

药物过度使用性头痛

李霞 孟庆芳 武静

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)06-0749-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.034

药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 是由于频繁过度使用急性止痛药物而导致的头痛加重, 是继偏头痛和紧张型头痛之后临床上最常见的头痛类型。因头痛的反复发作, 较高的致残性和沉重的经济负担给个人和社会造成了严重的影响。本研究将对 MOH 的历史沿革、诊断、发病机制及治疗方面作一综述。

药物过度使用性头痛 (medication-overuse headache, MOH) 是由于头痛患者过度使用止痛药物而导致的慢性每日头痛, 常常从原发性头痛 (主要是偏头痛) 演变而来^[1]。一般情况下停止药物服用后头痛可缓解, 但不是所有患者都能如此^[2]。流行病学调查显示, MOH 在全球范围内的总患病率为 0.5%~2.6%^[3], 在俄罗斯和伊朗药物的过度使用现象更为普遍, 故 MOH 的患病率相对较高, 分别为 7.6% 和 4.6%^[4], 而统计数据显示中国 MOH 的患病率为 0.6%, 低于其他西方国家^[5]。MOH 患者因头痛反复发作, 严重影响了患者的正常生活, 同时药物的滥用及大量的医疗资源消耗对社会也造成了沉重的经济和医疗负担。

1 历史沿革及诊断

早在 1951 年 Peter 和 Horton^[6] 就报道了由于过度使用麦角类药物导致的 MOH。20 世纪 60 年代研究者们发现部分患者的头痛与使用咖啡因和巴比妥类药物有关^[7]。到了 80 年代人们对头痛和药物之间的关系愈加关注, 发现单一成分止痛药或复方止痛药的过度使用也能引起头痛^[8]。1988 年 MOH 首次被定义为“药源性”头痛^[9], 同年在国际头痛协会 (Inter-national Headache Society, IHS) 制定的国际头痛疾病分类第 1 版 (ICHD-1) 中 MOH 被描述为“长期药物使用引起的头痛”, 并首次提到了其诊断条件, 强调要每天摄入一定剂量的止痛药物, 而停止使用这些药物 1 个月后头痛症状缓解^[10]。在 2004 年国际头痛疾病分类第 2 版 (the International Classification of Head-ache Disorders; 2nd edition, ICHD-2) 中第 1 次正式提出“药物过度使用性头痛”这一名称, 其诊断也随之得到修正, 需要满足在撤药后 2 个月头痛症状有所缓解这一条件, 并且着重强调了止痛药物的服用天数^[11]。2006 年通过专家共识修改了 MOH 的诊断标准, 提出 MOH 的诊断不再需要依据撤药后头痛改善这一条件, 从而扩大了 MOH 定义的范围^[12]。随后在 2013 年国际

头痛分类第 3 版 (试行版) (ICHD-3β)^[13] 中再次对 MOH 的诊断标准进行了修订, 具体如下: (1) 患者原先曾患原发性头痛, 现在每月头痛时间 ≥ 15 d; (2) 规律过度使用一种或多种用于急性治疗和/或对症治疗头痛的药物时间 > 3 个月 (每月麦角类、曲坦类、阿片类药物或复方止痛药或任意急性药物混合使用 ≥ 10 d, 单一成分止痛药 ≥ 15 d); (3) 不能归因于 ICHD-3 的其他诊断。

2 临床表现

MOH 好发于 40 岁左右的女性, 男女患病率之比为 1:3~4, 且女性起病早于男性^[14-16]。MOH 是一种继发性头痛^[17], 常由原发性头痛转化而来。研究表明, 在 MOH 患者中原发性头痛最常见类型是偏头痛 (65%), 其次是紧张性头痛 (27%), 而其他类型头痛或混合性头痛相对少见 (8%)^[18]。故 MOH 的头痛特点主要取决于其原发性头痛的类型^[19]。有研究显示, 过度使用曲坦类药物的偏头痛患者基本上每天都有偏头痛样发作 (伴有如畏光、畏声、恶心、呕吐的单侧搏动性头痛等症状) 或偏头痛发作频率显著增加, 而麦角类药物所致的 MOH 多表现为紧张性头痛样的头痛^[19]。原发性头痛转化为 MOH 是一个缓慢发展的过程, 最初使用治疗头痛的药物是可以有效缓解头痛的, 但随着药物的过度使用, 头痛的频率、严重程度会逐渐增加。MOH 临床表现多种多样, 患者头痛的性质、部位、严重程度及伴随症状在不同患者之间即使在同一患者的不同发作时期变化也很大, 如在同一天也可由偏头痛样头痛转化为紧张性头痛样头痛^[8], 这种差异性与患者服用头痛治疗药物的数量、种类及停药时间均有关系, 故在 MOH 的诊断中所关注的是头痛的数量 (天数) 而非头痛的性质。虽然 MOH 患者头痛有高度异质性, 但也有些临床相似性助于 MOH 的诊断。如 MOH 的头痛常发生在早晨; 常常伴有颈部疼痛, 随着药物的过量应用而加重, 撤药后颈部疼痛可缓解, 但头痛发作时颈部疼痛会再复发; 常共患焦虑与抑郁障碍; 伴有睡眠障碍; 伴有鼻塞、流涕、流泪、胃肠道症状等自主神经症状与体征, 而撤药后症状有所改善^[20]。另外, 由于中枢敏化作用, 可能还会出现头痛区域的扩大和皮肤的异常性疼痛^[18]。

3 发病机制

已知的 MOH 危险因素包括原发性头痛疾病 (偏头痛、紧张型头痛)、女性、生活方式 (吸烟、肥胖、缺乏锻炼)、精神压力、较低的社会经济状态、依赖行为和共患精神疾

病^[14, 16, 21-23]。MOH 具体的发病机制尚不明确,可能与以下因素有关:

3.1 遗传因素 MOH 具有遗传易感性。有 MOH 家族史或有物质滥用、酒精滥用家族史的个体发生 MOH 的风险将增加 3 倍^[24-25]。分子遗传学研究发现,基因的多态性参与 MOH 的发病。编码血管紧张素转化酶插入/缺失的基因多态性能增加个体对 MOH 的易感性。在 MOH 患者中血管紧张素转化酶基因多态性被证明会影响正中神经体感诱发电位的致敏和习惯化模式^[26]。脑源性神经营养因子在中枢性疼痛敏化中起到重要作用,Vall66Met 多态性可能与个体行为异常及药物滥用有关^[27-28]。儿茶酚氧位甲基转移酶(Catechol-O-methyltransferase, COMT)可以降解儿茶酚胺类物质如神经递质多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素,从而影响各种生理过程包括疼痛的调节。研究表明,与带有 COMT 其他基因型的患者相比,携带有 rs4680A 纯合子或 rs4680A-rs6269A 单倍型的 MOH 患者在撤药后第 1 年内复发的风险更小^[29]。多巴胺转运体 SLC6A4 已被证明参与药物滥用的发病过程。在 MOH 中 SLC6A4 的变异体可能会增加撤药治疗失败的可能性及成功撤药后再复发的风险性^[29]。另有研究显示,与阵发性偏头痛患者相比,MOH 患者多巴胺转运体(SLC6A3)10 等位基因明显的低表达^[30]。

3.2 神经递质和内分泌功能异常 研究表明,MOH 患者血小板 5-羟色胺水平降低,在停药之后血清 5-羟色胺水平会升高^[31-32]。5-羟色胺系统与扩展性皮层抑制、三叉神经血管系统密切相关。5-羟色胺水平低的动物扩展性皮层抑制现象更容易出现,降钙素基因相关肽水平更高,三叉神经血管复合体上的 c-Fos 表达水平更高^[33]。另外,药物的过度使用会促进 5-羟色胺 2A 受体的形成,MOH 患者血小板膜上 5-羟色胺 2A 受体密度会增加,这种受体上调现象在药物戒断后可恢复正常^[34-35]。在动物研究中每日给予扑热息痛后大鼠血小板 5-羟色胺水平和额叶皮质中 5-HT_{2A} 结合位点的数量降低,同时 5-HT 转运体结合位点的数量有所增加^[36]。曲坦类药物的摄入会影响大鼠脑 5-羟色胺的传递,中脑导水管周围灰质、蓝斑等地方的 5-羟色胺受体、转运体的数量均有所变化^[33, 37-38]。另外,有研究表明 MOH 患者除了 5-羟色胺水平降低外,内源性大麻素类的水平也会减低,大麻素通过抑制三叉神经血管系统来发挥镇痛作用,它的缺乏促进了 MOH 的发病^[39-40]。5-羟色胺系统和内源性大麻素系统的改变均会导致中枢痛觉通路和外周痛觉通路的易化和敏化。在 MOH 患者的脑脊液中检测到的食欲素 A、促肾上腺皮质激素释放激素的水平增加,且这两种激素的水平与药物的摄入量呈正相关^[41]。过度使用曲坦类药物的 MOH 患者脑脊液中谷氨酸的水平显著低于无药物过度使用的慢性头痛患者,但两者的水平均显著高于健康组^[42]。分别给予 MOH 患者和健康人群相应的促释放激素进行内分泌刺激对照试验,发现 MOH 患者生长激素和促甲状腺激素的释放减少而促肾上腺皮质激素和皮质醇的水平增加^[43]。由此可见,神经递质和内分泌功能异常参与了 MOH 的发病过程。

3.3 神经元过度兴奋 神经电生理研究证明,MOH 患者存在刺激反应性增强和习惯性缺失的现象,表明了 MOH 患

者神经元的兴奋性增加^[44-49]。Perrotta 等人证明引起 MOH 患者屈肌反射的阈值比健康人群要低,而在停药 10 d 和 2 个月后感刺激的强度需要增大才能引起屈肌反射^[44, 47]。与健康人比较,MOH 患者躯体疼痛诱发电位和三叉神经疼痛诱发电位波幅增大,潜伏期缩短。在给予初始的体感诱发电位刺激后所有 MOH 患者的体感诱发电位的振幅均增大,而给予进一步刺激后其波幅也不会随之降低即习惯性缺失,药物戒断后上述改变即会得到逆转^[45, 49]。在正中神经感觉诱发电位的研究中 MOH 患者的体感皮层是致敏化的;当患者服用非甾体抗炎药时这种反应性更大^[46]。动物实验也表明,长期使用对乙酰氨基酚、曲坦类药物或阿片类药物的动物对疼痛的敏感性增加^[36, 50-52]。在 MOH 大鼠模型中随着服用曲坦类药物时间的延长,可引起屈肌反射的阈刺激强度逐渐减低,在停药后阈刺激强度又逐渐增加直至正常^[52]。长期扑热息痛或麦角类药物的使用使扩展性皮层抑制现象更为频繁,证明了扑热息痛、麦角类药物会使神经元兴奋性增加^[33, 35, 53-54],这些均为 MOH 神经元过度兴奋和疼痛易化的病理假说提供了支持。综上所述,神经元过度兴奋和疼痛易化参与了 MOH 的发病机制。

3.4 脑结构和功能异常 影像学研究表明 MOH 患者的中枢性疼痛网络存在着结构、功能和代谢的异常。形态测量研究表明 MOH 患者中脑、丘脑和纹状体的灰质体积增加,而额部的灰质体积减少^[55]。当 MOH 患者临床症状得到改善后其灰质体积也会随之改变^[56]。另有研究表明,额叶眶回皮质的灰质体积可以用来预测对药物过度使用的治疗效果^[57]。功能核磁共振研究表明,MOH 患者外侧痛觉系统(右侧缘上回、右侧上顶叶和下顶叶皮层)、躯体感觉皮层、下顶叶和缘上回的活动性减低,停用药物 6 个月后这些影像学改变恢复至正常^[58-59]。PET 研究表明,MOH 患者的双侧丘脑、额叶皮质、扣带回前部、岛叶皮质-腹侧纹状体区和右侧下顶叶的代谢减退,而小脑蚓部为高代谢状态。在药物戒断后几乎所有代谢异常的区域均可恢复正常,而额叶眶回皮质却表现为持续性的代谢减退,额叶眶回的这种改变在服用复方止痛药和/或麦角胺-咖啡因复合制剂的 MOH 患者中更为明显。额叶眶回是大脑奖赏系统中的重要组成部分,额叶眶回的代谢减退可能使个体更容易发展成为 MOH 患者^[60]。

3.5 三叉神经血管系统 Ayzenberg 等人研究表明,三叉神经痛参与 MOH 的发病^[45]。药物的过度使用会刺激三叉神经血管系统。长期麦角类、对乙酰氨基酚的服用更容易导致三叉神经痛^[33, 53]。阿片类药物能激活神经胶质细胞 Toll 样受体 4,导致降钙素基因相关肽相关细胞因子的释放,促进炎症反应^[61]。过度使用曲坦类药物的大鼠降钙素基因相关肽水平升高,从而导致颅脑血管扩张,外周血管伤害感受器的敏感性增加,故会出现皮肤触觉异常^[52]。因此,药物的过度使用会通过三叉神经痛觉通路引起中枢和外周敏化^[33]。

3.6 生物行为障碍 由于缺乏对 MOH 的认识,大多数患者服用急性止痛药物只为达到止痛目的,而不了解药物过度使用的后果。患者对头痛的恐惧、焦虑、强迫药物摄入及药

物心理依赖等因素均会导致患者对药物的过度使用^[62]。

4 治疗

4.1 健康教育 MOH 患者对 MOH 疾病本身认识不够,往往认为止痛药物是缓解头痛所必须的^[63]。所以,MOH 治疗的第一步就是健康教育,告知患者药物的过度使用会加重头痛,限制药物的使用在 MOH 患者的治疗方案中尤为重要^[64]。意大利的两项研究对 MOH 患者进行健康教育,发现 2 个月后简单型 MOH 中有 78%–92% 的患者撤药成功,复杂型 MOH 中 60% 的患者摆脱了慢性头痛和药物的过度使用^[65-67]。挪威的一项前瞻性队列研究,在告知 MOH 患者药物过度使用的相关信息后随访 1.5 年,发现 42% 的患者能恢复到发作性头痛状态,76% 的患者不再使用药物^[68]。以上均表明健康教育可以有效地改善 MOH 患者的症状。

4.2 撤药治疗 撤药治疗是 MOH 患者治疗的关键。2011 年欧洲联盟神经科学协会(The European Federation of Neurological Societies, EFNS)指南声明撤药是 MOH 最好的治疗方法^[69]。Bigal 等人对头痛中心的 456 例 MOH 患者进行了撤药治疗和非撤药治疗的比较,随访 1 年后发现撤药治疗的患者头痛发作频率下降 73.7%,头痛持续时间减少 61.2%,而继续药物使用的患者头痛频率仅下降 17.2%,头痛持续时间仅减少 14.8%^[70],此项研究表明了撤药治疗的重要性。撤药治疗分为突然撤药和逐渐撤药两种方式,迄今为止尚没有研究发现突然撤药和逐渐撤药之间疗效的差异性;一般情况下突然撤药会使头痛迅速缓解,但是对于阿片类、巴比妥类、苯二氮类药物则要逐渐撤药以防止严重的戒断症状^[20,69]。

4.3 桥接治疗 MOH 患者撤药后可能会出现一些戒断症状包括头痛恶化、焦虑、紧张、失眠、心动过速、低血压、恶心、呕吐等^[69],而癫痫发作和幻觉很少见^[71]。为最小化戒断症状可进行桥接治疗,针对患者出现的症状给予对症处理。恶心、呕吐者可选用止吐药,苯海拉明、氯丙嗪、异丙嗪、胃复安等均可应用^[72],呕吐明显者应及时补液。对于撤药后头痛恶化现象尤其需要注意,已用的导致 MOH 的药物不应再应用,可以选用长效的非甾体类抗炎药如替普生,其对 MOH 患者撤药后的治疗是有帮助的。另外,吲哚美辛和酮咯酸也都可以作为桥接药物应用而不会加重 MOH 症状^[72-73]。过量应用鸦片、巴比妥、镇静剂的患者需要长效的阿片类、巴比妥类药物做为过渡治疗^[74]。

4.4 预防性治疗 预防性治疗可以简化撤药过程,其应当成为起始治疗的一部分^[72]。药物的选择依赖于用药史、原发性头痛情况、共患病以及副作用等方面^[69]。目前用于预防性治疗的药物包括 β 受体阻滞剂、抗抑郁药、抗惊厥药、非甾体类抗炎药、钙通道阻滞剂等^[72,75-76],在 MOH 患者中均可尝试使用。但在大部分 MOH 患者中应用 β 受体阻滞剂、氟桂嗪和阿米替林进行预防性治疗效果不甚理想^[77]。在对 MOH 预防治疗的研究中只有托吡酯(Topamax, TPM)和 A 型肉毒毒素(Botulinum Toxin A, BTX-A)在对 MOH 预防治疗的随机对照试验中显示出可观的疗效。2011 年 EFNS 治疗 MOH 的指南中提到治疗 MOH 可能有效的唯一药物

是托吡酯,建议每天 100 mg^[69],而肉毒毒素 A 则是唯一获得 FDA 批准的用于预防发作性偏头痛和慢性偏头痛的药物^[33]。TPM 可通过阻碍钠钙离子通道、增强抑制性神经递质(γ -氨基丁酸)的传递和减少兴奋性神经递质(谷氨酸)的传递等机制来减少偏头痛的发作^[78],而 BTX-A 通过抑制与疼痛相关的神经纤维神经递质的释放而发挥作用^[79]。在了一项研究 MOH 患者(其原发性头痛为偏头痛)的欧洲试验中 32 例 MOH 患者接受托吡酯治疗,另外 27 例患者接受安慰剂治疗,结果发现托吡酯能明显减少每月偏头痛天数(平均每月减少 3.5 d),而安慰剂组无明显改善,表明托吡酯的预防性治疗是有效的,且 MOH 患者对其有良好的耐受性^[80]。美国的一项试验也对 MOH 患者托吡酯的预防性治疗进行了研究,亚组分析表明与安慰剂相比,托吡酯也减少了每月偏头痛的平均天数,但此差异无统计学意义。考虑结果的非一致性是由于纳入标准的不同和使用药物的地区差异性造成的^[81-82]。在对 A 型肉毒毒素预防性治疗 MOH 的试验研究中发现,A 型肉毒毒素可明显减少每月头痛天数、偏头痛的发作频率、中重度头痛持续天数和头痛发作持续时间,证明了 A 型肉毒毒素的有效性^[83]。

5 总结及展望

MOH 是继偏头痛和紧张型头痛之后临床上第 3 类常见的头痛类型^[84],头痛的反复发作可严重影响人类的健康和生活,但人们对其认识较少,MOH 的就诊率和治疗率均较低,MOH 目前尚无标准的治疗方案和流程,部分患者治疗后头痛仍无明显改善,且 MOH 复发率较高,这些均是值得关注和急需解决的问题。对其发病机制的深入研究有望为 MOH 的治疗提供新的思路。在等待治疗指南的同时需要认识到预防的重要性。因此,在日常工作中需要加强对患者的健康教育,限制药物的过度使用,控制头痛的诱发因素,从而减少 MOH 的发病率,并提高其治疗率。

参考文献

- [1] Sarchielli P. Medication-overuse headache: an update [J]. J Headache Pain, 2015, 16(Suppl 1): A46.
- [2] Giamberardino MA, Mitsikostas DD. Update on medication-overuse headache and its treatment [J]. Curr Treat Options Neurol, 2015, 17(8): 368.
- [3] Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review [J]. Cephalgia, 2014, 34(6): 409-425.
- [4] Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N, et al. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: a population-based cross-sectional study in district 8, year 2010 [J]. Neurol Sci, 2013, 34(7): 1157-1166.
- [5] Stark RJ, Ravishankar K, Siow HC, et al. Chronic migraine and chronic daily headache in the Asia-Pacific region: a systematic review [J]. Cephalgia, 2013, 33(4): 266-283.
- [6] Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects [J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1951, 26(9): 153-161.
- [7] Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use

- of ergotamine preparations and magement of withdrawal effect: report of 52 cases[J]. *Headache*, 1963, 2; 214-227.
- [8] Evers S, Marziniak MF, pathophysiology. And treatment of medication-overuse headache[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(4): 391-401.
 - [9] Diener HC, Wilkinson M. *Drug Induced Headache* [M]. Springer, 1988; 1-175.
 - [10] Headache Classification Committee of the International Headache Society. 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.
 - [11] Headache Classification Committee of the International Headache Society. ICHD-II. the international classification of headache disorders; 2nd edition[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(suppl 1): 9-160.
 - [12] Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(6): 742-746.
 - [13] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
 - [14] 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.
 - [15] Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population[J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(9): 1015-1022.
 - [16] Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(2): 207-213.
 - [17] Jay GW, Barkin RL. Primary headache disorders- part 2: tension-type headache and medication overuse headache[J]. *Dis Mon*, 2017, 63(12): 342-367.
 - [18] Da Silva A. N., lake a. E. 3rd. clinical aspects of medication overuse headaches[J]. *Headache*, 2014, 54(1): 211-217.
 - [19] Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs[J]. *Neurology*, 2002, 59(7): 1011-1014.
 - [20] Tepper SJ. Medication-overuse headache[J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2012, 18(4): 807-822.
 - [21] Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study[J]. *European Journal of Neurology*, 2016, 23(1): 85-91.
 - [22] Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors[J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(12): 1434-1442.
 - [23] Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al. Medication overuse, healthy lifestyle behaviour and stress in chronic headache: Results from a population-based representative survey [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(1): 15-28.
 - [24] Ferrari A, Leone S, Vergoni AV, et al. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine [J]. *Headache*, 2007, 47(1): 65-72.
 - [25] Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronication[J]. *Headache*, 2009, 49(3): 412-418.
 - [26] Di Lorenzo C, Coppola G, Currà 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]. *Cephalalgia*, 2012, 32(16): 1189-1197.
 - [27] Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2006, 6(1): 79-85.
 - [28] 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.
 - [29] Cargnin 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]. *European Journal of Neurology*, 2014, 21(7): 989-995.
 - [30] Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse[J]. *European Journal of Neurology*, 2006, 13(9): 1009-1013.
 - [31] Srikiatkachorn A, Anthony M. Platelet serotonin in patients with analgesic-induced headache[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16(6): 423-426.
 - [32] Hering R, Glover V, Pattichis K, et al. 5HT in migraine patients with medication-induced headache[J]. *Cephalalgia*, 1993, 13(6): 410-412.
 - [33] Srikiatkachorn A, Le Grand SM, Supornsilpchai W, et al. Pathophysiology of medication overuse headache—an update [J]. *Headache*, 2014, 54(1): 204-210.
 - [34] Ayzenberg I, Obermann M, Oberman M, et al. Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans[J]. *J Headache Pain*, 2008, 9(2): 109-112.
 - [35] Supornsilpchai W, Le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache[J]. *Headache*, 2010, 50(2): 185-197.
 - [36] Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system; a possible mechanism of analgesic abuse headache [J]. *Headache*, 2000, 40(5): 343-350.
 - [37] Dobson, F C, Tohyama Y, et al. Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain [J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(1): 2-11.
 - [38] Reuter U, Salomone S, Ickenstein GW, et al. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(5): 398-407.
 - [39] Rossi C, Pini LA, Cupini ML, et al. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(1): 1-8.
 - [40] Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Cannabinoid (CB₁) receptor activation inhibits trigeminovascular neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1): 64-71.
 - [41] Sarchielli P, Rainero I, Coppola F, et al. Involvement of cortico-

- trophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(7): 714-722.
- [42] Vieira DS, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Zukerman E, et al. Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine [J]. *Headache*, 2007, 47(6): 842-847.
- [43] Rainero I, Ferrero M, Rubino E, et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse [J]. *Headache*, 2006, 46(4): 597-603.
- [44] Perrotta A, Arce-Leal N, Tassorelli C, et al. Acute reduction of anandamide-hydrolase (FAAH) activity is coupled with a reduction of nociceptive pathways facilitation in medication-overuse headache subjects after withdrawal treatment [J]. *Headache*, 2012, 52(9): 1350-1361.
- [45] Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures [J]. *Cephalalgia*, 2006, 26(9): 1106-1114.
- [46] Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache [J]. *BMC Neurol*, 2010, 10: 126.
- [47] Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, et al. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(3): 272-284.
- [48] Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, et al. Basal cutaneous pain threshold in headache patients [J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(3): 303-310.
- [49] Ferraro D, Vollono C, Miliucci R, et al. Habituation to pain in "medication overuse headache": a CO₂ laser-evoked potential study [J]. *Headache*, 2012, 52(5): 792-807.
- [50] De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache [J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(12): 1277-1284.
- [51] Okada-Ogawa A, Porreca F, Meng ID. Sustained morphine-induced sensitization and loss of diffuse noxious inhibitory controls in dura-sensitive medullary dorsal horn neurons [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(50): 15828-15835.
- [52] De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(3): 325-337.
- [53] Supornsilpchai W, Le Grand S. M., Srikiatkachorn A. cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(9): 1101-1109.
- [54] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity [J]. *J Pain*, 2009, 10(9): 895-926.
- [55] 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 Psychiatry*, 2012, 13(7): 517-525.
- [56] Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, et al. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(39): 15343-15349.
- [57] Lai TH, Chou KH, Fuh JL, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(14): 1324-1333.
- [58] Grazzi L, Chiapparini L, Ferraro S, et al. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations [J]. *Headache*, 2010, 50(6): 998-1004.
- [59] Ferraro S, Grazzi L, Mandelli ML, et al. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study [J]. *Pain Med*, 2012, 13(2): 255-262.
- [60] Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 543-550.
- [61] Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, et al. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(1): 52-64.
- [62] Saper JR, Hamel RL, Lake AE. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder [J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(7): 545-546.
- [63] Jonsson P, Jakobsson A, Hensing G, et al. Holding on to the indispensable medication—a grounded theory on medication use from the perspective of persons with medication overuse headache [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 43.
- [64] Munksgaard SB, Jensen RH. Medication overuse headache [J]. *Headache*, 2014, 54(7): 1251-1257.
- [65] Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache [J]. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(3): 396-401.
- [66] 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.
- [67] Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, et al. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial [J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 10.
- [68] Grande RB, Aaseth K, Benth JS, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache [J]. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(1): 129-137.
- [69] Evers S, Jensen J, et al. European federation of neurological, S. treatment of medication overuse headache—guideline of the EFNS headache panel [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(9): 1115-1121.
- [70] Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes [J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(6): 483-490.
- [71] Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26(3): 276-281.
- [72] Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(11): 867-877.
- [73] Pascual J, Berciano J. Daily chronic headache in patients with migraine induced by abuse of ergotamine-analgesics: response due to a protocol of outpatient treatment [J]. *Neurologia*, 1993, 8(7): 212-215.
- [74] Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol

for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study[J]. Cephalalgia, 2014,34(9):645-655.

- [75] Hollanda L, Monteiro L, Melo A. Botulinum toxin type a for cephalic cutaneous allodynia in chronic migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Neurol Int, 2014,6(4):5133.
- [76] Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013,9: 709-720.
- [77] 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.
- [78] White HS. Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine[J]. Headache, 2005,45(Suppl 1):S48-S56.
- [79] Roceanu A, Antochi F, Bajenaru O. Chronic migraine - new treatment options[J]. Maedica (Buchar), 2014,9(4):401-404.
- [80] 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.

- [81] Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Headache, 2007,47(2):170-180.
- [82] Silberstein S, Lipton R, Dodick D, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of Life and other efficacy measures [J]. Headache, 2009,49(8):1153-1162.
- [83] 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.
- [84] Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation[J]. J Headache Pain, 2014,15(1):47.