

非药物治疗预防偏头痛的研究进展

张利利 综述 王健 审校

成都市第二人民医院神经内科,四川省成都市 610017

摘要:偏头痛是一种临床常见的慢性致残性神经血管性疾病。近年来,非药物治疗应用于偏头痛预防受到关注。针灸的效果可能来自于安慰效应。随机对照试验证实经皮眶上神经刺激预防偏头痛安全有效。迷走神经刺激对发作性或偏头痛预防可能有良好效果。枕神经刺激主要用于慢性偏头痛的预防;翼腭神经节刺激对偏头痛预防尚有待证实;经颅磁刺激、经颅电刺激及无创性小脑电刺激可调节大脑皮质兴奋性,一些研究显示对偏头痛预防可能有良好前景。

关键词:偏头痛;预防;非药物治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.014

目前我国 18~65 岁人群中偏头痛患病率高达 9.3%,其中,38% 的患者因中到重度头痛严重影响生活质量,需考虑预防治疗^[1]。目前偏头痛预防以药物为主^[2],但即使最有效药物如托吡酯,其效果仍有限^[3]。而且,目前指南推荐的预防药物全部来自于其他治疗领域包括抗惊厥药、抗抑郁药及 β -受体阻断剂等,且均存在不良反应,因此临床应用受到限制^[4,5]。事实上,偏头痛预防性药物治疗的依从性很差^[6]。近年来,一些非药物技术用于偏头痛预防受到关注,本文对此综述如下。

1 针灸

针灸用于包括偏头痛在内的疼痛治疗在国内外很流行,但很多采用针灸预防偏头痛的临床试验结果互相矛盾^[7]。即使设计良好的一些大规模临床研究亦发现,接受真实针灸的预防效果与接受假刺激之间并无差别或差别很小,因而缺乏临床意义^[8-10]。事实上,针灸预防偏头痛的效果可能主要来自于安慰效应^[11]。

2 周围神经刺激

周围神经刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)是通过电刺激周围神经治疗该神经支配区域疼痛。PNS 广泛应用于治疗慢性疼痛综合征,如神经病理性疼痛或复杂区域疼痛综合征。PNS 亦用于头痛如枕神经痛、偏头痛及丛集性头痛的治疗。

2.1 经皮眶上神经刺激

经皮眶上神经刺激(transcutaneous supraorbital

nerve stimulation, tSNS)属无创性 PNS 技术。最近一项多中心、随机双盲及安慰对照试验评价了 tSNS 治疗仪(Cefaly STX-Med)对发作性偏头痛的预防效果。该研究纳入 67 例患者,接受 3 个月治疗(1 次/d,20 min/次)。结果显示,tSNS 治疗组偏头痛发作的平均天数显著减少,而对照组(安慰刺激)无变化;tSNS 治疗组 50% 反应率(每个月头痛天数减少 $\geq 50\%$)为 38.2%,对照组仅为 12.1%。此外,tSNS 组偏头痛发作次数及止痛剂服用较对照组明显降低。两组患者均无不良事件或不良反应报告^[12]。基于此,美国 FDA 首次批准 Cefaly 设备用于偏头痛预防。

一项评估 tSNS 仪器安全性和满意度的研究共纳入 2313 例偏头痛患者。结果发现,平均使用仪器 58.2 d,53.7% 患者对 tSNS 治疗满意。仅 4.3% 出现不良事件,但均不严重且可逆。该研究证实 tSNS 是一种安全及耐受良好的偏头痛预防方法^[13]。tSNS 预防偏头痛的机理不清楚,推测可能与其缓慢神经调节,提高偏头痛阈值有关。

2.2 迷走神经刺激

一些病例报道最初用于治疗癫痫的有创性迷走神经刺激(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)可使约 50% 患者偏头痛发作次数减少。一项回顾性研究发现,10 例偏头痛患者中有 8 例接受 iVNS 移植 6 个月后,偏头痛发作次数较 3 个月基线期减少 50% 以上^[14]。VNS 的作用机制不清楚,可能与

基金项目:四川省科技厅项目(2016JY0248);四川省医学会科研课题(S15009);四川省卫生和计划生育科研课题(150008)

收稿日期:2016-05-30;修回日期:2016-08-12

作者简介:张利利(1987-),女,硕士,主要从事偏头痛非药物治疗的研究。

通讯作者:王健(1972-),男,主任医师,硕士生导师,神经病学博士,主要从事偏头痛预防与治疗研究。E-mail:jian.wx@163.com。

其调节伤害性感觉相关皮质和皮质下结构有关。经皮迷走神经刺激 (transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS) 可经皮刺激颈部迷走神经或外耳道迷走神经终末分支。有研究发现 tVNS 对偏头痛发作的急性治疗有一定效果^[15]。Kinfe 等^[16]采用颈部无创 VNS 治疗 20 例顽固性发作性偏头痛和慢性偏头痛患者 (各 10 例), 每天 2 次, 共 3 个月治疗, 结果发现偏头痛频率、强度及头痛天数等均明显改善, 值得进一步研究。

2.3 枕神经刺激

有创性枕神经刺激 (invasive occipital nerve stimulation, iONS) 主要用于慢性或严重致残性偏头痛患者。iONS 用于偏头痛预防的合理性一方面来自于在动物实验发现来自于颈部、躯体和硬脑膜 (三叉神经血管) 传入神经汇聚于三叉神经颈复合体的二级神经元, 另一方面来自于枕大神经类固醇注射可有效预防各种原发性头痛。iONS 可能非特异性地作用于脊髓以上疼痛控制系统, 通过慢性神经调节使“疼痛网络”的异常代谢正常化。iONS 对慢性偏头痛的预防效果可能非疾病特异性。

3 项短期随机对照研究显示 iONS 可能有助于偏头痛预防。ONSTIM 研究纳入 66 例慢性偏头痛患者, 初步发现使用 iONS 治疗 12 周, 39% 患者头痛发作频率至少下降 50% 或头痛程度评分下降 3 分, 而假或无效刺激组则无明显改善^[17]。PRISM 研究纳入 125 例对药物无效的偏头痛患者接受 iONS 治疗 12 周, 结果为阴性, 但该研究纳入了各种类型的偏头痛患者, 因此异质性较大^[18]。另一项随机对照试验纳入 157 例慢性偏头痛患者, 以 2:1 的比例随机接受 iONS 或假刺激, 结果发现真 iONS 组中 35% 患者疼痛减轻至少 30%, 该比例较对照组高 2 倍以上^[19]。目前在某些欧洲国家已有经皮 iONS 便携式设备上市, 但其有效性尚未被证实。

Reed 等^[20]回顾性研究报告联合 iONS 和 iSNS 治疗 44 例慢性偏头痛 (平均随访 13 个月) 可使严重头痛发作的频率减少 81%, 约 50% 患者头痛接近消失, 结果提示联合治疗优于 iONS 单独治疗。最近, Reed 等^[21]报道联合 iONS 和 iSNS 治疗 4 例偏瘫型偏头痛患者, 结果发现偏瘫事件发生、头痛频率和程度等均明显改善。

2.4 翼腭神经节刺激

翼腭神经节 (sphenopalatine ganglion, SPG) 位于翼腭窝中, 与三叉神经血管系统存在联系, 以往将

SPG 作为治疗靶点以缓解各种难治性原发性头痛。一些研究证实 SPG 刺激治疗慢性丛集性头痛安全有效。最近, 一种新的微型翼腭神经节刺激器 (invasive sphenopalatine ganglion stimulation, iSPGS) 可通过外科手术植入到翼腭窝。一项随机对照研究使用 iSPGS 治疗难治性慢性丛集性头痛发现 36% (10/28) 患者头痛发作频率明显减少^[22]。SPG 刺激可能通过破坏节后副交感神经传出和调节三叉神经核尾侧复合体对感觉的处理, 从而抑制疼痛和头部自主神经症状, 但 SPG 刺激对偏头痛的预防目前尚缺乏临床证据。

3 经颅刺激技术

3.1 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 通过去极化或超极化的方式调节大脑皮质兴奋性。rTMS 较单脉冲刺激诱导皮质更长时程变化。总体上, 低频 (如 < 1 Hz) 降低皮质兴奋性, 而高频 (5 ~ 20 Hz) 提高皮质兴奋性。rTMS 可调节视觉皮质的兴奋性, 纠正视觉皮质电生理异常, 因此理论上可用于偏头痛预防。rTMS 用于偏头痛预防有三个刺激靶点, 即左侧前额背外侧皮质 (the left dorsolateral prefrontal cortex, LDLPFC)、运动皮质和视觉皮质。高频 rTMS 刺激 LDLPFC 预防慢性偏头痛的研究缺乏一致的结果。一项随机对照研究证实兴奋性 rTMS 刺激运动皮质对偏头痛预防安全有效^[23]。而基于偏头痛患者发作间期大脑高兴奋性假说, Teepker 等^[24]采用抑制性 rTMS (1 Hz) 刺激头顶, 结果得到阴性结果, 其失败原因可能来自于错误的假设。目前认为偏头痛发作间期的大脑皮质并非处于“高兴奋性”, 而是对感觉刺激存在“高反应性”。诱发电位和神经影像学检查证实偏头痛发作间期, 大脑的预先激活水平下降, 对各种重复刺激的习惯性减弱^[25], 丘脑与皮质之间的异常节律可能与这种异常的信息处理有关, 而 rTMS 可恢复正常。相反, 慢性偏头痛中的皮质预激活水平增高, 这得到了近期的一项研究证实。该研究采用抑制性四脉冲 rTMS 刺激慢性偏头痛患者视觉皮质 4 周, 结果大多数患者症状明显改善^[26]。因此, rTMS 对偏头痛的预防效果取决于皮质基础活化水平, 刺激参数宜取决于偏头痛类型。

3.2 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 可通过微弱电流调节脑细胞静息电位

和皮质兴奋性,并调节皮质纹状体和丘脑皮质环路的功能联系,因此理论上可用于偏头痛预防。类似于 rTMS, tDCS 有两种不同作用,阴性电极抑制神经元电活动,而阳性电极则激活之。一项随机对照研究采用阴极 tDCS 抑制性刺激视觉皮质治疗 26 例发作性偏头痛患者。结果发现治疗 6 周后,与基线比较,偏头痛天数、发作频率和头痛强度等明显降低,但治疗组与假刺激组无明显差异。Vigano 等^[27]的一项初步研究采用阳性 tDCS 刺激视觉皮质治疗 10 例无先兆偏头痛患者,结果发现治疗 8 周后,偏头痛发作频率和发作天数等较基线水平明显降低。同时还发现,单次阳极 tDCS 刺激视觉皮质可提高健康受试者和偏头痛患者对重复视觉刺激的“习惯性”,提示阳性 tDCS 可通过兴奋性刺激纠正偏头痛发作间期视觉皮质下降的预激活水平,提高皮质适应性,从而实现预防效果。而对于慢性偏头痛,有研究采用阴极 tDCS 激活 LDLPFC 的镇痛机制,每天 20 min,共 8 周,结果发现有明显预防效果。未来有必要开展更大规模的临床试验以证实不同模式的 tDCS 对发作性和慢性偏头痛的预防效果。

3.3 电刺激小脑顶核

1998 年美国康奈尔大学 Reis 等^[28]发现电刺激小脑顶核(fastigial nucleus stimulation, FNS)可产生持续一段时间的神经营养效应,对抗随后的缺血性脑损伤。FNS 的神经营养机制与抑制梗死周围去极化波(perい-infarction depolarizing waves, PIDs)有关。而皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)目前认为是偏头痛的重要发病机制,因此,FNS 可能用于偏头痛预防。一些观察性研究采用经耳后乳突刺激即无创 FNS 治疗,结果发现可预防偏头痛发生^[29, 30]。最近,笔者开展了 FNS 治疗仪用于偏头痛预防的多中心、随机双盲安慰对照临床试验。共纳入 80 例 ≥ 2 次/月偏头痛患者,按 1:1 比例分别接受真 FNS 或假 FNS 刺激治疗,1 次/d,45 min/次,连续 3 个月。结果显示,与假刺激组比较,真 FNS 治疗组第 3 个月头痛天数(3.99 vs 1.32)、50% 反应率(82.5% vs 18.9%)以及每月头痛次数、每月头痛天数、头痛程度、每月止痛剂使用等结果均显著改善(结果有待发表)。治疗期间未记录到任何不良反应。结果提示,FNS 用于偏头痛预防安全有效。

4 小结

综上,鉴于采用药物预防偏头痛存在的不足,

一些非药物性干预措施包括周围神经刺激及各种经颅刺激技术将为偏头痛预防提供新的选择,尤其是对预防性药物无效、不能耐受或不愿接受药物的患者。除 tSNS 外,未来亟需随机安慰对照试验证实更多安全有效的非药物偏头痛预防方法。

参 考 文 献

- [1] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, 2012, 52(4): 582-591.
- [2] Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*, 2012, 52(6): 930-945.
- [3] Bussone G, Diener HC, Pfeil J, et al. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(8): 961-968.
- [4] Vécsei L, Majlóth Z, Szok D, et al. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(5): 667-681.
- [5] 王庭亮. 偏头痛药物预防耐受现象研究现状. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(3): 274-277.
- [6] Evans RW, Linde M. Expert opinion: adherence to prophylactic migraine medication. *Headache*, 2009, 49(7): 1054-1058.
- [7] Endres HG, Diener HC, Molsberger A. Role of acupuncture in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7(9): 1121-1134.
- [8] Linde K, Streng A, Jurgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293(17): 2118-2125.
- [9] Li Y, Zheng H, Witt CM, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*, 2012, 184(4): 401-410.
- [10] Diener HC. Acupuncture prophylaxis of migraine no better than sham acupuncture for decreasing frequency of headaches Hans-Christoph Diener. *Evid Based Med*, 2013, 18(1): 33-34.
- [11] Meissner K, Fässler M, Rücker G, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(21): 1941-1951.
- [12] Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2013, 80(8): 697-704.
- [13] Magis D, Sava S, d'Elia TS, et al. Safety and patients'

- satisfaction of transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation (tSNS) with the Cefaly (R) device in headache treatment ; a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*, 2013, 14 (1) : 95.
- [14] Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, et al. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia*, 2008, 28 (4) : 392-395.
- [15] Barbanti P, Grazi L, Egeo G, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain*, 2015, 16 : 61.
- [16] Kinfe TM, Pintea B, Muhammad S, et al. Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. *J Headache Pain*, 2015, 16 : 101.
- [17] Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 2011, 31 (3) : 271-285.
- [18] Lipton R, Goadsby P, Cady R, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*, 2009, 29 (suppl 1) : 30.
- [19] Silberstein S, Dodick D, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, 2012, 32 (16) : 1165-1179.
- [20] Reed KL, Black SB, Banta CJ 2nd, et al. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*, 2010, 30 (3) : 260-271.
- [21] Reed KL, Will KR, Conidi F, et al. Concordant occipital and supraorbital neurostimulation therapy for hemiplegic migraine; initial experience; a case series. *Neuromodulation*, 2015, 18 (4) : 297-303.
- [22] Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*, 2013, 33 (10) : 816-830.
- [23] Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*, 2013, 260 (11) : 2793-2801.
- [24] Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, 2010, 30 (2) : 137-144.
- [25] Magis D, Vigano A, Sava S, et al. Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia*, 2013, 33 (8) : 526-539.
- [26] Sasso d' Elia T, Vigano A, Fataki M, et al. Quadripulse repetitive transcranial magnetic stimulation of visual cortex for chronic migraine prevention: a pilot trial. *Cephalalgia*, 2013, 33 (8 Suppl) : 49.
- [27] Vigano A, D' Elia TS, Sava SL, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain*, 2013, 14 (1) : 23.
- [28] Reis DJ, Kobylarz K, Yamamoto S, et al. Brief electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus conditions long-lasting salvage from focal cerebral ischemia: conditioned central neurogenic neuroprotection. *Brain Res*, 1998, 780 (1) : 161-165.
- [29] 霍速,余维豪.电刺激小脑顶核治疗偏头痛疗效探讨. *现代康复*, 2001, 25 (18) : 88.
- [30] 王海,韩旭睿,张娜.电刺激小脑顶核治疗偏头痛的疗效观察. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10 (5) : 114.