

• 科研简报 •

高频和低频脊髓电刺激治疗慢性疼痛有效性和安全性比较的 Meta 分析 *

胡慧敏¹ 毛 鹏² 李怡帆² 张 毅² 刘 星¹ 王泊宁¹ 樊碧发^{2△}

(¹北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ²中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

慢性疼痛常发生于中低收入国家, 给家庭和社会造成巨大负担^[1]。中国慢性疼痛的发病率为 35.9%, 且有研究显示 21%~50% 的慢性疼痛病人存在自杀倾向^[2,3]。在过去的十几年, 脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 广泛应用于疼痛治疗且诸多临床研究证实了其在慢性疼痛治疗中的优势。据美国神经外科医师协会 (American Association of Neurological Surgeons) 的数据统计, 全球每年大约植入 5 万个脊髓刺激器^[4]。SCS 通过将电极放在疼痛相应脊髓节段的椎管内硬膜外间隙并对该脊髓节段进行电刺激来缓解疼痛, 其理论来源于由 Melzack 和 Wall 提出的门控理论, 即通过电刺激激活大直径纤维 (如 A-β 纤维) 来抑制小直径纤维 (如 A-δ 纤维、C 纤维) 传入伤害感受性信号^[4,5]。传统的 SCS 具有一定的局限性, 例如造成感觉异常、临床适应证有限、疼痛抑制欠佳或不足、随着时间的推移治疗效果减退等^[6,7]。技术进步、作用靶点的改进以及新的波形的出现为 SCS 治疗慢性疼痛带来了新的生机^[8]。由此 SCS 开发了很多新型模式, 包括高频 SCS、簇状 SCS、高密度 SCS 等^[9,10]。其中, 国外针对高频模式和低频模式的优劣问题开展了众多高质量研究, 然而研究结果不一。本研究通过收集国际公开发表的有关高频 SCS 和低频 SCS 治疗慢性疼痛的疗效对比的随机对照试验, 采用 Meta 分析的方法, 对其疗效及安全性进行系统性评价, 为临床循证提供参考。

方 法

1. 检索策略

检索来源: PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase 等数据库。检索时限: 从 2010 年 1 月至 2021 年 10 月。检索词中主题词为 Spinal

Cord Stimulation, Chronic Pain, Randomized。通过主题词结合自由词的方式, 检索高频 SCS 和低频 SCS 治疗慢性疼痛的临床随机对照研究。

纳入标准: ①研究类型: 临床随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT), 无论有无盲法; ②研究对象: 符合 SCS 适应证的慢性疼痛病人^[11]; ③干预措施: 对照组和试验组的干预措施分别为高频 SCS 和低频 SCS; ④结局指标: 主要结局指标为有效率 (疼痛缓解 ≥ 50%) 和视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分或数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分, 纳入研究应至少含有一项主要结局指标。次要结局指标为 Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI)、病人总体印象改善量表 (patient global impression-improvement, PGI-I)、临床总体印象改善量表 (clinician global impression-improvement, CGI-I) 等。安全性指标为不良反应或不良事件发生率。

排除标准: ①动物实验、非随机对照试验、病例分析、回顾性研究、护理性文献和综述性文献等; ②诊断标准不明确; ③研究目的非观察干预方法的有效性和安全性; ④数据缺失或数据不能提取的文献; ⑤重复发表的文献, 或同一研究数据更新, 应排除旧文献。

2. 文献筛选和资料提取

由两名独立的研究者对文献进行筛选并交叉核对, 通过浏览题目及摘要排除重复文献, 并将可能纳入的文献下载并进行全文仔细阅读以及资料提取。若存在分歧, 则对文献全文内容再次进行质量评估至意见统一, 若仍存在分歧, 则由第三位研究者进行裁定。对纳入的文献提取以下信息: 纳入研究基本信息、纳入对象的基本临床特征、干预措施、结局指标、偏倚风险评估要素、不良事件等。

* 基金项目: 国家重点研发计划-脊髓刺激治疗疼痛临床试验设计与组织 (2016YFC0105504); 国家临床重点专科建设项目 (2014-zdjk-002)

△ 通信作者 樊碧发 fbfl616@yeah.net

3. 文献质量评价

由两名独立研究者采用 Cochrane 偏倚风险评价表对文献进行质量评价。Cochrane 偏倚风险评价表主要的评价内容包括随机序列生成、分配方案隐藏、研究者及受试者盲法、研究结局盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚。评价结果包括低偏倚风险 (low risk)、偏倚风险不清楚 (unclear risk) 和高偏倚风险 (high risk)。同样若两位研究者对质量评价的结果不一致, 则由第三位研究者裁定。

4. 统计学分析

采用软件 Review Manager 5.3 进行分析, 疼痛评分等连续性变量采用均方差 (mean difference, MD) 表示, 有效率、不良反应等二分类变量采用相对危险度 (OR) 表示, 均以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 来统计。采用卡方检验对研究结果异质性检验, 检验水准 $P = 0.1$, $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 表明数据间存在明显的异质性, 采用随机效应模型分析 (random effects model), 并对产生异质性的原因进行分析, 若异质性较小或无异质性则采用固定效应模型分析 (fixed effects model)。

结 果

1. 文献检索结果

根据检索策略, 检索相关文献共 870 篇, 使用 Endnote 筛除重复文献 298 篇, 根据纳排标准, 阅读标题和摘要后筛除文献 565 篇, 对剩余 7 篇文献进行全文阅读后, 最终纳入 4 篇^[12-15] RCT 文献。文献筛选流程见图 1。

2. 纳入研究的基本特征

纳入的 4 篇^[12-15] 文献均在 2015 年至 2021 年间发表, 共纳入 305 例慢性疼痛病人。纳入的疾病

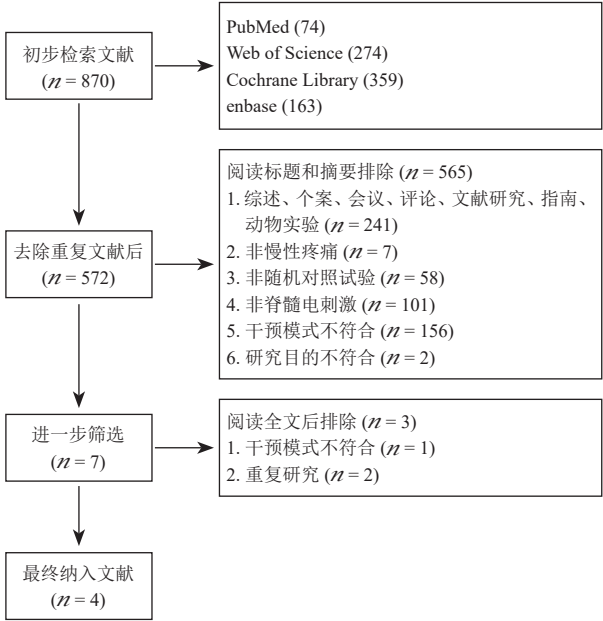


图 1 文献筛选流程图

类型主要为慢性腰背部疼痛、腰椎术后疼痛综合征和复杂性区域疼痛综合征。在纳入的 4 个研究中, 低频脊髓电刺激的刺激频率为 40~1500 Hz 不等, 大多数为 40~60 Hz, 高频脊髓电刺激的刺激频率均为 10 kHz。纳入文献基本特征见表 1。

3. 文献质量评价

本文中纳入的 4 项^[12-15] 研究均为随机分组, 随机方法评价为低风险, 3 项^[12,13,15] 研究报告了随机隐藏方法, 评价为低风险, 1 项^[14] 研究未报告随机隐藏方法, 评价为不清楚。只有 1 项^[13] 研究中采用了双盲法, 评价为低风险, 其余研究未采用盲法, 评价为高风险。所有纳入研究无不完整结局及选择性报告, 评价为低风险。纳入文献偏倚风险评价见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	研究类型	疾病类型	病人例数 (HF/LF)	干预措施	治疗时间	主要结局指标	次要结局指标
Kapural <i>et al</i> 2016 ^[12]	多中心随机非盲对照研究	CLBP	85/71	LF (40~60 Hz) vs. HF (10 kHz)	24 月	①②	③
De Andres <i>et al</i> 2017 ^[13]	随机双盲对照研究	FBSS	26/29	LF (40 Hz) vs. HF (10 kHz)	12 月	②	③④⑤
Bolash <i>et al</i> 2019 ^[15]	多中心随机非盲对照研究	FBSS	38/34	LF (40~60 Hz) vs. HF (10 kHz)	6 月	①②	③
Canós-Verdecho <i>et al</i> 2021 ^[14]	随机非盲对照研究	CRPS	10/12	LF (10~1500 Hz) vs. HF (10 kHz) vs. 常规治疗	12 月	②	③④⑤

①有效率 (疼痛缓解 $\geq 50\%$); ② NRS 或 VAS; ③ ODI; ④ PGI-I; ⑤ CGI-I
CLBP: 慢性腰腿痛; FBSS: 腰椎术后疼痛综合征; CRPS: 复杂性区域疼痛综合征
HF: 高频; LF: 低频; NRS: 数字评分法; VAS: 视觉模拟评分法; ODI: Oswestry 功能障碍指数; PGI-I: 病人总体印象改善量表; CGI-I: 临床总体印象改善量表

4. Meta 分析结果

(1) 有效性评价: 2 项^[12,13]研究采用有效率(疼痛缓解 $\geq 50\%$)作为主要结局指标, 涉及 228 例病人。2 项研究间异质性无统计学意义($P = 0.73, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果提示: 高频 SCS 治疗慢性疼痛的有效率高于低频 SCS, 差异有统计学意义 [$OR = 3.17, 95\%CI (1.70, 5.89), P = 0.0003$], 见图 3。

(2) 疼痛评价: 4 项^[12-15]研究均使用 NRS 评分或者 VAS 评分对病人进行了疗效评价, 涉及 305 例病人。各研究间异质性有统计学意义($P < 0.00001, I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型。Meta 分析结果提示: 高频 SCS 治疗慢性疼痛后疼痛评分与低频 SCS 相比差异无统计学意义 [$MD = -0.49, 95\%CI (-2.01, 1.03), P = 0.53$], 见图 4。

(3) Oswestry 功能障碍指数: 4 项^[12-15]研究均将 ODI 作为结局指标, 其中 2 项^[12,15]研究整理为二分类变量进行效果评价, 另外 2 项^[13,14]研究整理为连续变量进行疗效评价。本次 Meta 分析将连续性变量资料纳入分析。各项研究间异质性有统计学意义($P < 0.00001, I^2 = 96\%$), 采用随机效用模型,

Meta 分析结果提示高频 SCS 和低频 SCS 治疗慢性疼痛在改善腰痛功能障碍方面无统计学差异 [$MD = 8.51, 95\%CI (-6.49, 23.51), P = 0.27$], 见表 2。

(4) 病人整体印象改善评价: 纳入 2 项^[13,14]研究, 研究间异质性无统计学差异($P = 0.41, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型, Meta 分析结果提示高频 SCS 组治疗后的病人总体印象改善评分较低频 SCS 组高, 差异有统计学意义 [$MD = 0.47, 95\%CI (0.26, 0.68), P < 0.00001$], 见表 2。

(5) 临床总体印象改善评价: 纳入 2 项^[13,14]研究, 研究异质性无统计学差异($P = 0.88, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型, Meta 分析结果提示高频 SCS 组治疗后的临床总体印象改善评分较低频 SCS 组高, 差异有统计学意义 [$MD = 0.20, 95\%CI (0.07, 0.33), P = 0.003$], 见表 2。

(6) 安全性评价: 纳入的 4 项研究共报道了 107 例不良事件, 高频 SCS 组占 41 例, 低频 SCS 组占 66 例。导联移位为各研究中最常见的不良事件。

导联移位: 共纳入 3 项^[12,13,15]研究, 各研究间异质性无统计学意义($P = 0.16, I^2 = 46\%$), 采用固定

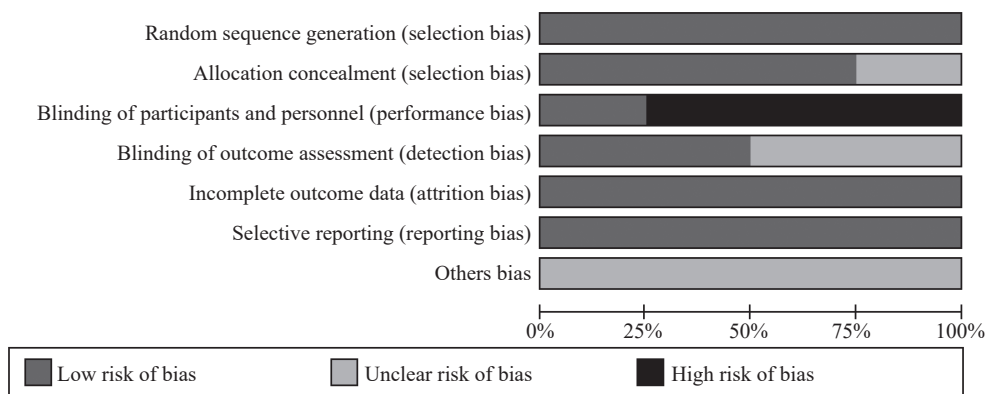


图 2 纳入文献的偏倚风险评价

Random sequence generation (selection bias): 随机序列生成(选择偏倚); Allocation concealment (selection bias): 分配隐藏(选择偏倚); Blinding of participants and personnel (performance bias): 对病人、试验人员实施盲法(实施偏倚); Blinding of outcome assessment (detection bias): 对结局评估者实施盲法(测量偏倚); Incomplete outcome data (attrition bias): 结果数据不完整(随访偏倚); Selective reporting (reporting bias): 选择性报告(报告偏倚); Other bias: 其他偏倚; low risk of bias (低风险偏倚); unclear risk of bias (不清楚的风险偏倚); high risk of bias (高风险偏倚)

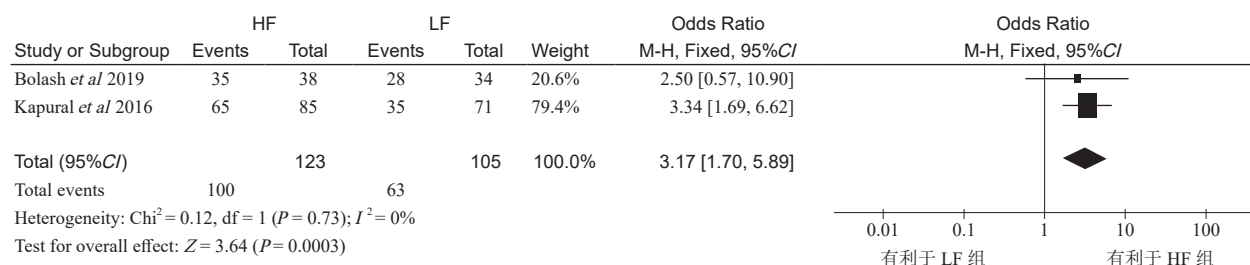


图 3 两组治疗后的有效率比较

效应模型, Meta 分析结果提示高频 SCS 组导联移位发生率与低频 SCS 组差异无统计学意义 [$OR = 0.75$, 95% CI (0.35, 1.60), $P = 0.45$], 见图 5。

(7) 发表偏倚及敏感性分析: 由于本研究中纳入的 RCT 研究数量较少, 故未对异质性大的评价指标进行敏感性分析以及发表偏倚分析。

讨 论

高频 SCS 是新型 SCS 的一种, 即高于传统 SCS 常用频率 (60~200 Hz) 的脊髓电刺激。临床研究中最常见的高频 SCS 的频率为 10 kHz^[16]。高频 SCS 并不会像传统 SCS 一样引起感觉异常, 而且相关研究表明, 这种感觉异常也并不是疼痛缓解所必需的^[7,17]。目前高频 SCS 的作用机理尚未明确。尽管传统 SCS 和低频 SCS 都以强直波形传递脉冲, 但是高频刺激以 1~10 kHz 的频率向背柱传递紧张性脉冲, 每秒将传递更多的电荷, 而这两种模式在频率和能量传递方面的巨大差异似乎导致了不同神经机制的激活^[8,17]。一项高频 SCS 和低频 SCS 成本效益分析的研究结果显示: 高频 SCS 将会以更低的成本获得效益^[18]。高频 SCS 被投入到临床研究中后,

其与低频 SCS 的疗效与安全性的优劣仍有争议。本研究系统性的评价了两者治疗慢性疼痛的有效性与安全性。

研究结果表明: 两种模式在缓解疼痛方面无明显差异。多项研究对病人的腰痛、背痛和腿痛缓解情况进行了比较, De Andres 等和 Bolash 等的研究显示各部位经治疗后缓解疼痛无明显差异, Kapural 等的研究则显示高频组明显缓解背痛和腿痛^[12,13,15]。后者的随访期为 24 月, 明显高于前两项研究, 这提示经过高频 SCS 治疗的病人可能在远期效果上优于低频 SCS。本研究发现高频组病人满意度更高, 这可能是由于低频 SCS 在治疗过程中给病人带来了不适感。有关多项研究表明低频 SCS 治疗过程中产生的感觉异常会影响病人的依从性和满意度^[14,19,20]。导联移位为各研究中最常见的不良事件, Meta 分析结果显示高频 SCS 和低频 SCS 治疗病人发生导联移位的概率差异无统计学意义。低频 SCS 发生其他不良事件的概率大部分高于高频 SCS。因其他不良事件只有单个 RCT 报道, 故未进行 Meta 分析。

本研究的局限性在于: ①由于不同模式 SCS 的 RCT 研究开展具有一定的难度, 故纳入的研究数量较少且总体样本量较小, 证据缺乏可靠性; ②结局

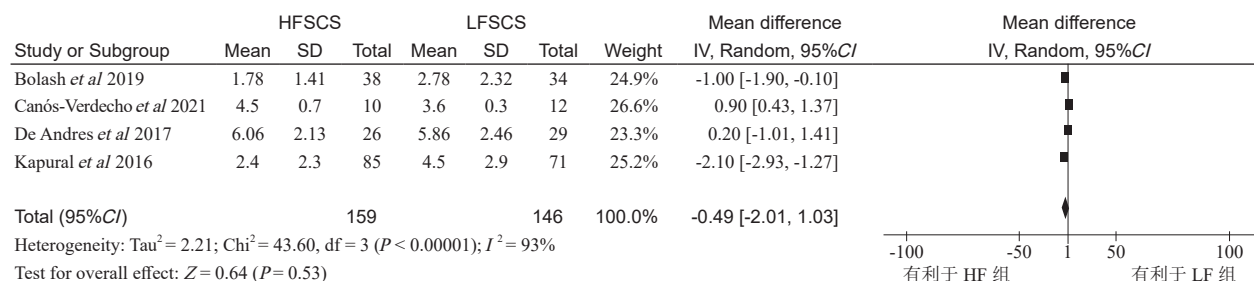


图 4 两组治疗后的疼痛评分比较

表 2 次要结局指标 Meta 分析结果

结局指标	研究个数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		I^2 (%)	P		效应量 (MD, 95%CI)	P
Oswestry 功能障碍指数	2 ^[13,14]	96	< 0.00001	随机	8.51 (-6.49, 23.51)	0.27
病人整体印象改善评价	2 ^[13,14]	0	0.41	固定	0.47 (0.26, 0.68)	< 0.00001
临床总体印象改善评价	2 ^[13,14]	0	0.88	固定	0.20 (0.07, 0.33)	0.003

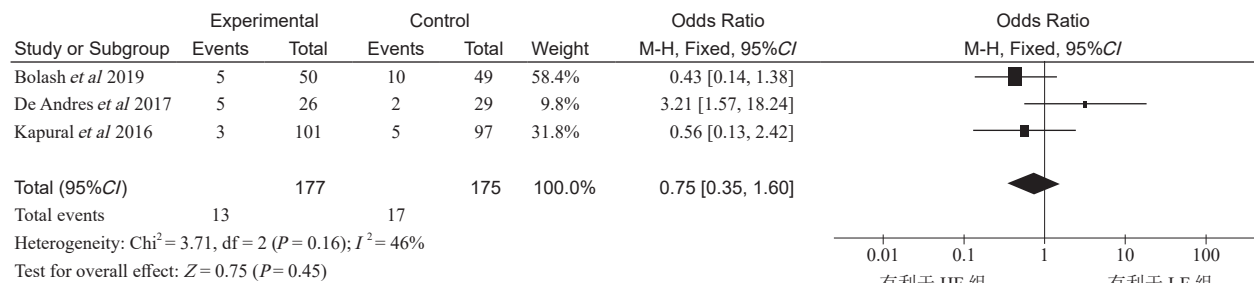


图 5 两组导联移位发生率的比较

指标较为分散。单个结局指标纳入的研究较少,各研究间异质性较高,发表偏倚和敏感性分析实施困难,对疗效评价存在一定影响;③根据 Cochrane 偏倚风险评价表,本研究 Meta 分析纳入的研究质量相对较高,但仅有 1 项研究采用了双盲设计,其他均未采用盲法,仍在一定程度上影响了文献质量。这是由于传统低频 SCS 会产生感觉异常而高频 SCS 没有这个特点导致双盲设计难以实施;④在纳入的 4 项研究中,高频 SCS 组设置的频率均为 10 kHz,低频 SCS 组设置的频率不完全相同,这可能会对结局指标造成一定影响;⑤纳入研究的病人疼痛部位不完全相同。FBSS 和 CLBP 病人的疼痛部位主要为腰部和腿部,CRPS 病人的疼痛部位不定,这可能会影响病人对疼痛的评分,进而影响对结局指标的评价;⑥纳入研究的随访周期最短 6 月,最长 24 月。随访周期的差距较大也会使结局指标的评价产生偏倚。

虽然本研究中两种治疗模式在缓解疼痛方面未见明显差异,但综合多种结局指标和安全性评价,高频 SCS 具有其独特的优势。高频 SCS 仍需要大量的基础研究去明确其作用靶点及作用机制,从而更好地应用于临床。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Kohrt BA, Griffith JL, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems [J]. *Pain*, 2018, 159(Suppl 1):S85-S90.
- [2] 裴菊红, 韩春彦, 赵存, 等. 正念疗法在慢性疼痛病人治疗中的应用进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(4):291-296.
- [3] 豆欣蔓, 裴菊红, 陈海霞, 等. 慢性疼痛病人自杀风险研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):216-220.
- [4] Sivanesan E, Maher DP, Raja SN, *et al.* Supraspinal mechanisms of spinal cord stimulation for modulation of pain: five decades of research and prospects for the future[J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(4):651-665.
- [5] Andrade P, Heiden P, Visser-Vandewalle V, *et al.* 1.2 kHz high-frequency stimulation as a rescue therapy in patients with chronic pain refractory to conventional spinal cord stimulation[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(3):540-545.
- [6] Kent AR, Weisshaar CL, Venkatesan L, *et al.* Burst & high-frequency spinal cord stimulation differentially effect spinal neuronal activity after radiculopathy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(1):112-120.
- [7] Chakravarthy K, Richter H, Christo PJ, *et al.* Spinal cord stimulation for treating chronic pain: reviewing pre-clinical and clinical data on paresthesia-free high-frequency therapy[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(1):10-18.
- [8] Heijmans L, Joosten EA. Mechanisms and mode of action of spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(sup3):17-21.
- [9] 樊碧发, 冯智英, 顾柯, 等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(6):406-409.
- [10] 王晓雷, 许继军, 程建国, 等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛新进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(6):452-455.
- [11] Treede RD, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11)[J]. *Pain*, 2019, 160(1):19-27.
- [12] Kapural L, Yu C, Doust MW, *et al.* Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(5):667-677.
- [13] De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, *et al.* Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome[J]. *Pain Med*, 2017, 18(12):2401-2421.
- [14] Canós-Verdecho A, Abejón D, Robledo R, *et al.* Randomized prospective study in patients with complex regional pain syndrome of the upper limb with high-frequency spinal cord stimulation (10-kHz) and low-frequency spinal cord stimulation[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(3):448-458.
- [15] Bolash R, Creamer M, Rauck R, *et al.* Wireless high-frequency spinal cord stimulation (10 kHz) compared with multiwaveform low-frequency spinal cord stimulation in the management of chronic pain in failed back surgery syndrome subjects: preliminary results of a multicenter, prospective randomized controlled study[J]. *Pain Med*, 2019, 20(10):1971-1979.
- [16] Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(8):1048-1067.
- [17] Wolter T, Kiemen A, Porzelius C, *et al.* Effects of sub-perception threshold spinal cord stimulation in neuropathic pain: a randomized controlled double-blind crossover study[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(5):648-655.
- [18] Taylor RS, Bentley A, Campbell B, *et al.* High-frequency 10kHz spinal cord stimulation for chronic back and leg pain: cost-consequence and costeffectiveness analyses[J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(11):852-861.
- [19] Kapural L, Yu C, Doust MW, *et al.* Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the Senza-Rct randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(4):851-860.
- [20] Schultz DM, Webster L, Kosek P, *et al.* Sensor-driven position-adaptive spinal cord stimulation for chronic pain[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(1):1-12.