

## · 临床研究 ·

# 经皮电神经刺激治疗症状性糖尿病周围神经病随机对照研究的系统评价

金冬梅 徐芸 耿登峰 陈丽植 马超 燕铁斌

**【摘要】目的** 评价经皮电神经刺激(TENS)治疗症状性糖尿病周围神经病的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PUBMED、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国生物医学文献数据库。由 2 位评价员独立检索、筛选文献,对符合纳入标准的文献进行方法学质量评价并对各被研究患者的基本特征、干预措施、疗效观察指标等资料进行提取。用 Revman4.2.8 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 3 个随机对照试验(RCT),包括 78 例患者。3 个 RCT 采用无效刺激作为对照,按 TENS 治疗时间将其分为 4、6、12 周 3 个亚组进行缓解疼痛有效性的分析,报道治疗第 4 周与第 6 周时患者情况的各有 1 个 RCT,结果显示 TENS 组优于无效刺激组,其差异有统计学意义[SMD -5.37, 95% CI (-6.97, -3.77); SMD -1.01, 95% CI (-2.01, -0.01)],报道治疗第 12 周时患者情况的有 2 个 RCT,其中 1 个 RCT 显示 TENS 组优于无效刺激组,另 1 个则无明显差异,Meta-分析显示 2 组之间差异无统计学意义[SMD -1.65, 95% CI (-4.02, 0.73)]。在改善患者麻木等其他主观症状方面,TENS 组明显优于无效刺激组[WMD -0.18, 95% CI (-0.32, -0.051)]。**结论** TENS 是一种治疗症状性糖尿病周围神经病有前景的、安全的治疗方法。因纳入样本量较少,观察时间较短,长期疗效尚不清楚,仍值得临床上进一步研究。

**【关键词】** 糖尿病周围神经病; 经皮电神经刺激; 疼痛; 随机对照试验; 系统评价

**Transcutaneous electrical nerve stimulation in treatment for symptomatic diabetic neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials** JIN Dong-mei\*, XU Yun, GENG Deng-feng, CHEN Li-zhi, MA Chao, YAN Tie-bin. Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital, Sun-Yat Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: YAN Tie-bin, Email: dr.yan@126.com

**【Abstract】 Objective** To systematically review the effectiveness and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on symptomatic diabetic neuropathy (DNP). **Methods** Electronic databases such as PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Chinese Biomedical Database were searched by using such mesh and text keywords as "TENS" and "diabetic neuropathy". Randomized controlled trials (RCTs) on the effect of TENS on symptomatic diabetic neuropathy were included. Studies were selected and available data was extracted independently by two reviewers. Meta-analysis was performed using RevMan 4.2.8 software. **Results** Three RCTs involving 78 patients were included in this study. Compared with sham-stimulation, TENS therapy significantly reduced the score in pain (SMD -2.35, 95% CI [-4.24, -0.46]) and the score in numbness (WMD -0.18, 95% CI [-0.32, -0.05]). Subgroup analysis shows that TENS therapy was associated with a significant reduction in the score of pain in both 4-week treatment duration (SMD -5.37, 95% CI [-6.97, -3.77]) and 6-week treatment duration (SMD -1.01, 95% CI [-2.01, -0.01]), but not 12-week treatment duration (SMD -1.65, 95% CI [-4.02, 0.73]). **Conclusion** TENS therapy is a promising and safe strategy for treatment of symptomatic diabetic neuropathy. More studies are still warranted to accumulate the evidence of the effect of TENS therapy on DNP.

**【Key words】** Diabetic neuropathies; Transcutaneous electrical nerve stimulation; Pain; Randomized controlled trial; Systematic review

糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)

是糖尿病最常见、危害最大的并发症之一,约 12.3% 患者在诊断为糖尿病时已经合并 DPN<sup>[1]</sup>,其发病率随糖尿病病程延长可达 60%<sup>[2]</sup>。DPN 主要表现为缓慢进展的对称性肢体静息痛和肢端感觉减退或麻木,疼痛多呈烧灼样、针刺样,常夜间加剧,严重影响患者的生活质量,同时 DPN 是糖尿病足的独立危险因素

作者单位:510120 广州,中山大学附属第二医院康复医学科(金冬梅、马超、燕铁斌),中山大学中山医学院 2003 级(徐芸、陈丽植),中山大学附属第二医院心内科(耿登峰)

通讯作者:燕铁斌,Email:dr.yan@126.com

子<sup>[3]</sup>。另外 DPN 还给患者造成沉重的经济负担,在美国每年治疗 DPN 及其相关并发症的费用就高达 46 ~ 137 亿美元,占糖尿病治疗费用的 27% 以上<sup>[4]</sup>。目前抗抑郁药是 DPN 的一线治疗药物<sup>[5]</sup>,但有研究显示,抗抑郁药的疼痛缓解率只有约 50%,而副作用发生率却高达 60% ~ 80%<sup>[6,7]</sup>,部分患者因无法耐受而被迫停药<sup>[8]</sup>。此外,抗癫痫药、阿片类药物、非甾体类抗炎药、抗氧化剂及神经营养因子等也用于治疗 DPN,但疗效仍不确切。

经皮电神经刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)是沿神经放置电极并给予一定频率的电刺激,通过阻断神经纤维向大脑传递疼痛信号而控制疼痛<sup>[5]</sup>。有研究显示,TENS 能改善糖尿病大鼠的神经血管的内膜血供和神经传导<sup>[9-11]</sup>,部分临床研究也显示 TENS 能有效缓解 DPN 患者的疼痛<sup>[12-14]</sup>,但也有研究得出不同的结论<sup>[15]</sup>。本研究对相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行系统评价,探讨 TENS 治疗症状性糖尿病周围神经病的有效性与安全性。

## 资料与方法

### 一、文献选择

#### (一) 纳入标准

1. 研究类型:RCT,无论是否采用盲法或分配隐藏(allocation concealment)。

2. 研究对象:糖尿病患者,其种族、国籍、年龄、性别不限,糖尿病类型、病程及 DPN 病程不限,是否联用止痛药不限。

3. 干预措施:TENS,对照组可以为无效刺激、药物或其他治疗方法。

4. 测量指标:疼痛的缓解率及缓解程度,患者主观症状改善率及改善程度,TENS 的不良反应等。

#### (二) 排除标准

非 RCT 研究,研究对象不是糖尿病周围神经病患者,未采用 TENS,或采用了针灸电刺激、脊髓电刺激(electrical spinal-cord stimulation)等有创电刺激方法的研究。

#### (三) 检索策略

由 2 名评价员独立进行文献检索,计算机检索 PUBMED(1980 ~ 2007)、EMBASE(1980 ~ 2007)、Cochrane Central Register of Controlled Trials(第一期,2007)、中国生物医学文献数据库(1979 ~ 2007)。英文数据库以“random”、“diabetic”、“peripheral neuropath”、“peripheral neuropathy”、“TENS”、“transcutaneous electric \* stimulat”、“transepiderm \* electric \* stimulat”、“transcutaneous electric nerve stimulation”等

为检索词,中文数据库以“随机”、“糖尿病”、“周围神经”、“经皮电神经刺激”、“电刺激”为检索词。阅读检索所得文章的全文,按照纳入标准与排除标准再进行筛选。

### 二、质量评估与资料提取

由 2 名评价员独立地根据随机数字产生的方法、分配隐藏、盲法、意向性(intention-to-treat, ITT)分析等标准进行质量评估,并对各研究的设计方法、患者基本特征、治疗组与对照组的干预措施、疗效观察指标等数据进行详细提取,如遇意见不一致则双方讨论解决。

### 三、统计学分析

参照 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5<sup>[16]</sup>进行 meta-分析。采用  $\chi^2$  进行异质性检验(以  $P < 0.1$ ,  $I^2 < 50%$  为检验水准)。若无明显异质性则采用固定效应模型,相反则采用随机效应模型。对度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差值(WMD),对度量衡单位不相同的连续性变量采用标准化均数差值(SMD),两者均以 95% CI 表示。统计软件采用 Cochrane 协作网提供的 Rev-Man 4.2.8。

## 结 果

### 一、文献检索

初检出相关文献 14 篇,其中英文 12 篇,中文 2 篇。阅读标题、摘要,排除非随机对照试验、重复发表、非临床研究文献 7 篇。剩余 7 篇查找原文,排除未达到纳入标准的文献 4 篇,共纳入 RCT 3 篇<sup>[12-14]</sup>。

### 二、纳入研究的特征

本研究纳入 3 个 RCT,78 例症状性 DPN 患者,TENS 组 45 例,对照组 33 例,其中 5 例失访(TENS 组 1 例,对照组 4 例)。3 个研究 TENS 组与对照组患者在基线上无明显差异,其研究质量评估、患者基本特征及干预措施见表 1。

表 1 纳入研究特征

研 究	Kumar 等 <sup>[13]</sup>	Kumar 等 <sup>[14]</sup>	Forst 等 <sup>[12]</sup>
研究质量			
随机	有	有	有
随机方法	不详	不详	电脑产生随机序列
盲法	单盲(患者)	双盲(患者与研究者)	双盲
分配隐藏	不详	不详	不详
意向性分析	-	-	有
退出与失访	无	无	有

研 究	Kumar 等 <sup>[13]</sup>	Kumar 等 <sup>[14]</sup>	Forst 等 <sup>[12]</sup>
退出失访原因描述	-	-	5 例剔除(TENS 组 1 例, 对照组 4 例)
基线资料			
病例数(例)			
总病例数	31	23	24
TENS 治疗组	18	14	13
对照组	13	9	11
年龄(岁)			
TENS 治疗组	53 ± 4	59 ± 2	57.6 ± 11.5
对照组	59 ± 3	58 ± 4	59.4 ± 8.6
性别(女/男)			
TENS 治疗组	11/7	10/4	6/6
对照组	8/5	3/6	3/4
糖尿病病程(年)			
TENS 治疗组	9 ± 2	8 ± 1	15.9 ± 8.3
对照组	12 ± 2	7 ± 2	18.4 ± 11.0
DPN 病程(月)			
TENS 治疗组	16 ± 3	22 ± 6	-
对照组	22 ± 4	21 ± 5	-
干预方法			
TENS 治疗组	TENS 治疗 4 周, 30 min/d	0~4 周: 阿米替林 50 mg/d 4~16 周: TENS + 阿米替林 50 mg/d 16~20 周: 阿米替林 50 mg/d	TENS 治疗 12 周, 至少 30 min/d
对照组	假刺激	假刺激 + 阿米替林	假刺激
观察指标			
疼痛自觉症状改善程度	疼痛	疼痛	疼痛, 麻木, 肢体肌肉, 神经传导等
疼痛评分方法	0-5 Graded 量表	0-5 Graded 量表	VAS 量表与 NTSS- 6-score 量表

### 三、TENS 缓解 DPN 疼痛的效果

3 个 RCT 均报道了 TENS 治疗症状性 DPN 后疼痛缓解的情况, 3 个 RCT 均采用无效刺激作为对照。Kumar 等<sup>[13]</sup> 1997 年的研究中患者接受 4 周的 TENS 治疗; Kumar 等<sup>[14]</sup> 1998 年的研究中 TENS 治疗共 12 周, TENS 组与对照组均同时联用阿米替林; Forst 等<sup>[12]</sup> 2004 年的研究 TENS 治疗 12 周。

由于 3 个 RCT 采用了不同的疼痛评分系统, 应用 SMD 将三者合并。Meta 分析结果显示, 在 TENS 治疗第 4 周时, 与对照组相比, TENS 组能更大程度地降低 DPN 患者的疼痛程度 [SMD - 5.37, 95% CI (- 6.97, - 3.77)]; 在第 6 周时 TENS 组也能更好缓解疼痛 [SMD - 1.01, 95% CI (- 2.01, - 0.01)]; 而在第 12 周时 TENS 组与对照组的差异无统计学意义 [SMD - 1.65, 95% CI (- 4.02, 0.73)] (图 1)。

### 四、TENS 改善患者麻木等其他主观症状的情况

Kumar 等<sup>[13,14]</sup> 的 2 个研究中运用量表对麻木等其他主观症状进行评分。Meta 分析结果显示, 与无效刺激组相比, TENS 组能更大程度地改善 DPN 患者的麻木等其他主观症状 [WMD - 0.18, 95% CI (- 0.32, - 0.051)] (图 2)。Forst 等<sup>[12]</sup> 的研究虽未能纳入 meta-分析, 也报道了 70% 的 TENS 组患者与 29% 的对照组患者自觉有症状的改善。

### 五、安全性评价

3 个 RCT 中接受 TENS 治疗的患者均未出现不良反应。Kumar 等<sup>[14]</sup> 报道, 有 2 例患者 (5%) 因不能耐受阿米替林而被迫停药。

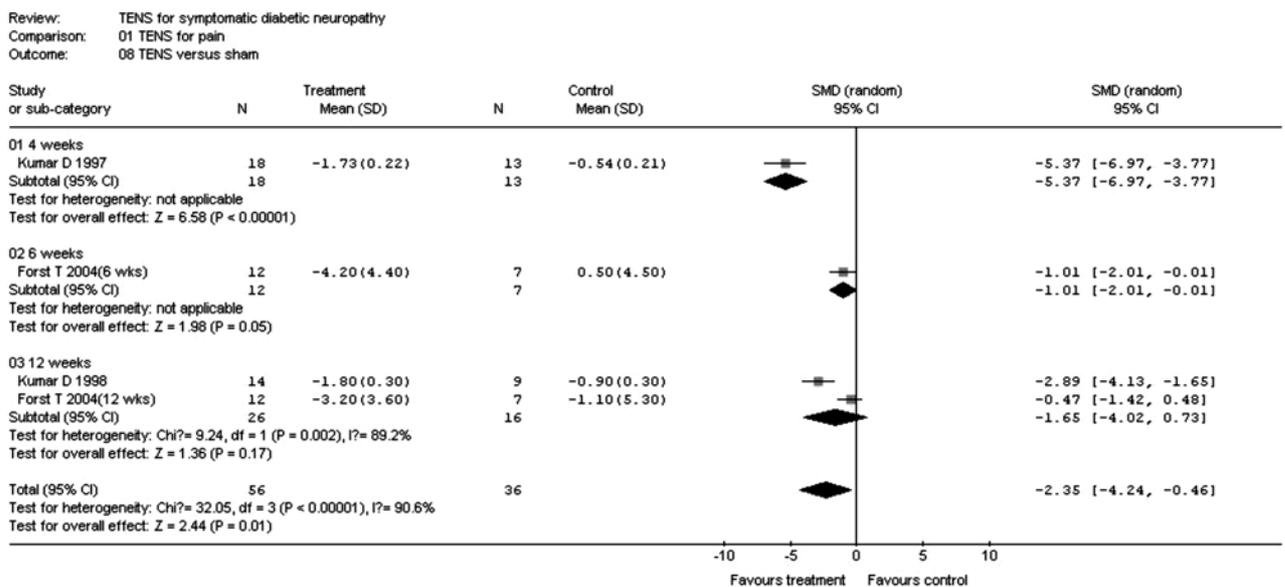


图 1

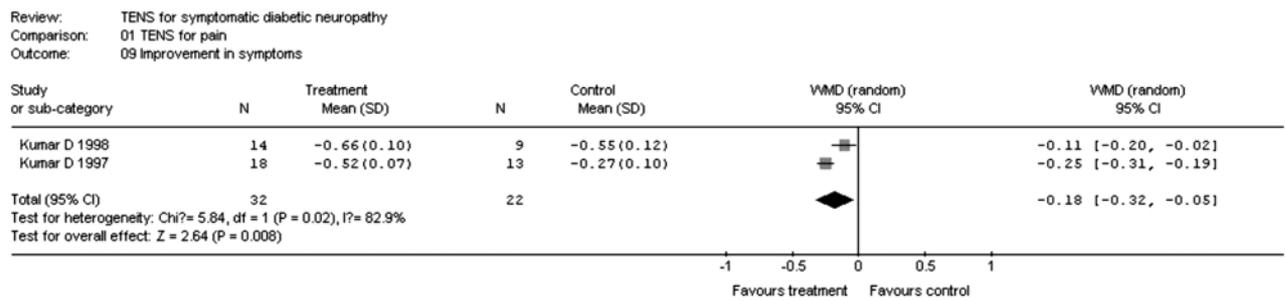


图 2

## 讨 论

本研究所纳入的研究中,有 3 个 RCT 采用无效刺激对照,报道治疗第 4 周与第 6 周时患者疼痛缓解情况的各有 1 个 RCT,Meta-分析显示,TENS 组优于无效刺激组。有 2 个 RCT 报道治疗第 12 周时患者情况,其中 1 个 RCT 显示 TENS 组优于无效刺激组,另 1 个则差异无统计学意义,Meta-分析显示 2 组差异无统计学意义。在改善患者麻木等其他主观症状方面,TENS 组明显优于无效刺激组。

本研究结果显示,TENS 治疗比无效刺激能更有效地缓解疼痛,即使在治疗第 12 周时差异无统计学意义,但仍有减轻疼痛的趋势。Kumar 等<sup>[13]</sup>的研究中无效刺激组有 9 例患者疼痛分级无降低,当他们转而接受 TENS 治疗后疼痛症状明显缓解,1 例患者疼痛完全缓解,这些均说明与无效刺激比较,TENS 缓解疼痛的有效性是比较明确的。Kumar 等<sup>[14]</sup>的研究中 26 例患者在对照试验前接受了 4 周的阿米替林治疗,疼痛缓解率为 60%,TENS 组患者同时接受阿米替林与 TENS 治疗,疼痛缓解率为 85%,其中 36% 患者得到完全缓解。说明 TENS 与阿米替林联用也可有效缓解 DPN 的疼痛症状,且比单用阿米替林效果更好。在第 12 周时 TENS 组的疼痛缓解率与对照组比较差异无统计学意义,部分研究也报道 TENS 在停止治疗后症状有复发趋势<sup>[13]</sup>,这说明 TENS 的疗效持续性欠佳,可能与这些研究中 TENS 的治疗时间普遍较短有关。

TENS 能更好改善患者的麻木等其他主观症状,提高其生活质量,受到患者的欢迎。Forst 等<sup>[12]</sup>报道,100% 的 TENS 组患者与 57% 的对照组患者会向其他患者推荐 TENS 治疗。此外 TENS 安全无创,3 个 RCT 均未发现 TENS 的不良反应,而 Kumar 等<sup>[14]</sup>的研究中有 2 例患者(5%)因不能耐受阿米替林而被迫停药,说明与无效刺激或与药物相比,TENS 治疗 DPN 是安全有效的。

本系统评价所纳入的研究数量少,病例数少,质量高低不等,有的研究纳入患者在糖尿病病程、DPN 病程等有一定差异,TENS 治疗的时间与方法也有不同,疼

痛的评价方法也不同,它们对疗效是否有影响仍不确定。此外 3 个 RCT 的 TENS 治疗时间均较短,TENS 的长期疗效不能体现,仍需要进行更大规模的高质量随机对照试验为临床提出更全面可靠的证据。

## 参 考 文 献

- [1] UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*,1998,352: 837-853.
- [2] Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med*,2003, 20:88-98.
- [3] Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*,1990,13: 513-521.
- [4] Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care*,2003,26: 1790-1795.
- [5] McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, et al. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess*, 1997,1:1-135.
- [6] Gotzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials*, 1989, 10: 31-56.
- [7] McQuay HJ, Bullingham RE, Moore RA, et al. Zomepirac, dihydrocodeine and placebo compared in postoperative pain after day-case surgery. The relationship between the effects of single and multiple doses. *Br J Anaesth*, 1985, 57: 412-419.
- [8] Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*,1992,340:152-156.
- [9] Monafu WW, Eliasson SG, Shimazaki S, et al. Regional blood flow in resting and stimulated sciatic nerve of diabetic rats. *Exp Neurol*, 1988, 99: 607-614.
- [10] Cameron NE, Cotter MA, Robertson S, et al. Nerve function in experimental diabetes in rats: effects of electrical stimulation. *Am J Physiol*, 1993, 264: E161-166.
- [11] Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Chronic low frequency electrical activation for one week corrects nerve conduction velocity deficits in rats with diabetes of three months duration. *Diabetologia*, 1989, 32: 759-761.
- [12] Forst T, Nguyen M, Forst S, et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy.

thy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab*, 2004, 17: 163-168.

[13] Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1702-1705.

[14] Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, et al. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1322-1325.

[15] Khadilkar A, Milne S, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a systematic review. *Spine*, 2005, 30: 2657-2666.

[16] The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5. 2005 update.

(修回日期:2008-05-30)  
(本文编辑:松 明)

## 毫米波对乳腺癌患者术后创面愈合的影响

陈夏仙 李宁 朱民

**【摘要】目的** 观察毫米波对乳腺癌患者术后创面愈合的影响。**方法** 将 82 例乳腺癌改良根治术后患者随机分成治疗组(41 例)及对照组(41 例)。对照组患者术后给予红外线治疗,每天 1 次,直至出院;治疗组患者在此基础上加用毫米波治疗,每天 1 次,直至出院。观察并记录 2 组患者术后 3 d 时皮下引流量、拔管时间、皮下积液、皮瓣坏死、患侧上肢肿胀程度和术后住院时间等数据。**结果** 术后第 1 天 2 组患者切口引流量组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组术后第 2、3 天切口引流量均明显少于对照组( $P < 0.05$ );并且治疗组术后拔管时间、皮下积液发生率、术后住院时间、患侧上肢肿胀程度均明显优于对照组( $P < 0.05$ );2 组患者皮瓣坏死发生率间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 毫米波可有效减少乳腺癌术后创面渗液,促进创面愈合,减轻患肢肿胀,可作为乳腺癌术后常规治疗方法之一。

**【关键词】** 乳腺癌; 毫米波; 创面愈合

乳腺癌根治术切除范围广、创伤大,术后切口愈合及上肢功能恢复一直是临床关注重点。大量研究发现,毫米波具有增强微循环、改善组织血液灌注、促进成纤维细胞 DNA 及胶原蛋白合成、加速伤口愈合等功效<sup>[1]</sup>。我科于 2003 年 1 月至 2008 年 1 月间对 41 例乳腺癌患者术后进行毫米波治疗,发现临床疗效满意。现报道如下。

### 资料与方法

#### 一、临床资料

共选取 2003 年 1 月至 2008 年 1 月间在我院进行手术治疗的 82 例女性乳腺癌患者,采用抽签法将其随机分为毫米波治疗组(治疗组)和常规治疗组(对照组)。治疗组有患者 41 例,年龄 38~67 岁,平均 48.3 岁;对照组有患者 41 例,年龄 36~64 岁,平均 46.2 岁。2 组患者年龄、病情经统计学比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 二、治疗方法

所有患者术后均放置腋下及胸壁引流管进行负压引流,伤口部位加压包扎。对照组患者于术后 24 h 时常规更换敷料,采用红外线对伤口创面进行照射,选用重庆产 LQJ 型红外线治疗仪,红外线波长为 0.75~1.50  $\mu\text{m}$ ,额定功率为 230 W,频率为 50/60 Hz,治疗仪经预热后以手术创面为中心进行垂直照射(与皮肤距离 30~50 mm),以患者局部有温热、舒适感为宜,2 次/d(中间间隔 12 h),30 min/次,治疗 14 d 为 1 个疗程。治疗组患者在上述基础上采用毫米波进行辅助治疗,选用上海产

THA-I 型毫米波治疗仪,辐射器直径 52 mm,毫米波波长为 1~10 mm,功率为 60~140 mW,输出功率密度  $< 10 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ,直接将辐射器对准手术创面,辐射强度从低档开始,逐渐调大至创面有温热感为度,40 min/次,1 次/d,治疗 10 d 为 1 个疗程。

#### 三、疗效观察指标

患者疗效评定指标主要包括以下方面:①患侧上肢肿胀度,轻度肿胀——患侧上肢水肿最明显处周径大于健侧 0~3 cm,多限于上臂近端;中度肿胀——患侧上肢水肿最明显处周径大于健侧 3~6 cm,水肿影响大部分上肢(包括前臂和手背)功能;重度肿胀——患侧上肢水肿最明显处周径大于健侧 6 cm 以上,皮肤硬韧,水肿波及整个上肢(包括手指),患者上臂和肩关节活动功能受限;②术后 1~3 d 引流液性状及引流量,当引流量  $< 30 \text{ ml}/\text{d}$  时则拔除引流管,记录拔管时间;③记录手术日到拆线的时间,将该结果视为术后住院时间;④观察切口皮下积血、积液及皮瓣坏死情况。

#### 四、统计学分析

本研究所得数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件进行分析,计量资料比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 结 果

术后第 1 天 2 组患者切口引流量间差异无统计学意义( $P < 0.05$ );术后第 2、3 天治疗组切口引流量明显少于对照组,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),具体数据详见表 1。治疗组患者术后平均拔管时间、皮下积液发生率和术后平均住院时间均明显少于对照组( $P < 0.05$ );2 组患者皮瓣坏死发生率间

作者单位:310006 杭州,浙江省中医院