

偏头痛慢性转化的临床危险因素分析

乌欣蔚, 罗龙, 杨晓苏

中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要:目的 比较慢性偏头痛(CM)与发作性偏头痛(EM)的病史特征、临床特点等,探究偏头痛慢性转化的危险因素,为其防治提供依据和策略。方法 共纳入在中南大学湘雅医院神经内科就诊的CM患者72例及EM患者109例进行回顾性分析。采集患者基本信息,先进行单因素分析,筛选有统计学意义的指标进行相关分析和非条件性多因素logistic回归分析。结果 单因素分析发现两组的BMI($P=0.000$)、病程($P=0.000$)、基线头痛发作频率($P=0.000$)、基线头痛持续时间($P=0.037$)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI, $P=0.000$)、焦虑自评量表(SAS, $P=0.000$)及抑郁自评量表(SDS, $P=0.001$)差异有统计学意义。logistic回归分析显示BMI($OR=1.468$, 95% CI : 1.148~1.876)、病程($OR=1.102$, 95% CI : 1.022~1.188)、基线头痛发作频率($OR=1.461$, 95% CI : 1.247~1.711)、睡眠质量($OR=1.494$, 95% CI : 1.198~1.864)、焦虑状态($OR=1.201$, 95% CI : 1.048~1.376)是偏头痛慢性转化的危险因素。结论 控制体重、减少头痛发作频率、缩短病程、改善心境状态与睡眠质量,有可能延缓偏头痛的慢性进展。

关键词:偏头痛;慢性偏头痛;危险因素;临床

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.005

Clinical risk factors for chronicity of migraine

WU Xin-Wei, LUO Long, YANG Xiao-Su. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: YANG Xiao-Su, E-mail: sjnk_yxs@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the differences in medical history and clinical features between chronic migraine (CM) and episodic migraine (EM) and the risk factors for chronicity of migraine, and to provide reference and strategies for prevention and treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 72 patients with CM and 109 patients with EM who attended Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University. Basic information was collected; a univariate analysis was performed to screen out the indices with statistical significance, and then a correlation analysis and an unconditional multivariate logistic regression analysis were performed. **Results** The univariate analysis showed that there were significant differences between the two groups in body mass index (BMI) ($P=0.000$), course of disease ($P=0.000$), frequency of headache at baseline ($P=0.000$), duration of headache at baseline ($P=0.037$), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ($P=0.000$), Self-Rating Anxiety Scale (SAS) score ($P=0.000$), and Self-Rating Depression Scale (SDS) score ($P=0.001$). The logistic regression analysis showed that BMI (odds ratio [OR] = 1.468, 95% confidence interval [CI]: 1.148 - 1.876), course of disease ($OR=1.102$, 95% CI : 1.022 - 1.188), frequency of headache at baseline ($OR=1.461$, 95% CI : 1.247 - 1.711), sleep quality ($OR=1.494$, 95% CI : 1.198 - 1.864), and anxiety status ($OR=1.201$, 95% CI : 1.048 - 1.376) were risk factors for chronicity of migraine. **Conclusions** Weight control, timely treatment to reduce the frequency of headache attacks and shorten the course of disease, and improvement of mood and sleep quality may delay the chronic progression of migraine.

Key words: migraine; chronic migraine; risk factor; clinical practice

偏头痛是一种常表现为发作性单侧或双侧的中重度搏动样头痛的原发性头痛,一般可持续4~

基金项目:湖南省自然科学基金(2015JC3027)

收稿日期:2019-08-05;修回日期:2019-09-27

作者简介:乌欣蔚(1989-),女,博士,医师,主要从事偏头痛和神经退行性疾病的研究。

通信作者:杨晓苏(1960-),女,博士,教授,主要从事偏头痛和阿尔茨海默病的研究。E-mail:sjnk_yxs@163.com。

72 h,常伴随恶心、呕吐等症状^[1,2]。慢性每日头痛(chronic daily headache, CDH)为头痛发作频率每月 ≥ 15 d,持续存在超过3个月的原发性头痛^[3]。慢性偏头痛(chronic migraine, CM)是最常见的CDH类型之一^[4]。偏头痛及CM均对病人造成反复的痛苦,对社会造成巨大的经济负担,已成为公认的公共卫生问题^[5,6]。

CM多由发作性偏头痛(episodic migraine, EM)转化而来,偏头痛向CM慢性转化的危险因素可分为不可干预和可干预因素两类。不可干预因素包括年龄、性别、遗传因素等,可干预因素可包括受教育程度、肥胖程度、基线头痛状况等。在临床中,我们更为关注可以早预防的可干预因素,但国内外目前探讨偏头痛慢性转化危险因素的研究较少,各因素在头痛慢性转化中发挥的作用尚有争议。

本研究采取回顾性研究的方法,采集偏头痛及CM患者的基本信息、头痛特点、睡眠质量、抑郁及焦虑状况等,分析偏头痛慢性化的危险因素,为临床医生提供更多的治疗依据和策略,对可干预因素早治疗、早预防,以尽量减少CDH的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入2014年至2018年在中南大学湘雅医院头痛专科门诊就诊的CM和偏头痛患者共181例。CM组纳入标准:①符合2013年国际头痛学会头痛疾病分类第3试行版(International Classification of Headache Disorders-III beta, ICHD-III beta)中对于CM的诊断标准;②年龄18~60岁;③有偏头痛病史,且首次偏头痛发作年龄 ≤ 50 岁;④知情同意;⑤可在指导下填写量表。EM组的纳入标准:①符合ICHD-III beta诊断标准;②年龄18~60岁;③首次偏头痛发作年龄 ≤ 50 岁;④知情同意;⑤可在指导下填写量表。

1.2 资料收集

1.2.1 一般信息收集 收集信息包括姓名、年龄、性别、籍贯、身高(m)、体重(kg)、文化程度(初中及以下、高中~专科、本科及以上)、经济状况(年收入 ≤ 2 万、年收入2~6万、年收入 > 6 万)。体重指数(body mass index, BMI)为体重除以身高的平方,单位为 kg/m^2 。按照国际统一标准,BMI $< 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ 为低体重;18.5~24.9 kg/m^2 为正常体重;25.0~29.9 kg/m^2 为超重;30.0~34.9 kg/m^2 为肥胖; $\geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$ 为病态肥胖^[7]。

1.2.2 头痛信息收集 收集信息发病年龄、总病程、基线发作频率、基线头痛程度、基线头痛持续时间、家族史、药物使用状况等。其中头痛程度采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)进行评估。根据VAS评分将头痛程度分为轻度(1~3分);中度(4~7分);重度(8~10分)。

1.2.3 量表评估 使用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[8,9]评估患者睡眠质量。PSQI总分 < 5 分为睡眠质量良好;5~7分为睡眠质量一般; > 7 分为存在睡眠障碍。使用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)^[10]和焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)^[11]对患者的焦虑抑郁程度评估。SDS标准总分 < 53 分为正常; ≥ 53 为抑郁状态。SAS标准总分 < 50 分为正常; ≥ 50 为焦虑状态。

1.3 统计学方法

使用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料使用百分率(%)表示。两独立样本计量资料的比较采用 t 检验;计数资料使用 χ^2 检验,不符合 χ^2 检验的条件时用Fisher确切概率法。筛选出有意义的变量后进行多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究共纳入CM患者72例,其中女性48例(66.67%),年龄18~58岁,平均年龄(40.60 ± 10.53)岁。EM患者109例,其中女性79例(72.48%),年龄18~57岁,平均年龄(38.42 ± 10.23)岁。CM组和EM组患者在性别、年龄、教育和收入水平上没有显著差异。根据患者的身高体重得到BMI值,CM组BMI高于EM组($P = 0.000$),且CM组中达到超重及肥胖状态者多于EM组($\chi^2 = 9.924, P = 0.002$)。见表1。

2.2 偏头痛慢性转化的单因素分析

2.2.1 两组患者头痛特征比较 本研究统计了患者的发病年龄、病程、基线发作频率、头痛程度、基线头痛持续时间等信息。两组患者平均发病年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。CM组患者头痛病程明显长于EM组($P = 0.000$)。CM患者基线头痛频率高于EM患者的每月($P = 0.000$)。我们进一步将基线头痛频率分为每月 < 2 d、每月2~9 d及每月 > 10 d,发现EM组基线头痛发作频率少于每月2 d

表 1 CM 组与 EM 组患者的基本信息及 BMI 比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

指标	CM 组 (n = 72)	EM 组 (n = 109)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	40.60 ± 10.53	38.42 ± 10.23	1.38	0.170
性别			0.70	0.412
女	48(66.67)	79(72.48)		
男	24(33.33)	30(27.52)		
受教育程度			3.402	0.183
初中及以下	38(52.78)	43(39.45)		
高中 - 专科	25(34.72)	45(41.28)		
本科及以上	9(12.50)	21(19.27)		
经济水平(万元/年)			2.727	0.256
≤2	40(55.56)	47(43.12)		
2 ~ 6	21(29.17)	42(38.53)		
>6	11(15.28)	20(18.35)		
BMI(kg/m ²)	23.77 ± 2.87	21.80 ± 2.86	4.530	0.000
正常(<25 kg/m ²)	47(33.33)	93(27.52)		
超重(≥25 kg/m ²)	25(34.72)	16(14.68)	9.924	0.002

的患者明显多于 CM 组 ($P = 0.000$), 而 CM 组基线头痛发作频率超过每月 10 d 的患者明显多于 EM 组 ($P = 0.000$)。CM 组和 EM 组患者的基线头痛程度没有明显差异 ($P = 0.198$)。两组患者基线头痛持续时间无显著差异 ($P = 0.371$)。然后将基线头痛持续时间分为 4 组, 分别为 < 1 h、1 - 12 h、12 - 24 h 及 ≥ 24 h, 发现在 CM 组中, 基线头痛每次发作持续超过 12 h 的患者明显多于 EM 组。见表 2。

表 2 CM 组与 EM 组患者头痛特征的比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

指标	CM (n = 72)	EM (n = 109)	t/Z χ^2 值	P 值
发病年龄(岁)	26.82 ± 9.00	29.50 ± 10.68	1.760	0.080
病程(年)	13.60 ± 8.23	9.02 ± 7.85	4.207	0.000
基线头痛发作 频率(天/月)	8.48 ± 4.33	2.78 ± 2.35	11.443	0.000
<2	5(6.94)	45(41.28)	25.574	0.000
2 ~ 9	31(43.06)	61(55.96)	2.890	0.089
≥10	36(50.00)	3(2.75)	57.259	0.000
基线头痛程度	6.01 ± 1.68	5.68 ± 1.72	1.293	0.198
轻度	7(9.72)	10(9.17)		
中度	49(68.06)	80(73.39)	0.702	0.704
重度	16(22.22)	19(17.43)		
基线头痛持续 时间(h/次)	14.35 ± 13.19	12.57 ± 13.00	0.896	0.37
<1	7(9.72)	16(14.68)	0.960	0.327
1 ~ 12	33(45.83)	50(45.87)	0.000	0.996
12 ~ 24	6(8.33)	21(19.27)	4.083	0.043
≥24	26(36.11)	22(20.18)	5.645	0.018

2.2.2 两组患者睡眠质量和心境状态比较 CM 组患者的平均 PSQI 评分为 (8.93 ± 2.51) 分, 高于 EM 患者的平均得分 (5.96 ± 2.61) 分, 且 CM 组睡眠质量较差的患者多于 EM 组 ($\chi^2 = 14.013$, $P = 0.001$)。CM 患者的 SAS 评分和 SDS 评分均高于 EM 组 ($P < 0.05$)。在 CM 组中, 28 例 (38.89%) 患者被诊断为焦虑状态, 26 例 (36.11%) 为抑郁状态, 比例均高于 EM 组。见表 3。

表 3 CM 与 EM 组患者睡眠质量及心境状态的比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$]

指标	CM(n = 72)	EM(n = 109)	t/χ^2 值	P 值
PSQI 评分(分)	8.93 ± 2.51	5.96 ± 2.61	7.589	0.000
无睡眠障碍(≤7)	31(43.06)	73(66.97)	14.013	0.001
有睡眠障碍(>7)	41(56.95)	36(33.03)		
SAS 评分(分)	45.29 ± 8.62	40.57 ± 8.23	3.709	0.000
无焦虑状态(<50)	44(61.11)	85(77.98)	6.027	0.014
焦虑状态(≥50)	28(38.89)	24(22.02)		
SDS 评分(分)	46.83 ± 10.39	41.62 ± 9.731	3.431	0.001
无抑郁状态(<53)	46(63.89)	26(36.11)	6.400	0.011
抑郁状态(≥53)	88(80.73)	21(19.27)		

2.3 logistic 回归分析

筛选单因素分析结果中有统计学意义的变量, 包括 BMI、病程、基线头痛发作频率、PSQI、SAS、SDS, 进行非条件性多因素 logistic 回归分析显示: BMI ($OR = 1.468$, 95% CI : 1.148 ~ 1.876)、病程 ($OR = 1.102$, 95% CI : 1.022 ~ 1.188)、基线头痛发作频率 ($OR = 1.461$, 95% CI : 1.247 ~ 1.711)、PSQI ($OR = 1.494$, 95% CI : 1.198 ~ 1.864)、SAS ($OR = 1.201$, 95% CI : 1.048 ~ 1.376) 差异存在统计学 ($P < 0.05$), 是偏头痛的慢性转化的危险因素。见表 4。

3 讨论

临床研究证实, 一部分偏头痛患者头痛发作频率可逐渐增加, 甚至进展为持续性头痛^[12]。Scher 等^[13]发现在人群中 有 3% 的偏头痛患者转化为 CDH。而 Katsarava 等^[14]发现 532 名偏头痛患者中有 14% 在 1 年后转化为 CDH。所以, 识别偏头痛慢性转化的危险因素十分重要, 只有这样, 我们才能及早干预, 预防 CDH 的发生。

虽然 CDH 多见于女性, 但多项研究提示男性与女性偏头痛患者头痛慢性化的风险并无明显差

表 4 偏头痛慢性转化相关因素的多元 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
BMI	0.384	0.125	9.379	1	0.002	1.468	1.148 ~ 1.876
病程	0.097	0.038	6.412	1	0.011	1.102	1.022 ~ 1.188
基线头痛频率	0.379	0.081	21.980	1	0.000	1.461	1.247 ~ 1.711
基线头痛持续时间	-0.064	0.034	3.525	1	0.060	0.938	0.877 ~ 1.003
PSQI	0.402	0.113	12.669	1	0.000	1.494	1.198 ~ 1.864
SAS	0.183	0.070	6.933	1	0.008	1.201	1.048 ~ 1.376
SDS	-0.081	0.057	2.010	1	0.156	0.923	0.825 ~ 1.031
常数项	-17.202	4.297	16.029	1	0.000	0.000	

别^[15]。教育程度及经济水平在头痛慢性转化中的作用存在争议。有学者发现低教育程度与低经济水平较其他人头痛发作的频率更高^[16]。Scher等^[17]的研究显示高中以下教育程度的偏头痛患者慢性转化为CDH的风险是研究生以上学历患者的3倍。较低的教育程度较低和经济收入可能导致患者延误治疗时间,且治疗配合欠佳,可能在一定程度上促进了头痛的慢性化。然而,亦有研究认为偏头痛的发生及慢性转化与患者的教育、经济水平无关^[18-20]。本研究显示性别、年龄、受教育程度及经济水平在CM组和非CM组无差异,但由于我国的实际国情,经济水平在本研究中的结果仅供参考。

Scher等^[17]发现,BMI为30.0~34.9 kg/m²者患CDH的相对风险是体重正常者的5倍。Bigal等^[21]发现BMI与偏头痛的发作频率、头痛程度呈正相关,即BMI越大,患者头痛发作频率越高,头痛程度越重。亦有研究发现,CM在超重组及肥胖组的患病率明显高于正常体重组,说明BMI与CM的发生发展密切相关^[22]。我们的研究发现CM组患者BMI较偏头痛患者高,其超重及肥胖者的比例明显高于偏头痛组患者。多因素logistic回归分析的结果显示BMI是偏头痛慢性转化的危险因素。肥胖者炎症因子增高^[23]、神经肽类紊乱^[24,25],可导致中枢敏化,疼痛阈值下降,使偏头痛反复发作,可能是最终导致头痛的慢性化的原因^[26]。

综合中国偏头痛诊断治疗指南和国外研究对头痛发作频率的分类方法^[15],我们将基线头痛发作频率进行分类,发现EM组患者基线头痛发作频率每月<2次的患者明显多于CM组,而CM组基线发作频率每月≥10次的患者则明显多于EM组。另外,CM组患者基线头痛发作频率明显高于EM组,病程亦长于EM组患者。回归分析示基线头痛发作频率、病程是偏头痛慢性转化的危险因素。我们的发现与Katsarava等^[14]的研究结果一

致。头痛频繁发作、病程长与中枢敏化、自由基释放及中脑导水管周围灰质改变有关^[27],可能是其导致头痛慢性化的病理机制。

本研究显示CM组基线头痛持续时间每次≥24 h的患者明显多于EM组,回归分析显示,基线头痛持续时间与头痛的慢性转化并无明显关联。国内外均无文献报道基线头痛持续时间与偏头痛的慢性转化有关,提示基线头痛持续时间可能不是偏头痛慢性转化的影响因素。我们的研究显示基线头痛程度与偏头痛慢性转化无关。但有研究通过使用肉毒素治疗缓解了青少年偏头痛患者的头痛程度后,偏头痛慢性转化率下降,提示头痛程度可能也参与了偏头痛的慢性化转化^[28]。

另外,本研究发现CM组中存在睡眠障碍、焦虑状态、抑郁状态的患者均多于偏头痛患者。logistic回归分析发现,焦虑状态是头痛慢性转化的独立危险因素。临床上,偏头痛、焦虑、抑郁状态及睡眠障碍常相互影响相互联系。Sancisi等^[29]发现CDH患者较偏头痛患者更易出现睡眠障碍。另外,CM患者较偏头痛患者更易出现夜间睡眠时间短、入睡困难、易觉醒等^[30]。越来越多的研究证实,心境状态、精神共患疾病与偏头痛慢性转化密切相关。偏头痛发作频率越高,出现焦虑、抑郁状态的风险越大^[31]。而头痛亦可因睡眠障碍、心境状态不佳而诱发或加重。这可能是因为睡眠、心境状态与非生理性疼痛有相似的病理生理机制有关。

4 总结

本研究发现体重指数、病程、基线头痛发作频率、睡眠障碍、合并焦虑状态是偏头痛慢性转化的独立危险因素。故在临床上,控制体重、及时治疗偏头痛,减少其发作频率,缩短其病程、改善心境状态与睡眠质量,有可能延缓偏头痛的慢性进展。

参 考 文 献

[1] Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. Life With Mi-

- graine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study[J]. Headache, 2019, 59(8): 1286-1299.
- [2] 陈楠,张忠玲.偏头痛与脑梗死关系的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(2):196-198.
- [3] Headache classification subcommittee of the international headache society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- [4] Schwedt TJ. Chronic migraine [J]. BMJ, 2014, 348: 1416.
- [5] Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, et al. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys [J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 85.
- [6] Cotta Ramusino M, De Cillis I, Costa A, et al. Impact of Medical Care on Symptomatic Drug Consumption and Quality of Life in Headache: A One-Year Population Study [J]. Front Neurol, 2019, 10: 629.
- [7] World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation [J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000, 894: 1-253.
- [8] Mollaveva T, Thurairajah P, Burton K, et al. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis [J]. Sleep Med Rev, 2016, 25: 52-73.
- [9] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].中华精神科杂志,1996,29(2): 103-107.
- [10] Zung WW. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE [J]. Arch Gen Psychiatry, 1965, 12: 63-70.
- [11] ZungWW. A rating instrument for anxiety disorders [J]. Psychosomatics, 1971, 12(6): 371-379.
- [12] Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? [J]. JAMA, 2004, 28: 493-494.
- [13] Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample [J]. Headache, 1998, 38(7): 497-506.
- [14] Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine [J]. Neurology, 2004, 62(5): 788-790.
- [15] Voigt AW, Gould HJ 3rd. Chronic Daily Headache: Mechanisms and Principles of Management [J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20(2): 10.
- [16] Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine [J]. Curr Med Res Opin, 2001, 17(1): 4-12.
- [17] Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study [J]. Pain, 2003, 106(1-2): 81-89.
- [18] Hasvold T, Johnsen R, Forde OH. Non-migrainous headache, neck or shoulder pain, and migraine-differences in association with background factors in a city population [J]. Scand J Prim Health Care, 1996, 14(2): 92-99.
- [19] Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study [J]. Neurology, 1999, 53(3): 537-542.
- [20] Bigal ME, Lipton RB. Putative mechanisms of the relationship between obesity and migraine progression [J]. Curr Pain Headache Rep, 2008, 12(3): 207-212.
- [21] Bigal ME, Lieberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. A population study [J]. Neurology, 2006, 66(4): 545-550.
- [22] Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic-tension type headache [J]. Neurology, 2006, 67(2): 252-257.
- [23] Seo JB, Riopel M, Cabrales P, et al. Knockdown of Ant2 Reduces Adipocyte Hypoxia And Improves Insulin Resistance in Obesity [J]. Nat Metab, 2019, 1(1): 86-97.
- [24] Hurley SW, Johnson AK. The role of the lateral hypothalamus and orexin in ingestive behavior: a model for the translation of past experience and sensed deficits into motivated behaviors [J]. Front Syst Neurosci, 2014, 8: 216.
- [25] Tso AR, Goadsby PJ. New targets for migraine therapy [J]. Curr Treat Options Neurol, 2014, 16(11): 318.
- [26] Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction [J]. Neurology, 2007, 68(21): 1851-1861.
- [27] Ooi L, Gigout S, Pettinger L, et al. Triple cysteine module within M-type K⁺ channels mediates reciprocal channel modulation by nitric oxide and reactive oxygen species [J]. J Neurosci, 2013, 33(14): 6041-6046.
- [28] Schroeder AS1, Huss K, Blaschek A, et al. Ten-year follow-up in a case series of integrative botulinum toxin intervention in adolescents with chronic daily headache and associated muscle pain [J]. Neuropediatrics, 2012, 43(6): 339-345.
- [29] Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study [J]. Headache, 2010, 50(9): 1464-1472.
- [30] Tepper D. Sleep disorders and headache [J]. Headache, 2015, 55(1): 209-210.
- [31] Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study [J]. Eur J Neurol, 2003, 10(2): 147-152.