

重复经颅磁刺激治疗偏头痛疗效观察

张明之 陈莉 邢晓娜*

广东省深圳市罗湖区人民医院 广东深圳 518000

摘要: 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)治疗偏头痛的疗效和安全性。方法 随机纳入rTMS治疗组及假刺激组各51人,rTMS组给予重复经颅磁刺激治疗,隔日1次,15次为一疗程,假刺激组使用伪线圈,不产生磁场效应。记录治疗前后头痛持续时间,头痛发作频率、视觉模拟评分量表评分、整体印象量表评分等。结果 rTMS组治疗后头痛发作频率、VAS评分、临床症状及生活质量明显改善($P < 0.05$),且无明显不良反应。结论 rTMS是治疗偏头痛有效且安全的治疗方法。

关键词: 重复经颅磁刺激;偏头痛;疗效;安全性

偏头痛是一种常见的慢性发作性脑功能障碍性疾病,长期反复发作会导致严重的健康损失、生活质量下降和生产力的损耗,现已成为全球公共卫生的主要问题之一^[1]。临床治疗偏头痛多以药物治疗为主,但效果不理想。且药物使用不当产生的耐药性、成瘾性现象常见,进一步损害病人的生理及心理健康。重复经颅磁刺激(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创、无痛、安全可靠的神经调控技术,其原理是利用时变磁场产生感应电流,以此影响大脑皮层神经元电活动、血流量和新陈代谢。近年来TMS广泛应用于评估偏头痛患者皮质功能、疗效评价以及偏头痛的治疗。目前国内外研究认为TMS治疗偏头痛有效,但仍有部分学者对该疗法的疗效持怀疑态度^[2]。本研究观察重复经颅磁刺激治疗偏头痛的疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2021年9月-2023年9月在我院门诊及住院部确诊的偏头痛患者共102例。纳入标准:(1)符合国际头痛协会关于偏头痛的诊断标准^[3];(2)年龄:18-65岁;(3)每月头痛发作超过4次以上。同时排除其他颅脑疾病(如外伤、血管性、癫痫、变性或感染性疾病等)、控制不佳的高血压病、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤、怀孕及体内有金属植入物者。入选患者按随机数字表法分为经颅磁刺激组(rTMS组)和假刺激组。本研究经过医院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

治疗组采用依瑞德公司YRDCCY-I型磁场刺激仪,选

用空气冷却的“8”字形磁刺激线圈,直径7cm,被放置运动皮质区,与颅骨平行,刺激频率20Hz,刺激强度为100%运动阈值,刺激量为每日10次,60脉冲/次,2次之间间歇60s,隔日1次,15次为一疗程,rTMS假刺激组使用伪线圈,不产生磁场效应,余治疗同rTMS组。两组患者均接受1个疗程治疗。

1.3 观察指标

记录2组治疗前后的头痛发作频率、视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)评分(0-10分)、急性期药物的使用次数、患者整体印象量表(PGIC)以及不良事件的发生。疼痛评定选用视觉模拟评分量表,0分表示无痛,10分表示无法忍受的剧烈疼痛,嘱患者根据其疼痛程度在横线上做标记并计分。临床症状及生活质量评估选用患者总体印象变化量表(1-7分),该量表主要反映患者治疗后疼痛及生活质量总体变化情况,与治疗前相比较,1分:极大程度改善;2分:较大程度改善;3分:稍微有点改善;4分:无变化;5分:稍微有点恶化;6分:较大程度恶化;7分:极大程度恶化。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,比较采用t检验,计数资料用[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

rTMS治疗组及假刺激组各入组病人51人,两组病人年龄、性别、病程、受教育程度、头痛持续时间、头痛发作频率、

止痛药物使用频率、VAS评分等基线资料比较无统计学差异($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组患者基本资料比较

基本资料	rTMS组 (n=51)	假刺激组 (n=51)	t值或 χ^2 值	P值
年龄(岁)	35.16 ± 8.44	34.31 ± 9.91	0.46	0.65
女性(n,%)	36(70.5%)	38(74.5%)	0.19	0.66
平均病程(年)	6.86 ± 3.67	7.35 ± 3.75	-0.67	0.51
受教育程度(年)	13.22 ± 3.47	13.16 ± 3.33	0.09	0.93
头痛持续时间(天)	1.99 ± 0.59	2.03 ± 0.64	-0.32	0.75
头痛发作频率(次/月)	18.90 ± 4.57	20.24 ± 2.80	-1.78	0.08
止痛药物使用频率(次/月)	26.78 ± 3.87	28.39 ± 4.97	-1.82	0.07
VAS(分)	6.51 ± 0.99	6.57 ± 0.94	-0.31	0.76

2.2 两组患者治疗后评价指标比较

治疗后rTMS治疗组头痛持续时间较假刺激组明显缩短, 头痛发作频率、止痛药物使用频率及VAS评分较假刺激组明显降低($P < 0.05$)。治疗后对两组患者在头痛发作频率改善>50%、VAS改善>50%患者数目进行比较, rTMS治疗组均有所改善($P < 0.05$)。两组患者整体印象量表评分比较, rTMS治疗组治疗后临床症状及生活质量明显改善($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗后评价指标比较

评价指标	rTMS组 (n=51)	假刺激组 (n=51)	t值或 χ^2 值	P值
头痛持续时间(天)	0.97 ± 0.39	1.64 ± 0.55	-7.06	0
头痛发作频率(次)	9.35 ± 2.41	17.75 ± 3.09	-15.3	0
止痛药物使用频率(次/月)	11.55 ± 2.21	24.86 ± 3.58	-22.58	0
VAS(分)	2.80 ± 0.69	4.59 ± 0.98	-10.59	0
PGIC(分)	2.02 ± 0.68	3.78 ± 0.70	-12.92	0
头痛发作频率改善(≥50%)(n,%)	13(25.4%)	0	38.59	0
VAS评分改善(≥50%)(n,%)	51(100%)	0	54.02	0

2.3 不良反应事件

两组治疗过程中及治疗后均未出现严重不良事件。rTMS治疗组3例患者治疗中出现头昏症状, 休息后好转, 未停止rTMS治疗。

3 讨论

偏头痛的发病机制至今尚未完全阐明, 目前的研究认为可能与感觉致敏、三叉神经血管通路、皮层扩散性抑制(CSD)及血管源性炎症等有关^[4]。CSD是多个神经元和神经胶质细胞的缓慢传播的去极化波, 速率约为2-5mm/min, 持续约1min左右, 随后产生向周围脑区扩散的脑电活动抑

制, 可导致多种神经功能障碍^[5]。研究认为离子浓度失衡(细胞内外 K^+ 的浓度变化)^[6]、血管直径的变化等引起CSD, CSD触发脑部神经元和小胶质细胞去极化, 随后去极化沿着皮层传播, 激活三叉神经血管系统, 诱发与头痛发病相关的神经炎性级联反应, 进而引发头痛^[7,8]。重复经颅磁刺激近年来广泛用于神经病理性疼痛的治疗。研究表明TMS可以抑制CSD来治疗偏头痛, 它通过刺激大脑皮层不同部位, 引起局部兴奋或抑制效应, 调整大脑皮层的异常兴奋性, 可显著抑制丘脑神经元的自发放电和诱发放电, 从而抑制伤害性感受的信号传递, 因而改善偏头痛网络的结构和功能^[11], 这可能是rTMS治疗偏头痛的理论依据^[9,10]。rTMS治疗偏头痛的可能机制有^[11]: (1)改善大脑血流及代谢; (2)改变大脑皮层的兴奋性, 降低中枢敏化。(3)调节神经递质水平。(4)改善神经的可塑性发挥镇痛作用。

本研究表明, 对于重复经颅磁刺激治疗无先兆偏头痛病人, 可以减少治疗组病人头痛发作频率, 改善头痛程度(VAS评分治疗后较前明显减低), 减少急性期止痛药应用次数, 改善病人的生活治量(PGIC评分治疗后较前明显减低), 且rTMS治疗组无明显不良反应。目前临床研究表明接受高频rTMS治疗能显著改善偏头痛患者的头痛频率, VAS评分及功能障碍^[12,13]。影响rTMS治疗效果的因素包括刺激频率, 刺激强度, 线圈的类型(圆形和8字形线圈)和刺激的部位等。本研究中rTMS刺激部位选择初级运动皮质区(primary motor cortex, M1)。运动皮质高频rTMS治疗对神经病理性疼痛有明显的镇痛作用^[14], rTMS治疗时通过电磁感应在大脑中产生电流, 这种次级电流在不会使病人感到疼痛的同时, 能够有效刺激大脑的运动皮质^[15]。其中“8字形”线圈最大电流值位于2个线圈的交叉点上, 能够最大程度确保皮质刺激的精度, 在临床中的应用也最为广泛^[16]。rTMS有3种形式: 低频(1Hz)、高频(5-20Hz)和极高频(50Hz)^[17]。本研究中rTMS刺激强度选择高频(20Hz), 低频经颅磁刺激会降低神经组织的兴奋性, 而高频经颅磁刺激会增加神经组织的兴奋性^[17], 高频rTMS通过影响皮层网络中抑制性和兴奋性相互作用之间的平衡来影响远端脑区, 诱导这些区域去参与疼痛的处理和调节。临床研究结果表明高频rTMS(10或20Hz)较低频rTMS镇痛效果更好^[18]。

目前的偏头痛治疗方案并不能满足临床需要且常伴有各种不良反应。本研究结果表明rTMS治疗偏头痛安全有效,

可作为偏头痛治疗的辅助手段,并有望取代或部分取代镇痛药物的使用,成为安全、有效的规范化的偏头痛治疗方案。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会头痛协作组.中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版).中华神经科杂志,2023,56(6):591-613
- [2] 陈月秋,石静萍.经颅磁刺激在偏头痛的预防及治疗方面的应用.中国疼痛医学杂志,2018,24(6):451-455
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949. 2018; 38: 1-211.
- [4] Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. J Headache Pain. 2019 Dec 23;20(1):117. doi: 10.1186/s10194-019-1066-0. PMID: 31870279; PMCID: PMC6929435.
- [5] Kisson NR, Cutrer FM. Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine[J]. Headache, 2017,57:1179-1194.
- [6] Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature[J]. Physiol Rev, 2015, 95:953-993.
- [7] 杨梦丽 唐闻晶 于生元. 皮层扩布性抑制与偏头痛的相关研究进展. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25 (8):614-623
- [8] Levy D, Labastida-Ramirez A, MaassenVanDenBrink A. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache[J]. Cephalalgia, 2019, 39 (13):1606-1622.
- [9] Barr MS, Farzan F, Davis KD, et al. Measuring GABAergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 2013,8(3):5
- [10] Andreou AP, Holland PR, Akerman S, et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine[J]. Brain, 2016, 139(7):2002-2014.
- [11] 郭雨,李安然,姚刚.经颅磁刺激治疗慢性头痛的研究进展.中风与神经疾病杂志,2020,37(6):565-567
- [12] 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.
- [13] Kumar S, Singh S, Kumar N, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of migraine comorbid with depression: A retrospective open study[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2018, 16(1):62-66.
- [14] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain[J]. Lancet, 2021, 397 (10289):2111-2124.
- [15] 马奕然,庞森一,王怡然等.运动皮质刺激治疗神经病理性疼痛研究进展.中国疼痛医学杂志,2023,29(5):324-331
- [16] Lefaucheur J, Nguyen J. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain[J]. Neurophysiol Clin, 2019, 49(4):301-307.
- [17] Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: A systematic review[J]. Headache, 2019, 59(3):339-357.
- [18] Zhong J, Lan W, Feng Y, Yu L, Xiao R, Shen Y, Zou Z, Hou X. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis. Front Neurol. 2022 Nov 24;13:1050090. doi: 10.3389/fneur.2022.1050090. PMID: 36504667; PMCID: PMC9730425.

作者简介:

张明之(1980—),男,本科,深圳大学附属第三医院,深圳市罗湖区人民医院,神经内科。

基金项目:罗湖区软科学研究计划,项目编号:LX20210703, LX20210705。