

糜蛋白酶注射治疗腰椎间盘突出症的临床研究

许远海 陈 丽 朱海峰 李万奎 许 超

(中国人民解放军第一五四中心医院神经内科 河南省信阳市 464000)

【摘要】 目的 探讨突出物内注射糜蛋白酶治疗腰椎间盘突出症的临床疗效。方法 146 例腰椎间盘突出症患者随机分为对照组(71 例)和观察组(75 例)。对照组突出物内注射胶原酶,观察组突出物内注射糜蛋白酶。出院时评定疗效,出院 6 个月后回访再一次评定疗效。结果 术后第 4 天评比疗效,对照组总有效率为 49.3% (35/71),观察组 32.0% (24/75),两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 6 个月随访评比 1 次疗效,总有效率对照组为 83.1% (59/71),观察组为 80.0% (60/75),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 突出物内注射糜蛋白酶治疗腰椎间盘突出症是一种费用低、痛苦小、安全、疗效较好的微创治疗方法。

【关键词】 椎间盘移位; 椎间盘化学溶解术; 糜蛋白酶; CT 介导; 评价观察

【中图分类号】 R 681.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2017)03-0359-04

DOI: 10.11864/j.issn.1673.2017.03.19

Clinical study on intrahenial injection with chymotrypsin for treatment of lumbar intervertebral disc herniation

XU Yuanhai, CHEN Li, ZHU Haifeng, LI Wanwei, XU Chao

(Department of Neurology Medicine, Hospital NO. 154 of PLA, Xinyan, He'nan 464000, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of intrahenial injection with chymotrypsin for treatment of lumbar intervertebral disc herniation. **Methods** A total of 146 patients with lumbar intervertebral disc herniation were randomly divided into control group ($n = 71$) and observation group ($n = 75$). Intrahenial injection with collagenase was performed in the control group and intrahenial injection with chymotrypsin in the observation group. The efficacy was assessed when discharge and follow-up after 6 months of discharge. **Results** The efficacy was assessed at the fourth day after operation, the total effective rate of the control group and the observation were 49.3% (35/71) and 32.0% (24/75) respectively, and there was significant difference between the two groups ($\chi^2 = 8.052, P < 0.01$). The efficacy was assessed again after 6 months of operation, the total effective rate of the control group and the observation were 83.1% (59/71) and 80.0% (60/75) respectively, and there was no significant difference between the two groups ($\chi^2 = 0.971, P > 0.05$). **Conclusion** For lumbar intervertebral disc herniation, intrahenial injection with chymotrypsin is a minimally traumatic approach with low cost, less pain, safety and good efficacy.

【Key words】 Intervertebral disk displacement; Intervertebral disk chemolysis; Chymotrypsin; CT-mediated; Evaluation; Observation

胶原酶是目前应用较多、疗效较好的酶类化学溶盘药物,其风险是不能进入蛛网膜下腔,对包容性椎间盘突出则不主张应用^[1]。糜蛋白酶长期以来广泛用于治疗多种疾病,除过敏反应外,未见不良反应,安全性好。糜蛋白酶也是化学溶盘药物之一^[2],除有硬膜外注射治疗腰椎间盘突出症的少许几篇文章之外^[3-4],未见直接用于溶盘治疗的报道。笔者于 2005 年 10 月至 2015 年 10 月用酶类溶盘药物突出物内注射治疗腰椎间盘突出症 2 000 余例,现抽取 146 例作临床对比观察,将资料汇总如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 腰椎间盘突出症患者 146 例,排除有明显椎管狭窄和腰椎滑脱者,男 77 例,女 69 例,年龄 19~81 岁,平均 52.6 岁,病史 3 个月至 6 年,平均 1.3 年。全部病例均经保守治疗 3 个月以上无效,无胶原酶或糜蛋白酶治疗禁忌。随机分为对照组(71 例)和观察组(75 例)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女	平均年龄	中央型	中央旁型	椎间孔型	极外型	脱出型	游离型
对照组	71	39/32	51.7	15(21.1)	33(46.5)	10(14.1)	3(4.2)	8(11.3)	2(2.8)
观察组	75	41/34	53.5	19(25.3)	29(38.7)	13(17.3)	1(1.3)	10(13.3)	3(4.0)

1.2 治疗方法

1.2.1 器械和药品 扬州注射器厂定制生产的一次性硬膜外穿刺包,内置有7号腰穿针;64排CT扫描仪(西门子双源CT);上海乔元医药有限公司生产的胶原酶,上海第一生化药业公司生产的糜蛋白酶。

1.2.2 手术方法 患者取俯卧位,心电监护,行病变椎间盘不调整角度平移扫描,在小关节内缘或棘突旁找到适宜穿刺点并标记,围绕标记点常规消毒、铺洞巾,以2%的利多卡因局麻,7号腰椎穿刺针刺入;进针接近黄韧带时,抽取2 mL过滤空气,边加压边进针,有落空感

即进入硬膜外腔,继续推注完空气后复查CT,三维观察调整穿刺针使能避开硬膜囊和神经根到突出物内(图1、图2、图3),确定穿刺针在突出物内后:对照组先要注射2%的利多卡因2 mL,观察20 min确信无脊髓麻醉的症状和体征后再向突出物内注射1 mL(600 U)胶原酶;观察组直接突出物内注射1 mL(8 000 U)糜蛋白酶,注毕拔出穿刺针,穿刺点贴无菌贴,手术结束。极外型可由椎体侧方穿刺进入突出物内,穿刺针不经过椎管内硬膜外者,注射胶原酶则不需做腰麻试验。



图1 矢状面穿刺针在突出物内

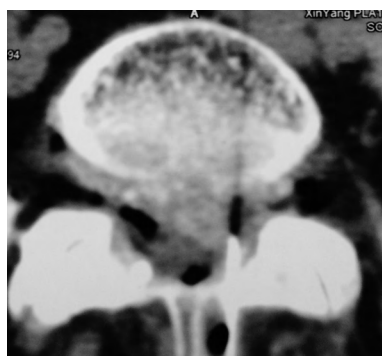


图2 横断面穿刺针在突出物内

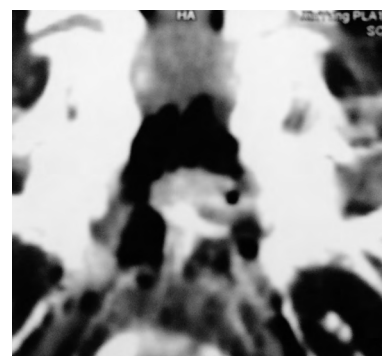


图3 冠状面穿刺针在突出物内

1.3 术后护理及疗效评定 术后两组患者均平卧72 h,常规静脉滴注抗生素3 d;每天观察术后疼痛改善情况,术后第4天评定一次腰腿疼痛改善情况(显效:疼痛消失或显著减轻,停药止痛药,行走活动基本不影响;有效:疼痛减轻,仍需服止痛药,行走活动仍受影响;无效:症状同治疗前无改善),术后6个月后回访,按MacNab腰腿痛评价标准评定^[5]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检

验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗第4天,患者出院的同时对疼痛改善情况予以评估。对照组总有效率高于观察组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.052, P < 0.001$);术后6个月后回访,对照组总有效率与观察组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.971, P = 0.152$)。见表2。

表2 两组患者疗效比较

组别	n	治疗后第4天				治疗后6个月			
		显效	有效	无效	总有效率	显效	有效	无效	总有效率
对照组	71	19	16	36	49.3%	44	15	12	83.1%
观察组	75	13	11	51	32.0%	46	14	15	80.0%

2.2 穿刺情况和不良反应 146例患者按预定穿刺注射方式均获成功,无药物过敏及其他穿刺损害等意外情况出现,至6个月后回访,无术后腰椎及附件感染情况发生。

3 讨论

椎间盘髓核的主要成分有胶原蛋白和蛋白多糖,这

是胶原酶和糜蛋白酶能够化学溶解髓核的生物化学基础。胶原酶主要作用是能够溶解椎间盘组织的胶原蛋白,因此能够治疗椎间盘突出症并为大量的临床资料证实^[6]。糜蛋白酶的主要作用机制在于能够消化附着在髓核胶原纤维间的粘多糖蛋白复合体颗粒^[7],通过肽链内切酶作用,使蛋白质大分子的肽链切断;分解蛋白质的作用点在酪氨酸和苯丙氨酸的羧端肽链处,能使变

性蛋白质迅速分解;另外还有酯酶作用。因此糜蛋白酶用途较为广泛,可以肌肉注射、眼球内注射、胸腔腹腔注射等治疗相关疾病^[8-10]。本文的临床资料表明糜蛋白酶突出物内注射有较好的疗效,其效果与胶原酶比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明糜蛋白酶确是化学

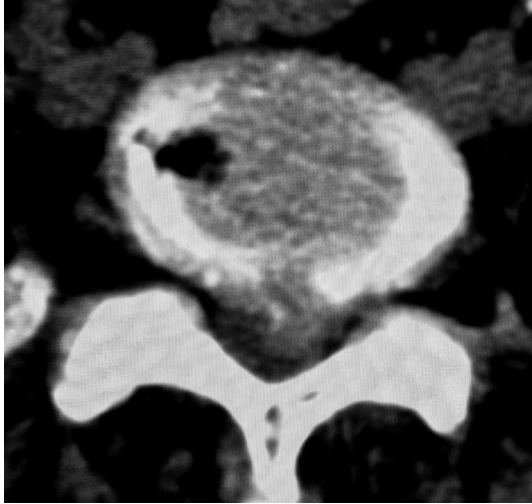


图4 术前横断面髓核明显脱出

要提高酶化学溶盘疗效,本文的经验是:要定向、定量、定速度。定向就是把酶送到与之发生反应的底物,酶化学溶盘的底物就是椎间盘突出物。我们采用糜蛋白酶直接注射到突出物内的方式,做到了使酶定向到达底物。定量是控制酶溶液量,使进入到突出物的酶溶液不扩散到突出物之外,由于髓核形成突出物无血管不主动吸收,注入的溶液量少,其浸润扩散范围相应缩小,我们采用 8 000 U 糜蛋白酶仅溶于 1 mL 生理盐水内,扩散范围相应限制在 1 mL 容积内。定速度是溶液扩散的范围还与注射速度有关,注射快浸润扩散范围增大,我们采用慢速注射近 5 min 的时间。这样即保证在突出物内酶充分与底物反应,又尽可能使酶不与突出物以外的非应当溶解的底物反应。注射完毕可以直接观察到突出物受溶液浸润 CT 值密度降低的改变。酶与底物作用与其用量成正比,因此,过大的突出物糜蛋白酶的用量可适当增加,以加强溶解效果。本文用量没有依据突出物大小调整用量,因此,有些突出物较大的残留未被溶解物相对较多,在一定程度上这也是影响疗效的原因之一。在以后的实践中,有必要根据突出物的大小适当增加糜蛋白酶的用量,不必一定限制在 8 000 U,具体增加多少是安全用量尚需进一步探讨。

酶类化学溶盘治疗之最为严重和令人担忧的是对神经系统的致死、致残性损害。微创穿刺突出物时常触及神经根或硬膜囊,有可能不同程度地刺伤神经髓鞘或硬膜囊,特别是在穿刺脱出或游离的突出物中较为容易发生,此时用胶原酶就存在极大的不确定风险,一旦胶原酶大量渗入蛛网膜下腔或神经根鞘内,会造成脑、脊

溶盘的有效药物之一。本文提供 1 例突出物内注射糜蛋白酶术前术后 6 个月的影像资料对比,显示突出物被糜蛋白酶溶解后明显缩小(见图 4、图 5),是突出物被糜蛋白酶溶解的直观反映。

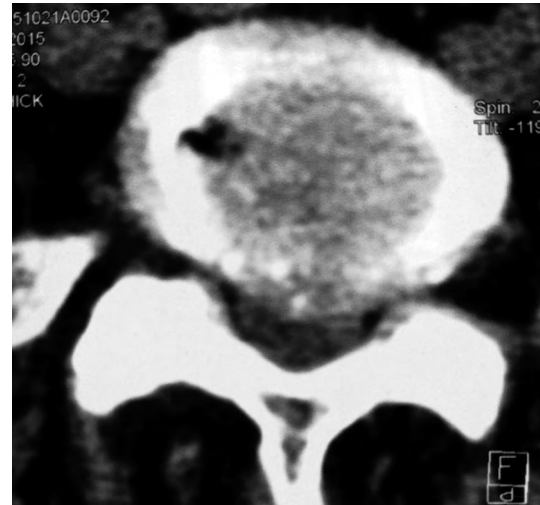


图5 术后半年横断面脱出物消失

髓中枢神经系统损伤的严重后果;而糜蛋白酶可以注射到颅内脑血肿内或铸型的脑室中,促进血肿溶解,无中枢神经系统不良反应^[11-13],《神经病学》也把腰椎穿刺鞘内注射糜蛋白酶到蛛网膜下腔作为治疗结核性脑膜炎的一种方法^[14]。上述说明糜蛋白酶可以注入中枢神经系统而不会损伤脑、脊髓中枢神经,二者比较,糜蛋白酶有很好的安全性。糜蛋白酶可引起过敏反应,我们坚持术前必须作过敏试验,可疑阳性的患者先肌肉注射 200 U,观察 20 min 确定无过敏才实施微创手术,保证了手术患者无过敏反应发生。

糜蛋白酶作为酶类化学溶盘药物与胶原酶比较,药物不损伤神经是其最大优势,可放心穿刺注入严重突出、脱出、游离的突出物髓核内发挥水解消融作用,可以用于各型椎间盘突出症;而突出物内注射比较盘内盘外注射则更符合与底物直接结合充分反应的酶学要求。64 排 CT 引导穿刺,能够近乎直观地从三维角度看到突出物与神经组织的关系,能清晰地观察到针尖在穿刺路径中的具体位置,为调整穿刺针到突出物内的合适位置提供有力支持。用 64 排 CT 引导穿刺,比 C 臂透视的平面观察或单、双排 CT 的单一轴面观察,减少了盲区,减少了对神经的伤及,提高了穿刺精确度和安全性,可以认为是椎间盘突出症微创介入引导方式的再进一步。

糜蛋白酶作为安全性很高的酶类化学溶盘药物,是以溶液的形式围绕针尖向周围组织浸润扩散的,可以通过溶液量和注射速度控制作用范围,所以能够以突出物为溶解底物。目前常用的臭氧消融,作用范围很难控制,臭氧注入盘内,和任何气体一样向压力低的部位流

动,形成气隙和气泡,消融的是围绕气隙、气泡界面的组织,可以实现盘内围绕气隙、气泡界面组织消融后的降低盘内压作用,而压力高的突出物因气体不能存留,更不能均匀分布,不能实现对突出物的消融。因此,其适应证限于膨出或轻微突出髓核可以还纳的椎间盘突出症,对于严重的突出(突出的髓核不能还纳)或脱出、游离的椎间盘突出症则效果不理想。射频消融是围绕针端椭圆形范围内产生高温,此范围内组织不论是否为椎间盘组织均使其变性坏死,直接突出物消融难以避免伤及紧邻的神经组织,所以也只能通过盘内消融减压的方式治疗膨出或轻微突出的椎间盘突出症,不适用严重突出或脱出、游离的椎间盘突出症。

综上所述,临床上常用的腰椎间盘突出症微创治疗方法众多,但糜蛋白酶因适用类型多,药物易得,值得选择应用。

参 考 文 献

[1] 中华医学会放射学分会介入学组. 腰椎间盘突出症的介入和微创治疗操作规范的专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(1): 10-12.

[2] 胡有谷. 腰椎间盘突出症[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 156-157.

[3] 吴永江, 黄锁安. 氩管冲击疗法加服中药治疗腰椎间盘突出症 329 例[J]. 人民军医, 2004, 47(10): 588-589.

[4] 郑光亮, 袁 汉, 张平利, 等. 高浓度糜蛋白酶对应节段注射治疗腰椎间盘突出症 36 例分析[J]. 颈腰痛杂志,

2003, 24(3): 192.

[5] 滕皋军. 经皮腰椎间盘突出术[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 89.

[6] 王迎虎, 谭建强, 郑宝森. 胶原酶治疗椎间盘突出症的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(2): 117-119, 122.

[7] 胡有谷. 腰椎间盘突出症[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 88-91.

[8] 刘新民. 临床药理学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 992.

[9] 叶建平, 廖生雄, 杨永胜. 糜蛋白酶腔内注射治疗创伤性软组织中晚期血肿[J]. 中国医药指南, 2014, 12(32): 96-97.

[10] 饶 敏, 甘云萍. 糜蛋白酶等局部封闭治疗蜂蜇伤 76 例分析[J]. 人民军医, 2013, 56(4): 463-464.

[11] 孙 涛, 宋文阁. 胶原酶化学溶解术再认识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(1): 23-25, 28.

[12] 许远海, 黄茂林, 陈 丽, 等. 微创穿刺抽吸联合喷注糜蛋白酶溶液清除脑血肿[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(7): 799-801.

[13] 宋海霞, 满 勇. 分析 α-糜蛋白酶在颅内血肿微创清除术中的最佳浓度[J]. 中国实用神经病学杂志, 2014, 17(14): 100-101.

[14] 贾建平. 神经病学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 242.

(收稿日期: 2017-03-06 修回日期: 2017-05-05)

(上接第 344 页)

参 考 文 献

[1] Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 4(6): 548-582.

[2] Flores RM, Ihekweazu U, Dycoco J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy: catastrophic intraoperative complications [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(6): 1412-1417.

[3] Gonzalez D, Paradelo M, Garcia J, et al. Single-port video-assisted thoracoscopic lobectomy [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(3): 514-515.

[4] 初向阳, 薛志强, 张连斌, 等. 单操作孔胸腔镜肺叶切除术的初步报道[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(1): 19-21.

[5] Gonzalez-Rivas D, de la Torre M, Fernandez R, et al. Single-port video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(5): 539-541.

[6] 车国卫, 梅龙勇, 梅建东, 等. 单操作孔电视胸腔镜手术治疗肺部疾病 158 例临床分析[J]. 中国胸心血管外科杂志, 2012, 19(2): 116-119.

[7] Borro JM, Gonzalez D, Paradelo M, et al. The two-incision approach for video-assisted thoracoscopic lobectomy: an initial experience [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(1): 120-126.

[8] 刘伦旭, 车国卫, 蒲 强, 等. 单向式全胸腔镜肺叶切除术[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2008, 24(3): 156-158.

(收稿日期: 2017-03-06 修回日期: 2017-05-05)