



• 国外医学动态 •

经皮神经电刺激治疗女性纤维肌痛疗效 取决于最初 30 分钟

摘要 前期研究表明, 经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 治疗 1 个月可缓解纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 女性运动诱发的疼痛和疲劳。该研究再次使用前期 TENS 治疗 FM 的研究数据, 进行应答者分析, 以明确 TENS 治疗缓解疼痛和疲劳的预测因素, 并使用受试者工作特征曲线验证预测模型, 确定治疗所需数量 (number needed to treat, NNT) 和危害所需数量 (number needed to harm, NNH)。FM 女性病人被随机分配到 TENS 治疗组、TENS 假治疗组和未使用 TENS 组。随机分组后, 受试者接受治疗/假治疗 1 个月, 接着 TENS 假治疗组和未使用 TENS 组再接受 TENS 治疗 1 个月。预测模型使用 TENS 治疗组 ($n = 103$) 数据构建, 并用 TENS 假治疗组和未使用 TENS 组 ($n = 155$) 在后续 TENS 治疗 1 个月后的数据进行验证。使用逻辑回归模型筛选受试者特征、疼痛和疲劳对 TENS 治疗的初始反应、睡眠和心理等, 以确定其与疼痛或疲劳变化之间的关系。疼痛包括 TENS 治疗后疼痛初始反应和病人疼痛广泛指数 (AUC 为 0.80; 95% 置信区间: 0.73~0.87)。疲劳改善的预测因素包括对 TENS 治疗的初始反应、婚姻状况和睡眠障碍 (AUC 为 0.67; 95% 置信区间: 0.58~0.75)。疼痛和疲劳的 NNT 为 3.3~5.3, NNH 为 20~100。若最初 30 分钟 TENS 治疗有效则该 FM 女性病人长期使用 TENS 有效, 而且该模型得到了后继的临床验证。NNT 和 NNH 的结果表明 TENS 对管理 FM 女性病人的疼痛和疲劳安全有效。

关键词 疼痛; 纤维肌痛; 经皮神经电刺激; 运动痛; 疲劳

纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 的特征是慢性广泛性肌肉骨骼疼痛, 且常常伴有疲劳。其治疗方案包括非药物治疗和药物治疗。规律的锻炼是 FM 病人重要的和有效的非药物治疗方法, 最近指南也表明运动为一线治疗, 但运动引发的疼痛导致病人依从性差。为解决这一矛盾问题, 须进一步探索新的治疗方案以提高病人对运动的依从性, 并提供循证医学证据。

经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 是一种安全、有效、经济易行的管理疼痛的非药物辅助干预手段。在最近的随机对照临床试验中, 在标准护理中加入 TENS 治疗后, FM 女性在休息时和运动时的疼痛和疲劳均得到缓解。TENS 治疗 1 个月后, 44% (45/103) 病人的疼痛至少减轻了 30%, 45% (46/103) 病人的疲劳至少减轻了 20%。建立预测模型有助于临床医师更好地识别 TENS 治疗是否有效。因此, 该研究通过分析前期 TENS 治疗纤维肌痛研究 (fibromyalgia activity study with TENS, FAST) 数据, 旨在明确 TENS 治疗是否有效的预测因素和模型, 并使用受试者工作特征 (receiver

operating characteristic, ROC) 曲线验证此模型。

为了进一步评估 TENS 的临床效用, 通过测定治疗所需数量 (number needed to treat, NNT) 和危害所需数量 (number needed to harm, NNH) 来比较 TENS 与其他治疗方法的风险与收益。NNT 表示得到 1 例有效治疗时所需治疗的病例数, 而 NNH 是指发生 1 例不良反应所需治疗的病例数。美国食品和药物管理局 (the Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 FM 的药物中, 度洛西汀 (NNT = 7.2)、普瑞巴林 (NNT = 6.6~12)、米那普仑 (NNT = 11~19); 而 NNH 为 3.7~29。假设根据该研究 NNT 和 NNH 结果, 与 FDA 批准的 FM 治疗药物相比, TENS 将具有类似的有效性, 且安全性更高。

1. 方法

该研究是对 FAST 数据的二次统计分析。此项 II 期随机、双盲、安慰剂对照双位点临床试验在爱荷华大学和范德比尔特医学中心进行 (NCT01888640)。从爱荷华大学和范德比尔特医学中心及周边社区招募的受试者在 9 周内完成了 4 次研究访视。第 1 次访视时对病人进行筛选, 并签署知情同意书。第 2



次访视时, 6 分钟步行试验 (the six-minute walk test, 6MWT) 开始前后分别采用数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 测量运动诱发的疼痛。首次 30 分钟 TENS 治疗后再重复同样的评估。第 2 次访视时的评估作为基础值。在第 2 次访视和第 3 次访视期间, 受试者随机分配到 TENS 治疗组、TENS 假治疗组或未使用 TENS 组, 持续 (假) 治疗 1 个月 (随机临床观察阶段)。在第 3 次至第 4 次访视期间, 所有受试者均使用 TENS 治疗 1 个月 (验证阶段)。

(1) 受试者: 其纳入标准包括符合 1990 年美国风湿病协会 (American College of Rheumatology, ACR) 的 FM 标准, 18~70 岁的 FM 女性, 且有 4 周的稳定用药病史。排除标准包括第 1 次和第 2 次访视疼痛 NRS 评分 (0~10 分) 小于 4; 在没有辅助设备的情况下无法行走 6 分钟; 过去 5 年使用 TENS 治疗; 心脏起搏器植入术后; 癫痫; 脊柱融合术后或有其他金属植入物; 神经系统疾患或自身免疫性疾病; 怀孕; 对镍过敏或严重的精神疾病等。

(2) 观察指标: 6MWT 中和结束后 5 分钟, 通过 NRS 评分对最大疼痛程度和疲劳水平的评估来测量病人运动诱发的疼痛和疲劳, 以分析对治疗有无反应。同时应用包含 15 个问题的简要疼痛量表以评估过去 24 小时疼痛强度和疼痛对生活的影响。采用纤维肌痛影响问卷、36 项短期健康调查和身体成分评分 (36-item Short-Form Health Survey with physical component score, SF-36PCS) 和心理成分评分 (36-item Short-Form Health Survey with mental component Score, SF-36MCS) 评估疾病对生活质量的影响。应用美国风湿病协会 2010/2011 年的 FM 评估表, 计算广泛性疼痛指数 (widespread pain index, WPI)、症状严重程度量表 (symptom severity scale, SS) 和纤维肌痛严重程度 (a fibromyalgia severity scale, FS) 评分 (WPI 和 SS 相加后为 FS)。应用疼痛灾难性量表、恐动症评估简表、疼痛自我效能感问卷和疲劳的多维评估表以分别评估疼痛灾难化、运动中疼痛的恐惧、自我效能感和疲劳。病人报告结局测量信息系统 (the patient-reported outcomes measurement information system, PROMIS) 简明表格用于评估焦虑、抑郁、睡眠障碍、社会角色和受试的满意度 (<http://www.nihpromis.org/>)。国际体育活动问卷以评估病人自我报告活动。

(3) TENS 干预的随机分配和盲法: 在 1046 名受试者中, 352 名受试者被纳入研究, 其中 301 名在第 2 次访视时被随机分进 3 个治疗组: TENS 治疗组 ($n = 103$)、TENS 假治疗组 ($n = 99$) 和未使

用 TENS 组 ($n = 99$)。所有 TENS 治疗组受试者均 在第 3 次访视时确定是否有效, 并构建疼痛减轻的预测模型和疲劳减轻的预测模型。随机分组 1 个月后, TENS 假治疗组和未使用 TENS 组接受 TENS 治疗。在这两组中完成最后第 4 次访视的病人 ($n = 155$), TENS 假治疗组 ($n = 72$) 和未使用 TENS 组 ($n = 83$), 以进一步验证预测模型。

所有的评估均由一个评估员完成, 此评估员不参与 TENS 分组。在第 2 次访视的随机分组后, 最初的 30 分钟 TENS 治疗前和治疗期间, 收集运动诱发的疼痛和疲劳测量指标等。从第一次 TENS 治疗前到治疗期间的变化, 作为运动诱发的疼痛和疲劳对初始 TENS 治疗是否有效的衡量标准。在第 3 次访视和第 4 次访视, 同样也需要评估首次 TENS 治疗前和治疗期间运动诱发的疼痛和疲劳相应的指标。TENS 治疗时, 将蝴蝶电极放置于病人的背部和腰部, 使用交替频率 (2~125 Hz)、可变脉冲持续时间, 同时指导受试者将 TENS 治疗强度提高到其能耐受且舒适的最高强度。在第 2、3 和 4 次访视时 TENS 分组者 (治疗师) 在治疗室给病人应用 TENS 治疗 30 分钟后再评估疼痛、疲劳和功能; 同时每 5 分钟询问病人的舒适程度, 并确定是否需要增加刺激强度。受试者每天使用 TENS 治疗 2 小时, 每次至少使用 30 分钟。同时记录受试者 1 个月在家中使用的次数、总时间和平均刺激强度。

(4) 统计学分析: TENS 治疗有效者被定义为在 TENS 治疗 1 个月后运动诱发的疼痛至少减少 30% (疼痛减轻), 或运动诱发的疲劳至少减少 20% (疲劳减轻)。通过比较 TENS 治疗组有效者和无效者的人口统计学、临床基线和心理、社会变量等, 以确定纳入疼痛减轻和疲劳减轻预测模型的候选变量。连续变量采用独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验, 分类变量采用 Pearson 卡方检验。有序分类变量的比较采用 Wilcoxon 秩和精确检验。若 $P < 0.10$, 其参数作为预测变量纳入逻辑回归分析中, 用于进一步构建疼痛减轻和疲劳减轻的预测模型。

逻辑回归分析涉及的拟合模型纳入了不同已识别的预测变量组合方式。此外, 模型拟合过程还评估了连续自变量对数的线性关系。对拟合模型的评估包括模型参数估计的 Wald 卡方检验、缺乏拟合的 Hosmer-Lemeshow 检验、模型拟合的 Akaike 信息标准和对模型预测能力的受试者工作特征曲线下面积 (ROC 曲线下的 AUC) 的交叉验证。然后, 选择最佳模型进一步验证。将拟合模型进一步应用于验证数据集以获得 ROC 曲线下的 AUC 面积。在



随机临床观察阶段, 比较 TENS 治疗组、TENS 假治疗组和未使用 TENS 组的疗效, 通过组间的绝对风险差异计算 NNT 值和 NNH 值。

2. 结果

在随机临床观察阶段, TENS 治疗组 44% 的受试者被确定为疼痛减轻者, 45% 的受试者被确定为疲劳减轻者。在验证阶段中, 疼痛减轻者 (46%) 和疲劳减轻者 (45%) 的比例与随机临床观察阶段相似。同样, 验证阶段中受试者人口统计学特征和基线测量值与随机临床观察阶段的受试者相似。

疼痛减轻者和无减轻者之间有差异的变量包括: WPI ($P = 0.009$)、SS ($P = 0.030$) 和 FS ($P = 0.003$), 与无减轻者相比, 运动诱发的疼痛减轻者平均得分较低。这些有差异的变量被纳入疼痛减轻者的预测模型; 同样, 疲劳减轻者和无减轻者之间有统计学差异的变量也被纳入疲劳减轻者预测模型。

在首次 TENS 治疗 30 分钟期间, 与疼痛无减轻者相比, 疼痛减轻者运动诱发的疼痛 (6MWT) 显著减轻 ($P = 0.006$)。年龄也可能作为预测变量, 与疼痛无减轻者相比, 疼痛减轻者的平均年龄小 5.2 岁 ($P = 0.08$)。疼痛减轻者和疼痛无减轻者之间的生活质量和社会心理测量值基础值均无统计学差异。

根据以上统计学结果, 使用逻辑回归分析建立 TENS 疼痛减轻者的预测模型。FS 评分是 WPI 和 SS 的总和, 因此 FS 模型和 WPI 模型是两个独立的模型。在这些模型中, 运动诱发的疼痛即时百分比变化和 WPI (≤ 13 vs. ≥ 14 ; 即中位数分组) 模型显示了最佳拟合和最高的 AUC (0.68; 95% CI: 0.58~0.79)。以 FS 取代 WPI 的模型导致 AUC 较小 (0.67; 95% CI: 0.57~0.78)。仅包括运动诱发的疼痛 (初始 TENS 反应) 即时百分比变化模型的 ROC 为 0.63 (95% CI: 0.52~0.74)。

将这 3 个拟合模型应用于验证数据集, WPI 和初始 TENS 疼痛反应模型的 AUC 为 0.80 (CI: 0.73~0.87), 疼痛的初始 TENS 反应和 FM 严重程度评分模型的 AUC 为 0.81 (CI: 0.74~0.88), 疼痛的初始 TENS 反应模型的 AUC 为 0.85 (CI: 0.78~0.91)。因此, 这些数据表明在第 1 次 TENS 治疗期间运动诱发的疼痛变化较大的病人和 WPI 较低或 FS 较低的病人更有可能 TENS 治疗 1 个月有效, 且能有效缓解疼痛。第 1 次 TENS 治疗期间运动诱发的疼痛变化是治疗后 1 个月疼痛是否有效减轻的最佳预测因子。在模型中添加 WPI 或 FS 并没有提高模型的预测能力。基于仅以疼痛的初始 TENS 反应作为预测因子的模型: 初始疼痛反应至少减少 10% 的病人, 在治疗 1

个月后的随访发现其疼痛至少能减少 30%, 此预测可达到 87% 的灵敏度和 68% 的特异度。阳性预测值为 75%, 阴性预测值为 84%, 总体上 77% 能预测疼痛减轻者和疼痛无减轻者。

对于疲劳, 与无减轻者相比, 减轻者更有可能已婚 ($P = 0.004$) 且睡眠障碍更轻 ($P = 0.029$)。同样, 在最初的 30 分钟 TENS 治疗中, 疲劳减轻者运动诱发的疲劳 (6MWT) 缓解更多 ($P = 0.004$)。数据还表明, 疲劳减轻者的收入较高 ($P = 0.056$) 且 SF-36 MCS 平均得分更高 ($P = 0.076$)。基于以上变量, 应用逻辑回归分析构建 TENS 治疗后疲劳减轻者的预测模型, 其中包含婚姻状况, 运动诱发的疲劳的即时变化 (最初 TENS 对疲劳的反应: 减少 vs. 无变化/增加) 和 SF-36 MCS 评分的模型显示了最佳拟合和最高的 AUC (0.74; 95% CI: 0.64~0.84)。用 PROMIS 睡眠障碍代替 MCS 评分的模型 AUC 变化不大 (0.74; 95% CI: 0.64~0.84)。仅包括婚姻状况和最初 TENS 疲劳反应的模型, AUC 为 0.65 (95% CI: 0.54~0.76)。

将这些拟合的疲劳减轻预测模型应用于验证数据集, 得到的 AUC 小于预测模型的交叉验证 AUC, SF-36 MCS 模型的 AUC 为 0.64 (CI: 0.55~0.73), 睡眠障碍模型的 AUC 为 0.67 (CI: 0.58~0.75), 疲劳减轻的即时变化和婚姻状况模型的 AUC 为 0.66 (CI: 0.58~0.75)。这些数据表明在最初的 TENS 治疗期间, 运动诱发的疲劳减少、睡眠障碍较少或 MCS 评分较高者, 以及已婚者 TENS 治疗可能更有效, 且能缓解疲劳。对于疲劳缓解, 初始治疗后疲劳任何程度的降低都能预测 TENS 治疗 1 个月后有 20% 的缓解, 且具有 74% 的灵敏度和 60% 的特异度。阳性预测值为 60%, 阴性预测值为 74%, 总体上 66% 可以正确识别疲劳减轻者和无减轻者。

为确定 TENS 治疗的相对益处和危害, 通过比较 TENS 治疗组、TENS 假治疗组和未使用 TENS 组的结果来分析 NNT 和 NNH。与未使用 TENS 组相比, TENS 治疗组疼痛有效缓解的 NNT 为 3.3, 与 TENS 假治疗组相比, TENS 治疗组疼痛有效缓解的 NNT 为 4.5。与未使用 TENS 组相比, TENS 治疗组疲劳有效缓解的 NNT 为 4.5, 与 TENS 假治疗组相比, TENS 治疗组疲劳有效缓解的 NNT 为 5.3。既往的研究表明无 TENS 治疗相关的严重不良事件, 且 NNH 中不存在任何 1 例严重不良事件。TENS 治疗组 15 人出现与 TENS 相关的轻微不良事件, 包括皮肤刺激、瘙痒、TENS 相关的疼痛、恶心和焦虑。对于个别不良事件, 与 TENS 假治疗组或未使用 TENS 组相比, TENS 治疗组的 NNH 在 20~100。



3. 讨论

该研究首次根据人口学统计资料、疼痛特征和病人量表评估等结果,明确 TENS 治疗 FM 女性有效的预测因素:在最初 30 分钟 TENS 治疗后能有效减轻疼痛或疲劳者即在后继的 1 个月 TENS 治疗有效(疼痛减轻 30% 或疲劳减少 20%)。该研究显示,初次 TENS 治疗后疼痛的 ROC 曲线下 AUC 为 0.85,疲劳为 0.66,即能很好地预测 TENS 的疗效好坏。在最初的 TENS 治疗中,临床医师如果发现病人运动诱发的疼痛至少缓解了 10%,疲劳有任何程度的缓解,即能预测 TENS 治疗有效,且其灵敏度较高(分别为 87% 和 74%)。

病人特征也有助于预测 TENS 治疗是否有效:美国风湿病协会 2010/2011 年的 WPI 评分能预测 TENS 有效的疼痛缓解,这表明较少的疼痛区域 TENS 疗效更好。更严重的焦虑、抑郁和疼痛灾难化是 FM 症状严重化和残疾的预测因素。既往的一项术后膝关节疼痛的研究表明,焦虑和疼痛灾难化较轻的病人使用 TENS 治疗后运动诱发的疼痛减轻更为明显。然而,该研究中焦虑、抑郁、对运动的恐惧或疼痛灾难化在 TENS 治疗有效者和无效者之间并无统计学差异。以上研究结果的不同原因可能是因为研究对象急性疼痛和慢性疼痛不同(术后疼痛 vs. 慢性广泛性疼痛)、研究观察指标不同(运动后疼痛范围 vs. 应用 6MWT 测量运动触发的疼痛)以及焦虑抑郁评估量表的不同(特质焦虑量表、老年抑郁量表和 PROMIS 评估表)。该研究表明,疼痛的范围是否广泛,而不是社会心理变量,可以预测 TENS 疗效。疲劳是 FM 病人的一个显著症状,影响日常生活。睡眠质量是预测疲劳的高危因素。较少睡眠障碍的病人对 TENS 治疗更有效,运动诱发的疲劳更能减轻。对于睡眠障碍明显的 FM 病人建议其他治疗方案加以改善。TENS 治疗后运动诱发的疲劳减轻者和非减轻者,婚姻状态存在统计学差异。其原因尚不明确,有待于进一步研究。

TENS 安全有效:与未使用 TENS 组或 TENS 假治疗组相比,TENS 治疗组缓解疼痛的 NNT 分别为 3.3 和 4.5。与 FDA 批准用于治疗 FM 的药物相比,TENS 治疗的 NNT 相似或者更佳。度洛西汀 NNT

为 6~7.2,普瑞巴林 NNT 为 6.6~12,米那普仑 NNT 为 11~19。此外,与未使用 TENS 组或 TENS 假治疗组相比,缓解疲劳的 NNT 分别为 4.5 和 5.3。因此,与 FDA 批准的用于 FM 疼痛治疗的药物相比,TENS 治疗的 NNT 相似或更佳。而且,运动诱发的疲劳目前有效治疗方法较少,TENS 治疗对此也有类似的疗效。因此,TENS 应考虑为 FM 病人的治疗方法,也是减少运动诱发的疼痛和疲劳的一种治疗选择。

与 TENS 相比,FDA 批准治疗 FM 的药物 NNH 显著较低。与安慰剂相比,度洛西汀、普瑞巴林或米那普仑治疗的 FM 病人常见不良反应的 NNH 是 3.1~29。而 TENS 治疗的 FM 病人最常见不良反应的 NNH 是 25~100,包括恶心、TENS 诱发的疼痛、瘙痒、皮肤刺激和焦虑。因此,对于缓解疼痛 TENS 治疗可能比 FM 病人的常用药物更安全。

4. 结论

综上所述,预测 TENS 治疗 1 个月后疗效的因素包括:第 1 次 TENS 治疗后运动诱发的疼痛和疲劳的变化、病人疼痛范围、睡眠障碍和婚姻状况。该研究发现,在 6MWT 期间运动诱发的疼痛减少幅度 $\geq 10\%$,运动诱发的疲劳有任何程度的减少都是预测有效的临床阈值。临床医师在应用 TENS 治疗前和治疗后 30 分钟,使用 NRS 评分快速计算出运动诱发的疼痛和疲劳变化值,从而预测 FM 病人 TENS 治疗是否有效,对于预测疗效差的或者没有疗效的病人应该给予其他疼痛管理策略。与许多 FDA 批准的药物相比,TENS 治疗 NNT 较低,NNH 较高,表明 TENS 是安全有效的。基于 TENS 使用方便、廉价、安全有效、对初始治疗反应可以预测重复使用后的疗效,建议 FM 病人 TENS 首次治疗进行一个 30 分钟的测试,以确定其后续疗效,从而为病人规划更佳的治疗方案。

(Vance CGT, Zimmerman MB, Dailey DL, et al. Reduction in movement-evoked pain and fatigue during initial 30-minute transcutaneous electrical nerve stimulation treatment predicts transcutaneous electrical nerve stimulation responders in women with fibromyalgia. Pain, 2021. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002144. 浙江大学医学院附属第一医院疼痛科,梅相阳 译 冯智英 校)