



## • 指南与规范 •

## 中国药物过度使用性头痛诊治指南（第一版）

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** 药物过度使用性头痛是慢性头痛中的一种常见类型。长期头痛及药物过度使用可导致病人失能，给病人、家庭及社会带来沉重疾病负担。目前国内仍存在诊断正确率低、治疗不规范等问题。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制订，对国内外药物过度使用性头痛高质量文献进行系统分析并评价，综合国内相关领域专家意见，针对药物过度使用性头痛的流行病学、发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断、治疗方法等方面进行详细阐述，旨在提高我国药物过度使用性头痛的规范化诊疗水平，使得更多病人获益。

**关键词** 药物过度使用性头痛；规范化诊治；临床循证实践指南

药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 作为慢性头痛的一种常见类型，是指原发性头痛病人因过度使用头痛急性镇痛药而出现原有头痛加重或新的头痛，一般在停止或减少过度使用的急性镇痛药物后，头痛得以减轻或消失<sup>[1]</sup>。在国际头痛分类标准-3 (ICHD-3) 中，将原发性头痛病人每月头痛发作的天数≥ 15 天，且规律服用过量的急性或症状性头痛治疗药物 3 个月以上，诊断为 MOH<sup>[1]</sup>；若病人每月头痛发作天数 < 15 天，则根据国外最新指南及综述，该病人存在药物过度使用 (medication overuse, MO)<sup>[2,3]</sup>。全球 MOH 病人约有 6300 万例，平均每人每年经济负担是偏头痛病人的 3 倍，是紧张型头痛病人的 10 倍，已成为全球性公共卫生问题，给病人家庭及社会带来了沉重的疾病负担<sup>[4,5]</sup>。2015 年的一项调查数据显示，我国 MOH 病人诊断正确率仅为 0.8%，而确诊的中位时间长达 4 年<sup>[6]</sup>。近年来，随着头痛专科医师培训的加强及头痛诊疗网络的建立和不断完善，2023 年研究显示，MOH 的临床诊断正确率已上升至 3.5%，但较偏头痛、紧张型头痛等常见头痛类型仍有较大提升空间<sup>[7]</sup>。此外，医患知晓率低、诊疗不规范、漏诊误诊率高、治疗效果欠佳等问题仍然突出，而国内尚缺乏专门针对 MOH 的诊治指南。因此，中国医师协会神经内科医师分会联合中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会，由中国人民解放军总医院神经内科医学部牵头组建 MOH 诊治指南编写组，制订 MOH 规范化诊治指南、更新诊疗理念，这对

该类疾病的正确诊断、评估及防治具有重要意义。

### 一、方法

#### 1. 指南涵盖的范围和目的

本指南主要涵盖的 MOH 临床问题包括：定义、流行病学、发病机制、危险因素、临床特征、诊断原则及标准、鉴别诊断及治疗方法等。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 MOH 的规范化诊治提供指导，供神经内外科、疼痛科、全科及普通内科等相关科室医师参考。

#### 2. 指南发起和支持单位

本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 102 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、药学和循证医学专家等共 118 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：PREPARE-2023CN582）。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 MOH 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，经过多轮专家意见调研，共同起草并议定诊疗推荐意见，同时依据国际医疗保健实践指南报告标准 (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT) 和临床指南研究与评价系统 II (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 2024 年 1 月 31 日以前的 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进行证据评级，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、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）。

### 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，最终定稿并发布。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

表 1 证据质量及推荐强度分级

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

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

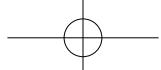
MOH 年发病率约为 0.072%<sup>[8]</sup>，年患病率为 0.5%~7.6%<sup>[9]</sup>。我国 2009 年的流行病学入户调查显示，18~65 岁人群中的 MOH 年患病率为 0.6%<sup>[10]</sup>。MOH 病人更多见于女性，我国的女性和男性病人比例为 3:1<sup>[6,11,12]</sup>，国外研究报道可达 5:1<sup>[3]</sup>。MOH 的患病年龄高峰为 45~65 岁，有报道儿童进入青春期后患病率有所增加<sup>[3]</sup>。MOH 病人占头痛门诊就诊病人总量的 6.1%~7.4%<sup>[6,13]</sup>，而在头痛专家门诊中则可达 30%~50%<sup>[14]</sup>。MOH 病人由多种类型头痛发展而来，病人的基础头痛病史平均可达 20 年之久<sup>[15]</sup>。基于国内各头痛门诊的数据显示，9.1%~12.0% 的偏头痛病人<sup>[7,13,16]</sup>、5.7%~11.5% 的紧张型头痛病人<sup>[17,18]</sup>，以及 40.1%~66.3% 的慢性偏头痛病人可合并 MOH<sup>[19,20]</sup>。从集性头痛、新发每日持续性头痛等其他原发性头痛类型也有可能发展成为 MOH<sup>[21~23]</sup>。而在已诊断 MOH 的病人中，偏头痛为最常见的原发性头痛类型，占 67.9%~80.0%<sup>[12,24,25]</sup>。

## 三、发病机制

MOH 的病理生理学机制尚不完全清楚，目前研究提示在头痛发作和药物过度使用两个因素的互相作用下多种机制牵涉其中。

### 1. 痛觉信号调制功能紊乱

三叉神经血管系统是头面部痛觉信号感知和传递的解剖和生理基础<sup>[26]</sup>。研究显示，长期应用急性镇痛药物会引起三叉神经伤害性通路的敏化，导致三叉神经节中降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 和一氧化氮合酶的合成释放增加<sup>[27]</sup> 及皮质兴奋性增加<sup>[28]</sup>；有数项研究显示，5-羟色胺依赖的痛觉调制系统的功能紊乱参与 MOH 的发病<sup>[26]</sup>。此外，影像学研究表明，与不伴有药物过度使用的头痛病人和/或健康对照者相比，MOH 病人大脑多个脑区的结构、功能及代谢发生了改变，包括中脑导水管周围灰质、丘脑、眶额叶皮质和腹侧纹状体等<sup>[29,30]</sup>。



## 2. 中枢与外周炎症反应

最新研究发现，在MOH动物模型中，小胶质细胞中表达的膜联蛋白A1可表现出明显的中枢镇痛作用<sup>[31]</sup>；抑制小胶质细胞活化可以通过P2X7R/NLRP3信号通路减轻MOH小鼠模型的中枢敏化<sup>[32]</sup>，均提示中枢炎症机制参与了MOH的发病。近期还有研究显示，MOH病人及动物模型中均发现肠道多种炎性因子表达增高，提示肠道屏障功能损坏、渗透性增高，揭示了外周炎性反应可能参与了MOH的病理机制<sup>[33,34]</sup>。

## 3. 遗传因素

研究发现有MOH家族史以及药物或酒精滥用史的个体发生MOH的风险将增加3倍<sup>[35]</sup>。在MOH病人中，血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的基因型、脑源性神经营养因子基因Val66Met、儿茶酚-氧-甲基转移酶(catechol-Omethyl transferase, COMT)基因以及5-羟色胺转运体基因SLC6A4的多态性可能影响MOH病人对感觉刺激的敏感性、药物过度使用程度及撤药后的复发风险<sup>[36-38]</sup>。

## 4. 行为及心理因素

临床观察中发现MOH病人多存在对急性镇痛药物的依赖行为，这可能与病人对头痛发作后果的恐惧<sup>[14]</sup>、认知模式的适应不良（如疼痛灾难化和提前焦虑行为）以及B型人格（如边缘型和自恋型人格障碍）<sup>[39,40]</sup>等相关，此类行为模式会导致MOH病人出现仪式化的药物摄入和对药物的心理依赖。除镇痛药物外，MOH病人还可能滥用其他非镇痛类药物，如滴眼液、滴鼻液及安眠药<sup>[14]</sup>。影像学研究发现，MOH病人的奖赏系统功能连接（包括伏隔核、壳核、尾状核和岛叶等）发生了显著变化<sup>[41]</sup>，这些变化与其他成瘾性疾病中的脑区变化有重叠，提示依赖与成瘾机制可能在MOH的发生过程中起重要作用。

## 四、危险因素

### 1. 原发性头痛类型

偏头痛是最常见的可能发展为MOH的原发性头痛类型，是MOH发生的强危险因素<sup>[8]</sup>。

### 2. 过度使用的镇痛药物类型

我国MOH病人中，复方镇痛药物是最常见的过度使用类型，占所有MOH病人的60.8%~93.0%，其中含咖啡因者最为常见<sup>[6,42]</sup>。如去痛片（主要成分为咖啡因、氨基比林、非那西丁和苯巴比妥）、脑清片/头痛片（主要成分为咖啡因、氨基比林）、复方对乙酰氨基酚片/散利痛（主要成分为对乙酰氨基酚、咖啡因、异丙安替比林）、EVE（产地：

日本，成分为布洛芬、咖啡因、烯丙基异丙基乙酰脲）、阿咖酚散/头痛粉（主要成分为阿司匹林、对乙酰氨基酚、咖啡因）、复方阿司匹林片（主要成分为乙酰水杨酸、咖啡因、非那西丁）以及多种抗感冒药物（多含有对乙酰氨基酚、咖啡因等）。研究显示，过度使用复方镇痛药、曲普坦类、阿片类及多种镇痛药联合应用的病人比过度使用单一成分镇痛药的病人可能更快发展为MOH<sup>[2]</sup>。但吉泮类药物（Gepants、CGRP受体拮抗剂）如瑞美吉泮，最新研究提示长期按需使用后并未增加MOH患病风险，还可以降低其他易引发MOH药物（如阿片类、巴比妥类等）使用量<sup>[43]</sup>。

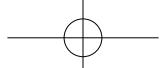
## 3. 其他因素

年龄、性别、教育水平、伴随疾病及生活方式也可能影响原发性头痛病人发展成为MOH<sup>[44]</sup>。一项研究证实，年龄<50岁、女性及低教育水平是MOH的危险因素<sup>[8]</sup>。定期服用镇静剂或因其他原因（如腰背痛、关节炎等）使用急性镇痛药物的发作性头痛病人，也更易发展为MOH<sup>[24]</sup>。若患有代谢综合征（其中肥胖是最重要的因素）、焦虑抑郁等情绪障碍、慢性骨骼肌肉疾病和/或胃肠道疾病等的原发性头痛病人，也应更加关注产生MOH的可能<sup>[44]</sup>。值得注意的是，在患有MOH和其他疾病的病人中，可能难以区分其他疾病是合并症还是MOH危险因素。此外，不健康的生活方式，如缺乏体力活动和吸烟的原发性头痛病人，其发展成为MOH风险可增加2~3倍<sup>[8]</sup>。基于我国现有国情，还面临着病人健康教育不足、医师知晓率较低、诊断正确率不够的困境，亟须完善相关诊疗体系建设，进一步降低MOH的患病和复发风险。

## 五、临床特征

### 1. 临床表现

MOH的临床表现通常取决于原发性头痛类型及过度使用的药物种类<sup>[9,24]</sup>。最突出的表现为原发性头痛发作频率增加，原有头痛特征逐渐不明显，如头痛部位、性质、强度等可发生变化<sup>[2]</sup>。在偏头痛病人中，其恶心、呕吐、畏声、畏光等伴随症状的程度及发作频率也可能发生改变，先兆症状可能消失，从而影响对原发性头痛的诊断<sup>[45]</sup>。但某些偏头痛的特征可能保留，如月经期加重、明确的诱发因素、偏侧头痛等<sup>[46]</sup>。临幊上还需要区别MO和MOH。有些偏头痛病人存在过度使用镇痛药物治疗头痛，如每月服用曲普坦类药物10天或更多，并且持续多年，但其头痛频率没有因为过度使用镇痛药物而增加，没有发展成为慢性偏头痛<sup>[2]</sup>，即存在MO，但未达



到 MOH；还有一些患有癌性疼痛、关节疼痛的病人因镇痛需求强烈，存在 MO 的情况，但并未增加其发生慢性头痛的风险，未出现 MOH<sup>[47]</sup>。

## 2. 与其他疾病共患

研究显示，即使在大多数情况下使用镇痛药物并未对缓解头痛产生显著疗效，仍有高达 65% 的 MOH 病人需要每日服用镇痛药物，表现出对镇痛药物的依赖行为<sup>[46,48]</sup>。此外，部分 MOH 病人还合并乏力、易激惹、注意力及记忆减退等症状<sup>[23]</sup>。其中合并情绪障碍最为常见，如焦虑、抑郁、淡漠及恐惧等<sup>[9,25]</sup>。一项有关精神病学的研究中发现，MOH 病人以紧张型头痛为主要类型时其精神障碍的共病率最高<sup>[49]</sup>。还有研究显示，合并情绪障碍的偏头痛病人更容易并发 MOH<sup>[50]</sup>。此外，睡眠障碍也是 MOH 病人常见的共病，其共病率明显高于慢性偏头痛病人<sup>[51]</sup>。研究报道 MOH 病人甲状腺功能减退、消化道出血和/或消化性十二指肠溃疡发生率均增高，这些均可能与镇痛药物的过度使用相关<sup>[52]</sup>。还有一项研究显示，MOH 可能是女性偏头痛病人合并代谢综合征的危险因素，并与腹型肥胖和高血压相关<sup>[17]</sup>。

## 六、诊断原则及标准

### 1. 诊断标准的演变过程

1988 年发表的 ICHD-1 诊断标准提出“因长期使用或接触药物而引起的头痛”概念，强调只有过度使用的急性镇痛药物撤药后头痛缓解，才可做出诊断<sup>[53]</sup>。2004 年的 ICHD-2 诊断标准中明确了 MOH 的概念<sup>[54]</sup>，强调“过度使用”是指急性镇痛药物的使用既要频繁又要有规律（即每周  $\geq 2$  天，病程超过 3 个月），但没有每日剂量的具体要求，仍然要求在停止过度用药后 2 个月内头痛有所改善（头痛缓解或恢复到以前的模式），才能明确诊断为 MOH。此外，在 ICHD-2 中，还根据过度使用药物种类的不同进行了诊断细化。2018 年的 ICHD-3 诊断标准中，对于 MOH 的诊断不再强调撤药后头痛的改善，删除了“可能的 MOH”诊断，并增加了“缘于未经证实的多重药物种类的药物过度使用性头痛”的诊断亚类<sup>[1]</sup>。

### 2. 目前诊断标准及原则（见表 2）

表 2 MOH 最新版诊断标准<sup>[1]</sup>

ICHD-3 8.2 MOH 的诊断需同时满足以下 3 点：

- A. 原发性头痛病人每月头痛发作的天数  $\geq 15$  天
- B. 规律服用过量的急性或症状性头痛治疗药物 3 个月以上
- C. 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释

## 2.1 诊断原则

（1）明确病人原发性头痛类型：当原发性头痛病人因过度使用药物导致发生新的头痛类型或使原来的头痛症状加重，进而满足 8.2 药物过度使用性头痛（或其亚分类）的诊断标准时，需同时诊断 MOH 和其之前就存在的原发性头痛类型。

（2）明确病人是否达到 MOH 的诊断标准：在诊断 MOH 时，需注意病人的头痛天数是否达到诊断标准。有些病人可能存在 MO，但每月头痛天数未达到 MOH 的诊断标准（ $\geq 15$  天）。此时 MO 应当单独诊断。

（3）明确病人具体过度使用的药物类型：根据病人过度使用药物的不同，MOH 诊断细分为 8 个亚型，分别为：①麦角胺过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.1)；②曲普坦过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.2)；③非阿片类镇痛药过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.3)；该诊断又细分为：8.2.3.1 扑热息痛（对乙酰氨基酚）过度使用性头痛、8.2.3.2 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 过度使用性头痛（可再分为 8.2.3.2.1 乙酰水杨酸类过度使用性头痛）及 8.2.3.3 其他非甾体抗炎药 (NSAIDs) 过度使用性头痛；④阿片类药物过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.4)；⑤复方镇痛药过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.5)，此处复方镇痛药是指由至少两种镇痛药或其辅助药组成的镇痛药；⑥缘于多重并非单一种类药物的药物过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.6)；⑦缘于未经证实的多重药物种类的药物过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.7)；⑧缘于其他药物的药物过度使用性头痛 (ICHD-3 8.2.8)。

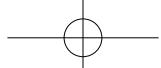
病人根据其过度使用的药物种类及情况，可能会被同时诊断为一种或多种 MOH 亚型。需要注意的是，有些病人同时服用多种头痛治疗药物，即使每一种药物都没有达到过量的情况下，也可能存在整体的药物过量。如果病人不能准确回忆过度使用的药物名称和次数时，需诊断为 8.2.7 未经证实的多种药物引起的 MOH。

## 2.2 不同类型的 MOH 诊断标准

根据对镇痛药物“过度使用”定义分为两类：

（1）以下药物连续使用超过 3 个月，每月  $\geq 15$  天时需考虑 MOH 的诊断：单一成分非甾体抗炎药（如阿司匹林、塞来昔布、双氯芬酸等）、扑热息痛（对乙酰氨基酚）。

（2）以下药物连续使用超过 3 个月，每月使用  $\geq 10$  天时需考虑 MOH 的诊断：复方镇痛药物（如去痛片、脑清片、阿咖酚散等）、曲普坦类药物（如舒马普坦、佐米曲普坦、利扎曲普坦等）、阿片类



药物（如吗啡、可待因、羟考酮等）、麦角胺类药物（如双氢麦角胺、美西麦角胺等）、多重种类药物（麦角胺、曲普坦、非阿片类镇痛药、非甾体抗炎药和/或阿片类药物等，单个药物未达到药物过度使用标准，但整体服药天数过量）以及不能回忆具体药名或成分等的多重药物。

### 七、鉴别诊断

任何慢性头痛疾病都需与 MOH 进行鉴别。应首先排除颅内静脉窦血栓形成、颅压异常等其他继发性原因，并与常见的原发性头痛的慢性类型，如慢性偏头痛、慢性紧张型头痛等鉴别，此外还需与新发每日持续性头痛、持续性偏侧头痛、精神障碍导致的头痛等特殊头痛类型鉴别。

#### 1. 其他继发性头痛

颅内静脉窦血栓形成、巨细胞动脉炎、特发性颅高压、颅内肿瘤、颅内感染等因素也可表现为慢性头痛。如颅内静脉窦血栓形成的病人中 70%~90% 可出现全头痛，因常规头痛治疗药物无效导致病人可能存在过度服用多种急性镇痛药物情况，进而表现为类似 MOH 的发作<sup>[23]</sup>。此外，巨细胞动脉炎导致的头痛也是老年病人中常见的类型，病人多表现为单侧头痛，可伴有恶心、呕吐，常为缓解头痛而规律服用急性期镇痛药物，同样存在 MO 的情况<sup>[23]</sup>。对于因其他因素导致慢性头痛并且存在规律过度使用急性镇痛药物的病人，可能会被误诊为 MOH；然而，停止药物过度使用后，这类病人的头痛通常不会减轻或消失，甚至可能持续加重。因此，针对有药物过度使用病史的病人，除相关病史采集及神经科查体外，实验室检验（如血沉、C 反应蛋白、D-二聚体等）、颅脑影像学检查（如 CT、MR、DSA 等），必要时的腰椎穿刺检查都是非常重要的。当存在以下头痛的“红旗征”时，即使病人表现为慢性头痛且合并药物过度使用，也需谨慎诊断 MOH，需积极寻找病因以排除其他继发性头痛：① 50 岁以后新发头痛；② 高凝风险病人出现新发头痛；③ 肿瘤、艾滋病或免疫力低下的病人出现新发头痛；④ 突然发生的、迅速达峰的剧烈头痛；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；⑧ 头痛性质在短时期内发生变化等<sup>[3,55]</sup>。

#### 2. 慢性偏头痛

表现为头痛每月发作大于 15 天，其中至少有 8 天符合偏头痛样发作，持续时间超过 3 个月。慢性偏头痛是 MOH 的最常见类型，鉴别诊断时需注意询问镇痛药物的使用情况，当服药频率未达到诊断

标准时不能诊断 MOH。当诊断合并 MOH 后需密切随访撤药后疗效，动态修正 MOH 诊断<sup>[1]</sup>。

#### 3. 慢性紧张型头痛

常从频发性紧张型头痛进展而来，表现为头痛每月发作大于 15 天，头痛特点为轻到中度的双侧压迫性或紧箍样疼痛，每次持续几小时到几天或不间断，不因日常体力活动而加重，持续时间超过 3 个月。当镇痛药物服用频率符合 MOH 诊断标准时需同时诊断 MOH 和慢性紧张型头痛，注意随访撤药后症状变化，当药物戒断后仍为慢性头痛，MOH 诊断可以废除<sup>[1]</sup>。

#### 4. 新发每日持续性头痛

此类病人起始即表现为每日持续性头痛，诊断标准为：① 有明确的并能准确记忆的发作起始时间，在 24 小时内变为持续、不缓解疼痛；② 持续时间大于 3 个月。当同时符合该诊断和 MOH 诊断标准时，需注意甄别药物过度使用时间和头痛发作起始时间两者先后顺序，只有当头痛起始时间明确早于药物过度使用时间时，方可同时诊断新发每日持续性头痛和 MOH，否则只诊断 MOH。当这两种头痛合并时，停止急性镇痛药物使用后往往头痛症状改善不明显<sup>[1]</sup>。

#### 5. 持续性偏侧头痛

病人表现为持续性固定单侧头痛，伴同侧结膜充血、流泪、鼻塞、流涕、前额和面部出汗、瞳孔缩小等自主神经症状，伴或不伴烦躁不安、躁动，这类病人可合并药物过度使用，但其特点为吲哚美辛治疗有效，需注意鉴别<sup>[1]</sup>。

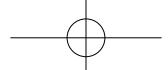
#### 6. 缘于精神障碍的头痛<sup>[1]</sup>

此类病人常伴随躯体化障碍、精神病性障碍等疾病背景，因此除头痛外，常伴随有躯体化障碍、妄想等特征，并且头痛与精神疾病在时间、程度上有明显相关性。精神障碍引起的头痛可能持续存在或演变为慢性头痛，其头痛特征不符合偏头痛或紧张型头痛的典型模式<sup>[1]</sup>。对于此类病人，应仔细询问其头痛程度、天数以及有无明确的药物过度使用史，同时仔细辨别其头痛是否与精神疾病在时间/程度上相关。如病人符合 MOH 的诊断，且有证据表明头痛与精神障碍相关，则需同时诊断为缘于精神障碍的头痛和 MOH；如无相关证据，则应分别评估头痛和精神疾病，并作出相应诊断。

### 八、治疗原则及方法

#### 1. 病人健康教育

病人健康教育是 MOH 治疗的第一步。既往研究表明，在偏头痛病人当中约有 46% 的慢性头痛是由于过度使用镇痛药物所导致的，减少镇痛药物的



使用可以使 72% 的 MOH 病人头痛得到改善<sup>[56]</sup>。因此, 医师首先需要向病人解释过度使用镇痛药物是导致目前头痛更频繁、症状更严重的主要原因, 限制或停用镇痛药物是治疗 MOH 的关键步骤。多项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 发现, 对于过度使用曲普坦类或单方镇痛药物且无重大精神疾病的 MOH 病人, 单独进行病人健康教育 (即向病人解释过度使用镇痛药物的危害并建议减少或停止镇痛药物使用) 产生的治疗效果与药物治疗相似, 并随时间延长可得到进一步改善<sup>[57,58]</sup>。

## 2. 撤药治疗

### 2.1 撤药方式推荐及评价

MOH 病人应该尽早停用或者减少过度使用的镇痛药物<sup>[59-63]</sup>。对 MOH 病人进行撤药和预防性治疗目前存在以下 4 种策略: ①单纯完全性撤药治疗 (即完全停用镇痛药物, 且不使用预防性治疗药物); ②完全性撤药治疗联合预防性药物治疗; ③限制性撤药治疗 (即每周 ≤ 2 天使用镇痛药物) 联合预防性药物治疗; ④单纯使用预防性治疗药物 (不限制镇痛药物使用)。完全性撤药可给 MOH 病人带来的获益包括: 头痛频率的下降<sup>[62]</sup>; 减少镇痛药物相关的不良事件<sup>[64]</sup>; 节约治疗费用<sup>[65]</sup>; 易于正确诊断原发性头痛、易于选择正确的预防性治疗药物; 增加对预防性治疗方案的响应<sup>[66]</sup>。因此, 推荐优先采用完全性撤药治疗。如果病人不能耐受, 可以选择限制镇痛药物使用频率, 即平均每周 ≤ 2 天。一项系统综述比较了上述①和②策略, 结果表明策略②优于策略①<sup>[67]</sup>。一项 RCT 研究也证实, 策略②优于策略①和④<sup>[62]</sup>。因此, 在病人健康教育的基础上, 临床治疗推荐采用完全性撤药治疗联合预防性治疗的方案。

不同药物种类的撤药方式有所差异, 曲坦类药物、麦角类药物、单一成分镇痛药物或复合镇痛药物可选择门诊完全撤药, 这对大多数病人通常安全且耐受; 对于应用阿片类药物、巴比妥类药物或合并严重精神疾病、过度使用多种镇痛药物的病人, 倾向于选择限制性撤药治疗, 并考虑住院治疗以减轻撤药症状<sup>[3]</sup>。

### 2.2 撤药后戒断症状及其处理

MOH 病人在撤药期间, 可能会出现不同程度的戒断症状, 主要包括戒断性头痛 (头痛程度加重)、恶心、呕吐、低血压、心动过速、睡眠障碍、烦躁不安、焦虑和紧张等<sup>[68]</sup>。这些症状一般持续 2~10 天 (平均 3.5 天), 但也可能持续长达 4 周, 持续时间与过度使用的镇痛药物种类有关 (如曲坦类药 2~3 天, 非甾体抗炎药 9~10 天)<sup>[24,68]</sup>。其中,

戒断性头痛是指 MOH 病人突然停用镇痛药物后出现的一种头痛程度加剧的头痛, 若此类头痛持续时间较长或程度较重, 很可能导致病人撤药失败<sup>[3]</sup>。目前临床中多应用糖皮质激素类药物治疗戒断性头痛症状 (如口服泼尼松、静脉注射甲泼尼龙等), 但多项旨在证明全身性糖皮质激素使用治疗效果的 RCT 研究中, 均未能发现其改善戒断性头痛方面的获益<sup>[69-72]</sup>。其主要终点指标, 如头痛频率、程度等方面的变化同对照组相比未见明显阳性结果<sup>[69-72]</sup>。但次要终点指标, 如使用糖皮质激素在减少撤药期间镇痛药物使用方面仍然显示出潜在益处<sup>[70,72]</sup>。除糖皮质激素外, 还有研究显示应用塞来昔布、对乙酰氨基酚等也可在降低戒断性头痛程度中有所获益<sup>[69,73]</sup> (见表 3)。对于其他撤药后戒断症状可给予对症治疗, 如氯丙嗪、甲氧氯普胺等, 若严重的头痛导致行为和情绪障碍或其他症状明显加重, 可考虑住院治疗<sup>[24]</sup>。目前专门针对 MOH 病人戒断性症状的研究尚不充分, 未来还需更多 RCT 研究补充相关治疗推荐方案。得到有效治疗的 MOH 病人可以再次使用既往过度使用的镇痛药物, 但需要控制其使用频率, 即每周 ≤ 2 天<sup>[3]</sup>。

## 3. 预防性治疗

### 3.1 药物治疗推荐及评价 (见表 4)

除撤药治疗外, 针对 MOH 病人的不同原发性头痛类型, 还应同时开始预防性治疗。在已发表的文献中, 关于紧张型头痛合并 MOH 病人的药物预防性治疗研究尚有欠缺, 仅个别研究笼统描述了在 MOH 病人原发性头痛类型为偏头痛和/或紧张型头痛时, 其预防性用药使用了阿米替林、米氮平等<sup>[62,74]</sup>。现有研究证据尚不足以做出治疗推荐, 未来可针对这一类型人群进行更多更深入的研究。因此, 本指南药物治疗中主要讨论 MOH 病人原发性头痛类型为偏头痛时所应用到的预防性治疗药物。目前托吡酯、丙戊酸钠、CGRP 及 CGRP 受体单克隆抗体、A 型肉毒毒素等已证实对此类病人治疗有一定效果。

#### 3.1.1 抗癫痫药

(1) 托吡酯使用时应采用缓慢加量的滴定方式给药以减轻其不良反应, 可每晚 25 mg 开始, 服用

表 3 MOH 病人戒断性头痛药物治疗推荐

治疗戒断性头痛药物	证据级别	推荐等级	注意事项
糖皮质激素 <sup>[69-72]*</sup>	高	弱	无
塞来昔布 <sup>[73]*</sup>	高	弱	无
对乙酰氨基酚 <sup>[69]*</sup>	高	弱	无

\* 均为 RCT 研究, 但主要终点指标无阳性结果, 故推荐等级为弱

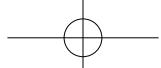


表 4 MOH 预防性治疗药物治疗推荐

药物及治疗方式	每日推荐剂量 (mg)	每日最大剂量 (mg)	证据级别	推荐等级	注意事项
抗癫痫药 (口服)					
托吡酯 <sup>[75]</sup>	25~100	200	高	强	不良反应: 感觉异常, 恶心、头晕、消化不良、疲劳、厌食和注意力障碍 禁忌证: 泌尿系结石、托吡酯过敏
丙戊酸钠 <sup>[76]</sup>	500~1000	1800	高	强	不良反应: 脱发、恶心呕吐、肝功能损伤、震颤、体重增加、多囊卵巢综合征等 禁忌证: 肝病、妊娠期或有妊娠计划
抗抑郁药 <sup>8</sup> (口服)					
阿米替林 <sup>[77]</sup>	12.5~75	300	低	弱	不良反应: 口干、嗜睡、体重增加、排尿异常、恶心呕吐、便秘等 禁忌证: 青光眼、严重心脏病、近期心肌梗死发作史、癫痫、肝功能损害、前列腺增生等
CGRP 及 CGRP 受体单克隆抗体 *					
艾普奈珠单抗 (静脉滴注) <sup>** [78,79]</sup>	100 或 300/3 个月	/	中	弱	不良反应: 鼻咽炎、上呼吸道感染、尿路感染
依瑞奈尤单抗 (皮下注射) <sup>[81]</sup>	70 或 140/月	/	中	弱	不良反应: 注射部位的红斑、便秘、肌肉痉挛、偏头痛发作、注射部位疼痛、咳嗽、口腔部疼痛、上呼吸道感染、恶心、鼻咽炎等 <sup>[82]</sup>
加卡奈珠单抗 (皮下注射) <sup>[83]</sup>	首次 240 (120, 连续 2 次), 后 120/月	/	中	弱	不良反应: 注射部位反应 (如疼痛或红斑)、上呼吸道感染
瑞玛奈珠单抗 (皮下注射) <sup>** [84,85]</sup>	675/3 个月或 225/月	/	中	弱	不良反应: 注射部位疼痛或红斑、出血、上呼吸道感染、鼻咽炎及恶心等 <sup>[86]</sup>
其他药物					
A 型肉毒毒素 (肌内注射) <sup>[92]</sup>	155~195 IU <sup>#</sup>	195 IU <sup>#</sup>	中	弱	不良反应: 轻中度的颈部疼痛与肌肉无力 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
泼尼松龙 (静脉滴注) <sup>[93]</sup>	10~40	/	低	弱	/

<sup>8</sup> 整体研究证据少, 推荐等级弱; \* 此类药物目前获批临床适应证均为偏头痛; 按照现有研究证据等级给予弱推荐; \*\* 国内尚未正式获批上市, 特定地区/医院可依据相关政策处方使用; <sup>#</sup> 单次剂量, 非每日剂量

1 周后每间隔 1 或 2 周增加剂量每日 25~50 mg, 初始有效剂量为每日 100 mg, 最大剂量每日 200 mg。其最常见的不良反应为感觉异常, 其次为恶心、头晕、消化不良、疲劳、厌食和注意力障碍等<sup>[75]</sup>, 肝肾功能受损病人在临床中应谨慎使用。因其可能有致畸作用, 应禁用于妊娠期女性。

(2) 丙戊酸钠: 研究提示病人规律使用丙戊酸钠 (每日 800 mg) 之后每月头痛天数可显著减少, 其不良反应可能会出现脱发、恶心呕吐、肝功能损伤、震颤、体重增加、多囊卵巢综合征等<sup>[76]</sup>。临床使用剂量多为每日 500~1000 mg。需要注意的是, 患有肝病、肝功能不全或造血系统疾病者需慎用; 考虑到其对胎儿的致畸风险, 丙戊酸钠在妊娠期或有妊娠计划的女性应避免使用。

### 3.1.2 抗抑郁药

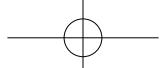
目前关于抗抑郁药治疗 MOH 的高质量 RCT 研究匮乏, 发表文献较少, 临床常用到的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 及选择性 5-羟色胺-去甲

肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 类药物, 如艾司西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀等尚缺乏研究证据等級评判, 在此仅介绍三环类抗抑郁药中的阿米替林。

一项小型观察性研究提示 MOH 病人在使用低剂量三环类抗抑郁药阿米替林联合撤药治疗后, 其头痛频率及镇痛药物使用剂量在一定程度得到了减少。在临床使用中, 若阿米替林耐受性不佳, 可从每日 6.25 mg 开始以周为单位逐渐加量。其不良反应主要为口干、嗜睡、注意力下降、体重增加、恶心呕吐、便秘、体位性低血压等<sup>[77]</sup>。

#### 3.1.3 CGRP 及 CGRP 受体单克隆抗体

CGRP 及 CGRP 受体单克隆抗体目前主要有以下 4 种: 艾普奈珠单抗 (Eptinezumab)、依瑞奈尤单抗 (Erenumab)、加卡奈珠单抗 (Galcanezumab) 及瑞玛奈珠单抗 (Fremanezumab)。它们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 种药物均为人源



化的 CGRP 单克隆抗体。对已公布的临床试验进行亚组分析后发现,此类药物对慢性偏头痛病人合并 MOH 有一定的效果。但目前仅有依瑞奈尤单抗和加卡奈珠单抗在我国正式获批上市,其适应证均为成人偏头痛的预防性治疗,尚未对 MOH 治疗提出明确适应证。也因其价格较为昂贵,在临床实践中需根据医师的判断和病人的个体需求严格把握适应证,综合制订预防性用药方案。

(1) 艾普奈珠单抗: 艾普奈珠单抗被证实在慢性偏头痛伴 MOH 病人的预防性治疗中有较好的耐受性及安全性。在 2 项 III 期研究预设的 MOH 亚组中<sup>[78,79]</sup>,病人在基线期和 3 个月时静脉注射艾普奈珠单抗 (100 mg 或 300 mg),其每月偏头痛天数和急性用药天数均显著减少;且研究显示这种预防效果可持续半年,29% 的病人全程不再符合慢性偏头痛及 MOH 诊断标准<sup>[80]</sup>。该药物在病人中表现出可接受的较高安全性,常见的不良反应有鼻咽炎、上呼吸道感染及尿路感染等,以高剂量使用者出现比例更高<sup>[78]</sup>。

(2) 依瑞奈尤单抗: 一项纳入慢性偏头痛病人的 II 期临床研究显示,经依瑞奈尤单抗治疗后,伴药物过度使用的慢性偏头痛病人头痛发作频率和急性期药物使用天数在短期内显著下降,且头痛相关残疾与生活质量评分也能够得到改善,提示依瑞奈尤单抗在 MOH 的治疗中有较为持续的有效性与安全性<sup>[81]</sup>。临床中可每月予以病人 70 mg 或 140 mg 皮下注射,连续治疗 3 个月。大多数不良事件的严重程度为轻度或中度,常见的不良反应包括注射部位红斑/疼痛、便秘、肌肉痉挛、偏头痛发作、咳嗽、口咽部疼痛、上呼吸道感染、恶心及鼻咽炎等<sup>[82]</sup>。

(3) 加卡奈珠单抗: 有研究汇总分析了 3 项 III 期临床研究,发现加卡奈珠单抗在发作性或慢性偏头痛伴药物过度使用病人中可显著改善其每月偏头痛天数,并降低药物过度使用发生率。推荐剂量为首次 240 mg (每次 120 mg, 连续 2 次皮下注射) 的负荷剂量,随后每月 1 次皮下注射 120 mg。常见的不良反应主要为注射部位反应及上呼吸道感染<sup>[83]</sup>。

(4) 瑞玛奈珠单抗: 在 2 项 III 期临床试验中发现瑞玛奈珠单抗能够降低慢性偏头痛伴药物过度使用病人每月头痛天数、改善病人的生活质量,并且能够增加病人由药物过度使用转变为非药物过度使用的概率<sup>[84,85]</sup>。临床中可予以病人每季度 675 mg 或每月 225 mg 皮下注射。不良反应包括注射部位疼痛或红斑、出血、上呼吸道感染、鼻咽炎及恶心等<sup>[86]</sup>。

### 3.1.4 CGRP 受体拮抗剂

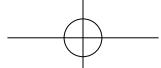
主要为吉泮类 (Gepants) 药物。尽管目前尚无临床试验证明此类药物能够有效治疗 MOH 病人,但可能对病人存在潜在获益。一项动物实验证明,与舒马普坦相比,连续使用乌布吉泮 (Ubrogepant) 不会导致小鼠的皮肤异位疼痛或潜在致敏,表明乌布吉泮不导致 MOH 的发生<sup>[87]</sup>。在一项真实世界研究中报告了偏头痛病人在使用瑞美吉泮 (Rimegepant) 治疗后 MOH 患病率显著降低<sup>[88]</sup>。另一项研究也显示,偏头痛病人在按需使用瑞美吉泮作为急性期治疗时,随访 1 年后发现,病人在降低每月偏头痛天数的同时,瑞美吉泮使用量并没有增加,提示这些病人在未来难以发展成 MOH<sup>[89]</sup>。因此,对于那些需要频繁使用急性镇痛药物、MOH 发生风险较高的病人,吉泮类药物可作为优选<sup>[90]</sup>。但目前此类药物尚缺乏直接证据证实对 MOH 的治疗效果,因此本指南中未列出相应证据级别和推荐等级,期待未来更多大样本、随访时间长的 RCT 研究进一步明确其有效性及安全性。

### 3.1.5 其他方法

(1) A 型肉毒毒素: 一项随机双盲对照研究发现肌内注射 A 型肉毒毒素对 MOH 的效果并不优于单纯撤药治疗,因此在临床中使用较为昂贵的 A 型肉毒毒素治疗时可先行撤药治疗<sup>[91]</sup>。一项针对慢性偏头痛病人的研究进行二次分析发现, A 型肉毒毒素对 MOH 有一定治疗效果,可显著降低病人的头痛频率,并能显著改善其头痛相关残疾及生活质量。使用方法为: 在头颈部相关肌肉群的 31~39 个注射部位每处注射 5 个单位,单次总剂量共计 155~195 个单位。其不良反应主要为轻中度的颈部疼痛与肌肉无力,通常可自行缓解且缓解后无明显后遗症,提示其耐受性较好<sup>[92]</sup>。

(2) 糖皮质激素: 近期一项多中心前瞻性观察性研究的事后分析显示,在 309 名 MOH 病人中,59 人接受糖皮质激素治疗 (泼尼松龙, 每日 10~40 mg, 5~14 天) 3 个月后, MOH 缓解比例 (76%) 显著高于未接受激素治疗的病人 (57.8%), 提示糖皮质激素治疗 MOH 可能有效<sup>[93]</sup>。

(3) 中药治疗: 中药方剂柴葛镇痛汤 (主要成分为柴胡、合欢皮、延胡索、郁金、酸枣仁、川芎等) 对 MOH 治疗可能有一定效果<sup>[94]</sup>。一项样本量为 60 人的 RCT 研究将受试者随机分为柴葛镇痛汤治疗组和氟桂利嗪对照组,两组均停用镇痛药物,结果显示病人服用 3 个月的柴葛镇痛汤后头痛程度和天数均较服药前有明显下降,其效果并不劣于对



照组，且在抑郁评分方面的改善优于氟桂利嗪对照组<sup>[94]</sup>。另有2项RCT研究发现，头痛宁胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片均被证明比单独服用氟哌噻吨美利曲辛片在治疗MOH病人中效果更好，可明显降低病人头痛频率<sup>[95,96]</sup>。

### 3.2 非药物治疗推荐及评价（见表5）

除撤药治疗和药物预防性治疗外，非药物治疗方法也受到越来越多的关注。目前主要包括行为干预、神经调控、神经阻滞及中医针刺治疗等<sup>[97-102]</sup>。这些方法既可作为急性期和药物预防性治疗的辅助疗法，也可在常规药物治疗不耐受或存在用药禁忌时单独使用。撤药成功后复发或难治性MOH病人更应考虑使用非药物治疗方法<sup>[2,24]</sup>。

#### 3.2.1 行为干预

行为干预是一种心理学治疗方法，旨在通过改变与药物过度使用相关的行为模式和认知过程，以减轻病人头痛的频率和强度，并减少其对镇痛药物的依赖<sup>[97]</sup>。主要有以下几种类型：

(1) 认知行为疗法：认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)作为行为干预方法的一种，主要包含认知策略和行为策略。CBT疗法使病人能够制订预防和急性治疗策略，例如诱发因素识别、改变与头痛相关的适应不良的相关想法、感觉和行为，提高应对头痛发作的技巧，以期减少药物过度使用的行为<sup>[103,104]</sup>。目前针对CBT的研究大多集中在偏头痛领域，对MOH病人还需要更多更完善的

研究。

(2) 生物反馈：主要通过监测病人生理学指标，如心率、肌肉紧张度、皮肤温度等数据，通过向病人个体反馈采集到的信息，使其能够学习自我调节身体功能的一种治疗方法。一项RCT研究发现，在MOH的传统药物治疗中加入生物反馈是一种有效且有应用前景的治疗方法<sup>[105]</sup>。该研究中，病人被随机分到药物预防性治疗联合额肌电生物反馈组或单纯药物预防性治疗组（对照组），结果显示联合生物反馈治疗的病人从MOH转变为发作性偏头痛的人数明显高于对照组。病人通过生物反馈调节后，会对认知产生一定的改变，这种认知改变作为自我调节的辅助机制，对改善MOH有一定的作用<sup>[105]</sup>。

(3) 正念疗法：该疗法近些年在头痛领域受到越来越多的关注。已有多项研究发现正念作为单独或附加疗法可能会对MOH病人有效<sup>[106-109]</sup>。最近一项单盲RCT研究发现，病人在常规疗法的基础上加上6周正念疗法，与未接受正念疗法的病人相比，正念疗法在减少头痛频率和镇痛药物使用方面显示出更好的疗效<sup>[109]</sup>。

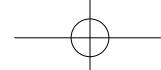
#### 3.2.2 神经调控

是指利用非侵入性或侵入性技术手段，通过电或磁场的作用方式，对大脑中枢或周围神经进行调节，从而达到改善病人头痛症状、提高生活质量或其机体功能的目的。在治疗MOH病人方面，非侵

表5 MOH预防性治疗非药物治疗推荐

非药物治疗	推荐方案	证据级别	推荐等级	注意事项
<b>行为干预</b>				
认知行为疗法 <sup>[104]</sup>		高	弱 <sup>#</sup>	/
生物反馈 <sup>[105]</sup>	每周共12次，每次1小时	中	弱	/
正念疗法 <sup>[109]</sup>	每周6次，每次90分钟	高	强	/
<b>神经调控</b>				
经颅直流电刺激 <sup>[98]</sup>	刺激强度：2 mA，连续5天，每次20分钟，阳极位于初级运动皮质	中	弱	/
单脉冲经颅磁刺激 <sup>[99]</sup>	一次脉冲刺激为170 μs的0.9 T脉冲	中	弱	不良反应：恶心、头痛加重和发射脉冲侧不适
枕神经电刺激 <sup>[100]</sup>	刺激频率：50 Hz，脉冲宽度：330~450 μs，刺激幅度最大可调整为10.5 V	中	弱	刺激部位感染、电极脱位
<b>神经阻滞</b>				
枕大神经阻滞 <sup>[101]</sup>	枕外隆突外侧2 cm、下方2 cm处予2.5 ml，1%利多卡因	中	弱	/
眶上神经阻滞 <sup>[111]</sup>	双侧眶上神经，1 ml 0.25%布比卡因	中	弱	/
<b>其他方法</b>				
针刺治疗 <sup>[102]</sup>	12周内进行24次攒竹穴、风池穴、印堂、太阳穴针刺，留针30分钟	高	强	局部疼痛、瘀斑和局部感觉异常

<sup>#</sup>此项RCT研究时间较早（2001年），缺乏近期研究进展及临床应用数据，故给予弱推荐



入性神经调控方法主要有经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 和单脉冲经颅磁刺激 (single-pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS) [98,99]，而侵入性神经调控的方法主要为枕神经电刺激 (occipital nerve stimulation, ONS) [100]。

(1) 经颅直流电刺激: tDCS 利用恒定、低强度直流电，通过正负电极形成恒定电场，经过头皮向颅内特定区域输入小的电流来激活或抑制大脑的兴奋性。一项以慢性偏头痛和 MOH 病人为研究对象的 RCT 研究测试了 tDCS 的有效性，结果发现在 6 个月和 12 个月时试验组病人的头痛天数和使用镇痛药物减少数量与对照组无显著差异 [101]；但在另一项小型 RCT 研究中，阳极 tDCS 治疗后每月偏头痛天数明显减少 [98]，提示 tDCS 有可能成为一种针对 MOH 病人的有效治疗方法。但这一结论尚需通过高质量的临床研究进一步验证。

(2) 单脉冲经颅磁刺激: sTMS 利用磁刺激器线圈产生随时间变化的磁场，在大脑皮质产生环形感应电流，使神经元去极化并产生诱发电位，从而瞬时调节目标脑区的神经元活动 [99]。在一项为期 12 个月的前瞻性临床研究中发现，在难治性的高发作及慢性偏头痛（伴或不伴 MOH）病人中，应用 sTMS 可以显著减少每月头痛天数并提高病人头痛影响测评量表评分 [99]。

(3) 枕神经电刺激: ONS 作为一种侵入性治疗方法，需要通过手术在病人皮下植入一个小型电刺激器，通过该刺激器向枕大神经发送电脉冲来减轻疼痛 [100]。有研究表明，ONS 疗法可以降低慢性偏头痛和 MOH 病人的头痛频率和强度，并减少每月急性镇痛药物的使用 [100]。

### 3.2.3 神经阻滞

(1) 枕大神经阻滞: 通过注射药物到枕大神经周围来阻断疼痛信号的传递。一项小型对照试验表明，反复使用 1% 利多卡因进行枕大神经阻滞能够减少曲普坦类药物过度使用性头痛病人的头痛天数与头痛强度，且病人在治疗期间对曲普坦类药物使用量明显减少 [101]。

(2) 眶上神经阻滞: 一项回顾性研究比较了单独使用枕大神经阻滞和枕大神经联合眶上神经阻滞治疗 MOH 的疗效 [111]。结果显示，两种治疗方法均对病人头痛情况改善有一定的效果，但在枕大神经阻滞合并眶上神经阻滞组病人中，其头痛程度、镇痛药物摄入量、头痛天数和头痛持续时间较单纯枕大神经阻滞病人明显改善，说明眶上神经阻滞在治疗 MOH 病人中具有潜在疗效 [111]。

### 3.2.4 其他方法

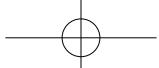
针刺治疗: 在一项临床随机试验中病人分别接受 12 周的针刺和口服托吡酯治疗，针刺组病人接受每周 2 次，共计 24 次针刺治疗，穴位包括双侧攒竹穴、太阳穴、风池穴和印堂穴，每次留针 30 分钟。结果显示两组病人头痛天数均较基线大幅减少。在 MOH 病人亚组中发现，与托吡酯组相比，针刺组病人在减少每月中重度头痛天数、摄入急性镇痛药物天数方面疗效更优 [102]。

综上所述，目前针对 MOH 的非药物治疗方法中除行为干预研究质量等级较高外，其余类型的治疗方法证据级别普遍较低。尽管某些神经调控方法（如非侵入性迷走神经电刺激）在慢性偏头痛治疗中已被证实有效，但其对 MOH 病人的疗效尚不明确 [112]。目前中医药相关内容尚缺乏规范的高质量 RCT 研究，基于现有临床证据的等级，中医药治疗仅作为弱推荐，但其潜在的治疗效果仍不应被忽视，未来仍需通过更多大样本、多中心的 RCT 研究进一步验证。随着对 MOH 发病机制和共病机制研究的深入，新型治疗方法有望得到更广泛的应用。在临床应用中，医师还应综合考虑病人的具体病症、经济水平、用药意愿以及预期效果等多方因素进行选择。

### 九、预防复发

虽然 MOH 治疗成功率可达 50%~70%，但其复发率较高 [2]。一项系统分析回顾了 22 个研究的结局，包括缓解（随访期未再出现药物过度使用）和复发（成功撤药但随后又过度使用急性镇痛药物），随访时间为 2~60 个月（大多数研究为 12 个月），结果表明在撤药后 2~6 个月期间病人的缓解率和复发率分别为 66%~100% 和 13%~34% [67]。另有研究报道显示，MOH 病人治疗后 3~4 年内的缓解率和复发率分别为 58%~66% 和 24%~45% [2,67]。我国一项回顾性研究发现随访 1 年后 MOH 病人的复发率为 24.8%，在另一项随访 1~7 年的研究中发现 MOH 病人复发率为 26.2% [11,42]。这些研究均提示 MOH 病人在撤药成功后的早期（通常为 1 年内）复发率较高 [3]。因此，对于初始治疗成功的 MOH 病人，明确复发危险因素并进行定期随访尤为重要。

MOH 病人复发的危险因素包括：较低的文化程度 [11]、原发性头痛类型（偏头痛病人复发率高于紧张型头痛病人、偏头痛合并紧张型头痛病人复发率高于单独偏头痛病人）、过度使用药物的种类（复方镇痛药过度使用病人较曲普坦类药物过度使用病



人的复发率增高，而阿片类药物过度使用病人的预后较差<sup>[67]</sup>）、药物过度使用的时间较长、既往尝试接受较多种类预防性治疗、预防治疗时间<12个月<sup>[11]</sup>、伴有抑郁或焦虑等情绪障碍、吸烟和饮酒、中重度头痛强度、较高的头痛频率以及较长的头痛病程<sup>[2,24]</sup>。为减少病人复发，可考虑以下策略：①短期心理治疗：有研究显示对病人随访6个月和12个月期间，与仅接受药物预防性治疗组相比，合并接受短期心理治疗的MOH病人复发率显著降低<sup>[113]</sup>；②使用头痛日记：通过使用纸质版和电子版头痛日记详细记录头痛情况并密切随访（每2个月随访1次），可以更好地监测病人药物摄入情况，也可帮助降低MOH复发率。其中，应用带有警报系统和便于医患沟通的电子日记可获得更低的复发率<sup>[74,114]</sup>；③坚持预防性药物治疗：一项随访4年的研究显示，慢性每日头痛病人合并药物过度使用的持续存在与预防性药物的低使用率有关，提示此类病人即使仅存在药物过度使用也应常规使用预防性药物治疗<sup>[67]</sup>。

## 十、总结

本指南是我国第一部关于MOH诊治的临床实践指导，在制订过程中结合了国内急性镇痛药物使用的实际情况，严格按照国际循证指南规范完成，具有鲜明的中国特色。鉴于MOH的高致残性及高疾病负担，在诊治过程中需逐步推进头痛日记使用，结合疾病特点形成规范化诊疗体系。通过规范化的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效随访，来提高临床管理水平。由于MOH病理生理机制较为复杂、常合并其他类型头痛且急性镇痛药物使用类型多样化，临床医师使用本指南时需结合所在医院条件及病人的个人情况，如疾病病程及严重程度、过度使用的药物类型、撤药后戒断反应、共病情况、病人治疗意愿及对预防性治疗反应等多个方面做出综合判断。随着近些年针对新靶点的药物逐渐应用并推广使用，其证据级别有望进一步提高。同时也推荐有条件的医院积极开展多中心RCT研究，共同推动MOH诊疗领域的进步和发展。

**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与中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会共同制订。基于循证医学的指导原则和最新的研究成果，结合了来自全国多家医院专家的意见，并邀请了多学科专家进行论证和最终审定。然而，指南中所包含的推荐意见并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

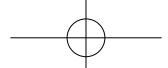
碍专业委员会所有成员和专家的观点。此外，本版指南不可避免地存在一些不足之处，我们诚挚欢迎使用者提供宝贵的建议和意见，以便在下一版中进行改进。此外我们郑重声明，本指南中的观点不得用于商业推广和宣传。

## 《中国药物过度使用性头痛诊治指南（第一版）》

### 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（中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院）、万琪（江苏省人民医院）、王天琳（中国人民解放军总医院）、王宝军（包头市中心医院）、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）、王谨（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）、王盛书（中国人民解放军总医院）、王小娟（广州市第一人民医院）、王哲（大连医科大学附属第一医院）、冯凯（北京市顺义区医院）、兰希发（秦皇岛市第一医院）、冉晔（中国人民解放军总医院）、左世伦（陆军军医大学第二附属医院）、安星凯（厦门大学附属第一医院）、安翼（赤峰市医院）、刘中霖（中山大学孙逸仙纪念医院）、刘红星（南京医科大学附属脑科医院）、刘迎春（胜利油田中心医院）、刘若卓（中国人民解放军总医院）、刘洋（齐齐哈尔医学院附属第二医院）、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）、刘源香（山东中医药大学附属医院）、刘颖璐（中国人民解放军总医院）、江名芳（内蒙古医科大学附属医院）、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）、陈莉（广西医科大学第一附属医院）、陈玲（昆明医科大学第一附属医院）、陈素芬（南华大学附属长沙中心医院）、陈敏（郑州大学第一附属医院）、何育生（同济大学附属同济医院）、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）、李自如（内蒙古自治区人民医院）、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）、李翔（复旦大学附属华山医院）、李焰生（上海交通大学医学院附属仁济医院）、李磊（哈尔滨医科大学附属第二医院）、李霞（浙江大学医学院附属第一医院）、连亚军（郑州大学第一附属医院）、邱石（航天中心医院）、邵卫（武汉市第一医院）、



沈航(中国医学科学院北京协和医院)、吴非(中国人民解放军中部战区总医院)、吴伟(南昌大学第二附属医院)、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(上海市第六人民医院)、余能伟(四川医学科学院·四川省人民医院)、张忠玲(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张洁(中南大学湘雅二医院)、张亮(青岛大学附属医院)、张爱武(广东省第二人民医院)、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)、孟强(云南省第一人民医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、武剑(清华大学附属北京清华长庚医院)、周志彬(三亚市人民医院)、周道友(广东省中医院)、周冀英(重庆医科大学附属第一医院)、胡风云(山西省人民医院)、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)、胡俊(北京大学深圳医院)、姚晓喜(郴州市第一人民医院)、姚源蓉(贵州省人民医院)、赵永烈(北京中医药大学第三附属医院)、赵红如(苏州大学附属第一医院)、赵红玲(大连市中心医院)、赵传胜(中国医科大学附属第一医院)、钟水生(广东三九脑科医院)、高晓玉(烟台毓璜顶医院)、高雅然(河北省人民医院)、顾萍(江苏省人民医院)、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)、郭继东(北华大学附属医院)、郭淮莲(北京大学人民医院)、郭晓敏(陕西省人民医院)、聂志余(同济大学附属同济医院)、钱海蓉(中国人民解放军总医院)、徐小林(天津市环湖医院)、徐隋意(山西医科大学第一医院)、徐鹏(济宁医学院附属医院)、殷梅(昆明医科大学第二附属医院)、袁学谦(郑州市第二人民医院)、袁俊亮(北京大学第六医院)、曹云刚(温州医科大学附属第二医院)、曹克刚(北京中医药大学东直门医院)、黄雪融(瑞安市人民医院)、黄译腺(苏州大学附属第二医院)、梅利(西宁市第一人民医院)、董钊(中国人民解放军总医院)、董铭(吉林大学白求恩第一医院)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院)、童秋玲(温州医科大学附属第一医院)、谢炜(南方医科大学中医药学院)、满玉红(吉林大学第二医院)、渠文生(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、蔡海燕(宁夏回族自治区人民医院)、蔡继福(香港大学深圳医院)、廖松洁(中山大学附属第一医院)、黎佳思(海军军医大学第一附属医院)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、冀

雅彬(南方医科大学南方医院)、薛战尤(上海冬雷脑科医院)、魏丹(武汉市第一医院)

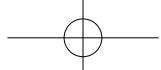
执笔人: 刘颖璐、董钊、王贺波、鱼喆、王若兵、孙银、刘欢贤、龚子骅、马龙腾、张淑华

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFC2508705)

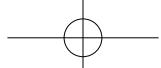
通信作者: 于生元 yusy1963@126.com

## 参 考 文 献

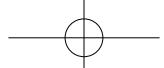
- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. Cephalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [2] Diener HC, Kropp P, Dresler T, et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline[J]. Neurol Res Pract, 2022, 4(1):37.
- [3] Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, et al. Medication overuse headache[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1):5.
- [4] Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, et al. Medication-overuse headache: a perspective review[J]. Ther Adv Drug Saf, 2016, 7(4):147-158.
- [5] Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(5):703-711.
- [6] Dong Z, Chen XY, Steiner TJ, et al. Medication-overuse headache in China: clinical profile, and an evaluation of the ICHD-3 beta diagnostic criteria[J]. Cephalgia, 2015, 35(8):644-651.
- [7] Liu H, Dong M, Liu K, et al. Status of diagnosis and preventative treatment for primary headache disorders: real-world data of unmet needs in China[J]. J Headache Pain, 2023, 24(1):119.
- [8] Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies[J]. Pain, 2012, 153(1):56-61.
- [9] Diener HC, Holle D, Solbach K, et al. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(10):575-583.
- [10] 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, 2011, 52(4):582-591.
- [11] 赵魏, 刘欢贤, 张美辰, 等. 药物过度使用性头痛复发的关联因素分析 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(7):739-743, 816.
- [12] 刘欢贤, 陈小燕, 张美辰, 等. 药物过量性头痛病人临床特征 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(4):282-285.
- [13] 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):6.



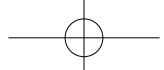
- [14] Lau CI, Liu MN, Chen WH, et al. Clinical and behavioral perspectives: is medication overuse headache a behavior of dependence? [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255:371-402.
- [15] Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(3):276-281.
- [16] Li X L, Zhou J Y, 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.
- [17] He Z, Dong L, Zhang Y, et al. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(8):1228-1234.
- [18] Li X L, Zhou J Y, Tan G, et al. Clinical characteristics of tension-type headache in the neurological clinic of a university hospital in China [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(2):283-287.
- [19] Li J X, Chen C F, Zhang L G, et al. Analysis on the risk factors of medication-overuse headache in Chinese patients [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 48:153-159.
- [20] Wang Y F, Yu C C, Kuan A S, et al. Association between suicidal risks and medication-overuse headache in chronic migraine: a cross-sectional study [J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):8.
- [21] Robbins M S, Grosberg B M, Napchan U, et al. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache [J]. *Neurology*, 2010, 74(17):1358-1364.
- [22] Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache [J]. *Neurology*, 2006, 67(1):109-113.
- [23] 吴旭, 林尧, 肖哲曼. 药物过量性头痛的病理机制及研究进展 [J]. 痛症与治疗, 2018, 25(6):755-758.
- [24] Diener H C, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(7):1102-1116.
- [25] 郝婷婷, 姚刚, 于挺敏. 药物过量性头痛的临床分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5):518-521.
- [26] Srikiatkachorn A, le Grand S M, Supornsilpchai W, et al. Pathophysiology of medication overuse headache—an update [J]. *Headache*, 2014, 54(1):204-210.
- [27] De Felice M, Ossipov M H, Wang R Z, et al. Triptan-induced latent sensitization a possible basis for medication overuse headache [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(3):325-337.
- [28] Supornsilpchai W, le Grand S M, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache [J]. *Cephalgia*, 2010, 30(9):1101-1109.
- [29] Liu H X, Liu J J, Sun S P, et al. Medication overuse headache associated with decreased dopamine transporter availability in the medial but not in the lateral orbitofrontal cortex: a <sup>11</sup>CFT PET/MR study [J]. *Int J Neurosci*, 2024, 134(6):543-550.
- [30] Riederer F, Marti M, Luechinger R, et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety [J]. *World J Biol PsychiA*, 2012, 13(7):517-525.
- [31] Gong Z, Yang C, Dai W, et al. Annexin A1 exerts analgesic effect in a mouse model of medication overuse headache [J]. *iScience*, 2023, 26(11):108153.
- [32] Wang Y, Dong L, Zhang Y, et al. Activation of the microglial P2X7R/NLRP3 inflammasome mediates central sensitization in a mouse model of medication overuse headache [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16:1177171.
- [33] Dağdıcı H G, Topa E, Vuralli D, et al. Medication overuse headache is associated with elevated lipopolysaccharide binding protein and pro-inflammatory molecules in the bloodstream [J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):150.
- [34] Vuralli D, Ceren Akgor M, Gok Dagidir H, et al. Lipopolysaccharide, VE-cadherin, HMGB1, and HIF-1 $\alpha$  levels are elevated in the systemic circulation in chronic migraine patients with medication overuse headache: evidence of leaky gut and inflammation [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):23.
- [35] 陈嫄, 陈春富. 药物过度使用性头痛的发病机制 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(2):144-146.
- [36] Di Lorenzo C, Coppola G, Curra A, et al. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism [J]. *Cephalgia*, 2012, 32(16):1189-1197.
- [37] Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, et al. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism [J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(5):349-355.
- [38] Cargnini S, Viana M, Ghiotto N, et al. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(7):989-995.
- [39] Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):17.
- [40] Da Silva A N, Lake A E. Clinical aspects of medication overuse headaches [J]. *Headache*, 2014, 54(1):211-217.
- [41] Chong C D, Schwedt T J, Hougaard A. Brain functional connectivity in headache disorders: a narrative review of MRI investigations [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2019, 39(4):650-669.
- [42] Liu H, Zhang M, Chen X, et al. Rates and predictors of relapse in medication overuse headache: a clinic-based study from China [J]. *Eur Neurol*, 2019, 82(4-6):68-74.



- [43] Yu S, Guo A, Wang Z, et al. Rimegepant orally disintegrating tablet 75 mg for acute treatment of migraine in adults from China: a subgroup analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):57.
- [44] Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9):891-902.
- [45] Krymchantowski AV, Jevoux CC, Krymchantowski AG, et al. Medication overuse headache: an overview of clinical aspects, mechanisms, and treatments[J]. *Exp Rev Neurother*, 2020, 20(6):591-600.
- [46] 陈春富. 药物过度使用性头痛研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(2):110-115.
- [47] Chen PK, Wang SJ. Medication overuse and medication overuse headache: risk factors, comorbidities, associated burdens and nonpharmacologic and pharmacologic treatment approaches[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 23(8):7.
- [48] Munksgaard SB, Jensen RH. Medication overuse headache[J]. *Headache*, 2014, 54(7):1251-1257.
- [49] Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, et al. Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache[J]. *Eur J Pain*, 2005, 9(3):285-291.
- [50] Kaji Y, Hirata K. Characteristics of mood disorders in Japanese patients with medication-overuse headache[J]. *Internal Med*, 2009, 48(12):981-986.
- [51] Wiendels NJ, Neven AK, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(12):1434-1442.
- [52] Togha M, Karimiafti MJ, Ghorbani Z, et al. Characteristics and comorbidities of headache in patients over 50 years of age: a cross-sectional study[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1):10.
- [53] Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society[J]. *Cephalalgia*, 1988, 8 (Suppl 7):1-96.
- [54] The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24 (Suppl 1):9-160.
- [55] 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.
- [56] Diener HC, Limroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(8):475-483.
- [57] Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2):344-353.
- [58] Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(9):1097-1105.
- [59] Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(2):225-236.
- [60] Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, et al. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(6):1162-1170.
- [61] Nielsen M, Carlsen LN, Munksgaard SB, et al. Complete withdrawal is the most effective approach to reduce disability in patients with medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(7):863-872.
- [62] Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 treatment strategies for medication overuse headache: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9):1069-1078.
- [63] Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial[J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(2):221-232.
- [64] Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19:14.
- [65] Jellestad PL, Carlsen LN, Westergaard ML, et al. Economic benefits of treating medication-overuse headache—results from the multicenter COMOESTAS project[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(2):274-285.
- [66] Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(10):1192-1198.
- [67] Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, et al. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(4):371-386.
- [68] Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4):391-401.
- [69] Cevoli S, Giannini G, Favoni V, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1):56.
- [70] Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies[J]. *Cephalalgia*, 2003, 23(10):982-993.



- [71] Boe M G, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache-A randomized, double-blind study[J]. *Neurology*, 2007, 69(1):26-31.
- [72] Rabe K, Pageler L, Gaul C, *et al*. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(3):202-207.
- [73] Taghdiri F, Togha M, Jahromi SR, *et al*. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Headache*, 2015, 55(1):128-135.
- [74] Bendtsen L, Munksgaard SB, Tassorelli C, *et al*. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project)[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34(6): 426-433.
- [75] Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, *et al*. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(7):814-823.
- [76] Sarchielli P, Messina P, Cupini L M, *et al*. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(8):1289-1297.
- [77] Fan W, Lv YH, Ying GM, *et al*. Pilot Study of amitriptyline in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a 1-year follow-up[J]. *Pain Med*, 2014, 15(10):1803-1810.
- [78] Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, *et al*. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2[J]. *Headache*, 2021, 61(1):125-136.
- [79] Ashina M, Lanteri-Minet M, Ettrup A, *et al*. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(5): 3331024231170807.
- [80] Marmura MJ, Diener HC, Cowan RP, *et al*. Preventive migraine treatment with eptinezumab reduced acute headache medication and headache frequency to below diagnostic thresholds in patients with chronic migraine and medication-overuse headache[J]. *Headache*, 2021, 61(9):1421-1431.
- [81] Tepper SJ, Lipton RB, Silberstein SD, *et al*. Long-term efficacy and safety of erenumab in patients with chronic migraine and acute medication overuse: a subgroup analysis[J]. *Headache*, 2023, 63(6):730-742.
- [82] Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, *et al*. Erenumab in chronic migraine with medication overuse subgroup analysis of a randomized trial[J]. *Neurology*, 2019, 92(20):E2309-E2320.
- [83] Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, *et al*. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(3):340-352.
- [84] Silberstein SD, Cohen JM, Seminario MJ, *et al*. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):10.
- [85] Imai N, Isogai Y, Shibasaki Y, *et al*. Effects of fremanezumab on medication overuse in Japanese chronic migraine patients: post hoc analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(6):1981-1991.
- [86] 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.
- [87] Navratilova E, Behravesh S, Oyarzo J, *et al*. Ubrogepant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(9):892-902.
- [88] American Headache Society 64th Annual Scientific Meeting June 9-12, 2022 Denver, Colorado[J]. *Headache*, 2022, 62(S1):1-170.
- [89] Johnston K, Harris L, Powell L, *et al*. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant-post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201)[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):10.
- [90] Puledda F, Sacco S, Diener HC, *et al*. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine[J]. *Cephalalgia*, 2024, 44(8):3331024241252666.
- [91] Pijpers UA, Kies DA, Louter MA, *et al*. Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Brain*, 2019, 142:1203-1214.
- [92] Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, *et al*. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331(1-2):48-56.
- [93] Lee MJ, Park HK, Oh SY, *et al*. Effect of prednisolone for the treatment of medication-overuse headache: a 3-month result from a multicenter REgistry for load and management of mEdicAton overuSE headache (RELEASE) study[J]. *Headache*, 2024, 64(2):149-155.



- [94] 杨旭红, 李明, 李娅迪, 等. 祛风活血解郁法治疗药物过度使用性头痛的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(43):42-44.
- [95] 高聚, 肖展翅. 头痛宁胶囊联合黛力新治疗药物过度使用性头痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(11):1385-1387.
- [96] 郑帅兵. 头痛宁胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗药物过度使用性头痛的临床研究[J]. 临床研究, 2019, 27(9):144-145.
- [97] Pijpers JA, Kies DA, van Zwet EW, et al. Behavioural intervention in medication overuse headache: a concealed double-blind randomized controlled trial[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(5):1496-1504.
- [98] De Icco R, Putorti A, De Paoli I, et al. Anodal transcranial direct current stimulation in chronic migraine and medication overuse headache: a pilot double-blind randomized sham-controlled trial[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(1):126-136.
- [99] Lloyd JO, Hill B, Murphy M, et al. Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation for the preventive treatment of difficult-to-treat migraine: a 12-month prospective analysis[J]. J Headache Pain, 2022, 23(1):11.
- [100] Serra G, Marchiorotto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial[J]. Pain Physician, 2012, 15(3):245-253.
- [101] Karadas O, Ozon AO, Ozcelik F, et al. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: a randomized comparative study[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(4):426-433.
- [102] Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial[J]. Cephalalgia, 2011, 31(15):1510-1521.
- [103] Bae JY, Sung HK, Kwon NY, et al. Cognitive behavioral therapy for migraine headache: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicina, 2021, 58(1):44.
- [104] Lake AE. Behavioral and nonpharmacologic treatments of headache[J]. Med Clin N Am, 2001, 85(4):1055-1075.
- [105] Rausa M, Palomba D, Cevoli S, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial[J]. J Headache Pain, 2016, 17:8.
- [106] Grazzi L, Sansone E, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with chronic migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up[J]. J Headache Pain, 2017, 18:12.
- [107] Grazzi L, Raggi A, Guastafierro E, et al. A Preliminary analysis on the feasibility and short-term efficacy of a phase-III RCT on mindfulness added to treatment as usual for patients with chronic migraine and medication overuse headache[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(21):14116.
- [108] Grazzi L, Raggi A, D'Amico D, et al. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache[J]. Cephalalgia, 2019, 39(5):655-664.
- [109] Grazzi L, D'Amico D, Guastafierro E, et al. Efficacy of mindfulness added to treatment as usual in patients with chronic migraine and medication overuse headache: a phase-III single-blind randomized-controlled trial (the MIND-CM study)[J]. J Headache Pain, 2023, 24(1):86.
- [110] Grazzi L, Usai S, Bolognini N, et al. No efficacy of transcranial direct current stimulation on chronic migraine with medication overuse: a double blind, randomised clinical trial[J]. Cephalalgia, 2020, 40(11):1202-1211.
- [111] Tepe N, Tertemiz OF. Comparison of greater occipital nerve and greater occipital nerve plus supraorbital nerve block effect in chronic medication overuse headache[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(3):1065-1070.
- [112] Barbanti P, Grazzi L, Egeo G, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study[J]. J Headache Pain, 2015, 16:5.
- [113] Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L, et al. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study[J]. Cephalalgia, 2009, 29(3):293-299.
- [114] Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. The added value of an electronic monitoring and alerting system in the management of medication-overuse headache: a controlled multicentre study[J]. Cephalalgia, 2017, 37(12):1115-1125.