

非药物治疗慢性偏头痛的研究进展

赵洛鹏 刘璐 李彬

(首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

摘要 慢性偏头痛是一种失能性神经系统疾病,全球发病率约2%。尚无可用的特效疗法,目前临床治疗主要以药物治疗为主,非药物治疗为辅。近年来,有关非药物治疗慢性偏头痛的研究不断增加,部分非药物治疗在研究中显示出对慢性偏头痛治疗效应,文章对近期非药物治疗慢性偏头痛的研究进行综述。

关键词 慢性偏头痛;枕神经刺激法;枕大神经阻滞法;针刺;非药物治疗

Research Development of Nonpharmacological Treatment for Chronic Migraine

Zhao Luopeng, Liu Lu, Li Bin

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Chronic migraine is a disabling neurological disease with a global incidence of about 2%. There is no available special effective therapy and the current clinical treatment mainly relies on drug treatment, supplemented by nonpharmacological treatment. In recent years, research on nonpharmacological therapies of chronic migraine is increasing and some nonpharmacological treatment research shows a certain effect. This article reviewed nonpharmacological treatments for chronic migraine.

Key Words Chronic migraine; Occipital nerve stimulation; Greater occipital nerve blockade; Acupuncture; Nonpharmacological treatment

中图分类号:R256 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.080

慢性偏头痛(Chronic Migraine)是一种失能性神经系统疾病,在全球的发病率约为2%^[1]。依据ICHD-III(beta),慢性偏头痛患者每月头痛发作至少15 d,连续3个月以上,其中符合无先兆或先兆偏头痛标准的发作每月至少有5次,时间至少8 d^[2]。对于慢性偏头痛的治疗方案,目前尚无特效疗法,临床与科研工作者正在积极探索慢性偏头痛的防治方法,目前临床治疗的目标为控制发作频率降低失能损失^[1]。近年来,外周神经刺激疗法、外周神经阻滞、针刺疗法等非药物治疗对慢性偏头痛的治疗受到关注并且得到相应的临床研究,本文将对非药物治疗慢性偏头痛的研究进行综述。

1 慢性偏头痛简介

依据第3版国际头痛分类标准,在偏头痛分类诊断条目中,慢性偏头痛区别于一般的发作性偏头痛(Episodic Migraine)具备独立的诊断标准^[2]。与发作性偏头痛相比,慢性偏头痛具有更高的发作频率,更高的失能性,头痛性质更加复杂的特点,相比较发作性偏头痛,慢性偏头痛给社会与个人带来更大的经济负担^[3]。然而,慢性偏头痛的发病机制尚未明确,通常慢性偏头痛由发作性偏头痛转化而来,其中促进偏头痛慢性化形成的危险因素主要包括偏

头痛急性期用药过量使用、未达疗效的偏头痛急性期治疗^[4]、肥胖^[5]和代谢综合征以及心理因素等^[1]。严格管控慢性偏头痛的危险因素是治疗慢性偏头痛的首要因素,尤其是控制药物滥用,其次具体的治疗措施包括标准药物治疗以及非药物治疗^[6]。标准药物治疗作为一线治疗方式已有大量研究,多种非药物治疗的疗效在相关慢性偏头痛(尤其药物难治性慢性偏头痛)的研究中得到了相应的认可,故本文对非药物治疗慢性偏头痛的研究进展进行综述。

2 非药物治疗慢性偏头痛

2.1 外周神经刺激法 外周神经刺激法是一种神经性疼痛的治疗方法,主要采用手术方法将刺激装置安装到相应外周神经周围,通过技术手段控制电刺激的参数,达到治疗慢性疼痛的目的^[7]。

2.1.1 枕神经刺激法 Charles等^[8]首次将外周神经刺激法应用于慢性偏头痛的治疗,此项研究纳入的25名慢性偏头痛受试者在经过C1~3神经电刺激后,头痛与失能得到显著改善,MIDAS评分(Migraine Disability Assessment)平均降低88.7%,此项研究并未采用随机对照方法,是首次外周神经刺激法治疗慢性偏头痛的研究。Matharu等^[9]研究8名发作于右侧的慢性偏头痛患者在双侧枕骨下植入刺

基金项目:北京市科技计划课题首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017033);国家自然科学基金项目(81603683);国家重点基础研究发展计划(2014CB543203)

作者简介:赵洛鹏(1991.02—),男,硕士,研究方向:针刺治疗偏头痛作用机制研究,E-mail:zhao_luopeng@163.com

通信作者:李彬(1974.03—),女,博士,主任医师,研究方向:针刺治疗偏头痛的机理研究,E-mail:libin@bjzhongyi.com

激器,电刺激可在30 min内对头痛的发作起到短期的抑制作用,头痛会在刺激停止后20 min内重新出现,PET显示背侧脑桥激活与枕骨下刺激相关,可能是枕骨下刺激产生脊髓上神经调节作用的关键结构。上述研究并未采用随机对照试验方法,显示出外周神经刺激法是一种潜在的慢性偏头痛治疗手段,并可能涉及脊髓上神经调节,论证外周神经刺激法对慢性偏头痛的治疗效应仍需后续的随机对照临床研究。

有多项随机对照临床试验研究枕神经刺激法对慢性偏头痛的疗效进行评估。Saper等^[10]首次对枕神经刺激治疗难治性慢性偏头痛进行了多中心随机盲法对照试验研究($n=51$),结果表明枕神经刺激疗法优于对照组可有效地缓解慢性偏头痛患者头痛发作,有效率达到39%(标准:与基线相比,每月头痛天数减少50%以上或疼痛强度量表下降3个单位),对枕神经刺激法的疗效有了较为严谨的论证。然而,其中有约70%受试者经历不良反应,主要不良反应为导线移位(Lead Migration)。Silberstein等^[11]进行了更大样本的枕神经刺激法治疗慢性偏头痛的多中心随机双盲对照研究($n=157$),以VAS评分降低50%以上为有效标准,观察组与对照组无统计学意义,但在VAS评分降低30%以上为标准时观察组优于对照组,研究发现枕神经刺激法优于对照组,可减少头痛发作天数,改善头痛发作导致的失能并降低头痛强度,研究中常见的不良反应为导线移位与手术部位疼痛;将Silberstein等随机对照研究的受试者转入非盲法研究,Dodick等^[12]继续评估了枕神经刺激法对慢性偏头痛的长期疗效,经40周非盲法治疗,结果表明,整个受试者群体以及难治性亚组头痛天数显著减少,MIDAS评分与Zung PAD(Zung Pain and Distress)评分在2个群体均显著降低,然而,70%受试者在试验过程中出现不良反应。Chen等^[13]对枕神经刺激法治疗慢性偏头痛的进行了系统评价与Meta分析,结果显示多项随机对照试验所得出的枕神经刺激法优势效应可能由于试验所存在的偏倚而被夸大,治疗过程中导线移位与感染是常见的不良反应,需要进行后期的手术干预,未来的研究应关注减少不良反应与后期手术干预的发生率。

近年,有报道枕神经刺激法对慢性偏头痛长期效应的研究,随访期长达数年。Miller等^[14]开展一项53名病例的队列研究评估枕神经刺激法的长期效应,随访期6~97个月(中位数42个月),枕神经刺激法治疗后,整个队列受试者每月中到重度头痛

(VAS评分 >4 ,发作持续4 h以上)发作天数降低8.51 d,整体有效率达到45.3%(有效设定为每月中到重度发作天数减少30%以上),此项研究中未发生导线移位,报道有一例感染,不良反应率较低。Rodrigo等^[15]完成了一项枕神经刺激法治疗难治性慢性偏头痛的前瞻性研究($n=37$),随访期为(9.4 ± 6.1)年,结果显示多数受试者疼痛减轻,VAS评分下降(4.9 ± 2.0),疼痛缓解效应在随访期内保持稳定,每月头痛天数由基线期的(17.9 ± 0.1)d下降至末次随访时的(7.3 ± 7.2)d,出现有感染,但没有系统性不良反应的报道,提示此疗法对难治性慢性偏头痛具有较为长期的积极效应。

枕神经是目前外周神经刺激法治疗慢性偏头痛最常见的位点,对于高位颈髓刺激法的应用近年也有报道。一项高位颈髓刺激研究治疗难治性慢性偏头痛开放性研究发现,高位颈髓刺激可以显著降低疼痛强度的60%,头痛天数中位数由28 d下降至9 d,生命质量有显著提高,非用药比例显著升高,工作能力无显著改变,其中3例出现感染,3例出现轻度导线移位^[16]。

2.1.2 迷走神经刺激法 迷走神经刺激法(Vagus Nerve Stimulation)可作为一种头痛干预手段,对多种头痛起到治疗作用,包括了对慢性偏头痛的治疗^[17]。Kinfe等^[18]完成的一项前瞻性观察性队列研究,采用非介入性迷走神经刺激法治疗慢性偏头痛与发作偏头痛受试者,结果显示3个月治疗后,其中慢性偏头痛受试者($n=10$)VAS疼痛评分显著降低,每月头痛天数显著降低,每月头痛发作次数亦显著降低,没有发生严重不良反应,可能与治疗采取的非介入方法有关。Barbanti等^[19]使用非介入性迷走神经刺激法治疗发作性偏头痛和慢性偏头痛,结果表明在非介入性迷走神经刺激法治疗1 h后,56.3%受试者VAS下降50%以上,2 h后占64.6%受试者VAS下降50%以上,具有较好耐受性。在Straube等^[20]研究电刺激迷走神经耳支治疗慢性偏头痛的单中心随机临床试验中,受试者被随机分为2组(1 Hz组和25 Hz组),1 Hz频率刺激组显著减少头痛天数且优于25 Hz频率刺激组,2组MIDAS与HIT-6评分均有显著改善。然而,迷走神经的刺激法在偏头痛治疗中效应,仍需大样本随机对照试验和长期的随访研究来加以认识^[18]。

总之,外周神经刺激法治疗慢性偏头痛的研究仍需方法学严谨的随机对照临床试验,以供得出更加科学的临床研究证据。多项枕神经刺激法研究中

报道受试者手术部位出现感染与导线移位等不良反应,对于此项疗法的安全性与技术条件仍需进一步研究给予改进,手术方法与设备的改进可能会降低不良反应的发生率^[21]。枕神经刺激法治疗慢性偏头痛的基础研究,显示枕神经刺激法可增加动物模型机械痛阈和抑制动物模型丘脑神经元对机械刺激的神经反应^[22-23]。

2.2 外周神经阻滞方法 外周神经阻滞法,主要是通过一定的手段将局部麻醉药物注射到相关神经结构起到阻滞传导的作用,以期达到治疗慢性偏头痛的效应。

Inan 等^[24]研究枕大神经阻滞方法治疗慢性偏头痛的疗效,采用随机多中心双盲安慰剂对照试验,84 名受试者随机分为 2 组:布比卡因组与生理盐水组;第一阶段采用盲法(4 周),布比卡因组在患者头痛发作天数,头痛持续天数与疼痛分数的改善显著优于生理盐水组,第二阶段非盲法研究(4 周),只对布比卡因组进行随访,生理盐水组改用布比卡因,第三阶段非盲法研究(4 周),对生理盐水组随访,布比卡因组接受神经阻滞治疗;第二阶段改用布比卡因的生理盐水组受试者头痛得到显著改善作用,与后期布比卡因组第三个阶段的治疗效应相当,出现的不良反应有注射部位疼痛,头晕,恶心,没有出现严重不良反应,是首次随机双盲安慰剂对照研究,提示枕大神经阻滞法对慢性偏头痛的治疗效应且耐受性较好。Cuadrado 等^[25]完成另一项枕大神经阻滞法的研究,此项研究采用随机双盲安慰剂对照方法,布比卡因与生理盐水对照试验,结果表明,与生理盐水组相比,布比卡因阻滞枕大神经可以有效降低受试者中度到重度头痛发作,可显著升高按压痛阈值(Pressure Pain Thresholds, PPTs),阈值的升高提示中枢敏化的抑制,对于枕大神经阻滞法可能涉及对中枢敏化的调节。Gul 等^[26]进行枕大神经阻滞法随机安慰剂对照研究,患者接受 4 次布比卡因或安慰剂注射(每周 1 次)后经 3 个月的随访,结果表明安慰剂组只有第 1 个月显著降低头痛发作频率与 VAS 评分,而布比卡因组在 3 个月的随访期内,头痛发作频率与 VAS 评分均显著降低,无严重不良反应产生,提示枕大神经阻滞法具有长期可持续的治疗效应。对于枕大神经的传导阻滞法,三项随机对照研究的结果提示枕大神经阻滞法可降低慢性偏头痛受试者头痛发作疼痛强度和发作频率,且不良反应少,具有较好的耐受性。

蝶腭神经节(Sphenopalatine Ganglion, SPG)阻滞

法,Cady 等^[27]进行了一项关于 SPG 阻滞法治疗慢性偏头痛的双盲安慰剂对照研究,有 38 名受试者完成试验,布比卡因组(26 名)和生理盐水组(12 名);与生理盐水组相比,反复的 SPG 布比卡因阻滞可显著降低头痛数字量表分数,分别于治疗后 15 min、30 min 和 24 h 的头痛分数显著低于基线水平,2 组不良反应无统计学意义,提示 SPG 阻滞法可作为一种慢性偏头痛发作时的急性治疗手段。

总之,上述研究显示神经阻滞法对慢性偏头痛起到有效缓解作用且具有较好的耐受性,此疗法在慢性偏头痛治疗中的作用需要更多的研究进行确认。

2.3 针灸治疗慢性偏头痛 针灸起源于中国,是一种常用的传统治疗手段,尤其对于疼痛类疾病,2016 年《中国偏头痛防治指南》指出偏头痛的发作起始阶段,及时给予针灸干预效果更好^[28]。关于针刺预防性治疗偏头痛,发表于 Cochrane 的系统综述指出针刺可以对发作性偏头痛具有类似预防性药物相当的疗效,且不良反应较少^[29]。然而,已报道的针刺对慢性偏头痛的治疗效应研究较少。

目前仅检索到 1 项随机临床试验。Yang 等^[30]开展了针刺与托吡酯对慢性偏头痛的疗效对比研究,受试者被随机分为 2 组,其中针刺组 33 名受试者经历 12 周 24 次针刺治疗,托吡酯组 33 名受试者服用托吡酯从 25 mg/d 逐步递增至 100 mg/d 并持续 8 周的维持用药,针刺组在减少中重度头痛发作天数方面优于托吡酯组(-10.5 ± 2.8 针刺 vs -7.8 ± 3.6 托吡酯; $P < 0.01$),针刺组头痛急性用药天数显著低于托吡酯组(-9.6 ± 3.3 针刺 vs -5.4 ± 4.7 托吡酯; $P < 0.01$),针对药物滥用性头痛亚组者(-8.7 ± 3.1 针刺 vs -5.9 ± 4.6 托吡酯; $P < 0.014$),头痛天数减少 50% 的有效率,针刺组 75.8%,托吡酯组 30.3%,不良反应方面,针刺组受试者有 6% 报告不良反应,托吡酯组有 66% 报告不良反应,此项研究表明针刺具有优于托吡酯的临床疗效与安全性。

由于针刺治疗慢性偏头痛的临床效应较少,对于形成针刺治疗慢性偏头痛的可靠临床证据缺乏相应的原始研究,仍需进一步的临床随机对照研究提供证据支持。

3 讨论

慢性偏头痛的治疗方法,目前依然以药物治疗为主,作为补充疗法的非药物疗法展现出相应的疗效与潜能。

外周神经刺激法,经历了一定的临床试验研

究,主要不良反应表现在刺激器植入手术后带来感染以及出现的导线移位,这可能与目前的技术手段有关,此种疗法相关的设备技术得到改进后可能会减少患者治疗中的痛苦,增加耐受性。已有的外周神经阻滞法治疗慢性偏头痛的研究表明:神经阻滞法具有较好的耐受性,大部分研究中没有手术的干预,具有较为良好的应用前景,仍需更多的研究支持外周神经阻滞法在慢性偏头痛治疗中的作用。虽然针刺作为镇痛手法在中国应用广泛,针刺疗法治疗慢性偏头痛的随机对照临床研究较少,针刺治疗慢性偏头痛的随机对照临床研究可能会是未来针刺干预偏头痛研究的重点之一。

另外,未来对于非药物疗法的神经生物学机制研究,将加深对慢性偏头痛病理机制的理解,拓展非药物疗法在慢性偏头痛中的应用。

参考文献

- [1] Schwedt T J. Chronic migraine[J]. *Bmj*,2014,348(12):g1416.
- [2] IHS H C C O. The international classification of headache disorders, (beta version)[J]. *Cephalgia*,2013.
- [3] Messali A, Sanderson J C, Blumenfeld A M, et al. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. [J]. *Headache*,2016,56(2):306-322.
- [4] Lipton R B, Fanning K M, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. [J]. *Neurology*,2015,84(7):688-695.
- [5] Cho S J, Chu M K. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine[J]. *Current Pain & Headache Reports*,2015,19(1):465.
- [6] May A, Schulte L H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment[J]. *Nature Reviews Neurology*,2016,12(8):455.
- [7] Henderson J M. Peripheral nerve stimulation for chronic pain. [J]. *Current Pain and Headache Reports*,2008,12(1):28-31.
- [8] Do C A P, Aló K M. Peripheral Neurostimulation for the Treatment of Chronic, Disabling Transformed Migraine[J]. *Headache the Journal of Head & Face Pain*,2003,43(4):369.
- [9] Matharu M S, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study [J]. *Brain A Journal of Neurology*,2004,127(1):220-230.
- [10] Saper J R, Dodick D W, Silberstein S D, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ON-STIM feasibility study [J]. *Cephalgia An International Journal of Headache*,2011,31(3):271-285.
- [11] Silberstein S D, Dodick D W, 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 [J]. *Cephalgia*,2012,32(16):1165-1179.
- [12] David W Dodick S D S K. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study[J]. *Cephalgia*,2015,35(4):344-358.
- [13] Chen Y F, Bramley G, Unwin G, et al. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine—A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Plos One*,2015,10(3):9-20.
- [14] Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients [J]. *Journal of Headache & Pain*,2016,17(1):68.
- [15] Rodrigo D, Acin P, Bermejo P. Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study [J]. *Pain Physician*,2017,20(1):E151-E159.
- [16] De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E, et al. High-Cervical Spinal Cord Stimulation for Medically Intractable Chronic Migraine [J]. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*,2015,18(4):289-296.
- [17] Yuan H, Silberstein S D. Vagus Nerve Stimulation and Headache [J]. *Headache*,2017,57 Suppl 1:29-33.
- [18] Kinfe T M, Pinteá 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]. *J Headache Pain*,2015,16:101.
- [19] 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]. *J Headache Pain*,2015,16:61.
- [20] Straube A, Ellrich J, Eren O, et al. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial [J]. *J Headache Pain*,2015,16:543.
- [21] Sharan A, Huh B, Narouze S, et al. Analysis of adverse events in the management of chronic migraine by peripheral nerve stimulation [J]. *Neuromodulation*,2015,18(4):305-312,312.
- [22] De La Cruz P, Gee L, Walling I, et al. Treatment of Allodynia by Occipital Nerve Stimulation in Chronic Migraine Rodent [J]. *Neurosurgery*,2015,77(3):479-485,485.
- [23] Walling I, Smith H, Gee L E, et al. Occipital Nerve Stimulation Attenuates Neuronal Firing Response to Mechanical Stimuli in the Ventral Posteromedial Thalamus of a Rodent Model of Chronic Migraine [J]. *Neurosurgery*,2017.
- [24] Inan L E, Inan N, Karadas O, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*,2015,132(4):270-277.
- [25] Cuadrado M L, Aledo-Serrano á, Navarro P, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial [J]. *Cephalgia*,2016.
- [26] Gul H L, Ozon A O, Karadas O, et al. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*,2017(2):136.
- [27] Cady R, Saper J, Dexter K, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With Tx360® as Acute Treatment for Chronic Migraine [J]. *Headache*,2015,55(1):101-116.
- [28] 中国偏头痛防治指南 [J]. *中国疼痛医学杂志*,2016,22(10):721-727.
- [29] Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine [J]. *The Cochrane Library*,2016.
- [30] Yang C P, Chang M H, Liu P E, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. [J]. *Cephalgia An International Journal of Headache*,2011,31(15):1510.