

- in human cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003,306(4):799-804.
- [15] Kitamura T, Kometani K, Hashida H, et al. Smad4-deficient intestinal tumors recruit CCR1⁺ myeloid cells that promote invasion[J]. *Nature Gene*, 2007,39(4):467-475.
- [16] Shi Q, Zhong YS, Ren Z, et al. Analysis of the role of the BMP7-Smad4-Id2 signaling pathway in SW480 colorectal carcinoma cells[J]. *Mol Med Report*, 2011, 4(4): 627-631.
- [17] Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, et al. Down-regulation of Smad4 enhances proliferation and invasion of colorectal carcinoma HCT116 cells and up-regulates Id2[J]. *Mol Med Report*, 2012,5(1):89-95.
- [18] Papagiorgis P, Cheng K, Ozturk S, et al. Smad4 inactivation promotes malignancy and drug resistance of colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2011,71(3):998-1008.
- [19] Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, et al. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010,138(3):969-980.
- [20] Royce SG, Alsop K, Haydon A, et al. The role of Smad4 in early-onset colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(3):213-219.
- [21] Garcia-Solano J, Conesa-Zamora P, Trujillo-Santos J, et al. Immunohistochemical expression profile of beta-catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5gamma2 chain, and Smad4 in colorectal serrated adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2012,43(7):1094-1102.
- [22] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007[J]. *Cancer J Clin*, 2009,57(1):43-66.
- [23] Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer sur-
· 综 述 ·
- vival in five continents; a worldwide population-based study(CONCORD) [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(8): 730-756.
- [24] Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R, et al. Smad4 as a prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(7):2606-2611.
- [25] Isaksson-Mettavainio M, Palmqvist R, Forssell J, et al. Smad4/DPC4 expression and prognosis in human colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2006,26(1B):507-510.
- [26] Isaksson-Mettavainio M, Palmqvist R, Dahlin AM, et al. High Smad4 levels appear in microsatellite instability and hypermethylated colon cancers, and indicate a better prognosis[J]. *Int J Cancer*, 2012,131(4):779-788.
- [27] Alhopuro P, Alazzouzi H, Sammalkorpi H, et al. Smad4 levels and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(17):6311-6316.
- [28] Losi L, Bouzourene H, Benhattar J. Loss of Smad4 expression predicts liver metastasis in human colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2007,17(5):1095-1099.
- [29] Ahn BK, Jang SH, Paik SS, et al. Smad4 may help to identify a subset of colorectal cancer patients with early recurrence after curative therapy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2011,58(112):1933-1936.
- [30] Baraniskin A, Munding J, Schulmann K, et al. Prognostic value of reduced Smad4 expression in patients with metastatic colorectal cancer under oxaliplatin-containing chemotherapy: a translational study of the AIO colorectal study group[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011,10(1):24-29.

(收稿日期:2013-02-05 修回日期:2013-05-22)

阿米替林预防性治疗偏头痛的研究进展

郑安海 综述,周冀英 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室 400016)

关键词:阿米替林;偏头痛;小剂量;剂量变化;联合治疗;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2925-04

偏头痛是一种常见慢性疾病,流行病学研究表明在欧美人群患病率为10%,男性为6%~8%,女性为12%~14%,婴幼儿及青少年为5%,高峰年龄是35~45岁^[1-2]。2011年中国一项偏头痛流行病学研究表明,人群患病率为9.3%,男性为5.0%~6.9%,女性为11.5%~14.1%^[3]。WHO将慢性偏头痛与四肢瘫痪、精神病、痴呆列为21世纪4大慢性致残疾病。

综合的偏头痛治疗计划应包括:(1)患者教育与安慰疗法;(2)避免诱发因素;(3)非药物性治疗,如放松疗法、生物反馈、规律的生活方式;(4)急性发作期药物的治疗;(5)预防性药物治疗;(6)定期评估治疗方案^[4]。

药物治疗包括急性发作期及预防性治疗,预防性治疗药物主要包括β受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、抗癫痫药物、抗抑

郁药物等,其中三环类抗抑郁药阿米替林已被大量临床研究证明对偏头痛具有较好的预防性治疗作用。且因其较高的性价比,适合在发展中国家推广使用^[5]。本文就阿米替林在偏头痛预防性治疗中的作用机制及临床疗效研究综述如下。

1 阿米替林在预防性治疗偏头痛中的作用机制

阿米替林是一种常见的三环类抗抑郁药,主要作用机制包括:(1)通过增强弥散镇痛神经元的活动,抑制5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)及促进去甲肾上腺素的释放,达到镇痛的作用;(2)下调5-HT₂受体;(3)抑制钠通道,这种机制可能与抑制外周致敏具有潜在的相关性;(4)通过竞争肾上腺1受体,能够增强腹内内侧核神经元下行抑制作用;(5)通过抑制氨基丁酸(gamma amino acid butyric acid,GABA)的转运蛋白

亚型 1 和 2, 刺激 GABA-A 的受体, 直接增加 GABA 水平。最近在大鼠模型研究中显示阿米替林具有皮层抑制性扩散作用, 对于慢性疼痛及慢性偏头痛的预防疗效显著^[6]。

研究表明, 阿米替林治疗偏头痛的机制可能与其抗抑郁的作用机制不同。其原因: (1) 有研究发现抑郁症状与偏头痛的改善无关; (2) 不伴抑郁的偏头痛患者对于阿米替林治疗仍然有效; (3) 大量研究表明阿米替林用于治疗偏头痛和用于抑郁症的剂量及治疗时间不同, 用于治疗偏头痛的起效时间比治疗抑郁症起效时间短, 且用于治疗偏头痛时的有效剂量明显低于治疗抑郁时的有效剂量^[7]。

2 阿米替林治疗偏头痛的临床疗效研究

早在 20 世纪 70 年代已有小规模临床试验证明阿米替林在预防性治疗偏头痛时可以有效减少发作的频率^[8-9], 在美国及欧洲偏头痛指南均将它推荐为偏头痛预防治疗性药物。虽然阿米替林作为预防性药物已有几十年历史, 但关于证明阿米替林预防性治疗疗效的随机对照试验仍较少^[8-11] (表 1)。关于阿米替林特定剂量与疗效关系的研究更加缺乏, 由于三环类药物的吸收、分布及分泌具有明显的个体差异, 故可能导致阿米替林在用于治疗偏头痛时有效剂量的个体差异较大。因此, 有关阿米替林治疗偏头痛的临床试验一般是从 10 mg 开始, 逐渐增加至既能控制偏头痛的发作频率, 不良反应又较小的最佳

剂量, 推荐每日最大剂量一般不超过 150 mg。

在美国 Jefferson 头痛中心指南推荐剂量为 10~50 mg^[12], 台湾推荐剂量为 10~75 mg, 而欧洲推荐剂量为 50~150 mg^[13]。2009 年发表的一项 132 例偏头痛患者中进行的持续 6 个月的随机对照研究, 比较 25 mg 与 50 mg 阿米替林用于预防性治疗偏头痛的疗效的差异, 结果提示 25 mg 与 50 mg 阿米替林均能够有效减少偏头痛的发作天数, 但由于缺乏安慰剂对照, 且由于 25 mg 与 50 mg 本身差异无统计学意义^[14], 故此研究最终并不能说明 2 种剂量疗效的差异。1970 年 Asberg 等发现阿米替林不良反应与其血清浓度呈正相关。现多个临床试验表明, 小剂量的阿米替林可以有效地减少偏头痛的发作频率 (表 2)。针对中国人的体型偏小, 可推荐口服小剂量阿米替林治疗偏头痛, 若效果不佳时, 可以考虑逐渐增加其剂量。而美国与欧洲推荐治疗剂量的不同, 可能与以下几点原因有关: (1) 个体对药物不良反应的差异性^[15]; (2) 是否合并有抑郁状态^[16]; (3) 阿米替林在体内分布浓度有个体差异^[17-18]; (4) 美国与欧洲评价标准不一致, 导致结果上的差异^[19]。但具体剂量原因仍不清, 目前尚需更多大样本、多中心随机对照研究来明确阿米替林剂量与疗效的关系以及阿米替林用于中国偏头痛患者预防治疗时的最佳剂量。

表 1 阿米替林预防性治疗的随机对照试验

| 作者(时间) | n | 设计 | 筛选期 | 药物(剂量) | 持续时间 | 疗效参数 | 结果 |
|--------------------------------------|--------------|------|--------|-------------------------------------|--------------|-------------------|--|
| Gomersall 等 ^[8] (1973) | 26(20) | 交叉试验 | | 阿米替林(10~60 mg), 安慰剂 | 6 个月 | 偏头痛频率及持续时间 | 阿米替林降低头痛的频率 |
| Couch 等 ^[9] (1979) | 162 (100) | 平行试验 | 4 周安慰剂 | 阿米替林 50~100 mg, 安慰剂 | 2 个月 | 偏头痛及抑郁的评分 | 头痛下降 50% 的患者中阿米替林(55.3%)vs 安慰剂组(34.4%), 且与抑郁无关, 其中仅口干、嗜睡不良反应比较差异有统计学意义 |
| Ziegler 等 ^[10] (1987) | 54(30) | 交叉试验 | 4 周安慰剂 | 阿米替林 50~150 mg, 普纳洛尔 80~240 mg, 安慰剂 | 10 周(2 周洗脱期) | 头痛及抑郁的评分 | 阿米替林及普纳洛尔与安慰剂对比均能降低头痛疼痛分数, 但二者相互对比, 作用无显著性差异, 且均与抑郁无关 |
| Ziegler 等 ^[11] (1993) | 30 | 交叉试验 | 4 周安慰剂 | 阿米替林 40~150 mg, 普纳洛尔 25~240 mg, 安慰剂 | 10 周(2 周洗脱期) | 频率、持续时间、严重程度及头痛分数 | 阿米替林降低所有参数, 普纳洛尔降低头痛程度及头痛分数, 且二者头痛分数改善均与药物的血清浓度没关系 |

表 2 小剂量阿米替林的临床试验

| 作者(时间) | n | 设计 | 药物(剂量) | 持续时间 | 结果 |
|---------------------------------------|----------|--------|---|-------|--|
| Gomersall 等 ^[8] (1973) | 26(20) | 交叉试验 | 阿米替林(10~60 mg), 安慰剂 | 6 个月 | 阿米替林降低头痛的频率 |
| David 等 ^[21] (2009) | 347(197) | 随机双盲试验 | 阿米替林与托吡酯均为: 第 1 周 25 mg, 第 2 周 50 mg, 第 3 周 75 mg, 第 4 周 100 mg | 26 周 | 二者在头痛的天数、频率及程度上均无显著性差异, 对头痛治疗均有效, 不良反应二者无显著性差异, 但在体质量增加及口干上阿米替林较明显 |
| Magalhães 等 ^[22] (2010) | 72(72) | 随机对照试验 | 阿米替林 25 mg 或者 50 mg, 肉毒碱素 A 250 U | 20 个月 | 患者头痛改善程度上阿米替林组(55.6%)vs 肉毒碱素组(50%); 患者头痛程度减轻超过 50% 上阿米替林组(72%)vs 肉毒碱素(67.8%), 二者无显著性异常, 但阿米替林不良反应(体质量增加、嗜睡、口干及便秘)较明显 |

续表 2 小剂量阿米替林的临床试验

| 作者(时间) | n | 设计 | 药物(剂量) | 持续时间 | 结果 |
|--|------------------|------|--|--|---|
| TalEidnitz-Markus 等 ^[20] (2012) | 233 青少 年(118) | 交叉试验 | 阿米替林组 0.26 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 普纳洛尔组 0.4 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 两组都予以非药物性治疗 | 阿米替林组 (11~40 个月), 普纳洛尔组(5~ 38 个月) | 患者头痛改善程度上阿米替林组(82.2%)vs 普纳洛尔组(85%);二组约 80% 患者头痛缓 解超过 50%,无显著性差异,但阿米替林发生 不良反应相对较多 |

3 阿米替林与其他治疗方法的联合使用

偏头痛是个病因尚未明确的疾病,药物治疗上可能存在多个作用的靶点,阿米替林可能通过抑制 5-HT 受体,增加突触水平上去肾上腺素,增加内源性阿片类物质等机制起到良好的镇痛作用,但阿米替林单独用于治疗慢性偏头痛时,其药物的不良反应常常限制了它增加到有效治疗剂量^[23],此外,通过动物的疼痛模型的研究发现,阿米替林和阿片类药物同时服用具有协同止痛的作用^[6]。这使得阿米替林与其他治疗方法的联合使用成为一种可能,联合治疗不仅可以减少药物的剂量,降低药物的不良反应,也可以对偏头痛及其他合并症起到协同治疗的作用。

2004 年一项研究表明对于单独使用阿米替林或西酞普兰治疗无效的合并有紧张性头痛、偏头痛及抑郁患者时,联合阿米替林及西酞普兰治疗能够起到更加显著的效果^[24]。而一项小样本的临床试验却显示氟西汀与阿米替林联合治疗对于慢性每日头痛及转化性偏头痛与单独使用阿米替林时的疗效没有显著差异^[25]。因此,阿米替林与其他抗抑郁药物联合用药的有效性有待进一步研究。虽然这 2 项临床试验对于联合治疗未见明显的不良反应,但是临床使用过程中还是要特别警惕血清素综合征的发生^[26]。

托吡酯是一种神经调质,它已经被证明可以调节包括 Na 离子、Ca 离子激活通道及非门冬氨酸(N methyl D aspartate, NMDA)受体多个受体门控及压敏离子通道^[27]。托吡酯及阿米替林的联合使用在降低偏头痛发作频率、严重性及发作时间上差异无统计学意义,但是联合使用可能对于合并抑郁,特别是对于有严重药物不良反应的患者效果较好,因为联合使用的这类患者中,最终试验结果表现为低抑郁评分、患者满意度高、低剂量不良反应小^[28]。

目前,还有一些非药物性治疗与阿米替林联合治疗偏头痛的研究,一项研究表明脊椎推拿术与阿米替林联合使用,与单用阿米替林对于偏头痛的治疗疗效差异无统计学意义,但是脊椎推拿术不良反应小,对于偏头痛反复发作的患者可以考虑作为一种辅助治疗的手段^[29]。另一项关于青少年偏头痛的研究表明非药物性治疗(例如合理饮食、适当睡眠和适当的光照等)可以减少阿米替林治疗偏头痛的剂量^[20]。一项联合行为疗法的研究发现,阿米替林与压力处理训练联合治疗比单独治疗,明显降低患者再次发生头痛的人数百分比^[7]。

4 阿米替林适应证及不良反应的观察

阿米替林特别适合于混合型头痛(例如含有紧张性头痛)及伴有失眠及抑郁的偏头痛患者^[30],但对于合并双向情感障碍的患者,因容易导致躁狂发作,禁止使用阿米替林。

阿米替林的不良反应主要分为抗胆碱能样、抗组胺、抗 5-HT 等^[18]。2004 年一项阿米替林与文拉法辛治疗偏头痛的临床研究中,阿米替林主要不良反应包括嗜睡(80.7%)、口干(69.2%)、注意力不集中(53.8%)、镇静(34.6%)、直立性低血压(30.8%)、恶心、呕吐(19.2%)、健忘(17.4%)、体质量增加(15.4%)、视物模糊(13.5%)、便秘(2%)^[15]。

高剂量的阿米替林可能会导致心脏传导功能受损,会引起

束支传导阻滞,也可能导致 QT 间期延长、心率失常,最常见室性心动过速,因此,对于房室传导阻滞、晕厥、体位性低血压、心肌梗死急性恢复期病史的患者应谨慎^[31]。

而阿米替林还会导致瘦素蛋白抵抗,可能会引起血清瘦素蛋白及体质量指数增加^[32]。体质量的增加,不但可能会导致头痛频率及程度加重^[33],而且可能由此导致患者心血管疾病的危险因素的增加,特别是对于有先兆偏头痛患者体质量增加,是心血管疾病的独立危险因素^[34]。

2010 年意大利专家提出低剂量的 β-受体阻滞剂及阿米替林可以用于妊娠女性偏头痛的预防,其中阿米替林可能会增加孕妇自然流产、早产、婴儿低体质量的风险,以及在妊娠晚期会导致新生儿呼吸抑制、发绀等撤退及毒性综合征,所有的新生儿应该进行症状监测,在分娩前几天,应考虑减少阿米替林使用的剂量或药物中断。由于阿米替林及代谢产物易于进入母乳,因此,在哺乳期女性应避免使用^[35]。

由于,阿米替林抑制了组胺、肾上腺及胆碱能受体的作用,因此,对于那些从事需要注意力高度集中工作的患者一般不推荐使用阿米替林^[36]。

5 总 结

关于阿米替林与其他治疗方式的联合,对于单独治疗效果不好易反复发作或者不良反应较明显的患者,可以作为一种选择的方式。小剂量阿米替林在偏头痛预防治疗中不但可以减少发作的频率,而且可以降低发作的程度,不良反应相对较少,可推荐中国人使用,而对于欧洲、台湾及美国阿米替林治疗的剂量的差异性,是否与其不良反应、合并抑郁、个体浓度分布差异及试验评估方式不一致等有关关系仍不清。目前,尚需更多大样本、多中心随机对照研究来明确阿米替林剂量与疗效的关系以及阿米替林用于中国偏头痛患者预防治疗时的最佳剂量。

参考文献:

- [1] Silberstein SD, Saper JR. Wolff's headache and other head pain[M]. 7th ed. New York: Oxford University Press, 2001:121-238.
- [2] Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine; report of an EFNS task force [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(6): 560-572.
- [3] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headache in China; a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2012, 52(4): 582-591.
- [4] Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine; preventive treatment[J]. Cephalalgia, 2002, 22(7): 491-512.
- [5] Yu J, Smith KJ. Cost effectiveness of pharmacotherapy for the prevention of migraine; a markovmodel application [J]. CNS Drugs, 2010, 24(8): 695-712.
- [6] Buchanan TM, Ramadan NM. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches [J]. Semin Neurol, 2006, 26(22): 188-198.
- [7] Todd A, Smitherman A, Walters B, et al. The use of anti-

- depressants for headache prophylaxis [J]. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 2011, 17(5): 462-469.
- [8] Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis: changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1973, 36(4): 684-690.
- [9] Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis [J]. *Arch Neurol* 1979, 36(11): 695-699.
- [10] Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis: a comparison of propranolol and amitriptyline [J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(5): 486-489.
- [11] Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects [J]. *Arch Neurol*, 1993, 50(8): 825-830.
- [12] Young W, Silberstein S. *Jefferson headache manual* [M]. Demos Medical Publishing, 2011: 301-356.
- [13] Evers S, Afrab J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force [J]. *European J Neurol*, 2009, 16(9): 968-981.
- [14] Lampl C, Huber G, Adl J, et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors [J]. *Euro J Neurol*, 2009, 16(8): 943-948.
- [15] Buluta S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 107(1): 44-48.
- [16] Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache [J]. *Lancet*, 1964, 1(734): 1236-1239.
- [17] Richardson JW, Richelson E. Antidepressants: a clinical update for medical practitioners [J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59(5): 330-337.
- [18] Colombo B, Annovazzi PO, Comi G, et al. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants [J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(Suppl 3): S171-S175.
- [19] Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs: expert opin [J]. *Pharma Cother*, 2008, 9(15): 2565-2573.
- [20] Tal Eidlitz-Markus, Dlugatch Y, Haimi-Cohen Y, et al. Non-pharmacologic treatment of migraine with low dose propranolol or amitriptyline [J]. *Pediatric Neurol*, 2012, 46(6): 345-349.
- [21] David W, Dodick M, Bank J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs [J]. *Clin Therapeut*, 2009, 31(3): 542-559.
- [22] Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type a versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(6): 463-466.
- [23] Mathew NT. Dynamic optimization of chronic migraine treatment: current and future options [J]. *Neurology*, 2009, 72(Suppl 5): S14-20.
- [24] Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache [J]. *Neuro Chobiol*, 2004, 50(4): 322-328.
- [25] Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, et al. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double blind study [J]. *Headache*, 2002, 42(6): 510-514.
- [26] Tepper SJ. Serotonin syndrome: SSRIs, SNRIs, triptans, and current clinical practice [J]. *Headache*, 2012, 52(2): 195-197.
- [27] Calabresi P, Galletti F, Rossi C, et al. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(4): 188-195.
- [28] Keskinbora K, Aydinli I. A double-blind randomized controlled trial of topiramate and amitriptyline either alone or in combination for the prevention of migraine [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(10): 979-984.
- [29] Nelson CF, Bronfort G, Evans R, et al. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache [J]. *J Manipulative Physiol Ther*, 1998, 21(8): 511-519.
- [30] Koch HJ, Tim P. Antidepressants in long-term migraine prevention [J]. *Drugs*, 2009, 69(1): 1-19.
- [31] Baker WL, Folstad J. Cardiovascular effects of migraine therapy [J]. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2003, 18(3): 151-157.
- [32] Berilgen MS, Bulut S. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment [J]. *Cephalalgia*, 2005, 25(11): 1048-1053.
- [33] Sachdev A, Marmura MJ. Metabolic syndrome and migraine [J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 161-172.
- [34] Bigal ME, Lipton RB, Biondi DM, et al. Weight change and clinical markers of cardiovascular disease risk during preventive treatment of migraine [J]. *Cephalalgia*, 2009, 29(11): 1188-1196.
- [35] Cassina M, Gianantonio ED. Migraine therapy during pregnancy and lactation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(6): 937-948.
- [36] Gasbarri A, Arnone B, Pompili A, et al. Emotional memory and migraine: effects of amitriptyline and sex related difference [J]. *Behavioural Brain Res*, 2008, 89(1): 220-225.