



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.09.001

• 指南与规范 •

中国丛集性头痛诊治指南

中国医师协会神经内科医师分会疼痛与感觉障碍学组
中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专委会

摘 要 丛集性头痛由于其发作时疼痛程度重,易导致失能,且我国目前诊断正确率低、治疗欠规范,因此亟须制订规范化诊治指南。本指南由中国医师协会神经内科医师分会、中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专委会组织制订,对近年来国内外丛集性头痛临床实践及高质量文献证据进行评估,针对丛集性头痛的发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗等方面进行详细阐述,旨在提高我国丛集性头痛的规范化诊疗水平,使更多丛集性头痛病人获益。

关键词 丛集性头痛;规范化诊疗;临床循证实践指南

三叉神经自主神经性头痛 (trigeminal autonomic cephalalgia, TACs) 是一组以单侧头痛、通常伴有显著同侧面部副交感自主神经症状的原发性头痛。丛集性头痛 (cluster headache, CH) 作为其中的一种亚型,临床表现为严格单侧眼眶、眶上和/或颞部的极重度疼痛,伴痛侧自主神经症状和(或)不安、躁动感^[1],由于其发作时疼痛程度剧烈,又被称为“自杀性头痛”^[2]。CH 易并发焦虑、抑郁和攻击性行为,并可能出现多种并发症(如心血管疾病和自杀倾向等),导致了CH的极大疾病负担^[3-5]。同时由于CH的低患病率,许多医师对该病的认识程度欠缺,常导致CH病人无法被正确诊断。根据国外一项大样本量研究,43%的CH病人诊断延误时间在5年以上^[6];而我国相关研究发现诊断延误超过5年的CH病人可达62.5%,超过10年的占比40.0%^[7]。因此制订CH临床诊疗的规范化流程对CH病人的早期诊断、评估及治疗具有重要意义。

一、方法

1. 指南涵盖的范围和目的

为促进我国临床医师对CH的规范化诊治,中国医师协会神经内科医师分会、中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专委会组织编写制订本指南。本指南涵盖的临床问题包括:CH的定义、流行病学、发病机制、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预后等。本指南结合我国临床诊疗现状,并考虑相关诊疗措施在我国的有效性和可行性,为CH规范化诊治提供指导,供神经科医师、疼痛科医师、眼科和耳鼻喉科医师及普通内科医师参考。

2. 指南发起和支持单位

该指南制订由中国医师协会神经内科医师分会、中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专委会共同发起,中国人民解放军总医院、北京大学人民医院、重庆医科大学附属第一医院、大连市中心医院、大连医科大学第一附属医院、贵州省人民医院、河北省人民医院、吉林大学第一医院、吉林大学第二

《中国丛集性头痛诊治指南》编写委员会名单(按姓氏笔画顺序排列):

于生元(中国人民解放军总医院)、于挺敏(吉林大学第二医院)、万东君(联勤保障部队第940医院)、万琪(江苏省人民医院)、王贺波(河北省人民医院)、王哲(大连医科大学第一附属医院)、王盛书(中国人民解放军总医院)、刘若卓(中国人民解放军总医院)、刘恺鸣(浙江大学医学院附属第二医院)、曲红丽(厦门大学附属第一医院)、陈建军(丽水市中心医院)、陈春富(山东省立医院)、陈素芬(南华大学附属长沙中心医院)、何俐(四川大学华西医院)、何秋(辽宁省人民医院)、何耀(中国人民解放军总医院)、李明欣(山东大学齐鲁医院)、李焰生(上海交通大学医学院附属仁济医院)、连亚军(郑州大学第一附属医院)、肖哲曼(武汉大学人民医院)、杨晓苏(中南大学湘雅医院)、罗国刚(西安交通大学第一附属医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、周冀英(重庆医科大学附属第一医院)、胡冬梅(山东第一医科大学第二附属医院)、姚源蓉(贵州省人民医院)、赵红如(苏州大学附属第一医院)、赵红玲(大连市中心医院)、高晓玉(烟台毓璜顶医院)、郭淮莲(北京大学人民医院)、董钊(中国人民解放军总医院)、董铭(吉林大学第一医院)、薛战尤(联勤保障部队第988医院)

参与编写:张明洁 张淑华

[△] 通信作者 于生元 yusy1963@126.com

医院、江苏省人民医院、丽水市中心医院、联勤保障部队第 940 医院、联勤保障部队第 988 医院、辽宁省人民医院、南华大学附属长沙中心医院、山东大学齐鲁医院、山东第一医科大学第二附属医院、山东省立医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、首都医科大学宣武医院、四川大学华西医院、苏州大学附属第一医院、武汉大学人民医院、西安交通大学第一附属医院、厦门大学附属第一医院、烟台毓璜顶医院、浙江大学医学院附属第二医院、郑州大学第一附属医院、中南大学湘雅医院为支持单位。

3. 指南制订专家组

成立指南制订专家组，成员以中国人民解放军总医院神经内科医学部人员为主，同时邀请来自全国各地的多学科专家，制订小组包括临床医师、指南制订方法学专家、临床流行病学和循证医学专家等共 33 名。

4. 指南注册与计划书撰写

本指南的制订方法和步骤主要基于 2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》、2014 年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》，通过对我国一线临床医师的实际诊疗过程进行多轮调研，同时广泛检索和评价近年来国内外相关研究证据，共同起草并议定相关诊断及治疗推荐意见，并依据国际实践指南报告标准 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 和指南研究与评价 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II) 工具撰写全文。本指南已在国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 进行注册 (注册号: IPGRP-2022CN358)。

5. 证据的检索、评价与分级

本指南对 2022 年 8 月以前的 PubMed、Medline、Cochrane、Embase 等外文数据库、中国知网 (CNKI)、维普等中文数据库进行检索，对设计合理、较高质量的研究文献进行总结分析，指南的推荐意见基于最高等级的研究数据，当无高质量研究或者研究结论不确定时，结合本指南制订专家组的一致意见，以及我国临床诊治现状、相关诊疗措施在我国的有效性和可及性等进行推荐，按照推荐分级的评估、制订与评价 (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE) 的要求进行证据等级评估。

6. 指南的发布、传播与更新

本指南的制订遵循循证医学原则。国际头痛协会 (International Headache Society, IHS) 的分类诊断

标准为 1988 年首次颁布，1990 年前后在我国推广，故确定检索 1988 年后英文发表的国外文献和 1990 年后发表的国内文献。通过对设计合理、较具价值的研究文献进行总结分析，按照推荐分级的评估、制订与评价 (GRADE) 的要求将证据质量分为 4 级，采用证据到推荐表方式，结合医学干预的利弊权衡、证据质量、价值观念与偏好、医疗成本与资源等因素，在此基础上经专家讨论给出 2 级推荐意见 (见表 1、图 1)。

二、流行病学

CH 的患病率及年发病率数据相对有限，有研究显示 CH 终生患病率为 124/10 万，年患病率为 53/10 万^[8]。我国目前尚无相关流行病学数据，需进一步开展，目前有研究表明 CH 病人占头痛门诊就诊总量的 5.3%^[9]。CH 病人的男女比例为 3.8~7.1:1^[7,10-13]，亚洲病人的男性优势更为明显，但总体呈下降趋势，我国 2013 年研究显示 CH 病人男女比例为 7:1，

表 1 证据质量分级

级别	详细说明
证据质量分级	
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响，可能改变评价结果的可信度
低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响，改变评估结果可信度的可能性较大
极低	任何疗效的评估都很不确定
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

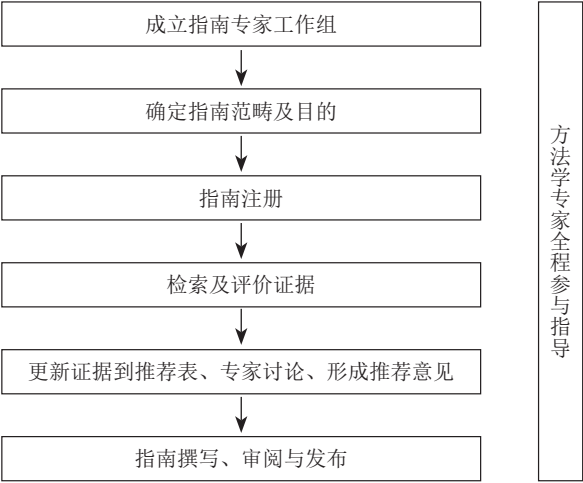


图 1 指南制订流程



2022 年男女比例降至 4.6:1^[7,14,15]。CH 发病高峰年龄为 20~30 岁,而慢性 CH 发病年龄相对较晚^[7,10-17]。研究表明西方国家 5%~17% 的 CH 病人存在家族史,而亚洲数据显示其比例明显低于西方国家,我国研究显示 CH 病人阳性家族史占 6.7%^[6,7,10,13,18]。

三、发病机制

CH 的发病机制仍未完全明确,目前认为其主要缘于三叉神经血管通路、三叉神经-自主神经反射、下丘脑三大重要组成部分的同步异常活动。

1. 三叉神经血管通路

三叉神经血管系统由三叉神经脊束核、三叉神经节与神经及其所支配的脑膜血管组成。三叉神经节作为假单极神经元,其外周突投射至硬脑膜及颅骨血管,中枢支集中投射至脑干的三叉神经颈复合体,成为将外周神经元连接至中枢系统的中继站;并激活由三叉神经颈复合体至丘脑的三叉神经血管通路,引起 P 物质、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经激肽 A 等血管活性神经肽的释放,从而导致参与疼痛处理的皮质结构的激活,如额叶皮质、岛叶和扣带回皮质等^[19-21]。

2. 三叉神经-自主神经反射

三叉神经-自主神经反射在三叉神经末梢受到刺激时激活,反射性产生副交感神经症状,如结膜充血、流泪、鼻塞等。所涉及颅脑副交感神经系统通路起源于脑桥的上泌涎核,支配上面部的泪腺和血管,当三叉神经眼支受到疼痛刺激时可引起颅脑副交感神经传出纤维的反射性激活,从而出现相应血管的舒张以及结膜充血、流泪或鼻塞等自主神经症状^[22]。在自发性 CH 发作期间,颈静脉血液中 CGRP (三叉神经激活标志物) 和垂体腺苷酸环化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) (副交感神经激活标志物) 浓度的增加,可提示三叉神经血管系统和颅脑副交感神经系统在发作期的激活^[23]。近期一项随机对照研究表明, PACAP 和 VIP 诱导的 CH 发作与血浆 CGRP 及肥大细胞活化水平无关,提示 PACAP/VIP 介导的颅脑副交感神经系统激活可能独立于三叉神经激活通路之外^[24]。同时,颅脑副交感神经激活的自主神经症状可出现在 CH 发作之前,提示其可能是中枢神经系统来源的自主神经失调,即伴发于下丘脑功能紊乱而出现^[25]。

CH 发作时除了副交感神经系统激活的症状外,常可出现头痛同侧面部交感神经功能降低的症状,通常表现为不完全的霍纳综合征 (如瞳孔缩小、上

睑下垂等)。目前认为上述症状的发生缘于副交感神经过度活跃导致神经血管扩张和血管周围水肿,两者压迫或牵拉位于颈内动脉外膜的眼交感神经纤维丛,从而引发交感神经受损症状^[26]。鉴于头痛发作前同时伴有交感神经张力的异常,有学者认为 CH 病人交感神经功能抑制症状可能来自下丘脑功能异常所引发的中枢源性自主神经功能失调^[27]。

3. 下丘脑

CH 发作的季节性及昼夜节律性,表明其可能与生物钟系统有关,提示下丘脑可能参与了 CH 的病理生理学过程。神经内分泌学相关研究表明,在 CH 发作期和缓解期,下丘脑和垂体调节相关激素 (如褪黑素、皮质醇、泌乳素、睾酮和生长激素) 的 24 小时分泌模式均发生改变^[28];相关功能和结构影像学研究所证实的下丘脑显著变化更直观地表明了 CH 的发病与下丘脑密不可分^[29],其在头痛发作时激活并与多个脑区具有解剖、功能联系。同时,通过对 CH 病人发作期及发作间期的功能影像学研究发现,CH 发作期下丘脑的弥漫性功能连接障碍主要集中在与疼痛处理和调节有关的脑区,而发作间期则主要涉及包括疼痛系统和视觉系统在内的广泛大脑区域^[30];从治疗效果看,靶向下丘脑相关区域的深部脑刺激术对 CH 治疗的有效性也进一步支持下丘脑在 CH 发病机制中具有关键性作用的观点^[31]。

此外,正电子发射断层扫描 (positron emission computed tomography, PET) 研究显示,与缓解期相比,CH 病人丛集期内存在前扣带回膝部、后扣带回、前额叶皮质、岛叶皮质、丘脑和颞叶皮质的葡萄糖代谢增加;而与健康对照组比较,CH 病人丛集期及缓解期均存在前扣带回膝部、额叶前部及眶回皮质的葡萄糖代谢下降,这表明丛集期和缓解期的中枢下行疼痛调节功能异常可能是 CH 发作的促发因素^[19]。此外,基于体素的形态测量学 (voxel based morphometry, VBM) 研究结果表明,与 CH 缓解期相比,丛集期时在左前扣带回、岛叶皮质和梭状回中可观察到灰质体积增加^[32],这些灰质体积的动态变化可能反映了与 CH 病理生理学潜在相关的疼痛调节能力下降。CH 发病常伴烦躁或坐立不安,有研究认为这些症状与攻击或逃跑行为有关,而非对疼痛的反应^[33];既往研究认为烦躁行为与下丘脑腹内侧部功能异常有关^[34],鉴于杏仁核具有调控攻击行为、情绪变化的作用以及 CH 发作期杏仁核代谢增强,有学者认为后者破坏了杏仁核和下丘脑之间的正常交互作用,并产生了大脑抑制作用减弱,从而导致集群网络激活以及不安行为^[2];同时有研究



表明小脑和运动兴奋之间存在联系^[33], 因此小脑的活动或连接的改变可能与CH的躁动或不安症状有关, 但仍需要进一步的研究来证实这一假设, 而相关脑区有望成为特定症状的神经调控靶点^[19]。

四、临床特征

CH主要分为发作性CH (episodic cluster headache, eCH) 与慢性CH (chronic cluster headache, cCH)。

(一) 时间特点

CH发作常有一定的季节节律性, 具体表现为季节交替时容易发生, 如春秋季节多发、冬季少发^[35,36]。大多数cCH病人丛集期的发生频率为每年1~2次^[13], 而我国的研究发现eCH发作频率相对较低, 多为每1~2年发作1次^[7]。CH病人的丛集期持续时间存在明显东西方差异, 如德国CH病人丛集期平均持续8.5周, 英国平均持续8.6周, 而亚洲(如中国、韩国)则具有较短的丛集期, 分别为4周、5.8周^[7,10,13,37]。在相邻丛集期之间, eCH缓解期超过3个月, 而cCH至少1年无缓解期或缓解期小于3个月。在丛集期内, CH病人每次头痛的持续时间为15~180分钟, 头痛频率为隔日1次至每日8次, 多为每日1~2次^[1,7]。同时, CH发作具有昼夜节律性特点, 多数病人的每天头痛发作时间相对固定, 故有“闹钟性头痛”之称。

(二) 发作特点

1. 诱因

在丛集期内, 饮酒、天气变化、气味刺激、情绪因素、精神压力、睡眠不足、药物(组胺、硝酸甘油)等均可诱发发作, 其中最常见的诱因是饮酒、天气变化及睡眠不足^[7]。

2. 发作前(前驱)症状

CH发作前10~20分钟可出现头痛侧的不适症状、颅脑自主神经症状等前驱症状^[19,38], 我国的多中心研究发现82.3%的CH病人存在前驱症状, 最常见为头面部不适、颈部僵硬感、焦虑、情绪低落、畏光等, 同时前驱症状持续时间以≤10分钟(55%)居多, 其次为10~30分钟、>60分钟、30~60分钟^[15]。

3. 先兆症状

先兆症状偶可见于CH, 但亚洲与西方人群相比出现比例较低, 仅部分亚洲地区报告了CH先兆症状的存在^[7,10,39,40], 其中视觉先兆是CH病人中最常见的类型^[17,32,33,41], 东西方的差异可能与种族或遗传因素有关。

4. 头痛特点

CH表现为发作性单侧的眼眶、眶上和/或颞部

的重度或极重度疼痛, 疼痛剧烈时可波及前额、顶、枕或面部, 多表现为锐痛、搏动样痛、挤压痛或炸裂痛^[6,10,40,42,43], 可突发突止。头痛部位始终固定于一侧是其重要特征(亚洲人群出现右侧疼痛频率较高)^[7,10,39], 但也有部分病人出现不同丛集期之间或同一个丛集期内头痛侧别的转换^[19,44]。

头痛时伴有同侧自主神经症状是CH的重要特征, 超过90%的CH病人至少伴有下述症状之一: 结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、眼睑浮肿、上睑下垂、瞳孔缩小、面部出汗及潮红等。亚洲CH病人多出现流泪、结膜充血及流涕; 与eCH相比, cCH更多表现为瞳孔缩小、眼睑浮肿, 而鼻塞较少见^[7,10,13,37,39,40]。

(三) 共病

CH病人常伴有抑郁、睡眠障碍等脑功能障碍性疾病。有研究表明eCH的抑郁患病率可达6.3%~24%, 而cCH共病患病率更高, 中国台湾数据显示女性CH病人更容易共病抑郁症^[45-47], 提示了对CH共病管理的重要性。值得注意的是, 3%~5%的CH病人发作时缺乏自主神经症状^[27], 与有自主神经症状的病人相比, 其头痛程度较轻, 焦虑、抑郁等共病发生较少^[48]。

五、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

ICHD-3中CH^[1]的诊断标准如下:

1. 符合2~4发作5次以上;
2. 发生于单侧眼眶、眶上和/或颞部的重度或极重度的疼痛, 若不治疗疼痛持续15~180分钟;
3. 头痛发作时至少符合下列2项中的1项:
 - (1) 至少伴随以下症状或体征(和头痛同侧)中的1项: ①结膜充血和/或流泪; ②鼻塞和/或流涕; ③眼睑水肿; ④前额和面部出汗; ⑤瞳孔缩小和/或上睑下垂;
 - (2) 烦躁不安或躁动;
4. 发作频率隔日1次至每日8次;
5. 不能用ICHD-3中的其他诊断更好地解释。

发作性CH: 丛集期持续7天至1年, 头痛缓解期至少持续3个月。

诊断标准: ①发作符合CH诊断标准, 且在丛集期内发作; ②至少2个丛集期持续7天至1年(未治疗), 且头痛缓解期≥3个月。

慢性CH: 丛集期头痛至少1年内无缓解期或缓解期小于3个月。

诊断标准: ①发作符合CH诊断标准, 且符合标准②; ②至少1年内无缓解期或缓解期小于3个月。

cCH较eCH相对少见, 但可互相转化, 15%

的 CH 病人可由一种亚型过渡至另一种亚型^[34]。

CH 的诊断应结合诊断标准及病史特点，如头痛严重程度、头痛侧别、发作部位、发作频率、持续时间、伴随症状等。对于 CH 发病过程中的发作前（前驱）症状、伴随症状、发作后症状应进行区分，避免漏诊及误诊。同时，部分轻微症状可在两次丛集期之间持续存在，尤其对于每日多次发作的 CH 病人，此时可能存在持续的背景性疼痛，应注意正确诊断^[34]。

CH 诊断应在诊断标准基础上，结合我国 CH 病人临床特点综合考虑。例如，我国 CH 病人男性优势更明显，以颞部及眼眶疼痛多见，cCH 较 eCH 患病率更低，疼痛多集中于三叉神经第一支分布区

域，烦躁不安及躁动感发生率较低等^[7,15,44]，均可作为 CH 诊断时的问诊线索。

（二）鉴别诊断

CH 的诊断需首先排除继发性原因，并与其他三叉神经自主神经性头痛相鉴别，如阵发性偏侧头痛、短暂单侧神经痛样头痛发作伴结膜充血和流泪 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing, SUNCT) 等，同时需区分伴有同侧自主神经症状的偏头痛、睡眠性头痛等原发性头痛。CH 诊疗流程图见图 2。

1. 继发性头痛

部分颅脑器质性损害表现可类似 CH，单凭症状往往不能将其区分开来，需要进行综合诊断评估^[47]。

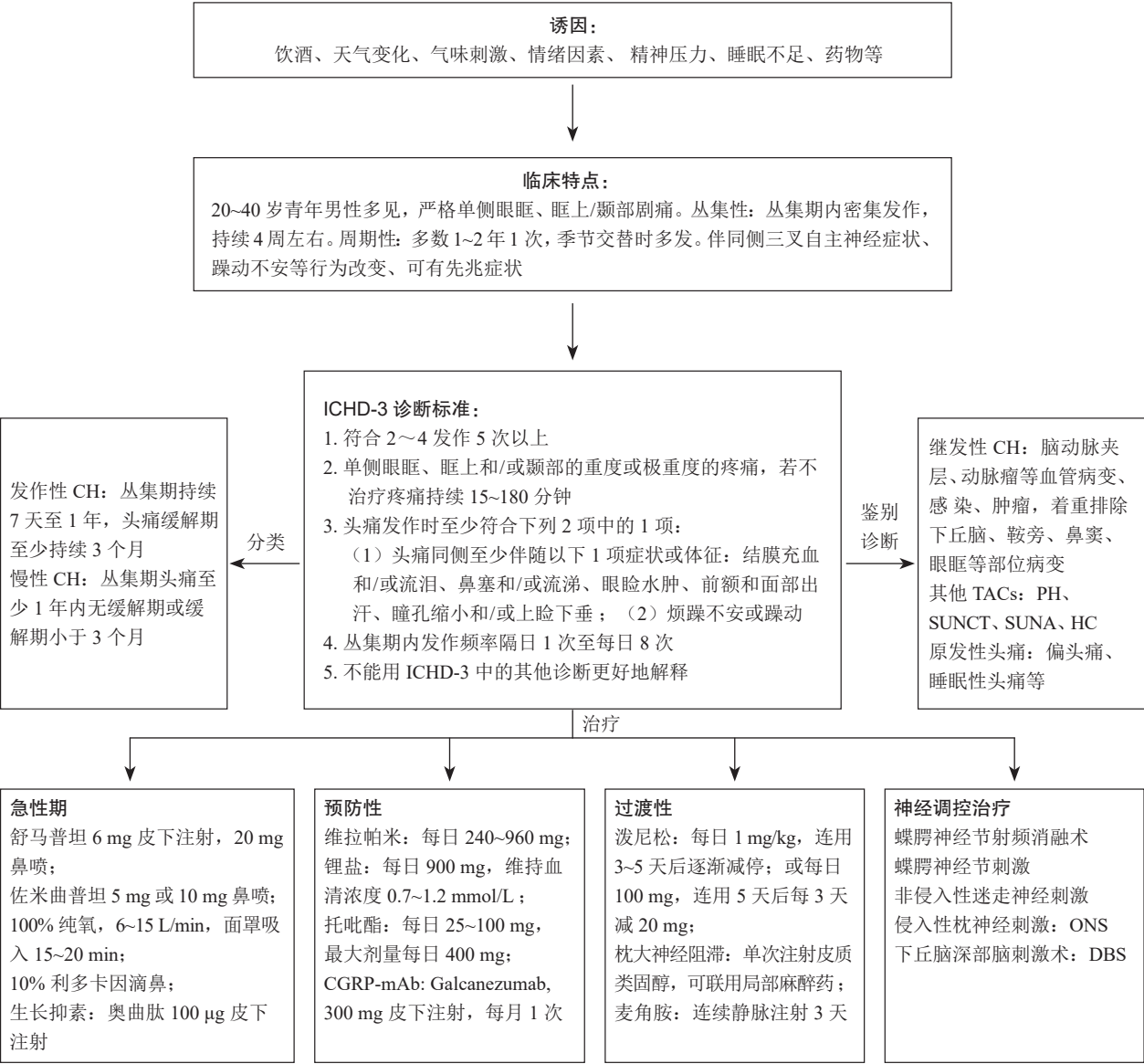


图 2 CH 诊疗流程图



对于新发生的疑似 CH 病人,如伴随任何神经系统局灶性症状或体征均应警惕继发性头痛。病史中若出现不符合 CH 诊断标准的情况,如缺乏自主神经症状、头痛缺乏周期性、持续时间过短或过长、疼痛突然加重(如出现“有史以来最严重的头痛”)、非典型的 CH 发病年龄、女性病人、疼痛部位的改变、药物治疗无效等,都是指向头痛可能并非 CH 的潜在线索,需要进一步评估^[49]。目前已报道的继发性原因包括垂体瘤、血管性疾病、静脉窦血栓形成、颈内动脉夹层和闭塞、椎动脉夹层、动脉瘤、脑动静脉畸形、海绵状血管瘤、锁骨下动脉盗血综合征、感染、炎症、眶内肌炎、韦格氏肉芽肿、副鼻窦霉菌感染、多发性硬化、脑膜瘤、恶性肿瘤转移、海绵窦占位病变、鼻咽癌、青光眼等^[49]。对于首次出现的头痛,需警惕可能的继发性原因,同时药物治疗效果一定程度上可反映其是否为继发性头痛,但治疗有效不能完全排除继发,治疗无效时更应警惕;若发现了可能的继发性原因,需进一步确定继发性因素与头痛症状是否具有时间相关性。因此,对所有疑似丛集样头痛症状的病人都应该进行神经影像学检查^[13],并建议根据具体情况行头颅 MRI 及增强扫描、头颈部血管检查、眼科及耳鼻喉科相关检查,以排除垂体、海绵窦、三叉神经出颅处等易继发丛集样头痛部位的病变^[50]。

2. 其他三叉神经自主神经性头痛

CH 发作时大多数伴随三叉神经自主神经症状,因此需要根据头痛相关特点与阵发性偏侧头痛、持续偏侧头痛、SUNCT 等进一步鉴别^[51],如头痛的持续时间、频率以及对吡哌美辛的治疗反应等^[19]。不同类型头痛的持续时间之间可能重叠,因此临床需要结合其他特点进行综合分析。不同的三叉神经自主神经性头痛对急性和预防性治疗药物的反应有所不同:如持续偏侧头痛和阵发性偏侧头痛对吡哌美辛绝对有效^[52,53],SUNCT 对拉莫三嗪反应良好^[54],维拉帕米、锂剂和托吡酯能有效预防 CH^[55]等;但三者对治疗的反应也会有重叠,如吡哌美辛对部分 CH 也有一定的效果,维拉帕米和托吡酯可能对阵发性偏侧头痛和 SUNCT 有效,因此需多维度考量。CH 与其他三叉神经自主神经性头痛的主要临床特点见表 2。

3. 其他原发性头痛

(1) 偏头痛

偏头痛与 CH 之间有时可存在一定的表型重叠,易导致误诊。若偏头痛发作呈严格单侧,或与同侧颅脑自主神经症状并存,或者丛集样头痛发作存在

头痛侧别转换、出现先兆症状、伴有畏光畏声、恶心或呕吐等,均需对两者进行仔细鉴别^[6,15,37,54,56]。

CH 和偏头痛还可能具有其他共同的特征,例如相似的触发因素如睡眠障碍^[57]、饮酒^[58]、紧张、高海拔、天气变化^[12]、对某些药物(降钙素基因相关肽、曲普坦等)以及神经调节治疗有效等^[59-61]。但有研究报道 CH 和偏头痛之间可能存在遗传学联系^[62]。此外,15.6% 的 CH 病人与偏头痛共病,CH 与偏头痛共病时其临床特征保持不变,可能会存在 cCH 病人发作频率相对偏高的情况^[63]。

当出现以下情况时,更支持此头痛为偏头痛:

①未经治疗的情况下,头痛持续时间较长^[19];②日常体力活动会加重头痛或因头痛而避免日常活动^[1](临床上很多偏头痛病人于头痛发作时选择卧床而非继续活动或工作,相反 CH 病人于头痛发作时常躁动不安);③疼痛严重程度有所不同,偏头痛常为中、重度疼痛,而 CH 常为极重度疼痛^[1]。但当存在很明显的周期规律发作时,头痛更支持为 CH。

(2) 睡眠性头痛

睡眠性头痛仅在睡眠时发作,多出现在凌晨 1:00 至 3:00 之间,故偶可与 CH 混淆。睡眠性头痛发作常较频繁,每月可达 10 次,持续超过 3 个月,常导致病人睡眠中痛醒,痛醒后头痛持续 15 分钟以上,可长达 4 小时;通常表现为轻、中度疼痛,有五分之一病人为重度头痛^[1]。其与 CH 的区别在于前者女性病人占优势,女性与男性比例为 1.7:1;发病年龄偏大,常于 50 岁以后出现;疼痛多为双侧而非单侧;缺乏自主神经症状;且睡眠性头痛严格睡眠时出现,而 CH 白天也可发生;治疗方面,与 CH 相似之处在于睡眠性头痛对碳酸锂治疗亦有效,但睡眠性头痛睡前服用咖啡因、吡哌美辛和盐酸氟桂利嗪可能有效,此为与 CH 不同之处^[49,64]。

六、治疗

CH 的治疗分为三种:急性期治疗、预防性治疗和过渡性治疗,近年来一些新型药物及神经调控技术也逐渐用于 CH 的治疗。

(一) 急性期治疗

1. 治疗目的

快速缓解头痛,尽早终止急性期头痛发作。

2. 常用的评价治疗有效性标准^[66]

常用的评价治疗有效性标准包括:① 15 分钟内无痛;② 30 分钟内头痛程度(由中重度或极重度疼痛转化为轻度或无疼痛);③疼痛改善持续时间达 60 分钟;④治疗 15 分钟内无需再次服药。

3. 急性期治疗推荐及评价

表 2 CH 与其他三叉神经自主神经性头痛的主要临床特点 [7,19,65]

	CH	PH	SUNCT	HC
发作频率	隔日 1 次至每日 8 次 (通常每日 1~2 次)	≥每日 5 次 (通常每日 10 次)	≥每日 1 次 (通常每日 60 次)	持续性伴加重或减轻
发作持续时间	15~180 分钟 (通常 100 分钟)	2~30 分钟 (通常 15 分钟)	1~600 秒 (通常 1 分钟)	数小时到数天
疼痛程度	非常严重	非常严重	非常严重	中度伴重度加重
患病率	0.1%	1/50000	1/10000	暂无
男:女比例	4:1	1:2	1:1.14	1:2
慢性型	10%	65%	75%	82%
急性期	吸氧	++	-	-
治疗反应	舒马普坦	++	±	-
	维拉帕米	++	±	-
预防性	托吡酯	+	±	±
治疗反应	吲哚美辛	±	±	+++

CH: 丛集性头痛; PH: 阵发性偏侧头痛; SUNCT: 短暂单侧神经痛样头痛发作伴结膜充血和流泪; HC: 持续偏侧头痛

(1) 曲普坦 (triptan) 类药物

曲普坦类药物为 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂, 主要包括舒马普坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦、那拉曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲坦等。其中舒马普坦和佐米曲普坦常用于 CH 急性期治疗。舒马普坦有口服 (片剂、速释剂)、针剂 (皮下注射)、鼻喷剂及肛门栓剂 [67-69]。皮下注射舒马普坦 6 mg, 15 分钟头痛缓解率可达 75%, 约三分之一病人 15 分钟内头痛完全缓解 [67,68]。佐米曲普坦有鼻喷剂 (5 mg 和 10 mg), 口服片剂 (2.5 mg 和 5 mg), 药物亲脂性高, 可透过血脑屏障, 生物利用度高, 口服 40~60 分钟起效, 鼻喷剂较口服剂起效更快, 约 15~30 分钟起效, 治疗 30 分钟可达到较好疗效, 且耐受性良好 [70-72]。根据目前国内曲普坦类药物现状, CH 急性发作推荐佐米曲普坦 5 mg 或 10 mg 喷鼻。

(2) 吸氧

急性期尽早吸入 6~15 L/min 的医用纯氧, 大约 15 分钟后头痛完全缓解, 有效率达 80% [66,73], 研究表明高流量较低流量更有效 [74-76]。考虑其安全性, 妊娠期和哺乳期病人急性期可首选吸氧治疗 [77,78]。

(3) 利多卡因

在曲普坦和吸氧治疗均无效或有禁忌时 (高血压、心脑血管疾病等) 可选用 10% 利多卡因滴鼻 [46,79], 该方法较为安全, 除可能引起鼻黏膜不适, 其他不良反应尚未见报道。但目前相关研究较少, 缺乏随机对照研究, 循证证据不足。

(4) 生长抑素及其类似物

一项双盲、安慰剂对照研究表明, 奥曲肽 100 μg 皮下注射在发病 15 分钟内可有效终止 CH 急性发作, 主要不良反应为腹泻、腹胀、恶心等胃肠道不适,

及注射部位相关不良反应 [80]。对 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂和氧气无反应或不耐受的病人可选用该治疗。

(5) 急性期非药物治疗

迷走神经刺激和蝶腭神经节刺激 (参照神经调控治疗)。成人急性 CH 发作治疗推荐见表 3。

(二) 预防性治疗

1. 治疗目的

预防性治疗目的为降低丛集期内的头痛发作频率, 减轻发作程度, 并提高急性期治疗的疗效。

2. 预防性治疗的有效性指标

预防性治疗的有效性指标包括丛集期内头痛发作频率降低、头痛持续时间减少、头痛程度减轻以及对急性治疗的反应转佳等。

3. 预防性治疗指征

当 CH 致使病人出现以下情况时应考虑预防性治疗: ①病人的生活质量、工作或学业严重受损 (根据病人本人判断); ②丛集期内头痛发作频繁; ③急性期药物治疗效果欠佳或病人无法耐受。

4. 预防性治疗药物

(1) 维拉帕米

目前被认为是 CH 预防性治疗的一线治疗药物。研究表明维拉帕米 360 mg 可有效降低每日的发作频率, 最大治疗剂量为每日 960 mg [19,81,82]。维拉帕米的给药时间应为既往丛集期 1.5 倍 [19], 用药后 2~3 周可达到最佳疗效。因维拉帕米引起的心脏传导阻滞发生率相对较高, 治疗期间增加剂量前后应行心电图检查, 服药期间应密切监测心率和血压。

(2) 锂盐

对于维拉帕米治疗失败、不能获得维拉帕米或因为不良反应不能使用维拉帕米的病人, 锂盐可作

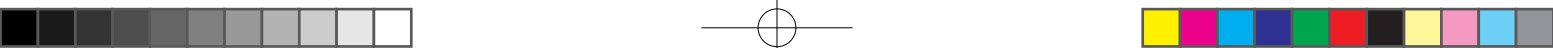


表 3 成人急性 CH 发作治疗推荐

治疗方式	推荐剂量	证据级别	推荐等级	不良反应
舒马普坦（皮下注射） ^[68]	6 mg	高	强	注射部位反应、恶心和呕吐、头晕、疲劳、感觉异常等
佐米曲普坦（鼻喷） ^[70,71]	5 mg 或 10 mg	高	强	气味难闻、鼻腔不适、嗜睡、头晕、恶心、喉咙/颈部发紧感等
吸氧 ^[66,76]	100% 氧气吸入 6~15 L/min	高	强	尚无报道
佐米曲普坦（口服） ^[72]	5 mg 或 10 mg	高	强	感觉异常、无力、虚弱、恶心、头晕、胸痛等
蝶腭神经节刺激 ^[97]	刺激参数因人而异	高	强	麻木、疼痛、肿胀、头痛、感觉异常、压痛、味觉改变和颌骨运动受限等
非侵入性迷走神经刺激 ^[100-102]	脉冲：200 ms；f: 5 kHz，最大强度 24 V，头痛开始时连续 3 次 120 s 刺激；参数可调节	高	强	皮肤刺激、发红、刺痛、唇周面部牵拉抽搐感、味觉异常
舒马普坦（鼻喷） ^[69]	20 mg	高	弱	味觉异常
可卡因/利多卡因（滴鼻） ^[79]	10% 盐酸可卡因或 10% 利多卡因	中	弱	鼻黏膜不适、鼻塞、气味难闻，其他如嗜睡、感觉异常、肌肉震颤、呼吸抑制等尚无报道
奥曲肽（皮下注射） ^[80]	100 μg	中	弱	注射部位不良反应、腹泻、腹胀、恶心、嗜睡等

为预防性治疗二线药物^[82-84]。但长期使用可导致肾功能不全和甲状腺功能减退，且目前国内备有此药物的医院较少。

（3）褪黑素

下丘脑与 CH 的相关性及 CH 发作的昼夜节律性，均支持褪黑素治疗的可行性。但相关研究结果存在矛盾之处，一项小样本随机对照研究表明 10 mg 褪黑素可降低 cCH 病人发作频率 ($P < 0.001$)，对 cCH 病人则无效^[85]；而部分个案报道其对于 cCH 病人亦有效^[86]。

（4）其他药物

托吡酯对 CH 的预防性治疗证据尚不充足，仅在维拉帕米或锂盐治疗失败或无药时使用。不同研究剂量不同，每天治疗剂量范围为 25 mg~400 mg，口服给药应缓慢滴定，以减少不良反应^[87]。常见的不良反应包括认知障碍、感觉异常、言语障碍等，肾结石病人禁用。目前尚无足够的证据来评价丙戊酸钠预防性治疗 CH 的疗效，目前有部分小样本量研究表明加巴喷丁可能对难治性 cCH 有效^[88]，其他药物包括华法林^[89]、二甲麦角新碱和羟丁酸钠，目前也缺乏大规模临床研究。

（三）过渡性治疗

1. 过渡性治疗目的及指征

过渡性治疗也称为短期预防性治疗或桥接治疗，由于预防性治疗药物需要一定的时间以及药物剂量才能有效发挥治疗作用，对于每日头痛频率 ≥ 2 次的高频发作病人，在预防性药物开始使用或增加剂量时可使用过渡性治疗^[90]，治疗周期通常持续不超过 2 周。

2. 过渡性治疗的有效性指标

过渡性治疗的有效性指标包括：CH 的发作频率、头痛持续时间、头痛程度、发作急性期用药的次数、丛集期时间。

3. 过渡性治疗的药物评价及推荐

（1）皮质类固醇

皮质类固醇对 CH 的治疗可通过枕下注射或口服片剂。研究表明枕大神经 (greater occipital nerve, GON) 阻滞对于 cCH 病人较 cCH 病人效果更佳^[91]。不同研究显示的枕大神经阻滞的皮质类固醇使用方法不同，可合并或不合并使用局部麻醉药^[91,92]；其不良反应主要为注射部位的疼痛。长期口服皮质类固醇存在潜在的严重不良事件，仅推荐短期使用，使用方法为口服泼尼松每日 1 mg/kg，连用 3~5 天后逐渐减停；国外一项最新的研究推荐口服泼尼松起始剂量每日 100 mg，连续 5 天，每 3 天减 20 mg，同时逐渐加用维拉帕米预防性治疗^[93]。

（2）麦角胺

有回顾性分析支持其在 CH 中的应用^[94]，但仍缺乏随机安慰剂对照试验验证疗效。不良反应主要为软组织坏死、远端感觉异常和溃疡等。CH 预防性及过渡治疗推荐见表 4。

（四）神经调控治疗

1. 治疗目的

对于药物治疗无效的难治性 CH 或对常规治疗不耐受时，可使用无创或有创的神经调控治疗，以减少头痛对于病人的严重不良影响以及致残性。

2. 常用的神经调控治疗方法

（1）蝶腭神经节射频消融术

蝶腭神经节 (sphenoidal ganglion, SPG) 参与 CH

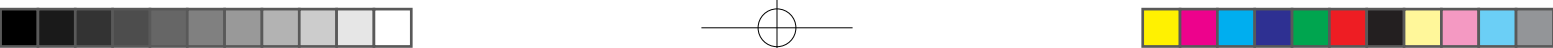


表 4 CH 预防性及过渡治疗推荐

治疗方式	推荐剂量	证据级别	推荐等级	注意事项
皮质类固醇（枕下注射） ^[91,92]	单次或连续疗程	高	强	短暂性注射部位疼痛、头痛
糖皮质激素（口服） ^[93]	每日 1 mg/kg，连用 3~5 天后逐渐减停；或每日 100 mg，连用 5 天后每 3 天减 20 mg，同时逐渐加用维拉帕米预防性治疗	高	强	感染、消化道溃疡、出血、骨质疏松等常见激素不良反应
维拉帕米 ^[81,82]	每日 240~960 mg	高	强	便秘、心律失常、疲劳、心动过缓；定期进行 ECG 监测
锂剂 ^[82,84]	每日 900 mg 维持血清浓度 0.7~1.2 mmol/L	高	弱	恶心、头晕和震颤，长期使用：肾功能不全、甲状腺功能减退
Galcanezumab ^[107~110]	每月 300 mg 皮下注射	高	弱	常见：注射部位疼痛；eCH 预防性治疗可能有效；cCH 病人尚未证明
华法林 ^[89]	INR 1.5~1.9	高	弱	鼻出血、皮肤瘀伤
托吡酯 ^[87]	每日 ≤ 200 mg （有研究 ≤ 400 mg/d）	高	弱	常见：感觉异常、情绪波动和言语障碍；头晕、体重减轻；禁忌证：肾结石；较低剂量范围内（每日 < 100 mg）耐受性良好
褪黑素 ^[85]	每日 10 mg	高	弱	尚无报道

的病理生理过程，经皮蝶腭神经节射频消融术已被证明不仅可改善 eCH^[95]，对 cCH 也具有一定治疗效果^[95,96]。一项开放性研究表明 cCH 病人经皮蝶腭神经节射频消融术治疗后，平均发作强度、平均发作频率以及术前和术后长达 18 个月的疼痛残疾指数均显著降低^[96]。目前尚未明确相关并发症，可作为 CH 治疗选择之一，但仍需进一步随机对照试验验证。

（2）蝶腭神经节刺激

蝶腭神经节刺激可阻断副交感神经传出，抑制 SPG 的激活。通过影像学定位于翼腭窝内植入蝶腭神经节神经调节器，电刺激参数因人而异，治疗参数范围在 60~120 Hz^[97]。另一项开放性研究表明，SPG 刺激后，65% 疼痛缓解，50% 疼痛消失，35% 病人 24 个月后与基线相比头痛发作频率降低了 ≥ 50%^[98]。常见不良反应包括围手术期疼痛、肿胀、感染和神经分布区域的感觉异常。不良反应发生率为 15.6%^[99]。

（3）非侵入性迷走神经刺激

随机对照研究结果表明，非侵入性迷走神经刺激 (noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS) 对于 eCH 病人疗效优于 cCH 病人，可缓解急性期头痛发作^[100,101]。一项开放标签研究结果表明非侵入迷走神经刺激联合预防性药物，可显著降低头痛发作频率^[102]。常见不良反应包括刺激部位皮肤的疼痛感；接触部位皮肤过敏、红斑；口唇或面部下垂、抽搐；味觉异常。

（4）侵入性枕神经刺激

部分开放性研究结果表明侵入性枕神经刺激

(invasive occipital nerve stimulation, ONS) 可降低半数难治性 CH 病人的头痛发作频率，但多数病人需要同时联合预防性药物。其对发作强度或疼痛持续时间无明显改善。目前尚缺乏随机对照研究。

（5）下丘脑深部刺激术

下丘脑参与 CH 的启动，靶向下丘脑的深部刺激 (deep brain stimulation, DBS) 神经调控技术已被用于治疗药物难治性 CH 病人，已有案例报道该治疗可减少头痛发作频率和降低头痛强度^[103]，但目前唯一随机双盲对照研究结果为阴性^[104]。常见不良反应包括短暂性眩晕、恶心、间歇性复视、眼球震颤。最严重的不良反应是致命性脑出血。

（五）新型治疗药物

1. CGRP 单克隆抗体

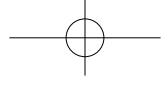
CH 病人较健康对照血清 CGRP 水平升高，CH 病人丛集期内 CGRP 水平高于缓解期，同时 CGRP 可以诱导 CH 发作^[105]。Galcanezumab 作为一种 CGRP 的单克隆抗体，已于 2019 年 6 月在美国批准治疗 eCH^[106]，且研究表明 300 mg 皮下注射对 eCH 的预防性治疗具有一定疗效^[107~110]，但该药物的远期疗效和安全性仍需进一步研究。

2. 其他

目前尚无麦角酸二乙胺 (psilocybin and lysergic acid diethylamide, LSD) 作为预防性治疗 CH 的相关随机临床试验，一项 53 例病人的研究观察显示了麦角酸二乙胺作为预防药物和急性期治疗的良好结果^[111]，但尚缺乏科学有效的证据。

七、预后

eCH 和 cCH 病人的长期结局有所差异。eCH



与 cCH 之间可相互转化, eCH 如控制不佳通常易转化为 cCH, 而 cCH 在规范管理下可转为预后较好的 eCH。研究表明发病年龄晚、男性、病程超过 20 年可能为影响 CH 预后的关键因素^[11]。

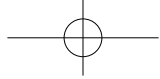
八、总结

本指南是我国关于丛集性头痛诊治的第一部临床实践指导。鉴于丛集性头痛的高致残性及高疾病负担, 需结合其病理生理学及疾病特点形成规范化诊疗体系, 通过诊断、鉴别诊断及治疗提高其临床管理质量。然而, 由于丛集性头痛相对少见, 其临床证据仍相对缺乏或不充分, 部分推荐意见的级别为弱推荐, 因此临床医师在使用本指南时, 需结合所在医院环境及具体的病人情况, 如疾病严重程度、病人治疗意愿、病人对药物反应及病情进展等方面综合做出判断。

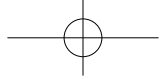
利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

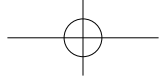
- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [2] Leone M, Cecchini AP. Advances in the understanding of cluster headache[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(2): 165-172.
- [3] Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, *et al.* Cluster headache and depression[J]. Neurology, 2016, 87(18): 1899-1906.
- [4] Robbins MS. The psychiatric comorbidities of cluster headache[J]. Curr Pain Headache Rep, 2013, 17(2):313.
- [5] Petersen AS, Lund N, Snoer A, *et al.* The economic and personal burden of cluster headache: a controlled cross-sectional study[J]. J Headache Pain, 2022, 23(1):58.
- [6] Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden[J]. Headache, 2012, 52(1):99-113.
- [7] Dong Z, Di H, Dai W, *et al.* Clinical profile of cluster headaches in China-a clinic-based study[J]. J Headache Pain, 2013, 14(1):27.
- [8] Fischera M, Marziniak M, Gralow I. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies[J]. Cephalalgia, 2008, 28(6): 614-618.
- [9] Dong Z, Di H, Dai W, *et al.* Application of ICHD-II criteria in a headache clinic of China[J]. PloS one, 2012, 7(12):e50898.
- [10] Lin KH, Wang PJ, Fuh JL, *et al.* Cluster headache in the Taiwanese-a clinic-based study[J]. Cephalalgia, 2004, 24:631-638.
- [11] Manzoni GC, Micieli G, Granella F, *et al.* Cluster headache-course over ten years in 189 patients[J]. Cephalalgia, 1991, 11:169-174.
- [12] Schürks M, Kurth T, De Jesus J, *et al.* Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment[J]. Headache, 2006, 46:1246-1254.
- [13] Diamond S, Urban G. Cluster headache[J]. Pain Manag, 2006, 1: 474-491.
- [14] Peng KP, Takizawa T, Lee MJ. Cluster headache in asian populations: similarities, disparities, and a narrative review of the mechanisms of the chronic subtype[J]. Cephalalgia, 2020, 40(10):1104-1112.
- [15] Li K, Sun S, Xue Z, *et al.* Pre-attack and pre-episode symptoms in cluster headache: a multicenter cross-sectional study of 327 Chinese patients[J]. J Headache Pain, 2022, 23(1):92.
- [16] Xie Q, Huang Q, Wang J, *et al.* Clinical features of cluster headache: an outpatient clinic study from China[J]. Pain Med, 2013, 14(6):802-807.
- [17] Donnet A, Lanteri-Minet M, Guegan-Massardier E, *et al.* Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78: 1354-1358.
- [18] Ko CA, Lin GY, Ting CH, *et al.* Clinical features of cluster headache: a hospital-based study in Taiwan[J]. Front neurol, 2021, 12:636888.
- [19] May A, Schwedt TJ, Magis D, *et al.* Cluster headache[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:18006.
- [20] Wei DY, Goadsby PJ. Cluster headache pathophysiology-insights from current and emerging treatments[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(5):308-324.
- [21] Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(1):75-83.
- [22] May A, Büchel C, Turner R, *et al.* Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(10):1171-1176.
- [23] Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies[J]. Brain, 1994(3):427-434.
- [24] Pellesi L, Chaudhry BA, Vollesen ALH, *et al.* PACAP38-and VIP-induced cluster headache attacks are not associated with changes of plasma CGRP or markers of mast cell activation[J]. Cephalalgia, 2022, 42(8):687-695.
- [25] Waldenlind E, Sjöstrand C. Pathophysiology of



- cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias[J]. *Handb Clin Neurol*, 2010, 97:389-411.
- [26] Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster headache: epidemiology, pathophysiology, clinical features, and diagnosis[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2018, 21(Suppl 1): S3-S8.
- [27] Ljubisavljevic S, Zidverc Trajkovic J. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *J Neurol*, 2019, 266(5):1059-1066.
- [28] Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement[J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(5):309-317.
- [29] May A, Bahra A, Büchel C, *et al*. Hypothalamic activation in cluster headache attacks[J]. *Lancet*, 1998, 352(9124):275-278.
- [30] Qiu E, Wang Y, Ma L, *et al*. Abnormal brain functional connectivity of the hypothalamus in cluster headaches[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57896.
- [31] Leone M, Franzini A, Broggi G, *et al*. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up[J]. *Neurol Sci*, 2003, 24 (Suppl 2):S143-S145.
- [32] Yang FC, Chou KH, Fuh JL, *et al*. Altered gray matter volume in the frontal pain modulation network in patients with cluster headache[J]. *Pain*, 2013, 154(6):801-807.
- [33] Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum-insights from the clinic[J]. *Cerebellum*, 2007, 6(3):254-267.
- [34] Schindler EAD, Burish MJ. Recent advances in the diagnosis and management of cluster headache[J]. *BMJ*, 2022, 376:e059577.
- [35] Lee YJ, Chen YT, Ou SM, *et al*. Temperature variation and the incidence of cluster headache periods: a nationwide population study[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(9):656-663.
- [36] 李珂, 孙姝娉, 薛占尤, 等. 气象因素对丛集性头痛发病的影响[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(5):531-535.
- [37] Gaul C, Christmann N, Schröder D, *et al*. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32:571-577.
- [38] Snoer A, Lund N, Beske R, *et al*. Pre-attack signs and symptoms in cluster headache: characteristics and time profile[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1128-1137.
- [39] Bhargava A, Pujar GS, Banakar BF, *et al*. Study of cluster headache: a hospital-based study[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2014, 5:369-373.
- [40] Moon HS, Park JW, Lee KS, *et al*. Clinical features of cluster headache patients in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32:502-506.
- [41] Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, *et al*. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(9):1033-1042.
- [42] Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications[J]. *Neurology*, 2002, 58(3):354-361.
- [43] Riess CM, Becker WJ, Robertson M. Episodic cluster headache in a community: clinical features and treatment[J]. *Can J Neurol Sci*, 1998, 25(2):141-145.
- [44] 孙姝娉, 李珂, 刘静, 等. 184例丛集性头痛病人临床特点分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(6):429-437.
- [45] Robbins MS, Bronheim R, Lipton RB, *et al*. Depression and anxiety in episodic and chronic cluster headache: a pilot study[J]. *Headache*, 2012, 52:600-611.
- [46] Liang JF, Chen YT, Fuh JL, *et al*. Cluster headache is associated with an increased risk of depression: a nationwide population-based cohort study[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33:182-189.
- [47] Cittadini E, Matharu MS. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias[J]. *Neurologist*, 2009, 15(6): 305-312.
- [48] Martins IP, Gouveia RG, Parreira E. Cluster headache without autonomic symptoms: why is it different?[J]. *Headache*, 2005, 45(3):190-195.
- [49] Carter DM. Cluster headache mimics[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2004, 8(2):133-139.
- [50] De Pue A, Lutin B, Paemeleire K. Chronic cluster headache and the pituitary gland[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17:23.
- [51] Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 7):1973-1986.
- [52] Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 4):1142-1155.
- [53] Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(8): 755-764.
- [54] Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)-a prospective clinical study of SUNCT and SUNA[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 10):2746-2760.
- [55] Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(10):1116-1119.
- [56] Rozen TD. Cluster headache with aura[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2011, 15(2):98-100.
- [57] Barloese M, Lund N, Petersen A, *et al*. Sleep and chronobiology in cluster headache[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(11):969-978.



- [58] Evans RW, Schurks M. Alcohol and cluster headaches[J]. Headache, 2009, 49(1):126-129.
- [59] Láinez MJ, Guillelmon E. Cluster headache and other TACs: pathophysiology and neurostimulation options[J]. Headache, 2017, 57(2):327-335.
- [60] Vollesen AL, Benemei S, Cortese F, *et al.* Migraine and cluster headache-the common link[J]. J Headache Pain, 2018, 19(1):89.
- [61] Vukovic Cvetkovic V, Jensen RH. Jensen, Neurostimulation for the treatment of chronic migraine and cluster headache[J]. Acta Neurol Scand, 2019, 139(1):4-17.
- [62] Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine[J]. Headache, 1994, 34(7):400-407.
- [63] Song TJ, Lee MJ, Choi YJ, *et al.* Differences in characteristics and comorbidity of cluster headache according to the presence of migraine[J]. J Clin Neurol, 2019, 15(3):334-338.
- [64] Newman LC, Goadsby P, Lipton RB. Cluster and related headaches[J]. Med Clin North Am, 2001, 85(4): 997-1016.
- [65] Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Cluster headache and TACs: state of the art[J]. Neurol Sci, 2020, 41(Suppl 2):367-375.
- [66] Dirkx THT, Haane DYP, Koehler PJ. Oxygen treatment for cluster headache attacks at different flow rates: a double-blind, randomized, crossover study[J]. J Headache Pain, 2018, 19(1):94.
- [67] Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan[J]. N Engl J Med, 1991, 325(5):322-326.
- [68] Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, *et al.* Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group[J]. Cephalalgia, 1995, 15(3):230-236.
- [69] van Vliet JA, Bahra A, Martin V, *et al.* Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study[J]. Neurology, 2003, 60(4):630-633.
- [70] Cittadini E, Brucculeri AM, Quartararo F, *et al.* Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study[J]. Arch Neurol, 2006, 63(11): 1537-1542.
- [71] Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, *et al.* Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study[J]. Neurology, 2007, 69(9):821-826.
- [72] Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, *et al.* Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache[J]. Neurology, 2000, 54(9):1832-1839.
- [73] Ljubisavljevic S, Zidverc Trajkovic J. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. J Neurol, 2019, 266(5):1059-1066.
- [74] Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. Goadsby, High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial[J]. JAMA, 2009, 302(22):2451-2457.
- [75] Rozen TD, Fishman RS. Inhaled oxygen and cluster headache sufferers in the United States: use, efficacy and economics: results from the United States Cluster Headache Survey[J]. Headache, 2011, 51(2):191-200.
- [76] Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, *et al.* Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study[J]. Cephalalgia, 2017, 37(3):214-224.
- [77] Calhoun AH, Peterlin BL. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation[J]. Curr Pain Headache Rep, 2010, 14(2):164-173.
- [78] Jurgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation[J]. Cephalalgia, 2009, 29(4):391-400.
- [79] Costa A, Pucci E, Antonaci F, *et al.* The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache[J]. Cephalalgia, 2000, 20(2):85-91.
- [80] Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, *et al.* Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study[J]. Annals Neurol, 2004, 56(4):488-494.
- [81] Leone M, D'Amico D, Frediani F, *et al.* Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo[J]. Neurology, 2000, 54(6): 1382-1385.
- [82] Bussone G, Leone M, Peccarisi C, *et al.* Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis[J]. Headache, 1990, 30(7):411-417.
- [83] May A, Leone M, Afra J, *et al.* EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(10): 1066-1077.
- [84] Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache[J]. Cephalalgia, 1997, 17(6):673-675.
- [85] Leone M, D'Amico D, Moschiano F, *et al.* Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups[J]. Cephalalgia, 1996, 16(7):494-496.
- [86] Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache[J]. Cephalalgia, 2001, 21(10):993-995.



- [87] Huang WY, Lo MC, Wang SJ, *et al.* Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese[J]. *Neurology India*, 2010, 58(2):284-287.
- [88] Schuh-Hofer S, Israel H, Neeb L, *et al.* The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(6):694-696.
- [89] Hakim SM. Warfarin for refractory chronic cluster headache: a randomized pilot study[J]. *Headache*, 2011, 51(5):713-725.
- [90] Gaul C, Roguski J, Dresler T, *et al.* Efficacy and safety of a single occipital nerve blockade in episodic and chronic cluster headache: a prospective observational study[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(9):873-880.
- [91] Lambu G, Abu Bakar N, Stahlhut L, *et al.* Greater occipital nerve blocks in chronic cluster headache: a prospective open-label study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(2):338-343.
- [92] Leroux E, Valade D, Taifas I, *et al.* Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(10):891-897.
- [93] Obermann M, Nägel S, Ose C, *et al.* Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1):29-37.
- [94] Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo[J]. *Cephalalgia*, 1986, 6(1):51-54.
- [95] Salgado-López L, de Quintana-Schmidt C, Belvis Nieto R, *et al.* Efficacy of sphenopalatine ganglion radiofrequency in refractory chronic cluster headache[J]. *World Neurosurg*, 2019, 122:e262-e269.
- [96] Narouze S, Kapural L, Casanova J, *et al.* Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache[J]. *Headache*, 2009, 49(4):571-577.
- [97] Láinez MJ, Puche M, Garcia A, *et al.* Sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of cluster headache[J]. *Ther Adv Neurol Diso*, 2014, 7(3):162-168.
- [98] Jürgens TP, Barloese M, May A, *et al.* Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(5):423-434.
- [99] Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, *et al.* Treatment of cluster headache: the american headache society evidence-based guidelines[J]. *Headache*, 2016, 56(7):1093-1106.
- [100] Silberstein SD, Mechtler LL, Kudrow DB, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study[J]. *Headache*, 2016, 56(8):1317-1332.
- [101] Goadsby PJ, de Coo IF, Silver N, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(5):959-969.
- [102] Gaul C, Diener HC, Silver N, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): a randomised controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(6):534-546.
- [103] Leone M. Deep brain stimulation in headache[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(10):873-877.
- [104] Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, *et al.* Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension[J]. *J Headache Pain*, 2010, 11(1):23-31.
- [105] Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, *et al.* Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10):1187-1197.
- [106] FDA approves first treatment for episodic cluster headache that reduces the frequency of attacks. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-episodic-cluster-headache-reduces-frequency-attacks>.
- [107] Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, *et al.* Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(2):132-141.
- [108] Láinez MJA, Schoenen J, Stroud C, *et al.* Tolerability and safety of galcanezumab in patients with chronic cluster headache with up to 15 months of galcanezumab treatment[J]. *Headache*, 2022, 62(1):65-77.
- [109] Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, *et al.* Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: results from 3-month double-blind treatment[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(9):935-948.
- [110] Kudrow D, Andrews JS, Rettiganti M, *et al.* Treatment outcomes in patients treated with galcanezumab vs placebo: post hoc analyses from a phase 3 randomized study in patients with episodic cluster headache[J]. *Headache*, 2020, 60(10):2254-2264.
- [111] Sewell RA, Halpern JH, Pope HG Jr. Response of cluster headache to psilocybin and LSD[J]. *Neurology*, 2006, 66(12):1920-1922.