

# A 型肉毒毒素治疗慢性偏头痛的新进展

樊尚华 曹倩 彭彬 尹波 肖婷 罗瑛 丁曼 董红娟

【中图分类号】 R747.2    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2023)03-0329-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.03.022

慢性偏头痛显著降低生活质量,在一般人群中大约有 2% 的发病率,且其治疗并不容易。A 型肉毒毒素已用于治疗慢性偏头痛超过 10 年,其通过降低可量化的指标如头痛频率、持续时间、发作强度、残疾程度,成为一种耐受性良好的慢性偏头痛的预防治疗的首要选择。随着近年来对 A 型肉毒毒素的研究不断深入,其在慢性偏头痛中的应用会逐渐增加。

慢性偏头痛(Chronic migraine, CM)是一种普遍的、致残的神经系统疾病。反复发作的偏头痛会对患者的日常生活产生突发的、不可预测的影响,并导致患者的生活质量下降,对个人、家庭、工作、社会和经济水平产生显著的负面影响,因此有效的治疗对患者的生活质量的改善非常重要。肉毒毒素有 7 种血清型(A-G),可抑制骨骼肌神经肌肉接头和节前自主神经的突触前的乙酰胆碱的释放,引起骨骼肌的松弛麻痹和自主神经功能失调。A 型肉毒毒素(Botulinum neurotoxin A, BoNT-A)是预防治疗慢性偏头痛的有效、安全、耐受性良好的治疗手段,其对高频发作性的慢性偏头痛尤其有效。有研究结果表明,BoNT-A 是 1/5 的慢性偏头痛患者的最有效的治疗选择,这些患者对其余药物治疗均无有效应答,其中还包括新发每日持续性头痛患者,他们的无头痛时间基本为零<sup>[1]</sup>,所以 BoNT-A 的应用逐渐得到了推广。

## 1 临床定义的进展

慢性偏头痛是慢性日常性头痛的一种,依据最新发布的国际头痛疾病分类第 3 版(The 3rd edition of the international classification of headache disorders, ICHD-3)其每月头痛发作至少 15 d 并持续不少于 3 个月,且每月头痛性质为偏头痛的天数不少于 8 d。既往定义慢性偏头痛除外了药物过量性头痛(Medication overuse headache, MOH),但依据 ICHD-3,慢性偏头痛还包含了药物过量性头痛<sup>[2]</sup>。

## 2 机制的进展

BoNT-A 预防治疗慢性偏头痛是通过作用于 SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor),抑制神经递质如 P 物质(Substance P, SP)、降

钙素基因相关肽(Calcium-gene-related peptide, CGRP)等的释放,而 SP 与 CGRP 是引起慢性偏头痛的重要炎性介质,可抑制外周敏化,进而对中枢敏化也产生一定的抑制作用<sup>[3-4]</sup>。

有研究报道,慢性偏头痛患者在经颅磁刺激治疗后发生相应改变,证实了慢性疼痛可以导致皮层的可塑性发生改变的假说。突触可塑性的核心是通过改变兴奋性和抑制性突触的突触权值来重塑兴奋性和抑制性的平衡。CM 患者较低的运动阈值反映了较高的皮层兴奋性,而且由于慢性头痛,这种皮层的可塑性是可以长期改变的。最新的研究显示,在慢性偏头痛患者的中脑导水管周围灰质(Periaqueductal gray matter, PAG)中发现了大量的铁沉积,且与 BoNT-A 的不良反应有密切关系。PAG 是疼痛的重要调节剂,有助于中枢敏化和继发性痛觉过敏的发展<sup>[5]</sup>。

PAG 的结构包括在中脑导水管周围的各种分层神经元,是疼痛处理网络的中枢。它具有强大的下行抗伤害性功能,并与涉及疼痛处理的间脑和皮质结构相连。由于 PAG 在疼痛调节中的重要作用,PAG 功能障碍被认为是偏头痛,特别是偏头痛慢性化的潜在机制之一。有研究报道慢性偏头痛和日常头痛患者出现 PAG 和一些间脑结构出现铁沉积。有研究发现,与发作性偏头痛和健康对照组比较,慢性偏头痛患者的 PAG 中有更多的铁沉积,这表明随着偏头痛频率和严重程度的增加,结构性损伤会逐渐增加。PAG 和基底神经节中的铁沉积也与偏头痛的诊断时间相关<sup>[6]</sup>。

在人脑中铁主要以铁蛋白的形式储存在髓磷脂中。生理上铁水平随着年龄和氧化应激的增加而增高,它可以加重氧化损伤。由于偏头痛的发作激活了 PAG,增加了该区域的自由基释放,并促进了铁沉积。炎症在铁沉积介导的细胞死亡和破坏中发挥作用,因此疼痛期间反复的神经和血管炎症机制对 PAG 的慢性损伤也可能导致铁沉积的加剧;最后,高氧情况下(继发于血管舒张)会释放自由基并伤害细胞,导致该组织中的铁整合。内皮功能障碍和血脑屏障破坏有利于脑脊液与血液的渗漏,这种渗漏也可能导致炎症和铁沉积增加。脑内皮细胞是铁的储存库,其激活可改变受影响脑区的铁平衡。这些机制已经在其他神经炎症性脑疾病中被报道<sup>[7]</sup>。

综上所述,铁沉积可能是由于疼痛反复发作而引起的疼痛调节结构较高激活情况的结果,因此它是偏头痛持续时间和发作频率的神经成像的相关因素。高铁沉积可能是第 1 个事件和原因,增加对疼痛的敏感性和引起治疗效果差。作为铁贮存库的脑内皮细胞功能障碍可能导致铁在 PAG 等特

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号为 82101292, 81801134);湖北省重点实验室开放项目(编号为 2021KFY041)  
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[樊尚华 曹倩 彭彬 尹波 肖婷 罗瑛 丁曼 董红娟(通信作者)]

定结构中积累。虽然 BoNT-A 在外周发挥作用,但 PAG 等中心结构的破坏则会导致外周效应减弱,所以 PAG 铁沉积会导致 BoNT-A 的治疗效果欠佳<sup>[8]</sup>。

此外,有研究发现 2 个基因多态性与 BoNT-A 的有效应答有关, $\alpha$ -降钙素基因相关肽基因(Calcitonin-related polypeptide, alpha, CALCA) rs3781719 (40.9% vs 26.9%) 和瞬时感受器电位辣椒素受体 I 型(Transient receptor potential-vanilloid type-1, TRPV1) rs222749 (4.17% vs 12.5%)。这 2 个基因分别编码 CGRP 和 TRPV1 受体,是 BoNT-A 作用的靶点,虽然突变在人群中所占的比例不高,但支持了 BoNT-A 在慢性偏头痛中的作用机制<sup>[6]</sup>。

### 3 发作性偏头痛进展为慢性偏头痛的进展

慢性偏头痛的全球患病率为 1%~3%, 约占所有偏头痛病例的 8%, 且每年有 2.5%~3.1% 的发作性偏头痛(Episodic migraine, EM) 进展为慢性偏头痛, 识别转化的危险因素是积极干预并逆转转化的重要措施。先前的研究报道了发作性偏头痛向慢性偏头痛转化的几个危险因素包括肥胖、睡眠障碍、抑郁、焦虑、高频率的每月头痛日、药物滥用、女性、较低的社会经济地位、共病性的疼痛障碍、咖啡因、生活压力事件和痛觉超敏<sup>[9]</sup>。

最新的研究显示, 高频率的偏头痛发作和抑郁症可作为从发作性偏头痛转变为慢性偏头痛的预测因素, 而家庭年收入超过 5 万美元可逆转这种转化, 具有一定的保护作用。抑郁症是与慢性偏头痛发病相关的最常见的风险因素之一。有研究显示, 每月头痛天数越频繁, 转化为慢性偏头痛的风险就越高。每月头痛天数 $\geq 10$  d 相比于每月头痛天数 $\geq 5$  d, 前者转化为慢性偏头痛的风险更大。对于头痛频发的患者( $\geq 5$  d/月), 急性期治疗失败会导致更频繁的发作, 增加了转化为慢性偏头痛的风险, 这提示临床医生可能需要更多的关注急性期的治疗。

痛觉超敏是三叉神经尾侧核的伤害性神经元中枢敏化的标志, 而三叉神经细胞的中枢敏化是由持续性的疼痛通过激活脑膜血管周围的疼痛纤维引起的。有研究报道, 痛觉超敏是偏头痛患者头痛频率增加的预测因子<sup>[9]</sup>。

药物过量使用与发作性偏头痛转化为慢性偏头痛的风险增加也密切相关。使用曲普坦类和 NSAID 类药物可以增加转化风险。过量使用曲普坦与慢性偏头痛风险增加之间的关系可能与以下事实有关: 在曲普坦停止应用后持续暴露于曲普坦诱导的降钙素基因相关肽仍持续存在, 但感觉阈值恢复到基线水平, 进而产生了一种中枢敏化状态。

有研究显示, 家庭年收入超过 50,000 美元对新发的慢性偏头痛有保护作用。收入较高的慢性偏头痛患者可能更容易获得医疗保健和偏头痛的治疗以及其他共病、心理状况和健康生活方式的积极干预; 较低的收入与慢性偏头痛患者的高头痛频率相关, 且对抑郁症也有一定的影响, 抑郁症也增加了转化为慢性偏头痛的风险。因此, 低收入的慢性偏头痛患者, 通过抑郁或心理压力的影响, 可能导致更高的转化为慢性偏头痛的风险。

此外, 头痛相关的残疾可由偏头痛残疾程度评估问卷

(Migraine disability assessment score, MIDAS) 来衡量, 头痛相关残疾越严重, 转化为慢性偏头痛的风险越高<sup>[10]</sup>。

## 4 影像学的进展

有研究探讨 BoNT-A 治疗的应答者和无应答者之间是否存在大脑结构的变化, 结构和功能 MRI 显示, 与无应答者比较, BoNT-A 应答者的右侧初级躯体感觉皮层、前侧岛叶、左侧颞上回和穹窿部的皮质增厚。先前的研究发现, 与发作性偏头痛比较, 高频发作性的偏头痛和慢性偏头痛患者的岛叶厚度均有降低。由于该研究仅评估了 BoNT-A 干预后的情况, 尚不清楚这些变化是否代表了应答者或无应答者的结构变化的区别特征, 因此在肉毒毒素治疗慢性偏头痛这一领域的进一步前瞻性研究将是非常有用的<sup>[11]</sup>。

## 5 治疗的进展

### 5.1 注射方式的进展

BoNT-A 预防治疗慢性偏头痛的传统注射方式是依据评价偏头痛预防治疗的 III 期临床研究(Phase III research evaluating migraine prophylaxis therapy, PREEMPT)<sup>[12]</sup>, 但研究显示 78% 的临床医生表示预防治疗慢性偏头痛时 BoNT-A 的注射方式并不总是遵循 PREEMPT 方案, 医生会根据患者的疼痛方式、头颈部的解剖以及医生个人的偏好, 在注射位点数量和注射总剂量之中做出相应的改变。

最新研究表明, 在穴位注射 BoNT-A 可以缓解甚至消除偏头痛的症状。传统中医学认为, 针灸是治疗偏头痛最有效的方法之一, 而穴位则对应于能量通道, 可以通过身体循环, 连接各个脏腑。穴位注射作为一种治疗技术已经被广泛证实, 它比肌肉注射和皮下注射有更快、更强的临床效果。尽管穴位注射的机制尚不清楚, 但其已经被广泛应用于治疗多种疾病, 包括头痛、肌筋膜痛、颞下颌关节紊乱、类风湿性关节炎和髋关节发育不良。有研究发现, 在固定穴位(印堂、太阳、百会、率谷、风池、天柱)注射 BoNT-A, 且每 1 个穴位注射 2.5 U, 共注射 25 U 的 BoNT-A<sup>[13]</sup>, 可以有效预防治疗慢性偏头痛。

有人提议 BoNT-A 注射鼻腭神经节(Sphenopalatine ganglion, SPG), 以针对副交感神经纤维和抑制乙酰胆碱的释放。同时有研究显示将 50 U 的 BoNT-A 注射到 SPG 是安全的。此外, 通过皮肤摄入而不是注射 BoNT-A 可以增强其在慢性偏头痛中的治疗效果。目前已有研究报道, 通过分子增强剂、脂质体和离子导入的经皮给药可以将 BoNT-A 用于美容和多汗症<sup>[14]</sup>。有研究发现, 在超声波引导下将 BoNT-A 注射到颅骨缝隙中可作为新型给药方式, 因为采用这种注射方式可以降低脑膜痛感受器的敏感性, 而且颅外疼痛纤维集中在颅骨缝隙附近, 不过仍需要进一步的临床研究来予以验证。

### 5.2 疗效的评估

目前的临床慢性偏头痛预防治疗指南中仅以降低头痛频率为基础来定义治疗的有效应答, 甚至建议患者如果头痛频率没有降低就停止治疗, 这是片面的。作为主要的量表

MIDAS是用来衡量慢性偏头痛相关的残疾程度。当临床医生治疗慢性偏头痛时主要治疗目标是最小化与头痛相关的残疾及其对生活质量的影 响。尽管 MIDAS 有其局限性,但它是一种全球性的、验证良好的、广泛使用的慢性偏头痛相关残疾测量方法。事实上,另 1 个广泛用于评估头痛相关残疾的量表是头痛影响测定-6(Headache impact-6, HIT-6)评分,但与 MIDAS 比较, HIT-6 对残疾的评价更具情绪性和主观性,更受头痛强度的影响,而 MIDAS 则更受头痛频率的影响<sup>[15]</sup>。

临床研究显示,使用 BoNT-A 治疗慢性偏头痛 6 个月后 MIDAS 改善不但与头痛频率相关,也与头痛强度相关,因此头痛强度也应被视为另 1 个主要的临床衡量指标。在使用 BoNT-A 预防性治疗慢性偏头痛并评估其残疾程度改善时头痛强度和头痛频率同样重要。头痛频率和强度降低各 50%均可同等程度地作为主要的预后指标<sup>[16]</sup>。特别是无头痛时间为零的慢性偏头痛患者在接受 BoNT-A 预防性治疗时患者未因病情严重而致残,其 HIT-6 评分均 $\leq 60$ 分。因而,使用 HIT-6 评分仍然是慢性偏头痛和每日持续性头痛患者的残疾程度评定的可靠衡量标准。

鉴于继续使用更传统的终点点出现的困难,正如 PRE-EMPT 所示在未来的国际头痛疾病分类(International classification of headache disorders, ICHD)临床试验指南中应更加重视 HIT-6 等量表的使用。每月头痛天数(Monthly headache day, MHD)越高的慢性偏头痛患者,经过 BoNT-A 治疗后每月头痛天数减少越多。基线时头痛频率越高,对 BoNT-A 反应越好,即慢性偏头痛的每月头痛天数是 BoNT-A 有效应答的预测因素<sup>[17]</sup>。

临床医生普遍认为,头痛天数减少 30%至 50%具有临床意义,是 BoNT-A 发挥疗效的标志。在 PREEMPT 研究的汇总分析中 49.3%的参与者在他们的第 1 个周期中每月头痛天数降低了 50%,而 11.3%和 10.3%的患者分别在第 2 个和第 3 个 BoNT-A 治疗周期后才有应答<sup>[18]</sup>。已有多项研究评估开始使用 BoNT-A 的前 2 个周期后的累积疗效,在一项 56 例患者的单中心前瞻性研究中每月头痛天数减少 50%的患者比例在第 2 和第 5 周期之间增加了 1 倍(27%到 48%)。意大利一项回顾性队列研究在治疗 6 个月时对 BoNT-A 的应答反应可以对 12 个月时的应答反应有适度的预测作用,6 个月时的无应答者中有 23.8%在 12 个月时转化为应答者。有研究发现在前 3 个周期有应答的患者中有 64.7%出现持续性应答,而 23.4%的初始无应答者在第 4 或第 5 周期转化为应答者,即 BoNT-A 有累积效应。在此基础上建议试用 BoNT-A 至少 2~3 个治疗周期,再评估疗效,但是毕竟各地有不同的限制条件及经济负担问题,具体的实施可能有困难<sup>[19]</sup>。

### 5.3 终止治疗

对于药物过量性头痛,有研究显示单独戒断口服药物治疗和戒断口服药物并联合 BoNT-A 治疗的疗效并无明显的差异<sup>[20]</sup>。欧洲头痛联盟对连续 3 个月每月头痛天数 $<10$  d 的患者,建议终止 BoNT-A 的治疗。在一项前瞻性研究中 276 例患者约 49%在达到预定标准连续 2 个 12 周的 MHD

$<5$  d,且 MIDAS 评分 $<10$  分后终止了 BoNT-A 的治疗;在随后的 6 个月随访中 80%的患者没有出现临床恶化或需要恢复 BoNT-A 的预防性治疗。在 1 个病例较少的研究中对 54 例慢性偏头痛恢复到发作性偏头痛的患者终止 BoNT-A 的治疗,且其中 80%的患者在随后 6 个月仍为发作性偏头痛,并未再次进展为慢性偏头痛<sup>[21]</sup>。

慢性偏头痛患者对 BoNT-A 的反应在 12 周的注射期间并不一致,而是呈 U 形反应,即具有明显的诱导期、峰值效应和“磨损”期。BoNT-A 的“磨损”是临床上常见的一种现象<sup>[22]</sup>,对 BoNT-A 的治疗提出了挑战。在 BoNT-A 治疗后的第 1 个月和第 2 个月止痛药的摄入量和头痛天数显著减少;然而,在第 3 个月时 BoNT-A 的积极影响逐渐下降。每月头痛天数的减少则随着时间延长逐月减少。此外,每月较高的止痛药摄入可能是每月头痛天数持续减少的 1 个负面影响因素。

据报道,BoNT-A 的磨损率为 44%~62.9%,最常见的时间是在下 1 次的注射周期前的 2~4 周。“磨损”现象的驱动机制尚不清楚,出现磨损的患者的特征方面也没有明显的差异。临床证据表明,BoNT-A 的生物效应的持续时间与神经肌肉阻滞相关,而神经肌肉阻滞则在注射 12 周左右出现逆转,而对眼睑痉挛患者的组织病理学研究发现肌肉纤维在 12 周前逐渐纤细模糊<sup>[23]</sup>。

为了预防 BoNT-A 的“磨损”效应,最常使用的是短期桥接疗法,包括肌肉注射酮咯酸和周围神经阻滞。在另一项研究中增加 BoNT-A 的剂量可以延长 75%患者的有效应答时间<sup>[24]</sup>。

## 6 结束语

自 BoNT-A 被批准用于治疗慢性偏头痛以来已经过去了 10 余年,其非适应症的使用可以追溯到更早。有研究表明,对接受稳定的 BoNT-A 治疗的患者加用 CGRP 受体拮抗剂能带来更多的益处<sup>[25]</sup>,但联合治疗是昂贵的,治疗成本可能仍然是 1 个主要难点。鉴于其作用机制,BoNT-A 在很大程度上不太可能被针对 CGRP 或其受体的新型单克隆抗体制剂所取代。然而,许多慢性偏头痛患者对目前的任何一种疗法都没有充分的有效应答。如果发现或创造出对疼痛神经纤维有保留作用但对运动神经纤维无影响的新型肉毒毒素,那么肉毒毒素在慢性偏头痛中的应用则可能会进一步的增加<sup>[26]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Atraszkiewicz D, Ito R, Bahra A. The efficacy of botulinum toxin type-A for intractable chronic migraine patients with no pain-free time[J]. Br J Pain, 2022, 16(1): 41-49.
- [2] Headache classification committee of the international headache society (IHS), the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalgia, 2018, 38(1): 1-211.
- [3] Lee WH, Shin Tj, Kim HJ, et al. Intrathecal administration of botulinum neurotoxin type A attenuates formalin-induced nociceptive responses in mice[J]. AnesthAnalg, 2011, 112(1): 228-235.

- [4] Huang P, Khan I, Suhail M, et al. Spinal botulinum neurotoxin B; effects on afferent transmitter release and nociceptive processing[J]. *PLoS One*, 2011, 6:e19126.
- [5] Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain[J]. *PNAS*, 2007, 104(26): 11056-1061.
- [6] Domínguez VC, Leira Y, Saavedra PM, et al. Iron deposits in periaqueductal gray matter are associated with poor response to onabotulinumtoxinA in chronic migraine[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(8): 479.
- [7] Haider L. Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 725370.
- [8] Won SM, Lee JH, Park UJ, et al. Iron mediates endothelial cell damage and blood-brain barrier opening in the hippocampus after transient forebrain ischemia in rats[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(2): 121-128.
- [9] Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the american migraine prevalence and prevention study [J]. *Headache*, 2012 (52): 1456-1470.
- [10] Louter MA, Bosker JE, Van Oosterhout WP, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification [J]. *Brain*, 2013 (136): 3489-3496.
- [11] Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine; a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(5): 503-516.
- [12] Ray JC, Hutton EJ, Matharu M. OnabotulinumtoxinA in migraine: a review of the literature and factors associated with efficacy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2898.
- [13] Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program[J]. *Headache*, 2010, 50(9): 1406-1418.
- [14] Hou M, Xie JF, Kong XP, et al. Acupoint injection of onabotulinumtoxin A for migraines[J]. *Toxins (Basel)*, 2015, 7(11): 4442-4454.
- [15] Magnusson JE, Becker WJ. Migraine frequency and intensity: relationship with disability and psychological factors [J]. *Headache*, 2003, 43(10): 1049-1059.
- [16] Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, et al. The expanding therapeutic utility of botulinum neurotoxins[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(5): 208.
- [17] Martínez-Pías E, Guerrero ÁL, Sierra Á, et al. Daily headache in chronic migraine is a predictive factor of response in patients who had completed three sessions of onabotulinumtoxinA[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(6): 432.
- [18] Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9): 996-1001.
- [19] Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with onabotulinumtoxinA[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 88.
- [20] Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 40.
- [21] 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.
- [22] Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of OnabotulinumA therapy in “super-responding” chronic migraine patients[J]. *Headache*, 2019 (59): 1279-1285.
- [23] Pak AT, Üstün İ, Sengul Y. Botulinum toxin type A wear-off phenomenon in chronic migraine patients: how long does the maximum efficiency last? [J]. *ArqNeuropsiquiatr*, 2021, 79(10): 886-890.
- [24] Masters-Israilov A, Robbins MS. Onabotulinumtoxin A wear-off phenomenon in the treatment of chronic migraine [J]. *Headache*, 2019, 59(10): 1753-1761.
- [25] Armanious M, Khalil N, Lu Y, et al. Erenumab and onabotulinumtoxinA combination therapy for the prevention of intractable chronic migraine without aura: a retrospective analysis[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2021, 35(1): 1-6.
- [26] Becker WJ. Botulinum toxin in the treatment of headache[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(12): 803.

(2022-11-01 收稿)