

抗抑郁药预防治疗慢性偏头痛的研究进展

余震*, 秦华兰, 李倩, 蒋兆雪

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月24日; 发布日期: 2024年1月31日

摘要

慢性偏头痛是一种神经系统疾病, 易与焦虑抑郁等共病, 造成严重经济负担, 需积极开展预防及治疗。本文概述了近5年来抗抑郁药物预防治疗慢性偏头痛的现状, 总结了这些药物的有效性和安全性。认为文拉法辛优于阿米替林, A型肉毒毒素可以作为潜在的预防治疗慢性偏头痛药物。

关键词

慢性偏头痛, 抗抑郁药, A型肉毒毒素

Advances in Antidepressant Prophylaxis for the Treatment of Chronic Migraine Headache

Zhen Yu*, Hualan Qin, Qian Li, Zhaoxue Jiang

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 24th, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

Chronic migraine is a neurological disorder that is prone to co-morbidities such as anxiety and depression, resulting in a serious economic burden that requires active prevention and treatment. This article outlines the current status of antidepressant medications for the prophylactic treatment of chronic migraine over the past 5 years and summarizes the effectiveness and safety of these medications. It is concluded that venlafaxine is superior to amitriptyline and that botulinum toxin type A can be used as a potential prophylactic treatment for chronic migraine.

*通讯作者。

Keywords

Chronic Migraine, Antidepressant, Botulinum Toxin Type A

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据《2016年全球疾病负担研究》，偏头痛是致残的第二大原因，其致残人数超过了所有其他神经系统疾病的总和[1]。发病高峰在35岁至39岁之间，约75%的患者在35岁之前发病，影响着全球超过10亿人，被认为是50岁以下人群致残的首要原因[2]。根据发作频率又可将偏头痛分为发作性偏头痛(Episodic Migraine, EM)和慢性偏头痛(Chronic Migraine, CM)，其中CM的特点为每月发作至少为15天，持续3个月以上[3]。一项全国人群研究观察到在1713名偏头痛患者中，11.2%的人患有抑郁症，14.6%的人患有焦虑症，13.7%的人同时患有这两种疾病[4]。有研究采用双向、双样本孟德尔随机化方法证实了偏头痛与抑郁症之间存在因果关系[5]。慢性偏头痛与自主神经功能障碍有显著的重叠和共同的病理生理学机制[6]，且头痛(尤其是慢性偏头痛)是自主神经紊乱患者中最常见的合并症，患病率范围为27%~96%[7]。患有慢性偏头痛的人更有可能患有睡眠质量差、失眠和夜间疲劳，睡眠问题是偏头痛过度到慢性偏头痛发作形式的一个重要因素[8]。因CM常与抑郁、焦虑、失眠、耳鸣、自主神经功能紊乱等共病，进行预防性治疗、减轻症状和改善继发于慢性偏头痛和合并症的功能障碍至关重要。本文主要针对三环类抗抑郁药、选择性5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂及A型肉毒毒素四类药物对CM预防治疗的作用机制、有效性及安全性等方面做如下概述。

2. 病理机制

2.1. 慢性偏头痛的发病机制

慢性偏头痛的具体发病机制尚不明确，涉及到周围敏化、中枢敏化、皮质兴奋性异常、疼痛调控网络异常、血管、三叉神经、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP)、遗传等方面。其中皮质扩散抑制(Cortical spreading depression, CSD)已被认为是偏头痛先兆的病理生理学底物和头痛的内源性触发因素，可能与触发三叉神经感觉激活相关[9]。也有研究认为偏头痛发作与三叉神经血管反射关系密切，发病过程涉及三叉神经血管复合体(Trigeminovascular system, TGVS)激活导致三叉神经降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP)释放、颅内血管扩张和通透性改变、无菌性炎症的产生等。TGVS的活化是偏头痛发病的关键[10]，但具体机制仍有待进一步深入研究。

2.2. 抗抑郁药的作用机制

5-羟色胺能(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素能(Norepinephrine, NE)系统都参与调节神经性疼痛和可能的偏头痛。抗抑郁药针对的是这两个系统中的一个或两个，它们的伤害性特性很大程度上与这些效应有关。有临床证据表明，NE在抗伤害感受中起着重要作用[11]。对于慢性偏头痛的预防，三环类抗抑郁药(TCA)和选择性5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)都能增加5-HT和NE能系统的活性，比选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)更有效。特别是TCA，被首批确认为对偏头痛有预防作用的药物。阿米替林和文拉法辛在偏头痛预防治疗指南中都被作为B类推荐[12]。

3. 三环类抗抑郁药(Tricyclic Antidepressants, TCA)

TCA 是最早使用的抗抑郁药之一,不仅可以抑制 5-HT 和 NE 突触前膜的再摄取,还有抗胆碱能、抗组胺能作用。其作用机制与抑制下行疼痛调节通路有关,即从脑干下降到三叉神经核尾部和脊髓的内源性疼痛控制机制。因抗胆碱能效应强,对毒蕈碱受体有很高的亲和力,其不良反应和安全性方面的问题限制了临床大规模使用,临床使用的 TCA,包括阿米替林、去甲替林、多塞平、氯米帕明、丙咪嗪等。目前主要用于重度抑郁症。近年来临床用于预防慢性偏头痛治疗的多为阿米替林、去甲替林。

3.1. 阿米替林(Amitriptyline, AMT)

阿米替林在 2012 年美国神经病学学会/美国神经病学学会发作性偏头痛预防治疗指南中被评为 B 级“可能有效”。具有抗毒蕈碱、抗组胺作用,还与内源性腺苷系统相互作用,被证明可以抑制 CSD 从而预防头痛发作[13]。目前尚不清楚哪种机制是关键。

1964 年, Lance 和 Curran 首次提到阿米替林用于治疗头痛。Couch 等研究者设计了一项有史以来最大规模的阿米替林预防偏头痛的双盲、安慰剂对照研究,得出结论均表明阿米替林预防性治疗慢性偏头痛有效[14]。

近期研究将阿米替林与非药物治疗高速率重复经颅磁刺激(rTMS)相结合用于治疗慢性偏头痛。在 83 名患者的随机对照试验中,比较了单独使用 rTMS 和联合使用 rTMS 与阿米替林的效果。结果显示,联合治疗在减少头痛频率和严重程度方面明显优于单独 rTMS 治疗;此外,发现 25 mg 阿米替林剂量最为有效。这表明 rTMS 结合阿米替林可能通过抑制活跃神经元,更有效减轻头痛[15]。

3.2. 去甲替林(Nortriptyline)

去甲替林是阿米替林的主要代谢产物,对去甲肾上腺素转运体作用更强,它在组胺和毒扁豆碱受体上的活性较弱,副作用较低。能通过调节神经递质、改善疼痛处理和情绪管理等机制,对慢性偏头痛的预防和治疗发挥作用。目前还没有临床试验评估去甲替林单一疗法与安慰剂预防典型慢性偏头痛的疗效。

去甲替林因耐受性好,且与三环类抗抑郁药(TCA)在治疗神经病理性疼痛方面的相对等效性而被使用。一项关于阿托伐他汀联合去甲替林治疗偏头痛的临床试验中发现联合用药在改善偏头痛频率和提高生活质量方面显示出良好的疗效,但对头痛强度的影响不显著。两种药物的联合使用似乎是预防偏头痛有前途的选择[16]。

3.3. 不良反应

与安慰剂相比, TCA 在改善偏头痛频率方面显示出良好的疗效,且接受治疗的患者未发生严重不良反应。常见不良反应主要有嗜睡(37.5%)、口干(25%)、食欲体重增加(16.25%)、便秘(12.5%)等[17]。此外,它可能会导致体位性低血压。

4. 选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI)

SNRI 也称为双通道阻滞剂,对多巴胺再摄取有较弱的抑制作用,对其他受体的活性很低,尤其是胆碱受体、 α 和 β 肾上腺素受体。主要通过增加 5-HT 和 NE 水平,降低 CSD 及影响疼痛传导路径,有助于减少偏头痛的发作频率和强度。临床常用的 SNRI 药物,包括文拉法辛和度洛西汀。

4.1. 文拉法辛(Venlafaxine, VLF)

文拉法辛通过增加大脑中的 5-HT 和 NE 水平,对中枢神经系统的疼痛处理机制有影响,可提高对疼

痛的阈值从而减轻头痛症状。

在一项对比文拉法辛和阿米替林治疗偏头痛的研究中发现,两种药物均有效降低了偏头痛的发作次数和头痛冲击测试(HIT-6)评分,但未观察到两药之间的显著差异。研究涉及 80 名患者,分别接受阿米替林(25 毫克/晚)和文拉法辛(37.5 毫克/天)治疗,为期 8 周。结果显示,文拉法辛在类似的效果下,不良反应较少,整体疗效似乎优于阿米替林。表现为嗜睡(AMT 组 37.5%)和失眠(VLF 组 23%)、口干(AMT 组 25%: VLF 组 15%)、便秘(AMT 组 12.5%: VLF 组 7%)等不良反应少,男性患者中尤其表现在小便困难及性功能障碍方面[17]。另一项研究表明文拉法辛治疗组在减少头晕发作次数、改善头痛程度方面显著优于对照组,采用视觉模拟评分(VAS)评分对头痛进行评估,可以评估疼痛的主观强度。治疗后治疗组患者的眩晕残障程度评定量表(DHI)评分、14 项汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、VAS 评分均显著降低[18]。

Miyahara 等人发表了一项病例报告:一名患有严重偏头痛共病重度抑郁和瘙痒的患者接受了文拉法辛治疗后,17 项汉密尔顿抑郁评定量表(HDRS-17)评分逐渐降低,在治疗的第 21 至 28 天达到最低;VAS 评分逐渐下降,到第 14 天时已降至治疗前的一半以下,并在第 28 天保持稳定。此研究表明,即使在每天仅用 37.5 毫克的标准初始剂量下,文拉法辛对于伴随抑郁和瘙痒的偏头痛患者也具有显著的疗效。这一发现提示,对于一些对传统抗癫痫药物(包括抗组胺药)无反应的患者,文拉法辛可能成为一种有效的新治疗选择。此外,该研究并未报道严重的不良事件,具有良好的耐受性和安全性[19]。

4.2. 度洛西汀(Duloxetine)

度洛西汀通过增加突触间隙中的 5-HT 水平,降低 CSD;同时还能抑制颅内血管扩张。因其对 NE 有较高的亲和力,可增加脑组织中的 NE 水平,增强对疼痛的耐受性,从而缓解头痛。

在一项 55 名偏头痛患者的随机对照研究中,度洛西汀在预防慢性偏头痛方面的效果显著优于安慰剂(度洛西汀组改善比例为 52.3%,安慰剂组为 26.0%; $P = 0.001$),尤其是对于那些在治疗前对疼痛更敏感的患者[20]。度洛西汀联合倍他西汀治疗前庭性偏头痛显示出显著疗效,治疗总有效率在试验组中为 94.12%,显著高于对照组,能有效减轻头痛程度及焦虑和抑郁症状。其中 VAS、焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分方面的改善明显优于仅接受倍他西汀治疗的对照组。此外,度洛西汀的使用没有增加不良反应的风险,表明其具有较高的安全性[21]。

4.3. 不良反应

通常报道的 SNRIs 副作用包括失眠(23%)、口干(15%)、视力模糊(15%)、便秘(7%)、出汗(7%)等。少数情况下,患者可能会经历性功能障碍、体重变化和血压升高[17] [20]。SNRI 可以有类似于 SSRI 的显著戒断综合征。文拉法辛可能比其他 SNRI 有更高的戒断症状风险。

一些病例报告表明,当使用曲坦类和 SSRI/SNRI 联合治疗时可能发生 5-羟色胺综合征(Serotonin syndrome),一种由于 5-HT 水平过高而表现出典型的三联征:神经肌肉兴奋、自主神经兴奋、精神状态改变[22]。目前尚不清楚这种联合作用是否是 5-羟色胺综合征的确切原因,而联合用药的其他副作用或显著的药物相互作用还未被明确定义。另一病例报告显示在使用舒马曲坦和 SSRI 或 SNRI 类抗抑郁药物联合治疗后出现了重度抑郁症复发,需要住院治疗的情况在医学文献中是首次记录。说明在联合治疗时除了 5-羟色胺综合征外,还应考虑其他潜在的不良反应[23]。

5. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)

SSRI 对 5-HT 有高选择性,通过增加突触间隙的 5-HT 水平,降低外部和内部刺激引发慢性偏头痛发

作的阈值达到控制头痛发作。临床常用的 SSRI 药物包括帕罗西汀、氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、西酞普兰、艾司西坦普兰。

5.1. 氟西汀(Fluoxetine)

5-HT 能功能改变是慢性偏头痛病理生理学的重要组成部分。慢性偏头痛患者的 5-HT 水平降低可能会降低引发偏头痛发作的阈值。氟西汀是一种更具有靶向性的物质, 选择性地阻止突触间隙的 5-HT 再摄取, 导致 5-HT 水平升高。NE 再摄取仅在较高剂量下受到抑制。此外, 氟西汀是一种竞争性的、可逆的 5-HT_{2C} 受体阻滞剂, 可以调节偏头痛易感性。在 SSRI 中, 氟西汀作为偏头痛的预防性治疗被研究得最多。根据证据基础的限制, 在 2012 年 AAN/AHS 指南中, 氟西汀被评为“U 级: 不充分或相互矛盾的数据来支持或反驳用药”。

5.2. 氟伏沙明(Flunarizine)

目前的研究显示, 与安慰剂相比, 氟伏沙明在减少每月偏头痛发作次数方面具有一定的益处, 但可能会因增加不良事件而停药的患者比例[24]。氟伏沙明作为偏头痛预防治疗的证据资料有限, 缺乏高质量的大型随机对照研究支持。

在单独的研究中, 其他 SSRI 也被评估为偏头痛预防药物, 如帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰等药物在约 20 年前陆续被研究发现可减少头痛天数。近五年关于 SSRI 类抗抑郁药物用于治疗慢性偏头痛的研究表明, SSRI 与安慰剂或与 TCA 相比时, 并未显示出更好的效果来减少偏头痛发作次数。但这些研究时间短, 规模较小, 且存在严重的方法学缺陷。

5.3. 不良反应

SSRI 有一些常见的副作用, 包括恶心、腹泻、口干、失眠、紧张、烦躁、视力模糊和性功能障碍。突然停止短效 SSRI 可导致戒断综合征, 包括流感样症状、失衡、感觉障碍、高度觉醒和失眠以及恶心。在所有 SSRI 中, 氟西汀的半衰期最长, 很少产生戒断综合征[25]。

6. A 型肉毒毒素(Botulinum Toxin Type A, BoNT-A)

6.1. BoNT-A 对疼痛的作用机制

BoNT-A 通过减少外周感受器的输入而抑制降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP)的释放, 有研究表明 BoNT-A 可降低慢性偏头痛患者发作间期的 CGRP 水平, 并缓解头部疼痛, 提示能够减少中枢疼痛敏化。在一项对慢性偏头痛患者伤害性和丘系感觉系统影响的电生理研究中发现 BoNT-A 在三叉神经系统水平上产生神经调节效应, 通过减少来自脑膜和其他三叉血管性伤害感受器的输入, 从而减少大脑痛觉处理区域的活动, 并有助于恢复下行痛觉调节系统的正常功能[26]。

6.2. BoNT-A 抗抑郁作用机制

BoNT-A 通过注射到皱眉肌, 减少面部肌肉传递给大脑的负面情感信息, 影响情感本体感知反馈回路, 从而减少大脑对负面情感的处理; 还通过减少皱眉肌的活动调节与情感密切相关的大脑区域(如杏仁核和腹内侧前额叶皮层)的活动, 从而在抑郁症的发病机制中发挥关键作用。这些机制共同作用, 使 BoNT-A 成为一种潜在的抗抑郁疗法[27]。有研究显示 BoNT-A 对慢性偏头痛患者躁狂、抑郁症状有改善作用[28]。

6.3. BoNT-A 治疗慢性偏头痛的有效性及安全性

一项多中心对照临床试验探讨了 BoNT-A 在慢性偏头痛预防治疗中的有效性和安全性。将 BoNT-A

注射到头部和颈部 7 块肌肉的 31 至 39 个位点以治疗慢性偏头痛，研究表明：BoNT-A 与安慰剂相比，在减少头痛天数方面显著更有效；且在改善生活质量、减少精神共病以及降低医疗资源利用方面均有益处。这一治疗方式在全球范围内的 5000 多名患者中得到验证，显示出较高的安全性和耐受性，不良事件通常随着治疗周期的增加而减少[29]。

通过颅缝注射 BoNT-A 的方法基于最近的解剖学和动物实验研究，发现人类和鼠类颅骨特定缝隙神经分布密集。Stovner 等人使用 90 单位 BoNT-A 分布在 18 个注射位点，显著减少了中重度头痛的频率和持续时间，仅观察到 1 例咀嚼力减弱的不良反应，治疗耐受性好，显示出实用性和潜在的成本效益，适合扩大研究规模[30]。另一项前瞻性、多中心研究比较了每 12 周 155U 的 BoNT-A 与每日 50~100 mg 的托吡酯治疗 36 周内的效果，研究显示 BoNT-A 在减少头痛天数、改善偏头痛影响、功能和日常生活活动、缓解抑郁以及提高工作生产力和活动方面在现实世界效果优于托吡酯。表明 BoNT-A 具有更好的耐受性，从而可能改善患者的依从性和持续治疗效果，是一种有效且安全的慢性偏头痛预防治疗方式[31]。

6.4. 不良反应

BoNT-A 治疗中观察到的副作用包括轻微的眼睑无力和注射时的轻微疼痛，但没有重大不良事件。一项回顾性研究所示，与 100 U/ml 相比，50 U/ml 的 BoNT-A 稀释液不会影响慢性偏头痛患者的治疗效果。此外，较低的 BoNT-A 0.9%氯化钠稀释液似乎可以降低眼睑下垂的风险[32]。

7. 共病症治疗

慢性偏头痛患者常与焦虑抑郁、耳鸣、失眠等共病，大多数治疗侧重于改善症状，有效的方法包括慢性偏头痛治疗及预防。抗抑郁药是单纯偏头痛患者的二三线预防用药，而与焦虑抑郁症共病时应将其作为一线用药。

有研究表明氟桂利嗪联合度洛西汀治疗在提高总有效率、改善抑郁和焦虑症状方面表现出较好的疗效，患者的 HAMD 评分和 HAMA 评分均显著下降，同时还能降低 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平，有效控制炎症反应[33]。一些研究显示 SNRI (度洛西汀或文拉法辛)联合抗癫痫药(如托吡酯、丙戊酸钠)、艾司西酞普兰联合 BoNT-A 也是一种显著有效的干预措施，可提高临床疗效并降低复发率[34]。

对于慢性偏头痛共病耳鸣、失眠患者，可选择颞肌注射 BoNT-A，若在未使用任何抗抑郁药前提下，考虑推荐去甲替林，起始剂量为每日 10 mg；如果不存在心律失常，则每两周增加至 20 mg、30 mg、50 mg 和 75 mg。去甲替林 50~150 毫克/天，持续 6 周，耳鸣响度降低[35]。

8. 展望

近年来，抗抑郁药物被普遍用于预防治疗慢性偏头痛。TCA 中阿米替林有最多的证据支持其在慢性偏头痛预防治疗中的使用，对于不能耐受阿米替林的患者可以选择去甲替林。SNRI 中文拉法辛与阿米替林疗效相似，但不良反应更少，可能会成为临床上更好选择。而 SSRI 同安慰剂比较在单纯预防治疗慢性偏头痛未显示出更好的疗效，通常在有焦虑等合并症时使用。针对慢性偏头痛共病失眠选择 TCA 可能有益。偏头痛共病抑郁选择 SNRI 可能是有效的治疗方案。若患者服药依从性较差，选择注射 BoNT-A 不失为一种可取的方法，且 BoNT-A 在改善生活质量和降低医疗资源利用方面有潜在益处。抗抑郁药物有不可忽视的副作用，特别需要注意的是 SNRI 可能会引起撤药反应，联合曲坦类药物时可能发生 5-羟色胺综合征甚至其他潜在的不良反应。因此，在选择抗抑郁类药物时，需要评估其作为慢性偏头痛预防药物的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Nissan, G.R., Kim, R., Cohen, J.M., *et al.* (2022) Reducing the Burden of Migraine: Safety and Efficacy of CGRP Pathway-Targeted Preventive Treatments. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 4359. <https://doi.org/10.3390/jcm11154359>
- [2] Steiner, T.J., Stovner, L.J., Vos, T., *et al.* (2018) Migraine Is First Cause of Disability in under 50s: Will Health Politicians Now Take Notice? *The Journal of Headache and Pain*, **19**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- [3] Olesen, J. (2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*, **38**, 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [4] Alwhaibi, M., Balkhi, B. and Al Ruthia, Y. (2023) Anxiety and Depression and Health-Related Quality of Life among Adults with Migraine: A National Population-Based Study. *Frontiers in Public Health*, **11**, Article ID: 1241800. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1241800>
- [5] Lv, X., Xu, B., Tang, X., *et al.* (2023) The Relationship between Major Depression and Migraine: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1143060. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1143060>
- [6] Waliszewska-Prosoła, M., Nowakowska-Kotas, M., Chojdak-Lukasiewicz, J., *et al.* (2021) Migraine and Sleep—An Unexplained Association? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5539. <https://doi.org/10.3390/ijms22115539>
- [7] Blitshteyn, S. (2023) Dysautonomia, Hypermobility Spectrum Disorders and Mast Cell Activation Syndrome as Migraine Comorbidities. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **23**, 769-776. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01307-w>
- [8] Burrowes, S.A.B., Goloubeva, O., Stafford, K., *et al.* (2023) Enhanced Mindfulness-Based Stress Reduction in Episodic Migraine—Effects on Sleep Quality, Anxiety, Stress, and Depression: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Pain*, **164**, E120-E120. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002843>
- [9] Ferrari, M.D., Goadsby, P.J., Rami, B., *et al.* (2022) Migraine (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
- [10] Thuraiayah, J., Erritzøe-Jervild, M., Al-Khazali, H.M., *et al.* (2022) The Role of Cytokines in Migraine: A Systematic Review. *Cephalalgia*, **42**, 1565-1588. <https://doi.org/10.1177/03331024221118924>
- [11] Obata, H. (2017) Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- [12] Silberstein, S.D., Holland, S., Freitag, F., *et al.* (2012) Evidence-Based Guideline Update: Pharmacologic Treatment for Episodic Migraine Prevention in Adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, **78**, 1337-1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>
- [13] Ozyalcin, S.N., Talu, G.K., Kiziltan, E., *et al.* (2005) The Efficacy and Safety of Venlafaxine in the Prophylaxis of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **45**, 144-152. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x>
- [14] Couch, J.R. (2011) Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **51**, 33-51. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01800.x>
- [15] Kalita, J., Kumar, S., Singh, V.K., *et al.* (2021) A Randomized Controlled Trial of High Rate RTMS versus RTMS and Amitriptyline in Chronic Migraine. *Pain Physician*, **24**, e733. <https://doi.org/10.36076/ppj.2021.24.E733>
- [16] Sherafat, A., Sahebnaasagh, A., Rahmany, R., *et al.* (2022) The Preventive Effect of the Combination of Atorvastatin and Nortriptyline in Migraine-Type Headache: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurological Research*, **44**, 311-317. <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.1981105>
- [17] Hedayat, M., Nazarbaghi, S., Heidari, M., *et al.* (2022) Venlafaxine Can Reduce the Migraine Attacks as Well as Amitriptyline: A Noninferiority Randomized Trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **214**, Article ID: 107151. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107151>
- [18] 戎天艺, 何旻. 文拉法辛治疗前庭性偏头痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 916-920.
- [19] Miyahara, Y., Funahashi, H., Haruta-Tsukamoto, A., *et al.* (2021) Time Course of Effects of Venlafaxine on Migraine and Generalized Pruritus in a Patient with Depression. *Clinical Case Reports*, **9**, e05088. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5088>
- [20] Kisler, L.B., Weissman-Fogel, I., Coghill, R.C., *et al.* (2019) Individualization of Migraine Prevention. *The Clinical Journal of Pain*, **35**, 753-765. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000739>

- [21] 雷爱弟. 度洛西汀治疗前庭性偏头痛的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(30): 79-81.
- [22] Foong, A.L., Patel, T., Kellar, J., *et al.* (2018) The Scoop on Serotonin Syndrome. *Canadian Pharmacists Journal*, **151**, 233-239. <https://doi.org/10.1177/1715163518779096>
- [23] Meng, Y. and Yuen, J. (2023) Onset of Transient Sadness Following the Concomitant Use of a Triptan and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors Therapy: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*, **36**, 705-710. <https://doi.org/10.1177/08971900211064444>
- [24] Deligianni, C.I., Sacco, S., Ekizoglu, E., *et al.* (2023) European Headache Federation (EHF) Critical Re-Appraisal and Meta-Analysis of Oral Drugs in Migraine Prevention—Part 2: Flunarizine. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01657-3>
- [25] Burch, R. (2019) Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Current Treatment Options in Neurology*, **21**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0557-2>
- [26] Sebastianelli, G., Casillo, F., Di, Renzo, A., *et al.* (2023) Effects of Botulinum Toxin Type A on the Nociceptive and Lemniscal Somatosensory Systems in Chronic Migraine: An Electrophysiological Study. *Toxins*, **15**, Article No. 76. <https://doi.org/10.3390/toxins15010076>
- [27] Finzi, E. (2023) Botulinum Toxin Treatment for Depression: A New Paradigm for Psychiatry. *Toxins*, **15**, Article No. 336. <https://doi.org/10.3390/toxins15050336>
- [28] Engel, E.R. and Ham, J.A. (2023) Amelioration of Trichotillomania with OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine. *BMJ Case Reports*, **16**, e254006. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-254006>
- [29] Turkel, C.C., Aurora, S., Diener, H.C., *et al.* (2023) Treatment of Chronic Migraine with Botox (OnabotulinumtoxinA): Development, Insights, and Impact. *Medicine*, **102**, e32600. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032600>
- [30] Stovner, L.J., Hagen, K., Tronvik, E., *et al.* (2022) FollowTheSutures: Piloting a New Way to Administer Onabotulinumtoxin A for Chronic Migraine. *Cephalalgia*, **42**, 590-597. <https://doi.org/10.1177/03331024211067775>
- [31] Blumenfeld, A.M., Patel, A.T., Turner, I.M., *et al.* (2020) Patient-Reported Outcomes from a 1-Year, Real-World, Head-to-Head Comparison of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults with Chronic Migraine. *Journal of Primary Care & Community Health*, **11**, 2150132720959936. <https://doi.org/10.1177/2150132720959936>
- [32] Tereshko, Y., Lettieri, C., Belgrado, E., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Two Different Botulinum Toxin Type A Dilutions in Chronic Migraineurs. *Toxicon*, **227**, Article ID: 107096. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107096>
- [33] Zhu, J., Chen, J. and Zhang, K. (2022) Clinical Effect of Flunarizine Combined with Duloxetine in the Treatment of Chronic Migraine Comorbidity of Depression and Anxiety Disorder. *Brain and Behavior*, **12**, e2689. <https://doi.org/10.1002/brb3.2689>
- [34] Wang, Y., Yang, X., Ji, X., *et al.* (2023) Clinical Efficacy of Escitalopram Combined with Botulinum Toxin A in Patients with Generalized Anxiety Disorder and Comorbid Headache. *Psychopharmacology*, **240**, 2061-2070. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06423-6>
- [35] Lee, A., Abouzari, M., Akbarpour, M., *et al.* (2023) A Proposed Association between Subjective Nonpulsatile Tinnitus and Migraine. *World Journal of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery*, **9**, 107-114. <https://doi.org/10.1002/wjo2.81>