注意力难以集中、情绪变化(易怒、焦虑、抑郁)、颈部僵硬、对光和(或)声敏感、恶心、视物模糊、打哈欠和面色苍白^[7]。一项纳入 100 例儿童和青少年偏头痛病人的研究显示,85% 的病人报告有两种或两种以上的前驱症状,最常见的前驱症状是疲劳、情绪变化和颈部僵硬^[9]。

(7) 伴随症状:恶心、呕吐及畏光、畏声是最常见的伴随症状。除此之外,还有一些其他伴随症状也较常见,包括头晕、眩晕、非搏动性耳鸣、皮肤痛觉超敏等。气味恐惧症也是偏头痛的一种伴随症状,在患有偏头痛的儿童中患病率高达 33.4%^[10]。

2. 儿童和青少年较多病人表现为周期综合征

在第 3 版国际头痛疾病分类中,周期性呕吐综合征、腹型偏头痛、良性阵发性眩晕、良性阵发性斜颈被认为是可能与偏头痛相关的周期综合征,婴儿绞痛也被列入在附录部分。周期综合征可能是偏头痛的前兆,也可能是儿童和青少年偏头痛的一种伴随疾病。

(1) 周期性呕吐综合征的特点是反复、固定特征的呕吐发作,伴有腹痛、厌食和恶心。感染与饮食不当是最常见的诱因,除呕吐外常有其他消化道或自主神经紊乱的相关症状^[11]。症状持续数小时至数天,发作间期症状完全消失。通常开始于 5~9 岁之间,在青春期结束^[12]。

(2) 腹型偏头痛发病年龄通常为 2~10 岁,其特征是持续数小时至数天的中度至重度腹痛。腹部疼痛的特点是钝痛、中线痛、脐周痛或局部痛,患儿可并发恶心、呕吐、厌食或面色苍白^[13]。

(3) 良性阵发性眩晕的发病年龄为 2~4 岁。其特点是反复出现短暂的眩晕发作,不伴耳鸣、耳闷、听力减退等耳部症状,无意识改变且与体位变动无关。症状通常持续 5 分钟或更短,但也可能持续几个小时。伴随症状可能包括眼球震颤、共济失调、呕吐、面色苍白和恐惧^[14]。通常是到 5 岁时消退,有时更晚。

(4) 良性阵发性斜颈可能是最罕见的周期综合征。通常发生在婴儿期,其特征是反复出现头部向一侧倾斜,并伴有面色苍白、恶心、呕吐和共济失调,可能持续数分钟到数天^[15]。症状通常在 2 岁时开始改善,在 3 岁或 4 岁时消失。

(5) 婴儿绞痛的特征是在健康和喂养良好的婴儿中出现反复的、长时间的哭闹、烦躁或易怒,发作频率至少每日 3 小时,每周 3 天,通常在婴儿期的最初几周开始,在 3~4 个月之间消退^[16]。最近的研究表明,患有绞痛的婴儿患偏头痛的风险增加,还需要更多的纵向研究来证实这一假设。

三、诊断标准

在第 3 版国际头痛疾病分类 (International Classification of Headache Disorders-third edition, ICHD-3) 中,并未将儿童和青少年偏头痛进行独立编码。儿童和青少年无先兆偏头痛的诊断标准主要参考成人的诊断标准,只是在注释部分进行了补充说明。

成人无先兆偏头痛的诊断标准为^[7]: A. 符合 B-D 标准的头痛至少发作 5 次; B. 头痛发作持续 4~72 小时(未治疗或治疗效果不佳); C. 至少符合下列 4 项中的 2 项:①单侧;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恶心和/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。

注释:对于儿童和青少年(小于 18 岁)发作为 2~72 小时(未治疗而持续时间少于 2 小时则不足以诊断偏头痛)。

儿童偏头痛和一系列周期综合征之间存在联系,部分偏头痛儿童以周期综合征为首发症状。爱丽丝漫游仙境综合征和意识混乱型偏头痛是罕见的头痛类型,主要见于儿童,但它们尚未被收录进 ICHD-3 中。

四、治疗与预防

(一) 非药物治疗

1. 一般措施

发生偏头痛症状时,应该让儿童在黑暗安静的房间休息或睡觉,按摩、冷敷或热敷可能有良好的效果。

2. 偏头痛教育

对患儿及家属进行偏头痛教育是治疗的重要内容,以帮助其树立科学和理性的防治观念与目标;鼓励病人记头痛日记,头痛日记有助于确定触发因素、明确发作特点、评估治疗效果^[17]。

3. 健康的生活方式

健康的生活方式包括:规律进食;良好的睡眠习惯;适当补充水分;定期锻炼:至少每周 3 次,每次至少 1 小时(最好是有氧运动,如慢跑、游泳等)^[18]。

4. 管理偏头痛的诱发因素

应尽可能识别出诱发因素(如应激、睡眠不足、



饮食不规律、气味、天气变化、特定食物和月经周期等), 并给予相应处理。

(二) 药物治疗

1. 急性期治疗

急性期治疗的目标是快速有效缓解偏头痛的症状并尽量减少药物不良反应, 同时治疗相关伴随症状, 促进病人快速恢复日常功能, 提高生活质量。

(1) 非特异性药物: ①非甾体抗炎药 (NSAIDs): 美国神经病学学会 (The American Academy of Neurology, AAN) 建议将布洛芬 (10 mg/kg) 作为减轻儿童和青少年偏头痛病人疼痛的初始治疗选择^[18]。我国偏头痛防治指南推荐的儿童和青少年偏头痛急性期治疗的非甾体抗炎药主要有^[17]: 布洛芬可用于 6 个月以上的儿童; 对乙酰氨基酚可用于 3 个月以上婴儿及儿童; 阿司匹林、萘普生、双氯芬酸也被提及可用于儿童和青少年, 但这三种药物治疗儿童和青少年偏头痛的证据很少, 布洛芬 (10 mg/kg) 和对乙酰氨基酚 (15 mg/kg) 依然是儿童和青少年偏头痛急性期治疗的首选药物; ②镇静镇痛类药物: 巴比妥类、苯二氮草类镇静药物及阿片类镇痛药物可用于偏头痛的治疗, 但这些药物具有较强的依赖性, 不推荐常规用于儿童和青少年偏头痛的治疗, 仅用于重度且其他药物治疗无效的病人^[17]; ③褪黑素: 褪黑素可能对儿童和青少年偏头痛的急性期治疗有效。一项随机对照试验发现, 高剂量和低剂量的褪黑素 (< 40 kg: 4 mg vs. 1 mg; ≥ 40 kg: 8 mg vs. 2 mg) 均可减轻儿童和青少年偏头痛病人的头痛程度, 并且较高剂量的褪黑素有更高的头痛缓解率^[19]。因此, 褪黑素作为儿童和青少年偏头痛急性期治疗方法值得进一步研究; ④其他药物: 《中国偏头痛防治指南》推荐甲氧氯普胺、多潘立酮等止吐和促进胃动力药用于缓解恶心、呕吐等伴随症状, 但 10 岁以下儿童禁用^[17]。

吩噻嗪类药物如异丙嗪、丙氯拉嗪及氯丙嗪可能对儿童和青少年偏头痛急性期治疗有效, 由于其可引起锥体外系反应, 较少用于儿童, 现有的研究也很少。

一项回顾性研究表明, 昂司丹琼可能是治疗急诊科儿童偏头痛安全有效的药物^[20], 还需要进一步的前瞻性研究来证实。

(2) 特异性药物: ①曲坦类药物: 适用于中重度偏头痛发作或对镇痛药反应欠佳的儿童和青少年。针对治疗儿童和青少年偏头痛的曲坦类药物疗效的临床试验很少。2019 年, 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准利扎曲

普坦用于 6~17 岁的儿童和青少年。对于 12 岁以上青少年, FDA 批准的曲坦类药物有阿莫曲普坦、佐米曲普坦鼻喷雾剂以及舒马曲普坦联合萘普生 (以复方制剂给药或两药合用)。尽管医学文献提到一些积极的治疗经验, 但美国神经病学学会和美国头痛协会 2019 年发布的指南并没有确定任何高质量的研究来支持舒马曲普坦、佐米曲普坦治疗儿童和青少年偏头痛的有效性^[18]。目前我国上市的曲坦类药物有佐米曲普坦、舒马曲普坦和利扎曲普坦, 只有利扎曲普坦说明书中提及可用于 6~7 岁儿童和青少年, 另外两种药物均不推荐儿童和青少年使用; ②麦角胺类药物: 麦角胺类药物具有较多的不良反应, 长期应用可能有依赖性, 并且易导致药物过量性头痛, 这些均限制了其在儿童和青少年偏头痛中的应用。双氢麦角胺静脉制剂可能对重度儿童和青少年偏头痛的治疗有效^[21]。除静脉用双氢麦角胺外, 曲坦类药物已取代其他麦角胺类药物用于儿童和青少年偏头痛的急性期治疗; ③降钙素基因相关肽 (calcitonin-gene-related peptide, CGRP) 受体拮抗剂: gepant 类药物是口服的 CGRP 受体拮抗剂, 可用于成人偏头痛急性期的治疗。目前还没有证据表明 gepant 类药物在儿童和青少年偏头痛治疗中有效。

2. 预防性治疗

当偏头痛频繁发作 (一般为 ≥ 每周 1 次), 特别是伴有严重的失能 (儿科偏头痛失能评分 > 30 分), 以及急性期治疗无效时, 建议进行预防性治疗。预防性治疗的目标是减少偏头痛的发作频率和头痛程度。预防性治疗的药物包括:

(1) 抗惊厥药物: ①托吡酯是已获得研究证据支持的预防偏头痛的药物。美国 FDA 批准的唯一一种用于预防青少年偏头痛的药物是托吡酯。2014 年一项系统回顾 8 项托吡酯用于预防儿童偏头痛治疗的研究, 病人平均年龄为 10~15 岁, 其每日使用剂量为 100~200 mg 或 1.47~2.0 mg/(kg·d), 结果显示托吡酯可有效降低头痛发作频率^[22]; ②丙戊酸钠治疗成人偏头痛的效果优于安慰剂, 但关于丙戊酸钠治疗儿童和青少年偏头痛疗效的证据有限。现有的研究表明了丙戊酸钠预防儿童和青少年偏头痛的有效性^[23], 起始剂量为 10~15 mg/(kg·d), 分 2 次给药, 药物剂量可逐渐增加, 最大剂量为 30 mg/(kg·d)。丙戊酸钠的不良反应有血小板减少、肝毒性、体重增加、胃肠不适、多囊卵巢综合征等, 还有致畸作用, 在青少年女性及 2 岁以下儿童中应慎用。

(2) 三环类抗抑郁药: 阿米替林是三环类抗抑



郁药中研究最广泛的一种。儿童和青少年偏头痛预防 (the childhood and adolescent migraine prevention, CHAMP) 研究比较了阿米替林、托吡酯和安慰剂对 8~17 岁儿童和青少年偏头痛的预防治疗效果, 发现阿米替林和托吡酯并没有比安慰剂更有效^[24], 因此阿米替林和托吡酯用于儿童和青少年偏头痛预防的最终结论仍然不清楚。

(3) β 受体阻滞剂: 普萘洛尔是首先被报告对儿童偏头痛有效的药物。与安慰剂相比, 普萘洛尔可有效缓解头痛程度、减少头痛频率。文献回顾及总和分析发现普萘洛尔为预防儿童偏头痛的有效药物^[25], 剂量为每日 10~120 mg 或 1~2 mg/kg。

(4) 抗组胺药: 一项随机双盲研究发现赛庚啶预防偏头痛的效果优于普萘洛尔, 可适用于小于 6 岁儿童, 建议剂量为 0.2~0.4 mg/(kg·d)^[26]。但有关赛庚啶预防性治疗儿童偏头痛的资料有限, 其证据不足。

(5) 钙通道阻滞剂: ①桂利嗪: 一项随机双盲对照试验纳入 158 名偏头痛儿童, 6~11 岁和 12~17 岁患儿服用桂利嗪的剂量分别为每日 37.5 mg 和每日 50 mg, 治疗 12 周时, 71% 的患儿头痛频率减少了 50% 以上, 治疗效果明显优于安慰剂组。桂利嗪的耐受性良好, 没有严重不良反应, 也许能有效预防儿童和青少年偏头痛^[23]; ②氟桂利嗪: 2019 年一篇 Meta 分析纳入了 25 项成人和儿童随机对照试验, 结果显示氟桂利嗪相比安慰剂能轻度降低头痛频率, 并且对儿童有效^[27]。但相关随机试验很少, 尚无充分证据确定氟桂利嗪减少儿童偏头痛发作的效果是否优于安慰剂。

(6) 营养药物: 研究中用于预防儿童偏头痛的营养药物包括核黄素 (维生素 B₂)、褪黑素、辅酶 Q10、维生素 D、蜂斗菜、银杏内酯 B、镁剂和多种不饱和脂肪酸, 但支持数据有限且质量较低。核黄素是研究最多的预防儿童偏头痛的补充剂之一, 但结论还不确定, 需要进一步的研究证实。

(三) 其他治疗

1. 行为治疗

主要包括认知行为疗法 (cognitive behavioral therapy, CBT) 和生物反馈。认知行为疗法是治疗偏头痛最常用的心理治疗方法。与阿米替林联合使用可能更能减少患儿头痛频率^[28], 目前美国神经病学学会的最新指南也表明, 单独使用阿米替林预防性治疗偏头痛没有足够的证据, 然而与认知行为疗法相结合可能有益。生物反馈技术治疗包括周围皮肤温度监测、脉搏血容量生物反馈和肌电图, 其治疗

儿童和青少年偏头痛的证据有限。

2. 单脉冲经颅磁刺激 (single-pulse TMS, sTMS)

Irwin 等^[29]在 21 名 12~17 岁的青少年中进行了一项开放标签的 sTMS 前瞻性试点可行性研究, 发现在最后 4 周的治疗中病人头痛天数显著降低, 儿科偏头痛失能评估量表 (pediatric migraine disability assessment questionnaire, PedMIDAS) 评分也显著降低。sTMS 似乎是一种可行性、耐受性好、可接受的青少年偏头痛的非药物预防治疗方法, 但还需要在儿童和青少年中进行更大规模的对照研究。

3. 中医治疗

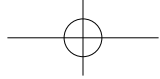
如今, 中药、针灸、推拿等治疗偏头痛也积累了较多临床经验, 可为临床医师提供参考。此外, 新的预防治疗方法包括远程电神经调节、外部三叉神经电刺激、抗降钙素基因相关肽单克隆抗体、肉毒毒素等也正被考虑用于儿童和青少年偏头痛的预防, 未来需要进一步的临床试验证实。

综上所述, 偏头痛是儿童和青少年常见的健康问题, 可造成儿童和青少年严重失能。由于关于儿童和青少年偏头痛的研究有限, 尚无明确针对儿童和青少年偏头痛的治疗方法, 在儿童和青少年偏头痛的诊断、治疗及预防等方面仍存在一定困难。因此, 未来很有必要针对儿童和青少年偏头痛的流行病学、治疗及预防等方面进行更多、更深入的研究, 以更好地认识和治疗儿童和青少年偏头痛, 从而提高其生活质量, 减少疾病负担。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Quality of life and health-related disability in children with migraine[J]. Headache, 2014, 54:325-334.
- [2] Victor TW, Hu X, Campbell JC, *et al.* Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study[J]. Cephalalgia, 2010, 30:1065-1072.
- [3] Torres-Ferrus M, Vila-Sala C, Quintana M, *et al.* Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (the TEENS study)[J]. Cephalalgia, 2019, 39(1):91-99.
- [4] Maiga Y, Soumaïla B, N'Drainy Cissoko L, *et al.* Epidemiology of migraine among students in Mali[J]. eNeurologicalSci, 2017, 7:32-36.
- [5] Lu SR, Fuh JL, Juang KD, *et al.* Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population-based study in Taiwan[J]. Cephalalgia, 2000, 20:479-485.
- [6] Guidetti V, Faedda N. From 0° to 18°: how headache



- changes over time. A review emphasizing several differences between adults and children in the clinical manifestation of headache[J]. *Clin Asp Headache*, 2017, 38(Suppl 1):103-106.
- [7] Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [8] 董钊, 于生元, 李凤鹏, 等. 儿童和青春期偏头痛临床特点 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(15):260-262.
- [9] Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1):94.
- [10] Zanchin G, Fuccaro M, Battistella P, *et al*. A lost track in ICHD 3 beta: a comprehensive review on osmophobia[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(2):340-352.
- [11] 蒋元媛, 李中跃. 儿童周期性呕吐综合征临床特征及预后随访 [J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):778-782.
- [12] Donnet A, Redon S. Cyclic vomiting syndrome in children[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(4):30.
- [13] Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(3):281-285.
- [14] 陈元星, 孙悍军, 张清华, 等. 儿童良性阵发性眩晕 32 例分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(5):285-288.
- [15] Slater SK, Powers SW, O'Brien HL. Migraine in children: presentation, disability and response to treatment[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2018, 30(6):775-779.
- [16] Levinsky Y, Eidlitz-Markus T. Comparison of the prevalence of infantile colic between pediatric migraine and other types of pediatric headache[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(9):607-611.
- [17] 于生元, 于挺敏, 万琪, 等. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10):721-727.
- [18] Rao R, Hershey AD. An update on acute and preventive treatments for migraine in children and adolescents[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20 (10):1017-1027.
- [19] Gelfand AA, Ross AC, Irwin SL, *et al*. Melatonin for acute treatment of migraine in children and adolescents: a pilot randomized trial[J]. *Headache*, 2020, 60(8):1712-1721.
- [20] Talai A, Heilbrunn B. Ondansetron for acute migraine in the pediatric emergency department[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 103:52-56.
- [21] Kabbouche MA, Powers SW, Segers A, *et al*. Inpatient treatment of status migraine with dihydroergotamine in children and adolescents[J]. *Headache*, 2009, 49(1):106-109.
- [22] Deaton TL, Mauro LS. Topiramate for migraine prophylaxis in pediatric patients[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(5):638-643.
- [23] Amanat M, Togha M, Agah E, *et al*. Cinnarizine and sodium valproate as the preventive agents of pediatric migraine: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(7):665-674.
- [24] Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, *et al*. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2):115-124.
- [25] Locher C, Kossowsky J, Koechlin H, *et al*. Efficacy, Safety, and acceptability of pharmacologic treatments for pediatric migraine prophylaxis: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(4):341-349.
- [26] Asadi B, Khorvash F, Najaran A, *et al*. Cyproheptadine versus propranolol in the prevention of migraine headaches in children[J]. *Pak J Med Sci*, 2012, 28(2):309-311.
- [27] 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.
- [28] Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, *et al*. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month[J]. *Headache*, 2016, 56(4):711-716.
- [29] Irwin SL, Qubty W, Allen IE, *et al*. Transcranial magnetic stimulation for migraine prevention in adolescents: a pilot open-label study[J]. *Headache*, 2018, 58(5):724-731.