

经皮神经电刺激治疗膝骨关节炎性疼痛的荟萃分析

丁翔, 张屹, 邓桢翰, 杨焯, 杨拓, 李辉, 雷光华(中南大学湘雅医院骨科, 湖南省长沙市 410008)

文章亮点:

- 1 文章通过研究近年来国内外开展的相关随机对照试验, 应用荟萃分析的方法分析对比高频经皮神经电刺激与低频经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎患者疼痛的作用。
- 2 荟萃分析结果显示, 高频经皮神经电刺激可一定程度缓解膝骨关节炎患者的疼痛症状。而与高频经皮神经电刺激相比, 低频经皮神经电刺激对缓解膝骨关节炎疼痛无明显作用。
- 3 鉴于本研究存在的诸多局限, 使得结论不一定充分。未来尚需更多高质量、大样本的研究, 更深入探求这一结论的正确性。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 膝骨关节炎; 关节疾病; 关节痛; 疼痛; 经皮神经电刺激; 物理疗法; 镇痛; 荟萃分析; 国家自然科学基金

主题词:

骨关节炎; 膝; 镇痛; 经皮神经电刺激; 随机对照试验

基金资助:

国家自然科学基金项目(81272034); 湖南省发改委项目([2013]1199); 湖南省科技厅科研项目(2013SK2018); 教育部博士点基金(20120162110036)

摘要

背景: 以往的研究表明经皮神经电刺激对缓解多种疾病引起的疼痛症状有效, 但其对缓解膝骨关节炎患者疼痛的确切疗效仍存在争议。且经皮神经电刺激可分为高频和低频两种模式, 目前关于其分别针对膝骨关节炎疼痛的疗效尚不明确。

目的: 荟萃分析高频经皮神经电刺激与低频经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的作用。

方法: 计算机检索 PubMed, Embase 和 Cochrane 数据库以及手工检索国内外公开发表的有关经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的随机对照试验, 所有检索截止至 2014 年 2 月。严格评价纳入研究的方法学质量并提取数据, 2 名研究人员独立运用 RevMan 5.2 软件对数据进行统计分析。

结果与结论: 共纳入 10 项随机对照试验, 累计 519 例研究对象。荟萃分析结果显示, 与对照组相比, 高频经皮神经电刺激可显著缓解膝骨关节炎患者的疼痛[MD=-0.56, 95%CI(-0.98, -0.15), P=0.008]; 与对照组相比, 低频经皮神经电刺激并未缓解膝骨关节炎患者的疼痛[MD=-0.13, 95%CI(-1.63, 1.38), P=0.87]; 与低频经皮神经电刺激相比, 高频经皮神经电刺激可显著缓解膝骨关节炎患者的疼痛[MD=-0.85, 95%CI(-1.32, -0.37), P=0.000 5]。提示高频经皮神经电刺激可一定程度缓解膝骨关节炎患者的疼痛症状, 而对比高频经皮神经电刺激, 低频经皮神经电刺激对缓解膝骨关节炎患者的疼痛症状无明显作用。但由于样本量较小, 纳入各研究在参数选择存在差异, 存在一定局限性, 此结论未来尚需更多高质量的随机对照试验进一步证实。

丁翔, 张屹, 邓桢翰, 杨焯, 杨拓, 李辉, 雷光华. 经皮神经电刺激治疗膝骨关节炎性疼痛的荟萃分析[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11):1798-1804.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.11.029

Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: a Meta-analysis

Ding Xiang, Zhang Yi, Deng Zhen-han, Yang Ye, Yang Tuo, Li Hui, Lei Guang-hua (Department of Orthopedics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Extensive studies have shown that transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) plays a positive role in relieving the pain caused by a variety of diseases. However, its exact effect to manage pain in patients with knee osteoarthritis is still controversial. TENS is classified into h-TENS and l-TENS, but currently its respective role in relieving the pain caused by knee osteoarthritis is not clear yet.

OBJECTIVE: To compare the efficacy of h-TENS and l-TENS on pain relieving among patients with knee osteoarthritis.

METHODS: A computer-based search was performed on PubMed, Embase and Cochrane database for randomized controlled trials on TENS for the treatment of knee pain in patients with knee osteoarthritis which

丁翔, 男, 1989 年生, 湖南省长沙市人, 汉族, 中南大学湘雅医院骨科在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 雷光华, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中南大学湘雅医院骨科, 湖南省长沙市 410008

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)11-01798-07

稿件接受: 2015-01-15

http://www.crter.org

Ding Xiang, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Corresponding author: Lei Guang-hua, M.D., Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Accepted: 2015-01-15

were reported before February 2014. Methodology quality of the trials was critically assessed and relative data were extracted. These studies were selected independently by two reviewers according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was performed using Revman5.2 software.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 10 randomized controlled trials involving 519 cases were included. The results of meta-analysis showed that the h-TENS group had significant effects on pain relief in knee osteoarthritis patients in comparison to the control group [$MD=-0.56$, 95% $CI(-0.98, -0.15)$, $P=0.008$]; the l-TENS group had no significant effect on pain relief in knee osteoarthritis patients in comparison to the control group [$MD=-0.13$, 95% $CI(-1.63, 1.38)$, $P=0.87$]; the h-TENS group had significant effect on pain relief in knee osteoarthritis patients in comparison to the l-TENS group [$MD=-0.85$, 95% $CI(-1.32, -0.37)$, $P=0.0005$]. These findings indicate that h-TENS performs something positive to reduce pain in knee osteoarthritis patients that l-TENS cannot do. Owing to the limitations of this study, further work is needed to determine the role of TENS in pain management among patients with knee osteoarthritis.

Subject headings: Osteoarthritis, Knee; Analgesia; Transcutaneous Electric Nerve Stimulation; Randomized Controlled Trial

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81272034; the Project of the Development and Reform Commission of Hunan Province, No. [2013]1199; the Scientific Research Project the Science and Technology Commission of Hunan Province, No. 2013SK2018; Ph.D. Programs Foundation of Ministry of Education of China, No. 20120162110036

Ding X, Zhang Y, Deng ZH, Yang Y, Yang T, Li H, Lei GH. Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: a Meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(11):1798-1804.

0 引言 Introduction

骨关节炎由美国风湿病学会定义为一种由多种因素导致的关节软骨及软骨下骨缺损引起的伴随一系列的关节症状的关节退行性疾病^[1], 是最常见的造成老年人关节功能障碍的关节炎症^[2]。在美国有超过13%的年龄在55-64岁范围的中老年人, 以及年龄范围在65-74岁的老年人, 因患有膝关节炎而忍受着关节疼痛及功能障碍^[3]。并且, 随着全球老龄化趋势的不断加剧, 其患病率仍有进一步升高的趋势。骨关节炎多发于四肢承重的大关节, 其中以膝关节炎最为常见, 其临床表现主要为关节慢性疼痛、僵硬和活动受限等, 其中疼痛是患者就诊的主要原因^[4]。目前针对骨关节炎的疼痛及关节功能受限, 主要通过药物治疗及非药物治疗两种方法控制症状, 甚至希望达到减缓关节退行性改变进程的目的, 而那些经过以上保守治疗无效的患者可以接受手术治疗^[5-6]。经皮神经电刺激是一种通过用电流刺激皮肤从而缓解疼痛症状的物理治疗方法, 在临床上被广泛应用于控制各种疾病引起的疼痛症状^[7]。经皮神经电刺激拥有无创、经济、安全且易于使用等优点^[8]。众多经皮神经电刺激缓解疼痛机制的假说中, 最主流的是疼痛的门控学说, 其认为经皮神经电刺激产生的电刺激抑制了脊髓后角痛觉感受神经元的兴奋^[9]。在临床上, 经皮神经电刺激的应用有不同的频率、强度、脉冲持续时间等, 依据不同的频率, 可将经皮神经电刺激分为高频经皮神经电刺激($> 50\text{ Hz}$)及低频经皮神经电刺激($< 10\text{ Hz}$)^[7, 10-11]。既往有研究表明, 经皮神经电刺激可缓解膝骨关节炎疼痛。但截至目前, 仍无有力证据证实高频经皮神经电刺激不同频率对缓解膝骨关节炎疼痛症状的是否存在影响, 也无研究对比高频经皮神经电刺激与低频经皮神经电刺激对缓解膝骨关节炎疼痛疗效的优劣^[12]。

文章旨在通过对以往研究数据的分析, 分别对比高频经皮神经电刺激组与对照组、低频经皮神经电刺激组与对照组及高频经皮神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组缓解膝骨关节炎疼痛的作用, 以证实经皮神经电刺激不同频率对缓解膝骨关节炎疼痛作用是否有不同影响。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 分别以“transcutaneous electrical nerve”为检索词, 通过计算机检索PubMed, Embase和Cochrane数据库, 再以文件追溯、手工检索等方法, 搜集截止至2014年2月国内外公开发表的关于经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的随机对照试验文献, 然后以手工方法查找原文。

1.2 文献纳入标准 ①研究设计: 随机对照试验。②研究对象: 通过临床症状和放射学检查诊断为原发性膝骨关节炎的患者。③干预措施: 高频经皮神经电刺激组与对照组比较, 低频经皮神经电刺激组与对照组比较, 高频经皮神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组比较。④结局测量指标: 患者主观疼痛评分, 包括目测类比评分法、美国西部 Ontario 和 McMaster 大学骨关节炎指数评分 (the western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index, WOMAC)、现有痛强度等评分方法。

1.3 文献排除标准 ①动物实验。②非随机对照试验。③没有样本大小。④重复报告。⑤未提供足够分析的数据, 或缺乏所需基线数据, 或数据无法利用的文献。⑥综述、病例报道、信件以及会议记录。

1.4 文献质量评价与结局指标 采用改良Jadad量表的质量评价标准, 对每篇随机对照试验文献进行质量评价, 综合考虑研究设计质量。结局测量指标: 患者主观疼痛评分, 包括目测类比评分法、WOMAC、现有痛强度等评分方法。

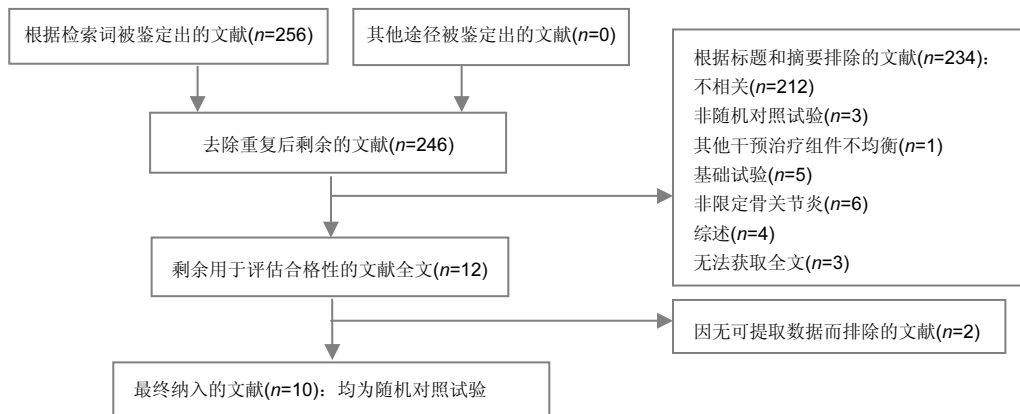


图 1 纳入 10 篇随机对照试验的流程图
Figure 1 Flowchart of summarizing the selection of 10 articles

表 1 纳入 10 篇随机对照试验文献的基本信息
Table 1 Characteristics of included 10 randomized controlled trials

纳入研究 (第一作者及 文献发表年份)	组别	平衡 ^a	病例 (n)	年龄 (岁)	性别 (男/女, n)	平均体质量 指数(kg/m ²)	实施干预的详细参数	疼痛评分	测试时间
Vance ^[13] 2012	组 1: 低频经皮神经电刺激	无	25	55	11/14	36.2	40-50 min, 低频: 4 Hz, 高频: 100 Hz	目测类比分 (rest, TUG, HTS)	不详
	组 2: 高频经皮神经电刺激		25	57	9/16	33.6			
	组 3: 假手术		25	57	9/16	39.2			
Pietrosimone ^[14] 2011	组 1: 高频经皮神经电刺激	运动	10	不详	6/6 ^b	28.6 ^b	3 次×4 周, 150 Hz	WOMAC 评分	2 周, 4 周
	组 2: 假手术		10		4/8 ^b	29.5 ^b			
	组 3: 空白		11		5/7 ^b	28.6 ^b			
Pietrosimone ^[15] 2009	组 1: 高频经皮神经电刺激	无	10	56	6/4	30.6	45 min, 15 Hz	目测类比分、 WOMAC 评分	20 min, 30 min, 45 min
	组 2: 空白		12	54	5/7	33.5			
Law ^[16] 2004	组 1: 低频经皮神经电刺激	无	13	82.7 ^b	0/13	25	40 min×5 次×2 周, 低频: 2 Hz; 高频: 100 Hz; 变频: 2 Hz 与 100 Hz 交替	目测类比分	不详
	组 2: 高频经皮神经电刺激		12	84.3	0/12	24.8			
	组 3: 变频经皮神经电刺激		13	80	1/12	26.4			
	组 4: 假手术		10	83.2	0/10	29.2			
Cheing ^[17] 2003	组 1: 20 min 高频经皮神经电刺激	无	10	69.2	1/9	不详	20 min(TENS ₂₀); 40 min (TENS ₄₀); 60 min (TENS ₆₀), 5 次×2 周, 100 Hz	目测类比分	0 周, 2 周
	组 2: 40 min 高频经皮神经电刺激		10	63.2	1/9				
	组 3: 60 min 高频经皮神经电刺激		10	63.5	1/9				
	组 4: 假手术		8	66.1	1/7				
Cheing ^[18] 2002	组 1: 高频经皮神经电刺激	无	16	65.3	2/14	不详	60 min×5 次×4 周, 80 Hz	目测类比分	0 周, 4 周
	组 2: 假手术		16	64.1	1/15				
Yurtkuran ^[19] 1999	组 1: 低频经皮神经电刺激	无	25	45-70	2/23	不详	20 min×5 次×2 周, 4 Hz	现有痛强度	0 周
	组 2: 假手术		25	45-69	3/22				
Grimmer ^[20] 1992	组 1: 高频经皮神经电刺激	无	20 ^b	65.6	7/13	不详	30 min, 高频: 80 Hz; 突发 脉冲: 80 Hz×7 次脉冲×3 序列	目测类比分	0 周
	组 2: 突发脉冲经皮神经电刺激		20	65.7	8/12				
	组 3: 假手术		20	68.4	8/12				
Cetin ^[21] 2008	组 2: 高频经皮神经电刺激	运动, 热敷	20 ^b	61.9	仅女性	29.5	20 min, 3 次×8 周, 60-100 Hz	目测类比分	0 周
	组 4: 空白		20	61.1		27.7			
Atamaz ^[22] 2012 ²	组 1: 高频经皮神经电刺激	运动, 宣教	29	61.9 ^b	6/31 ^b	28.4 ^b	3 次×3 周, 经皮神经电刺激: 20 min, 80 Hz; 干扰波电流: 20 min, 100 Hz; 短波透热: 27.12 MHz, 输入 300 W, 输出 3.2 W	目测类比分、 WOMAC 评分	1, 3, 6 个月
	组 2: 干扰波电流		27	62 ^b	4/27 ^b	29.8 ^b			
	组 3: 短波透热		67	61.6 ^b	4/27 ^b	28.5 ^b			
	组 4: 假手术								

表注: ^a 示组间基本治疗平衡; ^b 示只有基线数据可以提取。TENS 为经皮神经电刺激, WOMAC 为美国西部 Ontario 和 McMaster 大学骨关节炎指数评分。

1.5 统计学分析 应用RevMan 5.2软件进行数据统计分析。输入数据时采取双人核对以确保准确无误。效应量为计量资料, 采用均数差(mean difference, MD)及其95%可信区间(95%confidence interval, 95%CI)表示。纳入研究之间的统计学异质性利用I²统计量进行定量分析。当I²=0时, 表明所纳入的研究之间没有观察到异质性, I²统计量越

大异质性越大, 当I² < 25%时, 表示低度异质性, I²为25%-50%时, 表示中度异质性, I² > 50%时, 则说明研究间存在高度的异质性, 此时采用随机效应模型进行数据分析, 反之采用固定效应模型。对于无法进行Meta分析的文献则通过描述予以定性评价。绘制漏斗图对纳入文献是否存在发表偏倚进行评价。

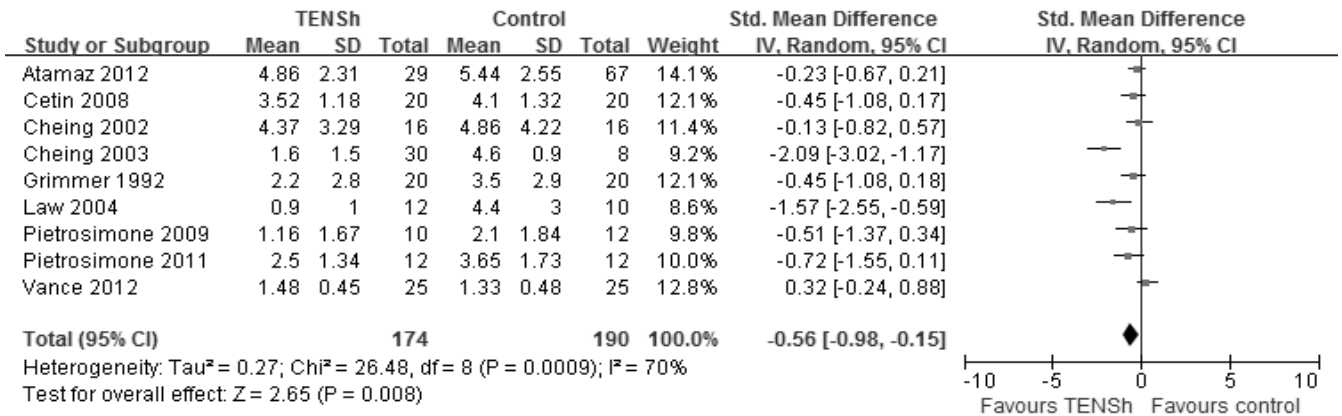


图 2 高频经皮神经电刺激组与对照组缓解膝骨关节炎疼痛的森林图

Figure 2 Forest plot of comparing the effects of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and control on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 与对照组相比, 高频经皮神经电刺激组疼痛得到明显缓解($P < 0.05$)。

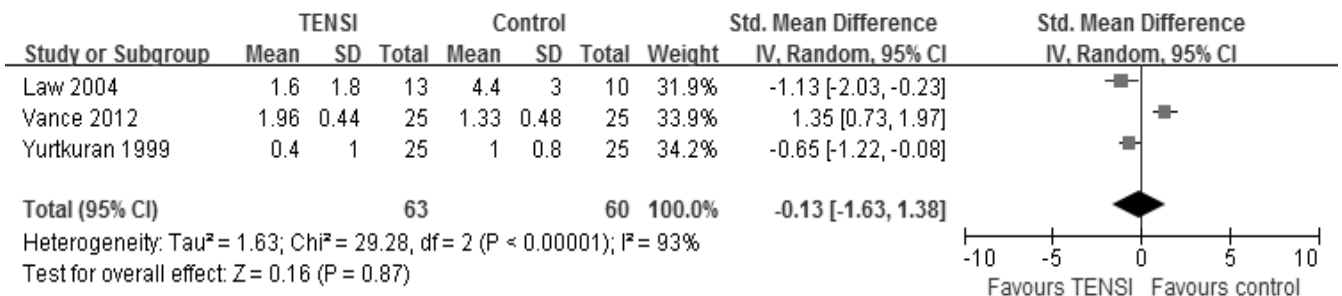


图 4 低频经皮神经电刺激组与对照组缓解膝骨关节炎疼痛的森林图

Figure 4 Forest plot of comparing the effects of low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and control on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 与对照组相比, 低频经皮神经电刺激组疼痛并未得到明显缓解($P > 0.05$)。

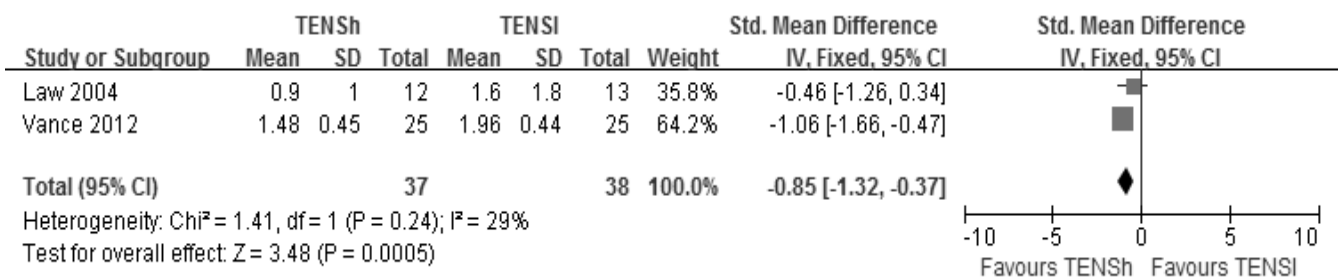


图 6 高频经皮神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组缓解膝骨关节炎疼痛的森林图

Figure 6 Forest plot of comparing the effects of high-frequency and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 与低频经皮神经电刺激组相比, 高频经皮神经电刺激组疼痛得到明显缓解($P < 0.05$)。

2 结果 Results

2.1 纳入文献的基本流程 通过PubMed, Embase和Cochrane数据库共检索出256篇题录, 通过标题和摘要共排除234篇。经全文筛查最终纳入10篇文献^[13-22], 均为英文文献, 10项研究均为随机对照试验。本研究文献纳入流程图见图1。

2.2 纳入文献的基本资料和方法学质量评价 表1为纳入文献的基本信息。10篇文献均为英文文献。采用改良Jadad量表对10项研究的方法学质量进行评价, 总分1-3分为低质

量研究, 4-7分为高质量研究, 评价结果显示7项研究为高质量研究, 另外3项为低质量研究, 见表2。

2.3 荟萃分析结果 纳入的10项研究以患者疼痛的主观评分为结局指标比较组与组之间对缓解膝骨关节炎疼痛症状的差异。结果显示高频经皮神经电刺激组与对照组间差异有显著性意义[MD=-0.56, 95%CI(-0.98, -0.15), P=0.008, I²=70%], 低频经皮神经电刺激组与对照组间差异无显著性意义[MD=-0.13, 95%CI(-1.63, 1.38), P=0.87, I²=93%], 高频经皮神经电刺激组与低

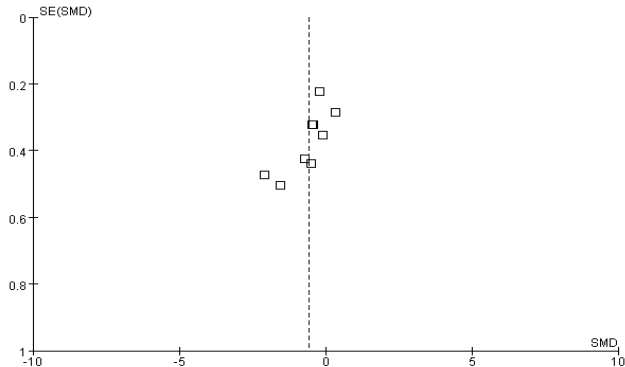


图3 高频经皮神经电刺激组与对照组缓解膝骨关节炎疼痛的漏斗图
Figure 3 Funnel plot of comparing the effects of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and control on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 漏斗图基本对称, 存在发表偏倚可能性小。

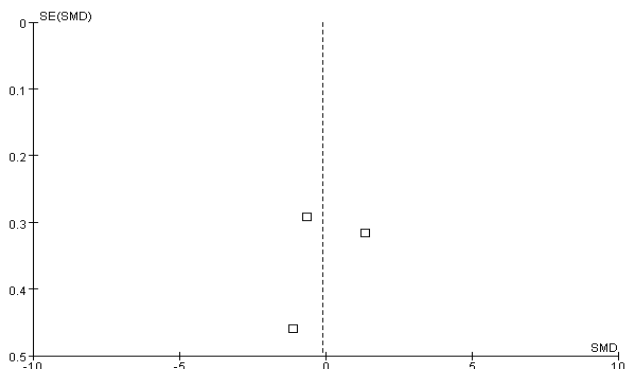


图5 低频经皮神经电刺激组与对照组缓解膝骨关节炎疼痛的漏斗图
Figure 5 Funnel plot of comparing the effects of low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and control on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 漏斗图基本对称, 存在发表偏倚可能性小。

高频经皮神经电刺激组间差异有显著性意义[MD=-0.85, 95%CI(-1.32, -0.37), P=0.000 5, I²=29%], 见图2-7。结果表明高频经皮神经电刺激能有效缓解膝骨关节炎患者的疼痛症状, 而低频经皮神经电刺激对缓解此症状无明显疗效。漏斗图基本对称, 无明显异常点, 判定存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论 Discussion

本研究通过制定严格的纳入和排除标准, 最终纳入10篇英文文献, 通过改良Jadad量表评价纳入研究的方法学质量, 其中7项随机对照试验为高质量研究, 发生偏倚的可能性为低度, 3项为低质量研究, 发生偏倚的可能性为高度。所有指标的综合分析漏斗图提示存在发表偏倚的可能性较小。临床上, 疼痛为膝骨关节炎患者就诊的首要原因, 因此本研究以受试者疼痛的主观评分作为主要结局指标。纳入的研究分别采用了目测类比分、WOMAC、现有痛强度等指标评价受试对象的疼痛程度。本研究结果显示高频经皮神经电刺激组与对照组间差异有显著性意义, 低频经皮神经电刺激与对照组间差异无显著性意义, 高频经皮

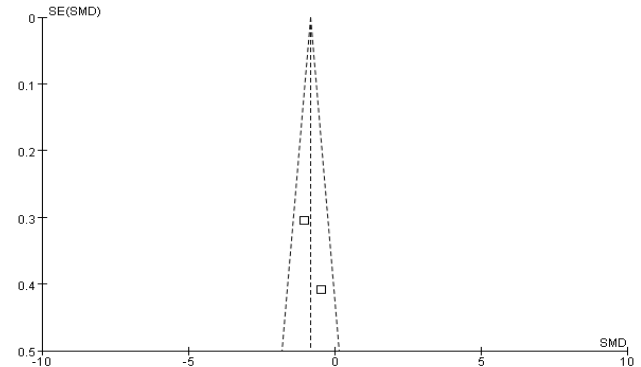


图7 高频经皮神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组缓解膝骨关节炎疼痛的漏斗图

Figure 7 Funnel plot of comparing the effects of high-frequency and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on pain relief in knee osteoarthritis

图注: 漏斗图基本对称, 存在发表偏倚可能性小。

表2 纳入10篇随机对照试验文献的方法学质量评分

Table 2 Methodological quality assessment of the included 10 randomized controlled trials

纳入研究	随机方法	随机分配隐藏	盲法实施	撤出与退出	总分
Vance ^[13] 2012	2	2	2	1	7
Pietrosimone ^[14] 2011	1	2	2	1	6
Pietrosimone ^[15] 2009	1	2	2	1	6
Law ^[16] 2004	2	0	2	1	5
Cheing ^[17] 2003	1	0	0	1	2
Cheing ^[18] 2002	1	0	1	1	3
Yurtkuran ^[19] 1999	1	0	1	1	3
Grimmer ^[20] 1992	2	0	2	1	5
Cetin ^[21] 2008	1	0	2	1	4
Atamaz ^[22] 2012	2	0	2	1	5

神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组间差异有显著性意义。结果表明高频经皮神经电刺激可有效缓解膝骨关节炎患者的疼痛症状, 而低频经皮神经电刺激对此无明显疗效。

膝骨关节炎是最常见的慢性关节疾病, 严重影响中老年人的关节功能, 降低生活质量。而膝骨关节疼痛是其最常见、最突出的症状^[23]。既往研究认为, 关节囊、韧带和它们的附着点是神经支配最丰富的区域, 也有丰富的神经分布于近关节缘的骨膜及滑膜和软骨下骨的血管, 这些神经感受器正常时无活性, 仅被关节张力高度增强或暴露于化学刺激物如乳酸、组胺、神经肽、前列腺素和激肽所激活^[24-26]。因此关节疼痛可能为机械源性及化学源性二者共同作用的结果。经皮神经电刺激是一种非损伤性电疗法, 自1967年首次报道以来已用于临床诸多领域。经皮神经电刺激是将电极贴于皮肤表面从而刺激外周神经, 广泛用于疼痛及康复治疗。其机制目前主要为闸门控制学说及中枢释放镇痛物质学说。前者认为在脊髓背角内的胶质细胞有一种类似闸门的神经机制, 可调控来自外周上传到中枢的神经冲动。而经皮神经电刺激可引起粗纤维兴奋, 激活胶质细胞, 从而抑制同节段细纤维传入的伤害感受信

号^[27-28], 后者认为经皮神经电刺激使中枢释放包括内源性阿片肽在内的多种镇痛物质^[29]。

早在1981年Taylor等^[30]已将经皮神经电刺激与安慰治疗对缓解膝骨关节炎疼痛的作用进行了对比, 结果表明经皮神经电刺激及安慰治疗均可减轻疼痛, 且依据行走分数评分, 两者差异无显著性意义。Smith等^[31]在1983年进行了类似的研究, 结果显示经皮神经电刺激组及安慰治疗组疼痛缓解的患者分别占各组的66.7%和26.7%, 但仍未证实差异有显著性意义。1984年Lewis等^[32]在类似研究中发现经皮神经电刺激组患者疼痛水平比治疗前明显降低, 结果表明经皮神经电刺激对缓解膝骨关节炎疼痛有统计学意义。国际骨关节炎研究学会(OARSI)发布的指南认为经皮神经电刺激可有效控制髌、膝骨关节炎的短期疼痛症状^[33]。以往诸多关于经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的疗效的研究其结果大相径庭, 并无有力证据证实经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的确切疗效。

本研究结果显示高频经皮神经电刺激组对比对照组缓解膝骨关节炎疼痛的疗效有显著性意义, 而低频经皮神经电刺激组对比对照组差异并无显著性意义, 将高频经皮神经电刺激组与低频经皮神经电刺激组对比也显示差异有显著性意义。探究其原因, 由于传统经皮神经电刺激以门控学说为理论依据, 因而认为其适宜频率应为高频, 尽管理论上无论高频经皮神经电刺激还是低频经皮神经电刺激均可通过兴奋脊髓后角粗纤维而抑制传入感受信号, 但相当数量的研究证实高频经皮神经电刺激通过神经传导通路抑制疼痛传导的作用更加显著^[34-37]。再者, 尽管高频经皮神经电刺激与低频经皮神经电刺激均可刺激中枢产生镇痛物质, 但高频经皮神经电刺激主要激动 δ 型阿片样受体, 而低频经皮神经电刺激主要激动 μ 型阿片样受体, 其缓解膝骨关节炎患者疼痛的作用机制复杂且有明显区别^[38-39]。另外, 本研究纳入的文献中存在难以分组的参数(15 Hz), 且一些研究存在经皮神经电刺激与其他治疗方法的协同作用, 虽通过统计学方法加以修正, 但可能仍无法排除其对结果的影响。

本研究还存在以下局限性: ①本研究仅检索了PubMed, Embase和Cochrane数据库, 纳入文献均为英文文献, 受试对象主要为欧美人群, 资料全面性受到一定影响。②尽管近年来对经皮神经电刺激缓解膝骨关节炎疼痛的研究不断增加, 但符合本研究纳入标准的文献仍较少, 最终仅纳入10项随机对照试验, 包含519例研究对象, 样本仍较小, 可能存在偏倚。③纳入的研究中有3项低质量研究, 各项研究间存在明显异质性, 使本研究质量受到一些影响。④由于纳入文献的原始数据无法提取, 无法对可能存在的混杂因素进行亚组分析, 例如受试对象是单膝患病或双膝患病。因此本研究结果尚需更多、更详实的数据证实。

综上所述, 本研究结果表明, 高频经皮神经电刺激对

缓解膝骨关节炎患者疼痛症状有显著疗效, 而低频经皮神经电刺激对此无明显作用。但鉴于本研究存在的诸多局限, 使得本结论不一定充分。未来尚需更多高质量、大样本的研究, 更深入探求这一结论的正确性。

作者贡献: 第一作者全面检索相关文献并作统计学处理, 第一作者与通讯作者仔细阅读了所有检索所得文献的引文与摘要, 并单独评估文献是否符合纳入标准, 其余作者帮助完成后期工作。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 经皮神经电刺激-是一种通过皮肤电极向人体输入特定脉冲的电流从而缓解疼痛症状的物理治疗方法, 在临床上被广泛应用于控制各种疾病引起的疼痛症状。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of OA. Classification of Osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum. 1986; 29: 1039-1049.
- [2] Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. Ann Rheum Dis. 2001; 60(2): 91-97.
- [3] Maurer K. Basic data on arthritis: knee, hip and sacroiliac joints in adult aged 25-74 years. United States, 1971-1975. Hyattsville MD, National Centers for Health Statistics, 1979, Vital and Health Statistics, No. 213.
- [4] Jones A, Doherty M. ABC of Rheumatology: osteoarthritis. BMJ. 1995; 310: 457-460.
- [5] Walker-Bone K, Javaid K, Arden N, et al. Regular review: medical management of osteoarthritis. BMJ. 2000; 321(7266): 936-940.
- [6] Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. BMJ. 2006; 332(7542): 639-642.
- [7] Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. J Pain. 2003; 4(3):109-121.
- [8] Electrotherapy Standards Committee: Electrotherapeutic terminology in physical therapy (report). Section on clinical electrophysiology and American Physical Therapy Association, Alexandria, VA, 2001.
- [9] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science. 1965; 150:971-978.
- [10] Robinson AJ, Snyder-Mackler L. Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiological Testing (2nd edition). Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1995.
- [11] Walsh D. TENS: Clinical Applications and Related Theory. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1996.
- [12] Osiri M, Welch V, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Data Base Syst Rev. 2001.

- [13] Vance CT, Rakel BA, Blodgett NP, et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain, Pain Sensitivity, and Function in People With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther.* 2012; 92(7): 898-910.
- [14] Pietrosimone BG, Saliba SA, Hart JM, et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Therapeutic Exercise on Quadriceps Activation in People With Tibiofemoral Osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011; 41(1):4-12.
- [15] Pietrosimone BG, Hart JM, Saliba SA, et al. Immediate Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Focal Knee Joint Cooling on Quadriceps Activation. *Med Sci Sports Exer.* 2009; 41(6): 1175-1181.
- [16] Law PP, Cheing GL. Optimal Stimulation Frequency Of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation On People With Knee Osteoarthritis. *J Rehabil Med.* 2004; 36:220-225.
- [17] Cheing GL, Tsui AY, Lo SK, et al. Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritic knee pain. *J Rehabil Med.* 2003; 35:62-68.
- [18] Cheing GL, Hui-Chan CW, Chan KM. Does four weeks of TENS and/or isometric exercise produce cumulative reduction of osteoarthritic knee pain? *Clin Rehabil.* 2002; 16(7):749-760.
- [19] Yurtkuran M, Kocagil T. TENS, electroacupuncture and ice massage: comparison of treatment for osteoarthritis of the knee. *Am J Acupunct.* 1999; 27(3/4):133-140.
- [20] Grimmer K. A controlled double blind study comparing the effects of strong Burst Mode TENS and High Rate TENS on painful osteoarthritic knees. *Aust J Physiother.* 1992; 38(1): 49-56.
- [21] Cetin N, Aytar A, Atalay A, et al. Comparing Hot Pack, Short-Wave Diathermy, Ultrasound, and TENS on Isokinetic Strength, Pain, and Functional Status of Women with Osteoarthritic Knees. *Am J Phys Med.* 2008; 87(6):443-451.
- [22] Atamaz FC, Durmaz B, Baydar M, et al. Comparison of the Efficacy of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Interferential Currents, and Shortwave Diathermy in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93:748-756.
- [23] 卢亮宇, 王宇彬. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究现状[J]. *中国运动医学杂志*, 2007, 26(4):512-516.
- [24] Wyke B. The neurology of joints: a review of general principles. *Clin Rheum Dis.* 1981; 7:233-239.
- [25] Kidd BL, Gilson SJ, Mapp PI, et al. Neuropeptides as mediators of inflammation and chronic pain. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1991; 11:47-65.
- [26] Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Phys.* 2007; 213(3):626-634.
- [27] Melzack R, Wall PD. Pain mechanism, a new theory. *Science.* 1965; 150:971-979.
- [28] Palmer ST, Martin DJ, Steedman WM, et al. Effects of electric stimulation on C and A delta fiber-mediated thermal perception thresholds. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 119-128.
- [29] Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation, in Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain*, chap 12. New York, NY, 1999: 243-257.
- [30] Taylor P, Hallett M, Flaherty L. Treatment of osteoarthritis of the knee with transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain.* 1981; 11(2):233-240.
- [31] Smith CR, Lewith GT, Machin D. TNS and osteo-arthritis pain. Preliminary study to establish a controlled method of assessing transcutaneous nerve stimulation as a treatment for the pain caused by osteo-arthritis of the knee. *Physiotherapy.* 1983; 69(8):266-268.
- [32] Lewis D, Lewis B, Sturrock RD. Transcutaneous electrical nerve stimulation in osteoarthritis: a therapeutic alternative? *Ann Rheum Dis.* 1984; 43(1):47-49.
- [33] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16(2): 137-162.
- [34] Woolf CJ, Mitchell D, Barrett GD. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain.* 1980;8:237-252.
- [35] Campbell JN, Taub A. Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. *Arch Neurol.* 1973;28:347-350.
- [36] Janko M, Trontelj JV. Transcutaneous electrical nerve stimulation a microneurographic and perceptual study. *Pain.* 1980;9:219-230.
- [37] Lee KH, Chung JM, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract cells by TENS. *J Neurosurg.* 1985;62: 276-287.
- [38] Sluka KA, Deacon M, Stibal A, et al. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289: 840-846.
- [39] Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:257-263.