

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.12.001

• 指南与规范 •

中国偏头痛诊治指南（2022 版）

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业委员会

摘要 偏头痛是位列第二的常见神经系统失能性疾病，但国内仍存在诊断正确率低、治疗不规范等问题。近年来随着偏头痛机制的深入研究，其分类、诊断及治疗方法均有所更新。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业委员会组织编写制订，在 2011 年、2016 年第一、二版《中国偏头痛诊治指南》基础上，通过更新与评估偏头痛高质量文献并综合国内相关领域专家意见，针对偏头痛的定义、流行病学、发病机制、临床表现、分类及诊断、鉴别诊断及治疗进行详细阐述，以进一步提高疾病诊治效率及临床管理质量。

关键词 偏头痛；规范化诊治；临床循证实践指南

偏头痛 (migraine) 是一种常见的神经系统疾病，其临床特征为反复发作性的、多为单侧的中重度搏动性头痛，常同时伴恶心、呕吐、畏光和畏声等症状^[1]，我国 1/7 的偏头痛病人可有先兆症状^[2-4]。根据 2016 年全球疾病负担 (global burden of diseases, GBD) 研究，偏头痛是第二大常见的神经系统失能性疾病^[5]，与焦虑抑郁、睡眠障碍等存在共病关系，部分研究亦发现其可能增加罹患认知功能障碍和心脑血管疾病的风险^[6,7]。我国既往数据显示偏头痛的诊断和治疗仍然存在较大不足，病人就诊率仅为 52.9%，医师正确诊断率仅为 13.8%，且普遍存在

预防性治疗不足、镇痛药物使用过度等情况^[3,8-10]。近年来，随着国内外偏头痛相关研究进展，特别是降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 等新型治疗靶点的发现，偏头痛的治疗手段日益更新。因此，制订偏头痛规范化临床诊治流程，更新诊疗理念，对疾病的正确诊断、评估及有效治疗具有重要意义。

一、方法

1. 指南涵盖的范围和目的

为进一步指导和规范我国临床医师对偏头痛的诊断及治疗，本指南在 2016 年《中国偏头痛防治

《中国偏头痛诊治指南（2022 版）》编写委员会名单：

指南专家组成员（按姓氏笔画排序）：

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）、王小娟（广州市第一人民医院）、王丹（中国人民解放军北部战区总医院）、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）、余能伟（四川医学科学院·四川省人民医院）、安翼（赤峰市医院）、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）、刘振国（上海交通大学医学院附属新华医院）、刘中霖（中山大学孙逸仙纪念医院）、刘洋（齐齐哈尔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）、李东芳（山西医科大学第二医院）、李丽（晋城大医院）、李明欣（山东大学齐鲁医院）、李现亮（广州医科大学附属第二医院）、李晓光（北京协和医院）、李焰生（上海交通大学医学院附属仁济医院）、邱石（航天中心医院）、连亚军（郑州大学第一附属医院）、吴非（中国人民解放军中部战区总医院）、肖哲曼（武汉大学人民医院）、严范红（临沂金锣医院）、杨晓苏（中南大学湘雅医院）、杨嘉君（上海交通大学医学院附属第六人民医院）、张洁（中南大学湘雅二医院）、张亮（青岛大学附属医院）、张忠玲（哈尔滨医科大学附属第一医院）、范志亮（邢台市人民医院）、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）、姚晓喜（郴州市第一人民医院）、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）、顾群（湖州市第一人民医院）、桂韦（中国科学技术大学附属第一医院）、郭淮莲（北京大学人民医院）、郭继东（北华大学附属医院）、聂志余（同济大学附属同济医院）、徐鹏（济宁医学院附属医院）、徐隋意（山西医科大学第一医院）、殷梅（昆明医科大学第二附属医院）、袁学谦（郑州人民医院）、胡冬梅（山东第一医科大学第二附属医院）、胡兴越（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、梅利（西宁市第一人民医院）、渠文生（华中科技大学同济医学院附属同济医院）、董钊（中国人民解放军总医院）、董铭（吉林大学第一医院）、葛朝莉（深圳大学第一附属医院）、蔡海燕（宁夏回族自治区人民医院）、黎佳思（海军军医大学第一附属医院）、冀雅彬（南方医科大学南方医院）、薛战尤（苏州京东方医院）、魏丹（武汉市第一医院）

执笔人：董钊、王晓琳、何绵旺、张明洁、韩珣、冉晔、代维、张淑华、林晓雪

△ 通信作者：于生元 yusy1963@126.com

指南》^[1]的基础上编写制订, 涵盖的临床问题包括: 偏头痛的定义、流行病学、发病机制、临床表现、分类及诊断、鉴别诊断及治疗等, 根据我国自身特点, 结合相关治疗措施在我国的有效性和可行性, 为偏头痛的规范化诊治提供指导, 供神经内科、疼痛科、全科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业委员会共同发起, 中国人民解放军总医院等 65 家医院为支持单位。

3. 指南制订专家组

指南编写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神经内科及其他相关学科专家成立指南制订专家组, 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 69 名。

4. 指南注册与计划书撰写

本指南已在国际实践指南注册平台 (<http://www.guidelines-registry.cn>) 注册 (注册号: IPGRP-2022CN297)。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)》和 2014 年世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制订手册》, 广泛检索和评价近年来国内外偏头痛相关研究进展及证据, 并结合我国一线临床医师的实际诊疗过程经验及我国偏头痛诊疗现状, 经过多轮专家意见调研, 共同起草并议定诊疗推荐意见, 同时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。

5. 证据的检索、评价与分级

本指南遵循循证医学原则严格检索相关证据并进行证据质量评估与分级。鉴于国际头痛协会 (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, 确定检索范围为 1988 年后发表的国外文献和 1990 年后发表的国内文献。本指南对 2022 年 11 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, 对设计严密、研究质量较高的文献进行分析总结, 基于最高等级的研究数据制订证据评级, 并结合指南制订专家组的一致意见和我国临床诊疗现状及相关诊疗措施的可行性制订相关推荐意见。按照推

荐分级的评估和制订与评价 (The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, GRADE) 的要求将证据质量分为 4 级, 采用证据到推荐表方式, 结合证据质量、医疗措施的可行性与适用性、医疗成本与资源、病人价值观念与偏好等因素, 在此基础上经专家讨论给出 2 级推荐意见 (见表 1、图 1)。

6. 指南的发布、传播与更新

指南草案形成后经相关学科多轮专家论证形成最终指南并完成发布。指南工作组将主要通过以下方式传播与推广指南: ①在相关学术期刊发表; ②在国内不同地区、不同学科领域进行指南解读与学术会议宣讲, 以便临床医师充分了解并正确应用本指南; ③通过网络或其他媒体宣传推广。本指南将根据国际指南更新报告规范 (Checklist for the Reporting of Updated Guidelines, Check Up) 进行定期更新, 根据指南发布后相关研究证据的更新、证据更新对指南推荐意见的影响、药物上市状态, 以及指南相关推荐意见的强

表 1 证据质量分级

证据级别	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

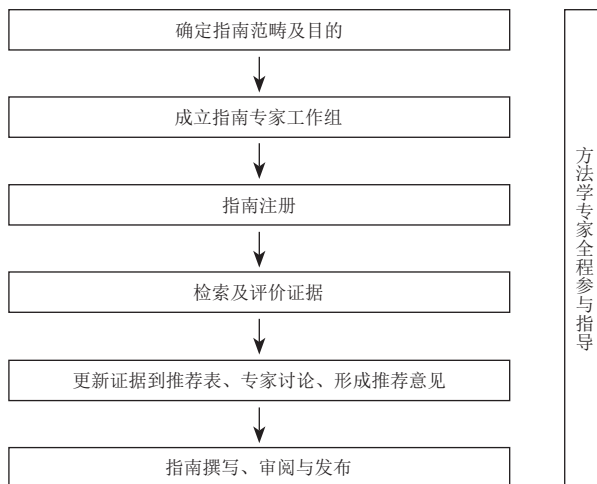


图 1 指南制订流程

度是否改变等问题,结合临床诊疗现状定期完成更新,以更好地指导临床实践并形成技术规范。

二、流行病学

既往研究显示普通成年人群的偏头痛年发病率为0~33/1000例^[12-14],女性的发病率整体比男性高,在发病高峰年龄段,女性发病率是男性的2~3倍^[12-14]。2016年的GBD研究显示偏头痛的年患病率为14.4%,其中女性为18.9%,男性为9.8%^[15]。2009年的流行病学调查显示我国18~65岁人群偏头痛年患病率为9.3%,男女之比为1:2.2,年患病率峰值在40~49岁^[16]。偏头痛在青少年及老年人中的年患病率偏低,有研究显示青少年及50岁以上人群年患病率约为5%,同时50岁以上人群的新发偏头痛样头痛需警惕继发性头痛^[6,17]。偏头痛具有一定的家族聚集性,其遗传率为42%^[18],我国研究显示遗传率为46.0~52.1%^[19,20]。

三、发病机制

偏头痛的发病机制目前尚不完全清楚,有部分证据支持偏头痛起源于外周三叉神经传入纤维的激活和敏化^[21,22],而更多证据表明偏头痛发作可能源于中枢神经系统如下丘脑^[23]或脑干^[24]在前驱期的激活。目前较公认的观点是,皮层扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)参与偏头痛的先兆发生^[25-28],并可能进一步激活三叉神经血管系统,从而将痛觉信号传递至脑干、丘脑和大脑皮层等高级中枢^[22,26],并促进多种血管活性物质的释放^[26,29,30],共同参与偏头痛发作。偏头痛发作的脑网络可塑性变化包括不同脑区结构或功能连接改变,涉及疼痛感知、处理与情绪调控等多种环路^[31-34]。

四、临床表现

根据偏头痛发作的临床表现可分为前驱期、先兆期、头痛期和恢复期,不同时期的症状可能会有重叠,亦有部分病人仅存在部分分期,如仅有先兆症状而无头痛。

1. 前驱期

前驱症状通常在头痛发作前数小时或数天出现,如疲乏、注意力差、颈部僵硬感、思睡、焦虑、抑郁、易怒、畏光、流泪、频繁打哈欠、尿频、恶心、腹泻等^[35],多与下丘脑功能异常有关^[36]。我国的一项研究显示,21.5%的病人存在至少一种前驱症状,多于头痛发生前的数小时至2天内出现,最常见的前驱症状包括颈部僵硬感、头晕、频繁打哈欠和困倦感等^[19]。

另外,偏头痛发作前常常存在诱因,我国的一项研究表明70%的偏头痛病人至少具有一个诱因,最常见的是情绪紧张、劳累、睡眠障碍,其余还包

括环境因素(如冷、热、日晒、风吹等)、饮食(如酒精、巧克力、富含硝酸盐的食物等)、特殊气味、密闭空间、体育活动等^[2]。由于诱因和前驱症状均出现在头痛发作之前,且两者的临床意义不同,问诊和宣教时应提醒病人注意区分^[19]。

2. 先兆期

多项研究发现东亚地区偏头痛病人中先兆症状的比例低于欧美人群^[37-39]。我国14%的偏头痛病人存在先兆^[2-4],主要表现为视觉、感觉、语言或脑干功能障碍等相关症状,通常持续5~60分钟,多于头痛前数十分钟发生,也可与头痛发作同时或在其之后。少数家族性偏瘫型偏头痛病人的症状可持续超过60分钟^[40]。

视觉先兆是最常见的先兆类型,表现为单侧闪光、暗点或水波纹等。感觉异常是第二位常见的先兆类型,表现为自一侧肢体、面或舌的某点开始并逐渐波及同侧肢体、面和/或舌的其他区域的阳性感觉(如麻刺感)或阴性感觉(如发木感),感觉先兆较少作为唯一先兆症状出现。部分病人可出现语言先兆,多表现为语言表达困难。脑干先兆极罕见,可表现为复视、眩晕、耳鸣、共济失调(非感觉损害引起)、构音障碍等。视网膜先兆表现为单眼的视觉先兆症状,临床较少见。

3. 头痛期

偏头痛的典型头痛表现为单侧搏动性疼痛,但也有双侧或全头部疼痛,可因日常活动加重或由于头痛而愿意休息,头痛部位可在同次发作内或不同发作间转换。头痛程度多为中-重度,VAS评分多为4分以上,成人偏头痛持续时间为4~72小时,儿童为2~48小时,中位持续时间为24小时^[40]。偏头痛发作时可伴有多种症状,60%以上的病人有恶心、呕吐、畏光、畏声,少部分病人也可出现眼红、流涕、流泪、烦躁不安等症状,我国数据显示70.4%的偏头痛病人有皮肤异常性疼痛(allodynia)^[41]。6.4%~59.6%的偏头痛病人在前驱期及头痛期常常会伴发眩晕、头晕等前庭症状^[42]。研究显示77%的病人在偏头痛发作时可合并颈痛^[43]。

4. 恢复期

主要指头痛症状消失至完全恢复至基线感觉之间,多数病人存在恢复期表现^[44],表现为疲乏、思睡、注意力差、畏光、易怒、恶心等症状,可持续至头痛停止后12小时。

五、分类及诊断

在第三版国际头痛疾病分类(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,

ICHD-3) 中, 偏头痛被分为 6 种亚型 (见表 2), 常见类型详细诊断标准如下^[1]。

1. 无先兆偏头痛

诊断标准: 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 4 项中的 2 项 (单侧、搏动性、中重度疼痛、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. 至少符合 2 项中的 1 项 (恶心和/或呕吐、畏光和畏声); E. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释。

2. 有先兆偏头痛

诊断标准: A. 至少 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 (视觉、感觉、言语和/或语言、运动、脑干、视网膜); C. 至少符合 6 项中的 3 项 (至少有 1 个先兆持续超过 5 分钟、2 个或更多的症状连续发生、每个独立先兆症状持续 5~60 分钟、至少有一个先兆是单侧的、至少有一个先兆是阳性的、与先兆伴发或在先兆出现 60 分钟内出现头痛); D. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释。先兆症状通常发生在头痛前, 较少情况下也可以和头痛伴随出现或出现于头痛发作后。部分病人可既出现有先兆偏头痛发作, 也有无先兆偏头痛发作, 此时两种头痛应同时诊断。具体可分为以下 4 种亚型:

2.1 典型先兆偏头痛: 先兆发生应同时满足完全可逆的视觉、感觉和/或语言症状, 且无运动、脑干或视网膜症状。若头痛伴随先兆出现或在先兆出现 60 分钟内发作, 不论是否符合偏头痛特征均可诊断为典型先兆伴头痛; 若先兆发生 60 分钟内无头痛出现, 应诊断为典型先兆不伴头痛。

2.2 脑干先兆偏头痛: 曾命名为“基底动脉偏头痛”“基底型偏头痛”等, 其先兆满足 ≥ 2 项完全可逆的脑干症状, 包括构音障碍、眩晕、耳鸣、听力减退、复视、非感觉损害引起的共济失调、意识水平下降即格拉斯哥昏迷评分法 (Glasgow coma scale, GCS) 评分 ≤ 13 , 且不伴有运动及视网膜症状。

2.3 偏瘫型偏头痛: 分为家族性偏瘫型偏头痛及散发性偏瘫型偏头痛。先兆症状包括肢体力弱, 及视觉、感觉、言语/语言症状之一。运动症状通常持续时间小于 72 小时, 但部分病人可达数周。家族性偏瘫型偏头痛根据其突变基因可具体分为 1 型 (CACNA1A 突变)、2 型 (ATP1A2 突变)、3 型 (SCN1A 突变) 及其他基因位点。

2.4 视网膜型偏头痛: 先兆表现为反复发作的单眼视觉症状, 包括闪光、暗点或黑朦等, 且须经过临床视野检查或自画单眼视野存在缺损 (得到充分指导) 证实; 需要注意的是, 有部分病人描述“单眼”先兆, 实为双眼的同侧视觉先兆, 而非视网膜型先兆, 应注意区分; 注意排除其他导致一过性黑朦的疾病。

3. 慢性偏头痛

诊断标准: A. 符合 B 和 C 的头痛 (偏头痛样头痛或紧张型样头痛) 每月发作至少 15 天, 至少持续 3 个月; B. 符合无先兆偏头痛诊断 B-D 标准和/或有先兆偏头痛 B 和 C 标准的头痛至少发生 5 次; C. 头痛符合下列①~③任意 1 项, 且每月发作大于 8 天, 持续时间大于 3 个月: ①无先兆偏头痛的 C 和 D; ②有先兆偏头痛的 B 和 C; ③病人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。慢性偏头痛多无先兆。发作性偏头痛病人常因过度服用镇痛

表 2 偏头痛分类 (ICHD-3)^[1]

偏头痛分类	偏头痛分类
1. 无先兆偏头痛	3. 慢性偏头痛
2. 有先兆偏头痛	4. 偏头痛并发症
2.1 典型先兆偏头痛	4.1 偏头痛持续状态
2.1.1 典型先兆伴头痛	4.2 不伴脑梗死的持续先兆
2.1.2 典型先兆不伴头痛	4.3 偏头痛性脑梗死
2.2 脑干先兆偏头痛	4.4 偏头痛先兆诱发的痫样发作
2.3 偏瘫型偏头痛	5. 很可能的偏头痛
2.3.1 家族性偏瘫型偏头痛	5.1 很可能的无先兆偏头痛
2.3.1.1 家族性偏瘫型偏头痛 1 型	5.2 很可能的有先兆偏头痛
2.3.1.2 家族性偏瘫型偏头痛 2 型	6. 可能与偏头痛相关的周期综合征
2.3.1.3 家族性偏瘫型偏头痛 3 型	6.1 反复胃肠道功能障碍
2.3.1.4 家族性偏瘫型偏头痛, 其他基因位点	6.1.1 周期性呕吐综合征
2.3.2 散发性偏瘫型偏头痛	6.1.2 腹型偏头痛
2.4 视网膜型偏头痛	6.2 良性阵发性眩晕
	6.3 良性阵发性斜颈

药物而导致头痛发作逐渐频繁,因此诊断慢性偏头痛时应考虑到是否还同时存在药物过度使用性头痛。

4. 偏头痛并发症

4.1 偏头痛持续状态 (status migrainosus): 若某次发作持续时间超过 72 小时,头痛程度较重,且头痛或伴随症状使其日常活动能力下降,则可诊断为偏头痛持续状态,但需要与可逆性脑血管收缩综合征、蛛网膜下腔出血、动脉夹层等引起的继发性头痛进行鉴别。

4.2 不伴脑梗死的持续先兆 (persistent aura without infarction): 较为罕见,是指先兆持续时间超过 1 周且头颅影像学 (CT、MRI) 检查无异常发现。此类病人的先兆症状通常表现为双侧。诊断时需要与偏头痛性脑梗死相鉴别,并除外其他原因可能导致的症状性先兆。

4.3 偏头痛性脑梗死 (migrainous infarction): 一般发生在后循环,年轻女性多见。病人有典型先兆偏头痛病史,此次先兆持续时间超过 60 分钟,神经影像学检查证实责任脑区存在新发梗死。其诊断须满足在典型的有先兆偏头痛发作过程中发生脑梗死,才可考虑偏头痛性脑梗死,若因其他典型危险因素而致缺血性卒中者则不属此类。

4.4 偏头痛先兆诱发的痫样发作 (migraine aura-triggered seizure): 临床少见,又称之为偏头痛性癫痫 (migralepsy),是指偏头痛病人先兆期间或发作后 1 小时内发生痫样发作。目前没有证据表明这种痫样发作与无先兆偏头痛有关。

5. 很可能的偏头痛

当偏头痛样发作表现仅有 1 项不符合上述偏头痛各亚型诊断标准,且不满足其他类型头痛诊断时,应诊断为很可能的偏头痛。

6. 可能与偏头痛相关的周期综合征 (episodic syndromes that may be associated with migraine)

既往称儿童周期综合征 (childhood periodic syndromes),以儿童多见,但成人亦可出现。具体可分为以下 3 种亚型:

6.1 反复胃肠功能障碍 (recurrent gastrointestinal disturbance): 反复发作的腹痛和/或腹部不适、恶心和/或呕吐,可能和偏头痛发作相关,主要包括周期性呕吐综合征和腹型偏头痛。周期性呕吐综合征 (cyclic vomiting syndrome) 多见于儿童,为典型的儿童自限性发作性疾病,恶心、呕吐呈刻板性、周期性发作,发作时患儿多面色苍白、精神萎靡,发作间期症状完全缓解;恶心、呕吐每小时出现 ≥ 4 次,发作持续 1 小时至 10 天,且发作间隔 > 1 周。腹型

偏头痛 (abdominal migraine) 主要表现为反复发作性的中重度腹痛,疼痛位于腹中线、脐周或难以定位,持续 2~72 小时,多为钝痛,可伴有食欲减退、恶心、呕吐或面色苍白等,发作间期可完全缓解;病史和体格检查无胃肠或肾脏疾病征象;多数患儿后续会发展为常见的偏头痛类型。

6.2 良性阵发性眩晕 (benign paroxysmal vertigo):

儿童多见,但成人亦不少见。近期名称更新为儿童复发性眩晕 (recurrent vertigo of childhood),表现为儿童出现的反复发作性眩晕,部分儿童可表现为单纯的发作性眩晕而不伴头痛,持续数分钟至数小时可自行缓解,无意识丧失,发作时可有眼球震颤、共济失调、呕吐、面色苍白或恐惧;发作间期无神经系统阳性体征,且听力与前庭功能检查正常。

6.3 良性阵发性斜颈 (benign paroxysmal torticollis): 一般发生于 1 岁以内的婴幼儿,表现为反复发作的头部向一侧倾斜,可伴轻微旋转,可伴有(面色)苍白、易激惹、精神萎靡、呕吐等,数分钟或数天后自行缓解,且有每月发作的倾向。

7. 其他类型

7.1 月经性偏头痛: ICHD-3 附录中根据月经性偏头痛的类型、发作频率、以及非月经期是否发生偏头痛等,将月经性偏头痛分为单纯月经性偏头痛(仅发生在月经期)、月经相关性偏头痛(月经期和非月经期都有发作)和非月经性偏头痛(只发生在非月经期)。头痛性质须符合偏头痛性质(有或无先兆),头痛频率须符合 3 个月经期中至少有 2 次头痛发作,且头痛发生在月经期-2 至 +3 天范围内。临床上较多女性报告偏头痛与月经的关系密切,但应符合上述诊断标准才可诊断。需要注意的是偏头痛与月经的关系在女性偏头痛整个病程中形式并不固定。

7.2 前庭性偏头痛: 前庭症状可表现为自发性眩晕、位置性眩晕、视觉诱发眩晕、头部运动引发的眩晕或头部运动诱发的头晕伴恶心,多持续数分钟到数小时,很少超过 72 小时,且至少 50% 的前庭症状发作顺伴有偏头痛发作。前庭症状发作可出现在偏头痛发作之前、之中或之后。多数前庭功能检查结果在正常范围之内^[45]。

六、鉴别诊断

1. 紧张型头痛

表现为轻-中度、双侧、压迫性或紧箍样头痛,不因日常活动而加重,多数无偏头痛相关性伴随症状。因 40% 的偏头痛病人可表现为双侧头痛,77% 可有颈项部疼痛或压痛^[43],且病人可以同时存在多

种类型的原发性头痛,尤其是头痛程度较轻的无先兆偏头痛,与紧张型头痛表现类似,故需鉴别。偏头痛发作时,日常活动会使头痛加重,且可伴有恶心、呕吐、畏光、畏声,均为与紧张型头痛鉴别的要点。

2. 丛集性头痛

表现为固定偏侧的眶、眶上和/或颞部的剧烈疼痛,表现刻板,伴痛侧自主神经症状(如结膜充血、流泪、流涕、瞳孔缩小、上睑下垂等)和/或躁动不安感,每次头痛持续时间15分钟至3小时,男性多于女性。头痛发作具有周期性、节律性特点,频率从隔日1次至每日8次不等,丛集期常于每年春季和/或秋季,发作间期为数月或数年。丛集性头痛与偏头痛在临床表现上有相似之处,均可由饮酒诱发、曲普坦类与CGRP或其受体类药物可能有效、可有自主神经症状等,但在患病性别优势、周期节律性、发作频率、持续时间、是否伴烦躁不安等方面均有不同,可帮助鉴别。

3. 继发性头痛

继发性头痛可能表现为搏动样疼痛等偏头痛性质,尤其是缘于头颈部血管性疾病的头痛,如高血压、未破裂颅内动脉瘤或动静脉畸形、慢性硬膜下血肿等,但其头痛发作的表现、持续时间及过程等特点不典型,部分病例存在局限性神经功能缺损体征、癫痫发作或认知功能障碍,脑CT、MRI及DSA等检查可帮助发现引起继发性头痛的病因。对具有以下情况的头痛,应谨慎排除继发性头痛可能:①50岁以后的新发头痛;②高凝风险病人出现新发头痛;③肿瘤或艾滋病史者出现的新发头痛;④突然发生的、迅速达到高峰的剧烈头痛;⑤与体位改变相关的头痛;⑥伴有发热;⑦伴有视盘水肿、神经系统局灶症状和体征(除典型的视觉、感觉先兆外)或认知障碍;⑧头痛性质在短时期内发生变化等^[17]。

七、治疗

偏头痛的临床治疗推荐采取分级诊疗,基层或初级医疗机构的内科或全科医师负责偏头痛病人治疗的启动和维持,对于诊断和治疗困难的偏头痛病人,可转诊至头痛门诊(中心)由头痛专科医师进一步诊治。根据治疗手段,可分为药物治疗和非药物治疗;根据应用时机和目的,可分为急性期治疗与预防性治疗。近年基于偏头痛机制的新型特异性药物亦极大地丰富了偏头痛的治疗手段。

1. 病人教育

病人教育和生活方式调整是偏头痛管理的基础。规律作息、定期锻炼、均衡营养及合理膳食、

充足睡眠、寻找并避免诱发因素以及合理的压力管理,均对偏头痛的预防起重要作用。目前偏头痛是可防、可治但无法根除的疾病,应向病人普及相关知识,帮助确立科学理性的防治观念与目标,建立切合实际的期望,同时避免镇痛药物的过度使用,并鼓励病人记录头痛日记,以协助头痛的诊断与治疗方案的制订与调整。

2. 急性期治疗

2.1 治疗目的:旨在快速和持续地解除头痛及相关伴随症状,恢复生活、职业、学习及社会能力。

2.2 常用的评价治疗有效性标准:①2小时无疼痛;②2小时内最困扰的伴随症状(即恶心、呕吐、畏光或畏声)消失;③2小时后疼痛缓解,由中重度疼痛转为轻度或无痛;④在治疗成功后的24小时内无头痛再发或镇痛药的使用^[46]。

原则上,建议使用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)或对乙酰氨基酚治疗轻-中度的发作;对于中重度发作或对非甾体抗炎药治疗效果不佳者,可选用含咖啡因的复方制剂(如阿司匹林+对乙酰氨基酚+咖啡因)或偏头痛特异性药物(如曲普坦类)等^[47,48]。

无论选择何种急性期治疗,都应在头痛初期启动,以提高治疗有效率,并减少对生活、职业、学习及社会的影响^[49]。急性期用药时需注意避免药物过度使用,若病人在应用预防性治疗的情况下仍存在药物过度使用的情况,需相应调整急性期和预防性治疗方案。易导致药物过度使用性头痛的急性期药物及其用药频率通常为:①非甾体抗炎药每月使用超过15天;②曲普坦类药物每月使用超过10天;③阿片类药物每月使用超过10天;④含咖啡因的复方制剂每月使用超过10天。

2.3 急性期治疗推荐及评价(见表3)

2.3.1 非特异性药物

(1) 非甾体抗炎药(NSAIDs): NSAIDs是偏头痛急性期治疗使用最广泛的药物,主要包括布洛芬、双氯芬酸、阿司匹林、萘普生。其有效性已得到证明,特别是对轻中度的疼痛发作,76%的病人可通过急性期用药完全缓解^[50-53]。主要不良反应是胃肠道不适,少数可出现胃溃疡及出血、肝肾损伤及粒细胞减少等。此外,阿司匹林及其他NSAIDs均有可能诱发哮喘,需排除禁忌后应用。

(2) 对乙酰氨基酚:对乙酰氨基酚是一种较为安全且耐受性较好的药物,适用于轻-中度的头痛发作,3个月以上婴儿及儿童也可应用^[54]。

(3) 含咖啡因复方制剂:含咖啡因的复方制剂

表3 成人偏头痛发作急性期药物治疗推荐

药物及治疗方式	每次推荐剂量 (mg)	每日最大剂量 (mg)	证据级别	推荐等级	注意事项
非特异性治疗					
非甾体抗炎药（口服）					
布洛芬 ^[53]	200~400	800	高	强	不良反应：胃肠道反应、消化道出血、消化道溃疡、皮疹、肝损伤、粒细胞减少等 禁忌：此类药物过敏、对阿司匹林过敏的哮喘、消化道出血穿孔、严重肝肾功能不全
萘普生 ^[52]	500	1000	高	强	
双氯芬酸 ^[50]	50~100	150	高	强	
阿司匹林 ^[51]	300~1000	4000	高	强	
乙酰苯胺类解热镇痛药（口服）					
对乙酰氨基酚 ^[54]	1000	4000	高	强	不良反应：皮疹、荨麻疹、药热、粒细胞减少等，长期大量使用易导致肝肾损伤 禁忌：严重肝肾功能不全
含咖啡因的复合制剂（口服）					
对乙酰氨基酚/ 阿司匹林/咖啡因 ^[48]	1 片	2 片	高	强	不良反应：同阿司匹林及对乙酰氨基酚
特异性治疗					
曲普坦类 *					
舒马普坦（口服） ^[71]	25~100	200	高	强	不良反应：疲劳、虚弱、感觉迟钝、心悸、脸红、呼吸困难、高血压、胸痛、腹泻、呕吐 严重不良事件：心肌梗死、心律失常、卒中 禁忌证：冠心病、缺血性卒中、缺血性外周血管疾病、控制不佳的高血压、与单胺氧化酶抑制剂合用、严重肝损害
利扎曲普坦（口服） ^[55]	5~10	30	高	强	
佐米曲普坦（口服） ^[72]	2.5~5	10	高	强	
佐米曲普坦（鼻喷） ^[72]	2.5~5	15	高	强	
麦角胺及其衍生物（口服）					
双氢麦角胺 ^[73]	5	/	中	弱	不良反应：恶心、呕吐、血管痉挛、感觉异常、麻木和眩晕
麦角胺 ^[59]	0.5~2	6	中	弱	
地坦类（口服）					
拉米地坦 ^{&[60-63]}	50 或 100 或 200	24 小时内最多服用 200 mg；每 30 天使用 超过 4 次的安全性 尚未建立	高	弱	不良反应：驾驶能力损伤、中枢神经系统抑制、嗜睡
吉泮类（口服）					
瑞美吉泮 ^[69]	75，按需服用	24 小时内不超过 75 mg； 每 30 天使用超过 18 次 的安全性尚未建立	高	强	不良反应：恶心、鼻咽炎、尿路感染和上呼吸道感染
乌布吉泮 ^{&[67,68]}	50 或 100，首剂后 至少间隔 2 小时可 加服 1 剂	24 小时使用总剂量不能 超过 200 mg；每 30 天 使用超过 8 次的安全性 尚未明确	高	强	不良反应：恶心、嗜睡、口干和头晕

* 仅推荐国内上市药物及剂型, 非上市未推荐

& 新型药物目前均未在国内上市, 由于其中部分药物仍无确切的中文名称, 故均为音译。

在国内应用较为普遍, 对中-重度头痛发作的疗效较单一成分制剂更好^[48]。但长期频繁应用需警惕药物依赖及药物过度使用性头痛。

2.3.2 特异性药物

(1) 曲普坦类: 曲普坦类药物为 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂^[55]。目前国内上市的口服剂型有舒马普坦、利扎曲普坦和佐米曲普坦, 鼻喷剂型有佐米曲普坦。其中利扎曲普坦可用于对急性期非特异性药物无效或效果不佳的 6 岁以上儿童。曲普坦类药物 (如利扎曲普坦) 作用迅速、头痛复发率较低, 在头痛期

的任何时间应用均有效, 但越早应用效果越好。如果以单次最大推荐剂量口服一种曲普坦类药物治疗 3 次偏头痛发作均未成功, 应建议病人改为口服另一种曲普坦类药物。如果口服曲普坦对疼痛的缓解有效但效果不佳, 可将曲普坦与速效非甾体抗炎药联合使用 (如舒马普坦和萘普生)^[56]。如果头痛早期即出现严重的恶心呕吐, 建议应用非口服剂型或合用止吐药物。需注意具有缺血性冠状动脉疾病、缺血性脑血管病和缺血性外周血管病等病史以及不易控制的高血压病人禁用^[57]。

(2) 麦角胺类: 麦角胺类药物为强效 5-HT_{1B/1D} 受体激动剂, 是最早用于偏头痛急性发作的药物^[58]。由于不良反应较多、易产生药物依赖而逐渐退出市场, 目前国内已较难获取^[59]。

(3) 地坦类 (ditans) 药物: 地坦类药物为 5-HT_{1F} 受体激动剂, 主要包括拉米地坦 (lasmiditan), 由于其没有 5-HT_{1B} 受体活性, 不存在曲普坦类药物收缩血管的不良反应^[60]。目前已有多项临床试验表明其治疗偏头痛急性发作的安全性及有效性^[61,62], 尤其对患有心脑血管疾病或有心脑血管疾病风险的偏头痛病人。需要注意的是, 地坦类药物存在中枢抑制作用, 可能导致病人无法评估自己的驾驶能力^[63]。因此建议服药后至少 8 小时不要驾驶车辆; 同时, 该药物也具有导致药物过度使用性头痛的风险^[63]。

(4) 吉泮类药物 (gepants): 吉泮类药物是 CGRP 受体拮抗剂, 其脂溶性较弱, 不易透过血脑屏障^[64], 与曲普坦类药物相比较, 无血管收缩作用和患药物过度使用性头痛的风险^[65,66]。目前获得 FDA 批准用于成人有或无先兆偏头痛的急性治疗的吉泮类药物包括瑞美吉泮 (rimegepant) 和乌布吉泮 (ubrogepant)。多项研究显示上述两种药物在偏头痛急性期治疗中安全有效且耐受性良好^[67-69]。此两种药物适用于有非甾体抗炎药和曲普坦类药物使用禁忌或治疗无效的病人^[70]。同时, 瑞美吉泮还有预防性治疗偏头痛的作用, 是目前唯一获批偏头痛急性期治疗和预防性治疗双重适应证的药物, 且该药物剂型为口腔崩解片, 具有服用方便、起效快、生物利用度高的优点。

2.3.3 辅助用药: 氯丙嗪、异丙嗪与甲氧氯普胺等止吐药及多潘立酮等促胃动力药可缓解恶心、呕吐等偏头痛伴随症状, 并有利于其他药物的吸收, 有研究表明氯丙嗪等多巴胺受体拮抗剂可用于预防有明显前驱症状 (如打哈欠、情绪变化) 的偏头痛发作^[74,75]。苯二氮䓬类、巴比妥类镇静剂可通过镇静抗焦虑作用来缓解头痛, 但因氯丙嗪等多巴胺受体拮抗剂药物依赖性及镇静、体重增加等不良反应, 建议适用于其他药物治疗无效的难治病人^[75]。阿片类药物因具有依赖性, 易导致药物过度使用性头痛并诱发病人对其他药物的耐药性, 仅适用于其他药物治疗无效的严重头痛者, 应在综合考量利弊后使用。

2.3.4 孕期、哺乳期用药推荐: 有证据表明对乙酰氨基酚在孕期应用相对安全, 为孕期首选的急性期治疗用药, 但仍建议尽可能的减少服用^[76]; 其他 NSAIDs, 包括布洛芬和萘普生, 仅孕中期可用^[77];

一些基于人口学的数据支持曲普坦类药物作为孕期的二线用药^[78,79]; 甲氧氯普胺可作为止吐剂于孕期使用^[76]。哺乳期时, 推荐应用对乙酰氨基酚, 布洛芬和双氯芬酸作为一线治疗; 研究表明曲普坦类药物尤其舒马普坦在乳汁中浓度较低, 可作为二线治疗^[77,80]。

3. 预防性治疗

3.1 治疗目的: 预防性治疗旨在降低偏头痛发作的频率、持续时间及严重程度, 改善偏头痛相关性失能, 提高生活质量, 减少频繁或慢性头痛引发的相关心理疾患, 同时提高对急性期治疗的应答率并减少对急性期治疗的依赖, 避免药物过度使用性头痛的发生^[47]。

3.2 预防性治疗有效性指标: 主要包括偏头痛发作频率、头痛持续时间、头痛程度、头痛的功能损害程度及对急性期治疗的反应^[70]。满足以下任意 1 条可以认为预防性治疗有效: 偏头痛或中重度头痛天数显著减少 (如减少 50%); 程度显著减轻; 持续时间显著缩短; 对急性期治疗的反应改善; 偏头痛相关失能的改善; 偏头痛引起的心理痛苦减少^[47]。对每种药物应给予足够的观察期以判断疗效, 对口服药物需要在达到目标剂量后至少观察 8 周, 对每月注射 1 次的 CGRP 或其受体单克隆抗体需要观察至少 3 个月, 对于每 3 个月注射 1 次的需要观察至少 6 个月^[47]。

3.3 预防性药物治疗指征 (见表 4): ①每月 2 次以上的偏头痛发作; ②急性期治疗无效或不能耐受; ③存在药物过度使用风险; ④严重影响生活、工作或学习; ⑤存在频繁、时间较长或令病人极度不适的先兆; ⑥特殊类型的偏头痛, 如偏头痛性脑梗死、偏瘫型偏头痛、脑干先兆偏头痛、偏头痛持续状态等; ⑦病人的自我要求等^[72]。

3.4 预防性治疗选择和使用原则: 医师在使用预防性治疗药物之前需与病人进行充分的沟通, 根据病人个体情况进行选择, 注意药物的治疗效果与不良反应, 同时结合病人的共病、与其他药物的相互作用、每日用药次数及经济情况综合考虑。通常首先考虑证据确切的强推荐药物, 若治疗失败、存在禁忌证或病人存在弱推荐药物可治疗的合并症时, 方才考虑使用弱推荐药物。避免使用共病的禁忌药物, 或可能加重偏头痛发作的药物, 如硝酸甘油等血管扩张药。

药物治疗应从单药、小剂量开始, 根据病人对药物的耐受程度, 缓慢加量至推荐剂量或最大耐受剂量, 同时需注意对每种药物应给予足够的观察期以评估疗效。为避免回忆偏倚, 病人需要记录头痛日记以评估治疗效果。若达到最大可耐受剂量时仍

表 4 识别预防性药物治疗的指征^[47]

预防治疗	每月头痛天数	失能程度 ^a
需要应用	6 天或更多	无失能
	4 天或更多	部分失能
	3 天或更多	严重失能
需要考虑应用	4 或 5 天	无失能
	3 天	部分失能
	2 天	严重失能

^a 可以通过偏头痛残疾评估量表 (migraine disability assessment scale, MIDAS)、偏头痛身体功能影响日记 (migraine physical function impact diary, MPFID) 或头痛影响测试 (headache impact test, HIT-6) 进行评估。

无效, 应试用其他预防性治疗药物。若数种药物单用均无效, 或病人的病史提示其头痛难治或为慢性头痛, 可考虑多种药物联合治疗, 同样每种药物均需从小剂量开始^[81]。

有效的预防性治疗需要持续至少 6 个月, 评估疗效后决定是否缓慢减量或停药。若再次出现发作频繁, 可重新使用既往有效的药物。然而, 对已确诊且病程较长的慢性偏头痛病人, 或前期多次预防治疗失败的病人, 减量或停药需谨慎, 过早的停药可能导致病情反复, 且在重新启用既往有效治疗药物时可能疗效欠佳。因此慢性偏头痛病人的预防用药减量或停药需咨询头痛专科医师。

3.5 预防性治疗评价及推荐 (见表 5)

3.5.1 钙通道拮抗剂: 氟桂利嗪是证据级别较强的预防性药物^[82], 一项荟萃分析显示每日 10 mg 氟桂利嗪可有效预防发作性偏头痛且耐受性良好, 其有效性与普萘洛尔相当, 最常见的不良事件是镇静和体重增加^[82], 长期、大剂量使用可能导致锥体外系反应, 推荐疗程不超过 6 个月。其他钙通道拮抗剂 (如硝苯地平、维拉帕米、尼莫地平等) 均证据不足或证据不支持。

3.5.2 抗癫痫药: 主要包括托吡酯和丙戊酸钠。针对成人发作性偏头痛, 多项高质量研究证实托吡酯和丙戊酸钠有效, 且与氟桂利嗪、普萘洛尔的疗效无明显差异^[83,84]。托吡酯在慢性偏头痛中效果显著, 但其不良反应较多^[85]。最常见的不良反应是嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常和体重减轻, 另外泌尿系结石是需要关注的不良事件及禁忌证。

除上述药物外, 其他抗癫痫药物的证据极少。卡马西平和左乙拉西坦各有一项小样本随机对照安慰剂研究, 显示头痛频率降低显著优于安慰剂, 余均无效^[86]。

3.5.3 β 受体阻滞剂: 常用的是普萘洛尔和美托洛尔, 其中普萘洛尔的疗效最为确切, 对头痛频率、程度、持续时间均有明显改善, 其次证据较为充分的是美托洛尔^[87]。研究表明在慢性偏头痛中, 普萘洛

尔疗效与氟桂利嗪、丙戊酸钠等相当^[87]。常见的不良反应包括心动过缓、头晕、疲劳和抑郁等, 故有高血压或心动过速的病人可优先考虑。

3.5.4 钙通道调节剂: 一项 meta 分析显示单独应用加巴喷丁预防成人发作性偏头痛效果不佳^[88], 但仍有两项小样本随机对照试验证实其有效^[89,90]。普瑞巴林相关研究较少, 仅有一项预防性治疗成年人发作性偏头痛的随机双盲对照临床试验显示普瑞巴林每次 50 mg, 每日 2 次, 在降低偏头痛的频率、强度和发作持续时间方面与丙戊酸钠每次 200 mg, 每日 2 次疗效相当^[91]。

3.5.5 抗抑郁药: 三环类抗抑郁药阿米替林预防偏头痛效果显著优于安慰剂, 是证据最为充分的抗抑郁药^[92], 但耐受性不佳, 主要的不良反应包括口干、嗜睡、体重增加、排尿异常、便秘等。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs) 缺乏高质量的证据支持^[93]。一项小样本研究显示, 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 文拉法辛可显著降低头痛天数及镇痛药的应用, 但头痛程度和头痛持续时间改善不显著^[94]。因此, SNRI 类药物适用于偏头痛合并抑郁障碍的病人。

3.5.6 A 型肉毒毒素: 研究证实 A 型肉毒毒素对慢性偏头痛治疗有效, 可显著降低偏头痛发作频率、头痛天数、头痛严重程度及偏头痛相关失能^[95]。有研究提示对于发作性偏头痛, A 型肉毒毒素不能降低头痛频率, 但可能降低头痛严重程度^[96]。推荐注射方法为头颈部相关肌肉 31~39 个注射点, 每个注射点 5 个单位 (0.1 ml), 单次总剂量 155~195 单位^[96]。不良反应主要包括上睑下垂、局部肌肉无力、注射部位和颈部疼痛, 但通常为轻度且持续时间短暂。

3.5.7 吉泮类

(1) 瑞美吉泮 (rimegepant): 瑞美吉泮是目前唯一获批偏头痛急性期治疗和预防性治疗双重适应证的药物, 目前已有随机对照研究证明其预防性治疗偏头痛的有效性^[97]。需要注意的是, 当使用该药

表 5 偏头痛预防性治疗推荐

药物	每日 推荐剂量(mg)	每日 最大剂量(mg)	证据级别	推荐级别	注意事项
钙通道拮抗剂					
氟桂利嗪 ^[82]	5~10	10	高	强	不良反应：常见：嗜睡、体重增加；少见：抑郁、锥体外系症状 禁忌证：抑郁、锥体外系症状 总疗程不超过 6 个月
抗癫痫药					
丙戊酸钠 ^[84]	500~1000	1800	高	强	不良反应：恶心、体重增加、嗜睡、多囊卵巢、震颤、脱发、肝功能异常 禁忌证：肝病
托吡酯 ^[83]	25~100	200	高	强	不良反应：嗜睡、认知和语言障碍、感觉异常、体重减轻、泌尿系结石 禁忌证：泌尿系结石、托吡酯过敏
β 受体阻滞剂 ^[87]					
美托洛尔	50~100	200	高	强	不良反应：常见：心动过缓、低血压、嗜睡、无力、运动耐量降低；少见：失眠、噩梦、阳痿、抑郁、低血糖 禁忌证：哮喘、心衰、房室传导阻滞、心动过缓；慎用于使用胰岛素或降糖药者
普萘洛尔	40~240	240	高	强	
钙通道调节剂					
加巴喷丁 ^[88]	900~1800	2700	高	弱	不良反应：恶心、呕吐、抽搐、嗜睡、共济失调、眩晕 禁忌证：活性成分及辅料过敏
普瑞巴林 ^[91]	150~300	600	中	弱	不良反应：头晕、嗜睡、共济失调、意识模糊、乏力、思维异常 禁忌证：活性成分及辅料过敏
抗抑郁药					
阿米替林 ^[92]	25~75	300	高	强	不良反应：口干、嗜睡、体重增加、排尿异常、便秘等 禁忌证：青光眼、严重心脏病、近期有心肌梗死发作史、癫痫、肝功能损害、前列腺增生等
文拉法辛 ^[94]	75~225	225	中	弱	不良反应：恶心、口干、出汗（包括盗汗）等 禁忌证：对本药过敏、与单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 合用
吉泮类					
瑞美吉泮 ^[69]	75, 隔日	/	高	强	不良反应：恶心、鼻咽炎、尿路感染、上呼吸道感染 便秘、恶心
阿托吉泮 ^{&[119]}	10、30 或 60	/	高	强	
CGRP 或其受体单克隆抗体					
依瑞奈尤单抗 （皮下注射） ^[99~101]	70 或 140/月	/	高	强	不良反应：注射部位反应（如疼痛或红斑）、上呼吸道感染、鼻咽炎、便秘
瑞玛奈珠单抗 （皮下注射） ^[102,103]	225/月或 675/季度	/	高	强	不良反应：注射部位反应（如疼痛或红斑和出血）、上呼吸道感染、鼻咽炎、尿路感染、恶心
加卡奈珠单抗 （皮下注射） ^[105~108]	首月 240, 之后 120/月	/	高	强	不良反应：注射部位反应（如疼痛或红斑）、呼吸道感染
艾普奈珠单抗 （静滴） ^[74,109,110]	100 或 300/季度	/	高	强	不良反应：注射部位反应（如疼痛或红斑）、呼吸道感染、疲劳
其他药物					
坎地沙坦 ^[111,112]	16	/	高	强	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 禁忌证：对本药或同类药过敏者、严重肝肾功能不全或胆汁瘀滞病人
赖诺普利 ^[113]	20	/	中	弱	不良反应：咳嗽、头昏、头痛、心悸、乏力 禁忌证：对本药或其他同类药物过敏、高钾血症、双侧肾动脉狭窄、孤立肾有肾动脉狭窄者
A 型肉毒毒素 （肌内注射） ^{*[195,96]}	155~195 IU [#]	195 IU [#]	高 [*]	强 [*]	不良反应：上睑下垂、肌肉无力、注射部位疼痛和颈部疼痛 禁忌证：对药物过敏、重症肌无力或 Lambert-Eaton 综合征、注射部位感染

* 针对于慢性偏头痛

& 新型药物目前均未在国内上市，由于其中部分药物仍无确切的中文名称，故均为音译。

[#] 单次剂量，非每日剂量

物预防性治疗偏头痛时为 75 mg, 隔日口服。

(2) 阿托吉泮 (atogepant): 是一种口服小分子吉泮类药物, 在既往临床试验中已经证明其有效性, 可显著降低每月偏头痛天数^[98], 但仍然需要开展更长时间、更大规模的试验来确定其预防偏头痛的疗效和安全性。

3.5.8 CGRP 或其受体单克隆抗体: CGRP 或其受体的注射型单克隆抗体主要包括四种: 依瑞奈尤单抗 (erenumab)、瑞玛奈珠单抗 (fremanezumab)、加卡奈珠单抗 (galcanezumab) 和艾普奈珠单抗 (eptinezumab)。主要通过选择性阻断 CGRP 或其受体而抑制该通路的生物学活性以发挥治疗作用。其中依瑞奈尤单抗为全人源的 CGRP 受体单克隆抗体, 其他 3 种为人源化的 CGRP 单克隆抗体。这 4 种药物在预防发作性和慢性偏头痛的随机试验中均被证实有效, 且安全易耐受。在目前已经上市的国家 (如美国、丹麦等) 因 CGRP 或其受体的单克隆抗体价格昂贵, 其临床应用设有严格的适应证。具体预防性治疗方案应根据医生的临床判断和病人的个体需求制定。这些也是在我国上市后需要进一步讨论和规范的问题。

(1) 依瑞奈尤单抗 (erenumab): 在欧美人群中已证明依瑞奈尤单抗在发作性和慢性偏头痛病人中的有效性和安全性^[99,100]。最新的 DRAGON 研究显示, 在亚洲慢性偏头痛病人中, 依瑞奈尤单抗同样可显著降低每月偏头痛的天数并改善其生活质量^[101]。其主要不良反应为便秘、注射部位瘙痒与红斑或疼痛, 以及肌肉痉挛, 但均为一过性, 一般持续不超过 1 周, 特别在与致胃肠动力减弱药物合用时, 需要注意其可能增加便秘的风险和便秘相关并发症^[99]。

(2) 瑞玛奈珠单抗 (fremanezumab): 既往已有研究证明瑞玛奈珠单抗在发作性和慢性偏头痛病人中的有效性和安全性^[102,103]。一项荟萃分析显示, 瑞玛奈珠单抗在 12 周内较安慰剂显著减少了偏头痛天数和头痛天数^[104]。最常见的不良反应是注射部位疼痛、硬结、红斑和出血、上呼吸道感染、鼻咽炎、尿路感染和恶心等^[102]。

(3) 加卡奈珠单抗 (galcanezumab): 目前已有多项研究证明加卡奈珠单抗在发作性、慢性及难治性偏头痛病人中的有效性和安全性^[105], 近期的 PERSIST 研究显示加卡奈珠单抗可使偏头痛病人每月头痛天数明显降低^[106]。同时其可减少偏头痛发作的频率、强度和持续时间, 减轻其合并的抑郁或焦虑症状, 提高病人生活质量, 且对于既往已尝试 2~4 种预防性药物治疗失败的病人仍部分有效^[107,108]。最常见的不

良反应是注射部位反应及呼吸道感染等^[107,108]。

(4) 艾普奈珠单抗 (eptinezumab): 已有多项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究显示, 艾普奈珠单抗可显著降低成人偏头痛发作频率, 且耐受性良好并具有安全性。最常见的不良反应是注射部位反应及呼吸道感染、疲劳等^[109,110]。

3.5.9 其他: 有研究显示坎地沙坦可有效预防偏头痛, 且与普萘洛尔疗效相当^[111,112]; 赖诺普利也可显著降低偏头痛频率, 但其咳嗽、头晕及晕厥等不良反应发生率较高^[113]。以上两种药物可推荐应用于合并高血压的偏头痛病人。

有研究表明辅酶 Q10 可降低偏头痛病人的发作频率、头痛天数及相关伴随症状^[114,115]; 大剂量核黄素 (400 mg) 可能对偏头痛发作有预防作用^[116], 部分研究表明其对儿童偏头痛无明显效果^[117,118]; 口服镁剂对偏头痛预防性治疗的研究结果不一致^[119-122]。上述药物疗效仍需更多研究证实。

3.5.10 孕期、哺乳期用药推荐: 不建议推荐偏头痛病人孕期应用预防性药物治疗, 只有在治疗需要显著超过潜在风险时才考虑开始或继续使用。怀孕期间可首选低剂量普萘洛尔、美托洛尔^[77,123,124], 二线治疗药物可选择阿米替林^[123,125], 当合并焦虑抑郁时亦可考虑使用文拉法辛^[117,123,126]; 丙戊酸钠、托吡酯、赖诺普利和坎地沙坦均被证实与胎儿畸形有关, 孕期应禁用^[77]。

哺乳期主要推荐普萘洛尔作为一线治疗^[123], 二线用药可考虑托吡酯或丙戊酸钠, 托吡酯相关证据较少^[127], 服药期间需监测婴儿生命体征及不适反应; 丙戊酸钠有致畸风险, 若需要使用, 应避孕; 阿米替林由于其镇静作用且在婴儿体内半衰期较长, 应在普萘洛尔无效或有禁忌的情况下考虑使用^[123]。

4. 其他 (替代) 治疗

主要包括中医药治疗、无创或有创神经调控、生物行为疗法等。部分替代治疗既可作为急性期和预防性药物治疗的辅助疗法, 也可在常规药物治疗不耐受或存在药物禁忌时单独应用。目前对物理治疗^[128]或饮食方法^[129,130]等手段的证据较少, 且对孕期的胎儿安全性不明。

4.1 中医药治疗: 中成药对偏头痛的治疗作用近年来逐渐凸显。一项随机双盲安慰剂对照试验显示, 针对成人发作性偏头痛, 天舒胶囊 (每次 1.36 g, 每日 3 次) 显著缓解了偏头痛频率、程度及伴随症状, 且疗效在停药后仍持续至少 4 周^[131]。此外, 有研究表明头痛宁胶囊对偏头痛预防治疗同样安全有效^[132]。针对慢性每日头痛, 包括慢性偏头痛及慢

性紧张型头痛, 一项随机双盲安慰剂对照试验显示, 都梁软胶囊可显著降低头痛频率及头痛相关的功能损害^[133]。一项研究系统评价了 11 种口服中成药联合氟桂利嗪治疗偏头痛的疗效, 结果显示联合用药均优于单用氟桂利嗪^[134]。但今后仍需要更多高质量的多中心、大样本、随机双盲试验及真实世界研究加以验证。针灸治疗既可以作为急性期治疗^[135], 也可作为预防性治疗。曾有研究表明针灸在偏头痛中的作用并不优于假针刺^[136], 但近期我国多项研究证实针灸治疗可明显降低发作性偏头痛病人的发作频率, 其相较于假针刺和空白对照组起效更快、效应值更大、疗效更持久^[137-139]。

4.2 神经调控: 神经调控通过用电流或磁场刺激中枢或周围神经以缓解头痛, 可单独或与药物同时用于急性期或预防性治疗, 已有多项临床试验结果支持神经调控的有效性和安全性, 目前有 4 种神经调控装置(三叉神经电刺激^[140,141]、非侵入性迷走神经刺激^[142]、经颅磁刺激^[143]及远程电神经调节^[144,145])可用于偏头痛急性期治疗, 其中前 3 种装置亦被批准用作偏头痛预防性治疗。同时也有研究提示前庭神经刺激(caloric vestibular stimulation, CVS)和经皮乳突电刺激(percutaneous mastoid electrical stimulator, PMES)对偏头痛有一定预防性治疗作用^[146,147]。

4.2.1 经皮眶上神经刺激(transcutaneous supra-orbital nerve stimulation, tSNS): tSNS 是三叉神经电刺激(electrical trigeminal nerve stimulation, eTNS)的主要手段^[140,141], 通过精确微脉冲刺激作用于三叉神经第一支的末梢支眶上神经和滑车上神经可以预防偏头痛发作及降低镇痛药物用量^[148,149]。该疗法具有较好的满意度及耐受性, 不良反应主要包括前额皮肤刺痛感、嗜睡、疲劳、失眠及刺激后头痛等^[141]。

4.2.2 非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS): nVNS 可用于偏头痛急性期或预防性治疗, 多项研究表明其可降低头痛程度或每月头痛天数^[142,150], 主要不良反应包括刺激部位皮肤的疼痛感、接触部位皮肤过敏、口唇或面部抽搐及味觉异常等。

4.2.3 经皮枕神经电刺激(transcutaneous occipital nerve stimulation, tONS): 我国开展的随机对照研究显示高、中或低频的 tONS 对无先兆偏头痛病人均有显著的预防疗效, tONS 组的 50% 反应率和头痛程度降低幅度均显著优于假刺激组^[151]。

4.2.4 单脉冲经颅磁刺激(single-pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS): sTMS 是通过引起相应脑区微小感应电流以产生单脉冲刺激, 使神经元

去极化, 调节远隔部位皮质的可塑性而缓解头痛, 国外多项研究显示 sTMS^[143,152]可用于偏头痛急性期或预防性治疗。

4.2.5 远程电神经调节(remote electrical neuromodulation, REN): REN 通过经皮电刺激上臂达到治疗偏头痛的效果, 具体机制不明, 可用于急性期治疗。多项随机对照研究和真实世界研究均证实了 REN 在偏头痛治疗中的有效性及安全性, 在缓解头痛的同时可减少镇痛药物的使用和随之而来的药物滥用风险^[144,145,153], 常见不良反应为感觉异常。

4.3 生物行为疗法: 生物行为疗法主要包括认知行为疗法^[154](通过指导病人更好地处理与头痛相关的应激反应及其他伴随心理疾患来治疗偏头痛)、生物反馈^[155](通过描记、加工、反馈躯体信息给病人, 使病人能够有意识的控制及改变自身躯体机能, 从而达成由生物反馈促进的放松)和放松疗法^[156](通过训练有意识地控制自身心理生理活动, 降低身体各系统的唤醒水平, 从而改善因紧张而紊乱的机体功能)。目前有研究表明生物行为疗法作为偏头痛的预防性治疗, 可单独使用或与药物或其他非药物治疗结合使用, 以提高治疗效果^[155,156]。

4.4 卵圆孔封堵术: 虽然偏头痛病人尤其有先兆性偏头痛病人, 合并卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)的发生率较高^[157], 但迄今完成的 3 项经皮卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛的随机对照临床试验均未达到研究终点, 未能证实封堵 PFO 对缓解偏头痛有显著效果^[158-160]。因此目前对于既往无 PFO 相关卒中的偏头痛病人, 建议首先使用偏头痛常规药物治疗; 对于未能从常规治疗中获益的难治性偏头痛病人, 在经过严格评估后认为 PFO 封堵的获益较高而风险较低, 可合理选择卵圆孔封堵术^[159]。

八、总结

本指南是我国关于偏头痛诊治的临床实践指导, 严格按照国际标准循证指南的制订方法和规范完成。鉴于偏头痛的高失能性及高疾病负担, 需结合其疾病特点及诊疗进展形成规范化诊治体系, 通过诊断、鉴别诊断及有效治疗提高其临床管理质量。近年来随着对偏头痛发病机制的深入研究, 针对机制靶点的新型药物逐渐开始应用, 因其尚未在国内上市, 缺乏国内相关用药经验, 部分推荐意见级别可能与药物本身疗效存在偏差, 因此未来在国内上市后, 临床医师应综合考量所在医院的实际条件、病人治疗意愿、病人对药物反应及经济负担等综合做出判断。非药物治疗作为药物治疗的辅助手段, 有其独特优势, 因临床研究制约未给予相应推荐级

别, 需要根据医院的配备情况、病人意愿等选择使用。同时也推荐有条件的医院开展临床随机试验、用药观察等研究以提高新型药物临床运用的证据级别。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

声明: 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业委员会共同牵头制订, 基于循证指南制定方法和最新的研究证据, 结合多家医院专家意见, 并邀请多学科专家进行论证和最终制订。但指南中所涉及的推荐意见不代表中国医师协会神经内科医师分会及中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会所有成员及专家的观点, 同时本版指南难免仍存在不足和缺陷, 非常欢迎指南使用者提出宝贵的建议和意见, 我们将在下一版继续完善。此外, 我们也郑重声明, 本指南所涉及观点不得用作商业推广和宣传。

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] Ran Y, Yin Z, Lian Y, *et al.* Gradually shifting clinical phenomics in migraine spectrum: a cross-sectional, multicenter study of 5438 patients[J]. J Headache Pain, 2022, 23(1):89.
- [3] 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.
- [4] Wang SJ, Fuh JL, Young YH, *et al.* Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey[J]. Cephalalgia, 2000, 20(6):566-572.
- [5] 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.
- [6] Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, *et al.* Migraine[J]. Nat Rev Dis primers, 2022, 8(1):2.
- [7] Huang L, Juan Dong H, Wang X, *et al.* Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1):54.
- [8] Wang SJ, Chung CS, Chankrachang S, *et al.* Migraine disability awareness campaign in Asia: migraine assessment for prophylaxis[J]. Headache, 2008, 48(9): 1356-1365.
- [9] Liu R, Yu S, He M, *et al.* Health-care utilization for primary headache disorders in China: a population-based door-to-door survey[J]. J Headache Pain, 2013, 14(1):47.
- [10] Li X, Zhou J, Tan G, *et al.* Diagnosis and treatment status of migraine: a clinic-based study in China[J]. J Neurol Sci, 2012, 315(1-2):89-92.
- [11] 中华医学会疼痛学分会头痛学组, 中国医师协会神经内科医师分会 疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10):721-727.
- [12] Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, *et al.* Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(11): 1066-1073.
- [13] Baykan B, Ertas M, Karlı N, *et al.* Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey[J]. J Headache Pain, 2015, 16:103.
- [14] Khil L, Pfaffenrath V, Straube A, *et al.* Incidence of migraine and tension-type headache in three different populations at risk within the German DMKG headache study[J]. Cephalalgia, 2012, 32(4):328-336.
- [15] Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11):954-976.
- [16] Yu S, Liu R, Zhao G, *et al.* The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2012, 52(4):582-591.
- [17] 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.
- [18] Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, *et al.* Meta analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies[J]. Nat Genet, 2015, 47(7): 702-709.
- [19] Wang X, Yin Z, Lian Y, *et al.* Premonitory symptoms in migraine from China: a multi-clinic study of 4821 patients[J]. Cephalalgia, 2021, 41(9):991-1003.
- [20] He M, Yu S, Liu R, *et al.* Familial occurrence of headache disorders: a population-based study in mainland China[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 149: 143-146.
- [21] Ashina M, Hansen JM, Do TP, *et al.* Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(8):795-804.
- [22] Olesen J, Burstein R, Ashina M, *et al.* Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(7):679-690.
- [23] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. Brain J, 2016, 139(Pt 7): 1987-1993.
- [24] Ashina M. Migraine[J]. N Engl J Med, 2020, 383(19): 1866-1876.
- [25] Brennan KC, Pietrobon D. A systems neuroscience approach to migraine[J]. Neuron, 2018, 97(5):1004-1021.
- [26] Dodick DW. Migraine[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1315-1330.

- [27] Pi C, Tang W, Li Z, *et al.* Cortical pain induced by optogenetic cortical spreading depression: from whole brain activity mapping[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1):99.
- [28] Li F, Qiu E, Dong Z, *et al.* Protection of flunarizine on cerebral mitochondria injury induced by cortical spreading depression under hypoxic conditions[J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(1):47-53.
- [29] Zhang Q, Han X, Wu H, *et al.* Dynamic changes in CGRP, PACAP, and PACAP receptors in the trigemino-vascular system of a novel repetitive electrical stimulation rat model: relevant to migraine[J]. *Mol Pain*, 2019, 15:1744806918820452.
- [30] Han X, Ran Y, Su M, *et al.* Chronic changes in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and related receptors in response to repeated chemical dural stimulation in rats[J]. *Mol Pain*, 2017, 13:1744806917720361.
- [31] Chen N, Zhang J, Wang P, *et al.* Functional alterations of pain processing pathway in migraine patients with cutaneous allodynia[J]. *Pain Med*, 2015, 16(6):1211-1220.
- [32] Ma M, Zhang J, Chen N, *et al.* Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1):48.
- [33] Chen Z, Chen X, Liu M, *et al.* Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1):7.
- [34] Jia Z, Yu S, Tang W, *et al.* Altered functional connectivity of the insula in a rat model of recurrent headache[J]. *Mol Pain*, 2020, 16:1744806920922115.
- [35] 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.
- [36] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7):1987-1993.
- [37] Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, *et al.* Population based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study[J]. *Headache* 2004, 44(1):8-19.
- [38] Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study[J]. *Neurology*, 1999, 53(3):537-542.
- [39] Zivadinov R, Willheim K, Jurjevic A, *et al.* Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey[J]. *Headache*, 2001, 41(8):805-812.
- [40] Kelman L. Pain characteristics of the acute migraine attack[J]. *Headache*, 2006, 46(6):942-953.
- [41] Zhang N, Chen CF. Clinical observation of the effect of prophylaxis on allodynia in patients with migraine[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:2721-2728.
- [42] Iljazi A. *et al.* Dizziness and vertigo during the prodromal phase and headache phase of migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(10):1095-1103.
- [43] Al-Khazali HM, Younis S, Al-Sayegh Z, *et al.* Prevalence of neck pain in migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(7):663-673.
- [44] Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, *et al.* The migraine postdrome: an electronic diary study[J]. *Neurology*, 2016, 87(3):309-313.
- [45] 于生元, 万琪, 王武庆, 等. 前庭性偏头痛诊治专家共识 (2018) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):481-488.
- [46] Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, *et al.* Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(6):687-710.
- [47] 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.
- [48] Diener HC, Gaul C, Lehmacher W, *et al.* Aspirin, paracetamol (acetaminophen) and caffeine for the treatment of acute migraine attacks: a systemic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(1):350-357.
- [49] Reuter U, McClure C, Liebler E, *et al.* Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(7):796-804.
- [50] Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4):CD008783.
- [51] Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4):CD008041.
- [52] Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10):CD009455.
- [53] Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4):CD008039.
- [54] Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4):CD008040.
- [55] 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.

- [56] Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4):CD008541.
- [57] Diener HC. The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. Headache 2020, 60(3): 649-653.
- [58] Eadie MJ. Ergot of rye-the first specific for migraine[J]. J Clin Neurosci, 2004, 11(1):4-7.
- [59] Dahlof C. Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine[J]. Cephalalgia, 1993, 13(3):166-171.
- [60] Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, *et al.* Lasmiditan mechanism of action-review of a selective 5-HT(1F) agonist[J]. J Headache Pain, 2020, 21(1):71.
- [61] 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.
- [62] Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, *et al.* Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):90.
- [63] Rau JC, Navratilova E, Oyarzo J, *et al.* Evaluation of LY573144 (lasmiditan) in a preclinical model of medication overuse headache[J]. Cephalalgia, 2020, 40(9):903-912.
- [64] Negro A, Martelletti P. Novel synthetic treatment options for migraine[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(7):907-922.
- [65] Durham PL. CGRP-receptor antagonists-a fresh approach to migraine therapy?[J]. New Engl J Med, 2004, 350(11):1073-1075.
- [66] van Hoogstraten WS, MaassenVanDenBrink A. The need for new acutely acting antimigraine drugs: moving safely outside acute medication overuse[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1):54.
- [67] Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, *et al.* Ubrogapant for the treatment of migraine[J]. New Engl J Med, 2019, 381(23):2230-2241.
- [68] Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, *et al.* Effect of ubrogapant 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.
- [69] Lipton RB, Croop R, Stock EG, *et al.* Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine[J]. New Engl J Med, 2019, 381(2):142-149.
- [70] American Headache Society. The american headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice[J]. Headache, 2019, 59(1):1-18.
- [71] Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2):CD008615.
- [72] Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(5):CD008616.
- [73] Tepper SJ, Kori SH, Goadsby PJ, *et al.* MAP0004, orally inhaled dihydroergotamine for acute treatment of migraine: efficacy of early and late treatments[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(10):948-955.
- [74] Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, *et al.* Canadian headache society guideline: acute drug therapy for migraine headache[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(5 Suppl 3):S1-S80.
- [75] Orlova YY, Mehla S, Chua AL. Drug safety in episodic migraine management in adults part 1: acute treatments[J]. Curr Pain Headache Rep, 2022, 26(7):481-492.
- [76] Black E, Khor KE, Kennedy D, *et al.* Medication use and pain management in pregnancy: a critical review[J]. Pain Pract, 2019, 19(8):875-899.
- [77] Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review[J]. Headache 2020, 60(1):200-216.
- [78] Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, *et al.* Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis[J]. Headache, 2015, 55(4): 490-501.
- [79] Spielmann K, Kayser A, Beck E, *et al.* Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: a prospective observational cohort study[J]. Cephalalgia, 2018, 38(6): 1081-1092.
- [80] Amundsen S, Nordeng H, Fuskevåg OM, *et al.* Transfer of triptans into human breast milk and estimation of infant drug exposure through breastfeeding[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2021, 128(6):795-804.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, *et al.* Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6): CD010610.
- [84] Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, *et al.* Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(6):CD010611.

- [85] 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.
- [86] Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, *et al.* Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6):CD010608.
- [87] 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.
- [88] Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, *et al.* Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6):CD010609.
- [89] Di Trapani G, Mei D, Marra C, *et al.* Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study[J]. *Clin Ter*, 2000, 151(3):145-148.
- [90] Mathew NT, Rapoport A, Saper J, *et al.* Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis[J]. *Headache*, 2001, 41(2):119-128.
- [91] Hesami O, Shams MR, Ayazkhoo L, *et al.* Comparison of pregabalin and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized double-blinded study[J]. *Iran Pharm Res*, 2018, 17(2):783-789.
- [92] Xu XM, Liu Y, Dong MX, *et al.* Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22):e6989.
- [93] Banzi R, Cusi C, Randazzo C, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 4:CD002919.
- [94] 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.
- [95] Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, *et al.* Botox (Onabotulinumtoxin A) for treatment of migraine symptoms: a systematic review[J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022:3284446.
- [96] Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, *et al.* Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7):e027953.
- [97] 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.
- [98] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, *et al.* Atogepant for the preventive treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8):695-706.
- [99] 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.
- [100] Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, *et al.* Longterm efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(5):1716-1725.
- [101] Yu S, Kim BK, Wang H, *et al.* A phase 3, randomised, placebo-controlled study of erenumab for the prevention of chronic migraine in patients from Asia: the DRAGON study[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):146.
- [102] 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.
- [103] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, *et al.* Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(22):2113-2122.
- [104] Yang CP, Zeng BY, Chang CM, *et al.* Comparative effectiveness and tolerability of the pharmacology of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide and its receptor for the prevention of chronic migraine: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4):2639-2650.
- [105] 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.
- [106] Hu B, Li G, Li X, *et al.* Galcanezumab in episodic migraine: the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PERSIST study[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):90.
- [107] 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.
- [108] Silvestro M, Tessitore A, Orologio I, *et al.* Galcanezumab effect on "whole pain burden" and multidimensional outcomes in migraine patients with previous unsuccessful treatments: a real-world experience[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):69.

- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, *et al.* Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(1):65-69.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] Sazali S, Badrin S, Norhayati MN, *et al.* Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine-a meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1):e039358.
- [116] 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.
- [117] MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, *et al.* High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(11):1300-1304.
- [118] Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, *et al.* Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(12):1426-1434.
- [119] Karimi N, Razian A, Heidari M. The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study[J]. *Acta Neurologica Belgica*, 2021, 121(1):167-173.
- [120] Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, *et al.* The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura[J]. *Magnes Res*, 2008, 21(2):101-108.
- [121] Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, *et al.* Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Headache*, 2003, 43(6):601-610.
- [122] 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.
- [123] Amundsen S, Nordeng H, Nezvalová-Henriksen K, *et al.* Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(4):209-219.
- [124] Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, *et al.* The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2013, 62(2):375-381.
- [125] Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, *et al.* Canadian headache society guideline for migraine prophylaxis[J]. *Practice Guideline*, 2012, 39(2 Suppl 2): S1-S9.
- [126] Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 118(1):32-36.
- [127] Ohman I, Vitols S, Luef G, *et al.* Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(10): 1157-1160.
- [128] Luedtke K, Allers A, Schulte LH, *et al.* Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and metaanalysis[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(5):474-492.
- [129] Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, *et al.* The role of diet and nutrition in migraine triggers and treatment: a systematic literature review[J]. *Headache*, 2020, 60(7):1300-1316.
- [130] Liu H, Wang L, Chen C, *et al.* Association between dietary niacin intake and migraine among american adults: national health and nutrition examination survey[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15):3052.
- [131] 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.
- [132] Yu S, Ran Y, Wan Q, *et al.* Efficacy and safety of toutongning capsule in patients with migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial[J]. *J Altern Complement Med*, 2019, 25(12):1215-1224.
- [133] Yu S, Hu Y, Wan Q, *et al.* A multicenter, doubleblind, 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.
- [134] 贾敏鲁, 张允岭, 廖星, 等. 口服中成药治疗偏头痛的网状 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(21):15.

- [135] Li Y, Liang F, Yang X, *et al.* Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial[J]. *Headache*, 2009, 49(6):805-816.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] Fan SQ, Jin S, Tang TC, *et al.* Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential metaanalysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(11):4128-4137.
- [140] Chou DE, Shnayderman Y, Yurakh M, Winegarner D, *et al.* Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(1):3-14.
- [141] Schoenen JE. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2016, 86(2):201-202.
- [142] Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, *et al.* Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study[J]. *Neurology*, 2018, 91(4):e364-e373.
- [143] Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, *et al.* A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study)[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(6):1038-1048.
- [144] Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, *et al.* Remote electrical neuromodulation (REN) relieves acute migraine: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial[J]. *Headache*, 2019, 59(8):1240-1252.
- [145] Rapoport AM, Bonner JH, Lin T, *et al.* Remote electrical neuromodulation (REN) in the acute treatment of migraine: a comparison with usual care and acute migraine medications[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):83.
- [146] Deng Y, Zheng M, He L, *et al.* A head-to-head comparison of percutaneous mastoid electrical stimulator and supraorbital transcutaneous stimulator in the prevention of migraine: a prospective, randomized controlled study[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(6):770-777.
- [147] Wilkinson D, Ade KK, Rogers LL, *et al.* Preventing episodic migraine with caloric vestibular stimulation: a randomized controlled trial[J]. *Headache*, 2017, 57(7):1065-1087.
- [148] Penning S, Schoenen J. A survey on migraine attack treatment with the CEFALY® device in regular users[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(2):547-549.
- [149] Danno D, Iigaya M, Imai N, *et al.* The safety and preventive effects of a supraorbital transcutaneous stimulator in Japanese migraine patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9900.
- [150] Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, *et al.* Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: the EVENT study[J]. *Neurology*, 2016, 87(5):529-538.
- [151] Liu Y, Dong Z, Wang R, *et al.* Migraine prevention using different frequencies of transcutaneous occipital nerve Stimulation: a randomized controlled trial[J]. *J Pain*, 2017, 18(8):1006-1015.
- [152] Bhola R, Kinsella E, Giffin N, *et al.* Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16:535.
- [153] Ailani J, Rabany L, Tamir S, *et al.* Real-world analysis of remote electrical neuromodulation (REN) for the acute treatment of migraine[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021, 2:753736.
- [154] Bae JY, Sung HK, Kwon NY, *et al.* Cognitive behavioral therapy for migraine headache: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 58(1):44.
- [155] Andrasik F. Biofeedback in headache: an overview of approaches and evidence[J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77 Suppl 3:S72-76.
- [156] Cousins S, Ridsdale L, Goldstein LH, *et al.* A pilot study of cognitive behavioural therapy and relaxation for migraine headache: a randomised controlled trial[J]. *J Neurol*, 2015, 262(12):2764-2772.
- [157] Lip PZY, Lip GYH. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review[J]. *Am J Med*, 2014, 127(5):411-420.
- [158] 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.
- [159] Pristipino C, Germonpré P, Toni D, *et al.* European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II-Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16):1545-1553.
- [160] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22):2766-2774.