中国药物过度使用性头痛诊治指南（第一版）

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

前 言

药物过度使用性头痛(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。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；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(MO)。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。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。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。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 MOM 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。

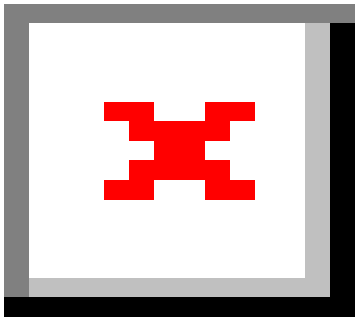
4. 指南注册与计划书撰写

本指南已在国际实践指南注册平台注册(注册号 PREPARE2023CN582)。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(RIGHT)和临床指南研究与评价系统 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(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(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(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%，年患病率为 0.5%～7.6%。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%。MOH 病人更多见于女性，我国的女性和男性病人比例为 3:1，国外研究报道可达 5:1。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。MOH 病人占头痛门诊就诊病人总量的 6.1%～7.4%，而在头痛专家门诊中则可达 30%～50%。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。基于国内各头痛门诊的数据显示，9.1%～12.0%的偏头痛病人、5.7%～11.5%的紧张型头痛病人，以及 40.1%～66.3%的慢性偏头痛病人可合并 MOH。丛集性头痛、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。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%。

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。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(CGRP)和一氧化氮合酶的合成释放增加及皮质兴奋性增加；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。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。

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；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，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。

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。在 MOH 病人中，血管紧张素转换酶(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(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。

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、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)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。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，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。

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。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。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。

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。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。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。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。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。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。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。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。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。临床上还需要区别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，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。

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 。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 。其中合并情绪障碍最为常见，如焦虑、抑郁、淡漠及恐惧等。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。还有研究显示，合并情绪障碍的偏头痛病人更容易并发MOH。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。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

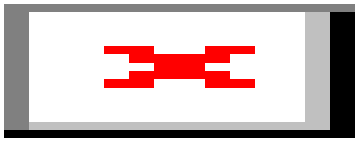
发生率均增高，这些均可能与镇痛药物的过度使用相关。还有一项研究显示，MOH 可能是女性偏头痛病人合并代谢综合征的危险因素，并与腹型肥胖和高血压相关。

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 。2004 年的 ICHD-2 诊断标准中明确了 MOH 的概念，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≥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。

2. 目前诊断标准及原则(见表 2)



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。有些病人有可能存 MO，但每月头痛天数未达到 MOH 的诊断标准(≥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-38.2.1)；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≥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≥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。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。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：①50 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。

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。

3. 慢性紧张型头痛

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
如要下载或阅读全文，请访问：
https://d.book118.com/587150145000010032