

重复经颅磁刺激预防慢性偏头痛的临床疗效和安全性的 Meta 分析

单文文, 张红霞, 姜贵贤

(济南市历下区第三人民医院内科, 山东 济南 250100)

摘要:目的 系统性分析重复经颅磁刺激(rTMS)预防慢性偏头痛的临床疗效和安全性。方法 系统检索中国知网、万方医学网、维普中文科技期刊数据库、PubMed、EMBASE 和 Cochrane 图书馆,检索的文献时间截至 2023 年 1 月。纳入经颅磁刺激对比假磁刺激预防慢性偏头痛的随机对照实验(RCTs)。采用 RevMan5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 4 项 RCT 研究,包含 83 例慢性偏头痛患者。Meta 分析结果显示 rTMS 可降低慢性偏头痛患者头痛发作频率($n=83$, $MD=-7.72$, $95\%CI: -14.00\sim-1.45$, $Z=2.41$, $P=0.02$),并减少慢性偏头痛患者的急性止痛药物使用频率($n=69$, $MD=-8.93$, $95\%CI: -17.55\sim-0.32$, $Z=2.03$, $P=0.04$),但不能显著降低患者偏头痛残疾评分(MIDAS)($n=32$, $MD=-2.94$, $95\%CI: -15.31\sim9.43$, $Z=0.47$, $P=0.64$)。rTMS 不良反应均为轻中度,患者耐受性良好,具有较高的安全性。结论 rTMS 能有效减少慢性偏头痛患者头痛发作频率及急性止痛药物使用频率,不良反应较少。

关键词:重复经颅磁刺激;慢性偏头痛;预防性治疗

中图分类号:R747.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.09.008

文章编号:1006-1959(2024)09-0048-06

Meta-analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Prevention of Chronic Migraine

SHAN Wen-wen, ZHANG Hong-xia, JIANG Gui-xian

(Department of Internal Medicine, the Third People's Hospital of Lixia District, Jinan 250100, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To systematically analyze the clinical efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in the prevention of chronic migraine. **Methods** A computer search was conducted on Chinese National Knowledge Infrastructure, Wanfang Med Online, VIP Chinese Science and Technology Journal Database, PubMed, EMBASE and Cochrane Library were systematically searched until January 2023. The randomized controlled trial (RCT) of transcranial magnetic stimulation versus sham magnetic stimulation for the prevention of chronic migraine were included. RevMan5.3 software was used for statistical analysis. **Results** A total of 4 RCT studies involving 83 patients with chronic migraine were included. The results of Meta-analysis showed that repetitive transcranial magnetic stimulation could reduce the frequency of headache attacks in patients with chronic migraine ($n=83$, $MD=-7.72$, $95\%CI: -14.00$ to -1.45 , $Z=2.41$, $P=0.02$), and reduce the frequency of acute analgesic use in patients with chronic migraine ($n=69$, $MD=-8.93$, $95\%CI: -17.55$ to -0.32 , $Z=2.03$, $P=0.04$). However, it could not significantly reduce the Migraine Disability Assessment questionnaire (MIDAS) ($n=32$, $MD=-2.94$, $95\%CI: -15.31$ to 9.43 , $Z=0.47$, $P=0.64$). The adverse reactions of rTMS were mild to moderate, and the patients were well tolerated and had high safety. **Conclusion** Repetitive transcranial magnetic stimulation can effectively decrease the frequency of headache attacks and the frequency of acute analgesic drug use in patients with chronic migraine, with fewer adverse reactions.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Chronic migraine; Prophylactic treatment

慢性每日头痛(chronic daily headache, CDH)是指头痛发作频率 ≥ 15 d/月,持续存在超过 3 个月的原发性头痛^[1]。国际头痛学会第 3 试行版国际头痛疾病分类标准(International Classification of

Headache Disorders-III beta, ICHD-III beta)将 CDH 分为慢性偏头痛(chronic migraine, CM)、慢性紧张性头痛(chronic tension-type headache, CTTH)、新发每日持续头痛(new daily persistent headache, NDPH)、持续性偏侧头痛(hemicrania continua, HC)四大主要类型^[2]。CM 是 CDH 中最常见的类型,人群中发病率为 1.4%~5.4%,多由发作性偏头痛发展而来,因发生频率高,持续时间长等临床特点而给患者反复带来疾病的痛苦,对个人和社会造成了巨大的经济负担,目前已成为严重的公共卫生问题^[3,4]。

作者简介:单文文(1987.7-),女,山东济南人,本科,主治医师,主要从事内科常见病的诊治研究

通讯作者:姜贵贤(1981.2-),男,山东新泰人,本科,副主任医师,主要从事内科常见病的诊治研究

无论是偏头痛还是慢性偏头痛,其具体发病机制目前尚不清楚。目前皮层扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)、三叉神经血管系统、大脑皮层及脑干调节系统紊乱被认为是头痛的慢性转化的可能发病机制^[5]。研究发现,CSD 与偏头痛先兆的发生有密切的联系^[6],而 CSD 可能进一步激活了三叉神经血管系统^[7]。已有报道显示单脉冲经颅磁刺激可以干扰皮层扩散抑制的过程^[8],而高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可降低皮层的兴奋性^[9],这些结果为 rTMS 在发作性偏头痛及慢性偏头痛的临床应用提供了理论依据。然而,目前发表的 rTMS 预防慢性偏头痛的随机、对照、双盲试验(randomized controlled trials, RCTs)十分有限,且样本量较小,故 rTMS 预防慢性偏头痛的临床疗效和安全性尚具争议。本研究对 rTMS 预防慢性偏头痛的临床疗效和安全性进行 Meta 分析,旨在为慢性偏头痛的临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以重复经颅磁刺激、慢性偏头痛、慢性头痛、慢性每日头痛作为中文关键词计算机检索中国知网、万方医学网、维普中文科技期刊数据库;以 repetitive transcranial magnetic stimulation,transcranial magnetic stimulation,rTMS+chronic migraine,chronic headache,chronic daily headache 作为英文关键词检索 PubMed、EMBASE 和 Cochrane 图书馆,检索的文献截至 2023 年 1 月。为避免遗漏,会议摘要、综述、病例报道、文章评论以及研究相关的文献也在搜索的范围之内。

1.2 纳入与排除标准 该项研究遵照《系统评价和 Meta 分析优先报告条目》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)流程指南。纳入的研究需符合以下标准:①临床设计为随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),实验组为经颅磁刺激组,对照组为假磁刺激组,两组的实验器械外观、声音及刺激时间、部位、疗程均相同;②研究对象符合国际头痛协会制定的慢性偏头痛诊断标准;③研究报道了完整的结局指标:包括治疗后每月头痛发作频率、50%以上有效率(头痛频率降低 50%以上)、头痛指数的改善、头痛严重程度评分等。排除标准包括综述、动物实验、描述性研究、重复发表的数据、研究设计不严谨、研究包含

两个或两个以上阳性干预组,而无假刺激组。

1.3 数据提取及文献质量评估 由两位有经验的作者独立筛选每篇文献的标题和摘要,以验证所有符合纳入条件的合格文献,并从研究中提取设计方法、研究特征、结局指标等信息。如有分歧,则通过协商解决或第 3 位进行仲裁。使用 Cochrane Handbook 5.10 推荐的“偏倚风险评估(risk of bias)”标准对纳入文献的质量进行评估。

1.4 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行统计分析。若分析指标为连续性变量,则采用均数差(mean difference, MD)及其 95%置信区间(95% CI)作为效应量;二分类变量采用优势比(risk ratio, RR)及其 95% CI 作为效应量。采用 χ^2 检验对异质性进行评估。若 $P>0.10$, $I^2<50\%$,纳入的研究无统计学异质性,采用固定效应模型;若 $P\leq 0.10$, $I^2\geq 50\%$,说明各研究间存在统计学异质性,则采用随机效应模型计算合并统计量,并分析异质性产生的原因;结局指标无法合并时采用描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 初步共筛选出 728 篇文章,排除其中 235 篇重复的研究。通过浏览标题和摘要,进一步剔除 450 篇研究。仔细阅读剩余的 43 篇文章的全文,剔除其中的综述共 22 篇,回顾性研究 10 篇,病例报道 3 篇,非 RCT 研究 4 篇,最后共有 4 篇符合要求的 RCT 研究被纳入该 Meta 分析中,见图 1。

2.2 纳入文献特点 本研究共纳入 4 篇文献^[10-13],其中

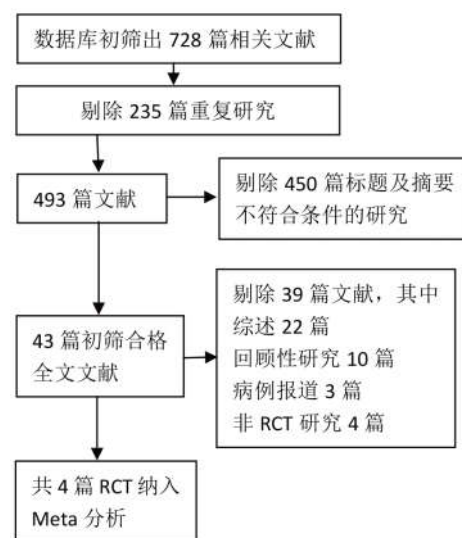


图 1 文献检索流程图

含英文研究 3 篇,中文研究 1 篇,共纳入 83 例慢性偏头痛患者。研究纳入的样本量 11~40 例,均少于 50 例。纳入研究的慢性偏头痛患者平均年龄(40.43 ± 12.54)岁,其中 55 例女性,占 66.27%。4 篇研究均详细说明了慢性偏头痛的诊断标准。纳入的 4 篇文献均采用高频 rTMS(≥ 10 Hz)治疗慢性偏头痛,刺激部位均为背外侧前额区,治疗疗程最短 4 周,最长为 6 个月。其中 1 篇研究^[10]不仅评价了 rTMS 预防慢性偏头痛的效果,还评估了其在慢性药物依赖性头痛中的疗效。在纳入的 4 篇文献中,全部将头痛发作频率作为结局指标进行了评价,3 篇研究^[11-13]统计了治疗前后止痛药物使用情况,2 篇文献^[10,11]评价了 rTMS 对 MIDAS 评分的影响,1 篇研究^[10]分别对头痛严重程度和 50%有效率进行了统计和描述,见表 1。

表 1 纳入研究的一般资料及特点

纳入研究	n	组别	女/男	刺激部位	刺激强度(Hz)	疗程(次)
Adriana B Conforto ^[10] 2013	18	rTMS vs. sham	18/0	背外侧前额区	10	23
Antonio Granato ^[11] 2018	14	rTMS vs. sham	7/7	背外侧前额区	20	20
Filippo Brighina ^[12] 2004	11	rTMS vs. sham	7/4	背外侧前额区	20	12
张长国 ^[13] 2016	40	rTMS vs. sham	23/17	背外侧前额区	10	15

纳入研究	疗效指标
Adriana B Conforto ^[10] 2013	头痛发作频率,头痛程度,MIDAS 评分,贝克抑郁量表,状态焦虑量表
Antonio Granato ^[11] 2018	头痛发作频率,头痛程度,平均头痛持续时间,MIDAS,急性止痛药物使用频率
Filippo Brighina ^[12] 2004	头痛发作频率,头痛指数,急性止痛药物使用频率
张长国 ^[13] 2016	头痛发作频率,头痛程度,急性止痛药物使用频率

2.3 纳入文献的质量评价 ①随机序列的生成及分配隐藏方法:在纳入的文献中,有 3 篇文献^[10-12]对随机方法进行了介绍,仅有 1 篇^[13]仅提及“随机”但未详细描述具体的随机方法。2 篇研究^[10,11]描述了分配隐藏方法。②盲法的应用:纳入的研究中有 3 个研究^[10-12]交代了使用盲法。③结果数据的完整性:有 2 篇文献^[10,11]详细报道了患者失访与退出的情况。④选择性报告偏倚及其他偏移来源:纳入的研究均无选择性报告偏倚,所有文献均无其他偏移来源。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 rTMS 对慢性偏头痛患者头痛发作频率的影响 纳入的 4 篇文献均对慢性偏头痛患者在接受经颅磁刺激治疗后头痛发作频率的情况进行了描

述。因数据具有显著异质性($I^2=91\%$, $P<0.000\ 01$),故采用随机效应模型。结果显示,与假刺激组相比,经颅磁刺激治疗可减低慢性偏头痛患者头痛发作频率,差异有统计学意义($n=83$, $MD=-7.72$,95% $CI:-14.00\sim-1.45$, $Z=2.41$, $P=0.02$),见图 2。

2.4.2 rTMS 对慢性偏头痛患者急性止痛药物使用频次的影响 在纳入的 4 篇研究中,有 3 篇^[11-13]对慢性偏头痛患者急性止痛药物使用频次进行了报道。随机效应模型结果显示,经颅磁刺激治疗可减少慢性偏头痛患者急性止痛药物使用频率,与假刺激组比较,差异有统计学意义($n=69$, $MD=-8.93$,95% $CI:-17.55\sim-0.32$, $Z=2.03$, $P=0.04$),见图 3。

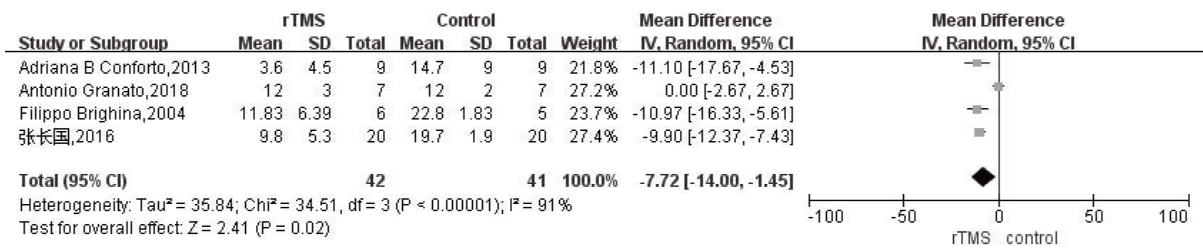


图 2 rTMS 对慢性偏头痛患者头痛发作频率的影响

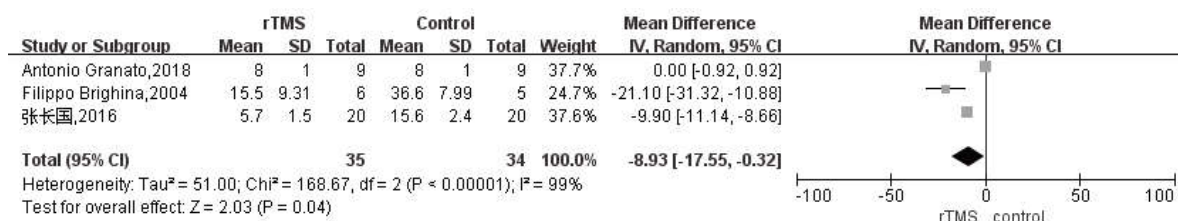


图 3 rTMS 对慢性偏头痛患者急性止痛药物使用频次的影响

2.4.3 rTMS 对慢性偏头痛患者 MIDAS 评分的影响
在纳入的 4 个 RCT 中,有 2 个研究^[10,11]对慢性偏头痛患者 MIDAS 评分进行了报道。随机效应模型结

果显示,与假刺激组比较,经颅磁刺激治疗未能降低患者 MIDAS 评分($n=32$, $MD=-2.94$, $95\%CI: -15.31 \sim 9.43$, $Z=0.47$, $P=0.64$),见图 4。

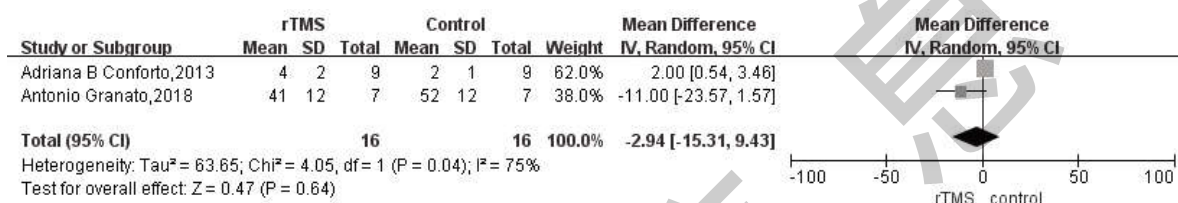


图 4 rTMS 对慢性偏头痛患者 MIDAS 评分的影响

2.4.4 不良反应 4 篇 RCT 研究均对经颅磁刺激治疗慢性偏头痛的不良反应进行了报道,不良反应均为轻中度,患者耐受性良好。Conforto AB 等^[10]对受试者予以 10 Hz 的刺激,在实验组的 9 例患者中,7 例患者出现头痛加重或局部疼痛,假性刺激组则有 3 例受试者出现该症状;两组中分别均有 7 例患者出现短暂的嗜睡症状。Granato A 等^[11]的研究中,7 例接受 rTMS 治疗的患者中 1 例出现偏侧面部不适。张长国等^[13]的研究报道显示,在 20 例接受 rTMS 治疗的患者中,1 例出现头晕,1 例出现偏侧头皮发麻,假刺激组则无不良反应。

3 讨论

慢性偏头痛是 CDH 中最常见的类型,目前慢性偏头痛的预防性治疗主要分为药物治疗和非药物治疗^[14]。治疗药物十分有限,有循证医学证据的仅有托吡酯和肉毒素,且药物不良反应较多,患者的治疗效果和依从性欠佳^[15-17]。rTMS 是一种无创且安全的生物刺激技术,其基于电磁原理,通过在头部施加短暂的磁脉冲来短暂改变大脑皮层的兴奋性^[18,19],目前 rTMS 已逐渐成为一种新的治疗偏头痛及慢性偏头痛的方法^[20]。

现有临床证据显示,rTMS 预防慢性偏头痛的临床疗效尚有争议^[21]。有学者应用 10 Hz、110%静息阈值的 rTMS 治疗慢性偏头痛患者,发现 rTMS 并未较少患者的头痛发作频率^[22]。rTMS 可降低慢性偏头痛患者头痛发作频率,并不能减少慢性偏头痛患者的急性止痛药物使用频率,但其研究存在纳入文献不足,纳入文献质量较低等问题。本研究共纳入 4 篇 RCT 研究,均采用 rTMS(≥ 10 Hz)治疗慢性偏头痛,纳入研究均质量较高,结果显示:rTMS 可降低慢性偏头痛患者头痛发作频率,并减少慢性偏头痛患者的急性止痛药物使用频率,但不能降低患者偏头痛残疾 MIDAS 评分。此结果 rTMS 产生的不良反应多为轻到中度,临床安全性和耐受性良好。说明慢性偏头痛患者可通过 rTMS 治疗获益。通过 rTMS 治疗,慢性偏头痛患者的头痛频率及急性止痛药物的使用明显减少,从而可能进一步可降低头痛共病,如焦虑抑郁状态及睡眠障碍的发生。急性止痛药物使用频率的减少也可以预防慢性药物依赖性头痛的出现。该结果与 Zhong J 等^[23]及 Mohamad Safiai NI 等^[24]的研究结果一致。本研究显示,rTMS 并不能降低慢性偏头痛患者的残疾

评分。Sahu AK 等^[25]的研究显示,高频率 rTMS 可改善慢性偏头痛患者的残疾评分,说明该项结果可能与 rTMS 的刺激频率有关,推测头痛患者的残疾评分改善可能需要更长疗程的 rTMS 治疗。慢性 rTMS 治疗慢性偏头痛的确切机制还不完全清楚,相关研究显示可能与以下机制有关^[26]:①rTMS 能改变大脑皮质的兴奋性,影响患者疼痛的传递通路从而起到缓解疼痛的作用;②rTMS 通过促进患者大脑局部血流与代谢,改善大脑微循环,而减轻患者疼痛;③rTMS 还可以通过调节患者大脑皮层内的兴奋性与抑制性神经递质的平衡,从而减轻患者疼痛。此外,经颅磁刺激还可以诱导微弱电流,导致神经元去极化和皮层扩散性抑制(CSD)的抑制,减少偏头痛及慢性偏头痛的持续时间和严重程度。

本研究纳入文献均质量较高,但仍存在一定的局限性:①纳入的研究较少,且样本量较小,无法进一步按照刺激频率、周期及运动阈值进行亚组分析;②慢性偏头痛病程较长,病情易反复,纳入的研究对远期疗效的随访均缺失,无法进行深度分析,远期的临床疗效及安全性缺乏相应的数据支持;③本研究仅评价分析了慢性偏头痛患者的头痛发作频率,急性止痛药物使用频率及 MIDAS 评分,而对 50%有效率,头痛程度头痛等更多疗效评价指标未予以分析。

综上所述,采用 rTMS 治疗慢性偏头痛可有效减轻患者的头痛程度、降低发作频率,且不良反应发生率低,患者耐受性良好,可在临床上应用于慢性偏头痛的预防。但由于当前研究纳入文献的数量及样本量均较小,使结论的论证强度受到一定程度的限制,尚需更多高质量的 RCT 研究来为临床决策提供更加科学、合理的依据。

参考文献:

- [1]中华医学会疼痛学分会头面痛学组.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [2]Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J].Cephalalgia, 2013,33(9):629-808.
- [3]Hovaguimian A,Roth J.Management of chronic migraine[J].BMJ,2022,379:e067670.
- [4]Su M,Yu S.Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization[J].Mol Pain,2018,14:1744806918767697.
- [5]Detke HC,Goadsby PJ,Wang S,et al.Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J].Neurology,2018,91(24):e2211-e2221.
- [6]Yuan H,Chuang TY.Update of Neuromodulation in Chronic Migraine[J].Curr Pain Headache Rep,202125(11):71.
- [7]Andreou AP,Edvinsson L.Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition[J].J Headache Pain,2019,20(1):117.
- [8]Lipton RB,Pearlman SH.Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine[J].Neurotherapeutics,2010,7(2):204-212.
- [9]Teepker M,Hotzel J,Timmefeld N,et al.Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine[J].Cephalalgia,2010,30(2):137-144.
- [10]Conforto AB,Amaro E,Gonçalves AL,et al.Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine[J].Cephalalgia,2014,34(6):464-472.
- [11]Granato A,Fantini J,Monti F,et al.Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in treatment of chronic migraine and medication overuse headache[J].J Clin Neurosci,2019,60:96-100.
- [12]Brighina F,Piazza A,Vitello G,et al.rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study[J].Neurol Sci,2004,227(1):67-71.
- [13]张长国,冯耀耀,张红波,等.高频重复经颅磁刺激治疗慢性偏头痛的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(3):227-228.
- [14]赵政,沈燕,李宁,等.针刺预防性治疗慢性偏头痛的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2019,14(4):564-566.
- [15]Gribbin CL,Dani KA,Tyagi A.Chronic Migraine: An Update on Diagnosis and Management[J].Neurol India,2021,69(Supplement):S67-S75.
- [16]Blumenfeld AM.Clinician-Patient Dialogue About Preventive Chronic Migraine Treatment[J].J Prim Care Community Health,2020,11:921861697.
- [17]Aurora SK,Brin MF.Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies[J].Headache,2017,57(1):109-125.
- [18]Kumar A,Mattoo B,Bhatia R,et al.Neuromodulation based 10 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy in chronic migraine: an exploratory study[J].Neurol Sci,2021,42(1):131-139.

[19]Kotkova H,Hamani C,Sivanesan E,et al.Neuromodulation for chronic pain[J].Lancet,2021,397(10289):2111–2124.

[20]Barbanti P,Fofi L,Aurilia C,et al.Does the migraine attack start in the cortex and is the cortex critical in the migraine process?[J].Neurol Sci,2019,40(Suppl 1):31–37.

[21]Moisset X,Pereira B,Ciampi de Andrade D,et al.Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].J Headache Pain,2020,21(1):142.

[22]Kalita J,Laskar S,Bhoi SK,et al.Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache [J].J Neurol, 2016,263(11):2238–2246.

[23]Zhong J,Lan W,Feng Y,et al.Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: A meta-analysis

[J].Front Neurol,2022,13:1050090.

[24]Mohamad Safiai NI,Mohamad NA,Basri H,et al.High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis[J].Cephalalgia,2022,42(10):1071–1085.

[25]Sahu AK,Sinha VK,Goyal N.Effect of adjunctive intermittent theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation as a prophylactic treatment in migraine patients: A double-blind sham-controlled study[J].Indian J Psychiatry,2019,61(2):139–145.

[26]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.

收稿日期:2023-08-05;修回日期:2023-08-21

编辑/肖婷婷