

· 综述 ·

胶原酶髓核溶解术治疗腰椎间盘突出症概述

Overview for treatment of the lumbar intervertebral disc herniation by collagenase nucleolysis

滕蔚然 杜宁

TENG Weiran, DU Ning

【关键词】 椎间盘移位； 椎间盘化学溶解术 【Key words】 Intervertebral disc displacement； Intervertebral disc chemolysis

胶原酶髓核溶解术是治疗腰椎间盘突出症的一种有限手术，将胶原酶注入突出的椎间盘中或突出髓核周围，通过该酶催化降解髓核的胶原成分，降低髓核内的压力，使突出的椎间盘缩小或回复，减轻或解除对神经根的压迫，达到缓解或消除症状的目的。该方法是介于保守治疗与外科手术之间的方法，1968 年哈佛大学医学院 Sussman^[1]首先提出用胶原酶替代木瓜凝乳蛋白酶溶解突出椎间盘，随后有更多的学者致力于该方法的研究。本文对胶原酶髓核溶解术治疗腰椎间盘突出症的实验与临床研究进展综述如下。

1 胶原酶髓核溶解术的药理实验研究

1.1 作用机理 1953 年 Mandl 等^[2]报道从溶组织梭状芽孢杆菌(*Clostridium Histolyticum*)中制备分离出胶原酶，并证实胶原酶能特异性地催化降解天然未变性的胶原。胶原酶(Collagenase)，属于蛋白水解酶类，在生理 pH 及温度条件下，作用于天然胶原分子的三维螺旋结构使之裂解。正常椎间盘髓核是一个富含水分的组织，胶原占髓核干重 20%~25%，胶原纤维在髓核排列成松散的网状；纤维环中胶原含量更高，占其干重的 50%~70%，以致密的同心圆逐层排列；当椎间盘退变突出时，髓核中水分含量下降，胶原含量大为增加，甚至可达 60%^[3]。由于胶原酶能特异性地降解胶原，因此对突出的髓核与纤维环，其基本成分为胶原，胶原酶能对其产生溶解作用。

1.2 药效研究 1969 年 Sussman 等^[4]用狗的椎间盘、手术切除的人体椎间盘和尸体椎间盘进行实验，观察到有效的溶解作用。Stern 和 Coulson^[5]报道了在猕猴椎间盘内注射胶原酶后对髓核的有效溶解。Bromley 等^[6]用纯化胶原酶溶解狗、猴的正常髓核和人体切除椎间盘，进行药理效应研究，认为狗和猴每个椎间盘的最小有效剂量是 315 U，人体每个椎间盘的有效剂量是 300~600 U。Bernard 等^[7]观察到，在注入人类剂量一半的胶原酶(300 U)后，猕猴椎间盘的髓核完全溶解，纤维环的溶解程度为 2.3%~57.4%。

1.3 不良反应研究 毒性研究表明，胶原酶行盘内、静脉内、腹腔内、脊柱旁及硬膜外注射有相当大的安全范围，它能有效溶解髓核而不造成周围组织的损害^[6]。将胶原酶直接作用兔

和猴的神经根周围，可观察到急性期神经外膜的水肿，长期观察对神经功能没有影响^[7,8]。鞘内注射胶原酶具有毒性，在动物实验中引起鞘内出血、下肢截瘫等反应^[9]。在实验和临床中胶原酶均未引起明显的过敏反应，但第二次注射需慎重。

2 胶原酶髓核溶解术后椎间盘的改变

2.1 形态学变化 将切除的人体椎间盘置于含 315 U/ml 胶原酶和氯化钙盐稀释液的试管中，5 d 后 50% 以上的固体组织被溶解掉^[6]。未纯化胶原酶注入狗椎间盘中，2 周时髓核被血凝块代替，纤维环内层被腐蚀出血，相邻椎体的软骨终板形成一个 5~8 mm 深的龛影，3 个月后该龛影被钙化组织填充，髓核被致密疤痕组织替代，并与纤维环融合，6 个月后椎体内骨性龛影被致密的硬骨质所修复，相邻椎体未出现骨桥与骨性融合；半纯化胶原酶的作用则相对较弱，2 周时髓核与透明软骨终板出现溶解，未累及椎体，纤维内层出现磨损，3 个月后髓核被纤维疤痕组织替代，6~12 个月未出现其他改变^[10]。Takenaka 等^[11]认为胶原酶能使椎间盘突出模型中的髓核、纤维环和软骨终板发生不同程度的溶解改变。

2.2 放射学变化 在猴椎间盘内注入胶原酶，X 线片可见，术后 7 d 出现椎间隙变窄，有人观察椎间隙狭窄达 17%~67% (平均为 46%)，3 周时椎体边缘有侵蚀，6 周时椎体排列不齐，3.5 个月时有骨赘形成，9.5 个月时椎体表面骨硬化，13.5 个月时相邻椎体融合^[5,7]。将 100、250 ABC U 胶原酶注入狗椎间盘中，11 d 出现椎间盘变窄^[12]。临床上对治疗前后进行 CT 复查，可见到突出物呈现：无变化、密度降低、缩小或消失，Mark 等观察到部分疗效为优的病人 8 周时 CT 检查表现为突出物缩小和椎间隙变窄^[13,14]。术后近期的椎间隙变窄可能是椎间盘内压力和容积降低的表现。

2.3 病理学变化 椎间盘内注入胶原酶后的病理学变化包括：部分或全部椎间盘消失、病灶性的骨形成、骨赘形成、骨桥形成、不规则囊性变、椎间盘被透明纤维组织代替、部分纤维环(靠近髓核的部分)被溶解。有人观察椎间盘的溶解主要发生在髓核与突入软骨终板的髓核组织中^[12]。扫描电镜或透射电镜下观察，未注射胶原酶的髓核胶原纤维呈网状分布，形态模糊的蛋白多糖充斥其中，将髓核暴露于 600 U/ml 胶原酶中，37℃，4 h 以后，扫描电镜可见网格状胶原纤维消失，出现“肿胀”的蛋白多糖凝胶体，而在 37℃，12 h 以后，透射电镜下

只可见无固定形态的物质^[15,16]。Tsuchida^[17]对术后椎间盘的免疫组化分析发现,髓核、纤维环和软骨终板的 Safranin-O 可染性消失,8 周时出现软骨细胞,髓核开始重建,胶原纤维以 II 型胶原为主,有较好的 Safranin-O 染色。胶原酶能够选择性地降解突出椎间盘中的胶原,使症状得以改善,而术后椎间盘的重建是否有益于功能的恢复有待进一步证实。

2.4 生物力学变化 在狗健康椎间盘中注射胶原酶,进行屈曲、扭转、侧屈可曲性实验,2 周后椎间盘可曲性增加 1.4~5.8 倍,3~6 个月后侧屈和扭转挠性逐渐恢复,椎间盘可曲性的暂时性增加可能与椎间盘内压力下降和纤维环抗张抗剪强度下降有关^[10]。对实验性狗椎间盘的动静态观察可见,在准静态耐压实验中,注入胶原酶 2 周后,椎间盘的抗变强度显著降低,蠕变率增加,由外部负荷引起的盘内压是正常对照组的一半,6 个月后部分恢复正常;在动态振动试验中,2 周时椎间盘的弹性与粘滞性下降,6 个月后只有弹性恢复正常,术后椎间盘生物力学性质的改变显示其对震荡吸收的能力尚未恢复^[18]。由于胶原纤维能够保持髓核与纤维环结构的稳定,对抗变形应力,因此,注入胶原酶后椎间盘的可曲性增加,抗变能力下降,临床上术后适当的休息与康复治疗有助于提高疗效。

3 胶原酶髓核溶解术的临床应用

3.1 适应症与禁忌症 美国食品及药品管理局对应用胶原酶髓核溶解术的患者有以下协定,适用标准有:①患者年龄 20~65 岁;②症状持续至少 60 d,经保守治疗(其中至少有 2 周时间卧床休息)症状未显著改善;③患者兼有腰痛与腿痛症状,而不能只有腰痛症状;④经造影、CT 或 MR 的明确诊断;⑤腰椎间盘突出和神经根受累的体征包括以下之一或数个:直腿抬高受限,椎间盘突出部位有压痛,脊柱旁肌肉痉挛,踝反射或膝反射减弱,腰神经、骶神经支配的皮肤感觉缺失或肌肉萎缩,足的背伸、外翻肌力或大趾背伸肌力减弱。排除标准有:①伴严重神经损伤:足下垂、下肢部分瘫痪以及马尾综合征;②在椎间盘突出节段有明显的骨关节炎、椎管狭窄、脊椎关节强硬、脊柱滑脱或椎管肿瘤;③对治疗有严重心理障碍;④有椎间盘突出手术史及胶原酶接触史;⑤妊娠。国内文献中的临床适应症基本与之相符。

3.2 注射技术 胶原酶的注射方法有盘内注射、盘外注射、盘内和盘外混合注射,国外均采用盘内注射,国内则多采用盘外注射。盘内注射穿刺方法有经硬脊膜旁穿刺、经椎管腔穿刺和侧方穿刺法,盘外注射方法有硬膜外腔前间隙法、硬膜外腔后间隙法和硬膜外腔侧隐窝穿刺法。

3.3 病程与随访 个别患者在术后数小时内症状减轻,以坐骨神经痛的减轻较明显;大多数病人在术后 2~3 周症状改善,在以后的 2~3 个月有进一步好转;术后短暂的症状加重表现为腰痛、腰骶部僵硬痉挛,一般发生在 1~10 d,随后该症状消失;术后需卧床 1~3 d,住院天数在 1 周以内,有人统计平均 2.4 d^[19-23]。术后短期及长期随访显示,胶原酶注射术后腰腿痛症状在短期内呈较缓的进行性恢复,症状的消失通常在 6~8 周,据统计返回工作岗位的时间平均为 11 周^[15,22,24]。

3.4 临床疗效 胶原酶髓核溶解术的临床应用开始于 20 世

纪 80 年代初,国外文献有效率为 72%~86%^[13,19-21]。胶原酶髓核溶解术在国内的开展有二十多年历史,大多采用上海医工院研制的注射用胶原酶,有效率为 77%~96%^[22,23,25]。

3.5 影响疗效的因素 严格掌握适应症和正确运用操作技术是取得良好疗效的前提,此外,尚有诸多因素对疗效产生影响。Mark 等^[13]认为患者的年龄、发病时间与疗效有关,由于椎间盘的胶原含量随年龄而增加,年龄大的患者可能有更高的成功率,7 名 50 岁以上患者的有效率为 100%;在椎间盘退变过程中胶原的比例呈增加的趋势,因此,病程长者成功率高,9 名症状持续时间少于 4 个月的患者有效率为 33%,在亚急性组,24 人症状持续 4~12 个月,有效率 86%,慢性组中 16 人症状持续时间超过 12 个月,有效率 100%。

椎间盘突出不同类型是影响疗效的因素。McCulloch 和 Macnab^[26]将椎间盘突出分成三个阶段: I 型“突出/脱出”,指突出的髓核未突破纤维环与后纵韧带; II 型“挤出”,指突出的髓核从破裂纤维环后方挤出,部分被后方韧带所包围; III 型“游离”,指髓核从纤维环和后纵韧带后方突出,游离在椎管内。Fisher 等^[27]对胶原酶注射失败的患者进行手术治疗发现,56%属于 III 型,20%属于 II 型,他们认为髓核从椎间隙中被挤出并且游离于椎管是胶原酶髓核溶解术失败的主要原因。

选择适当的注射途径,准确地将胶原酶注入突出的髓核内或从破裂纤维环中脱出的髓核的周围是取得优良疗效的关键。盘外注射对于椎间盘突出纤维环破裂者,胶原酶与髓核直接作用使之溶解,同时又对水肿炎症的神经根起到冲击、松懈的作用,效果较为肯定。对于椎间盘突出纤维环未破裂者,有人采取盘内盘外混合注射,在盘外注射后继续进针,进行盘内注射,注入胶原酶的量控制在 200 U 左右,术后疼痛反应较轻,疗效也很显著^[28]。

术后的休息与康复对远期疗效有重要影响。为了预防继发性腰椎管狭窄及脊柱失稳,恢复期休息不少于 3 个月,同时避免负重,加强腰背肌及腹肌锻炼,必要时用腰部弹性支架进行保护^[29,30]。

3.6 并发症 较常见的是术后疼痛反应,盘内注射比盘外注射严重,此外,还有马尾综合征、神经损伤、椎间盘感染、过敏反应等。胶原酶髓核溶解术的并发症发生率约 0.2%~0.5%,低于木瓜凝乳蛋白酶。

3.7 与其他治疗方法的比较 Schmid^[31]对腰突症的各种治疗方法进行前瞻性与回顾性研究,认为开放性治疗的疗效略高与微创性治疗方法。Javid^[32]在髓核化学溶解术和外科手术两者疗效的随访研究中未发现有显著性差异。Wittenberg 等^[24]将胶原酶与木瓜凝乳蛋白酶相比,两者优良率无显著性差异。近年来,胶原酶髓核溶解术的疗效有所提高,因此,严格选择适应症,掌握正确的操作方法,能使许多患者免于外科手术。

参考文献

1 Sussman BJ. Intervertebral discolysis with collagenase. J Natl Med Assoc, 1968, 60: 184.
2 Mandl I, MacLennan J, Howes E. Isolation and characterization of proteinase and collagenase from *C. histolyticum*. J Clin Invest, 1953, 32:

- 1312.
- 3 胡有谷. 腰椎间盘突出症. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 83-84.
 - 4 Sussman BJ, Mann M. Experimental intervertebral discolysis with collagenase. *J Neurosurg*, 1969, 31:628.
 - 5 Stern WE, Coulson WF. Effects of collagenase upon the intervertebral disc in monkeys. *J Neurosurg*, 1976, 44(1):32-44.
 - 6 Bromley JW, Hirst JW, Osman M, et al. Collagenase: An experimental study of intervertebral disc dissolution. *Spine*, 1980, 5(2):126-132.
 - 7 Bernard C, Zook DVM, Kobrine AI. Effects of collagenase and chymopapain on spinal nerves and intervertebral discs of cynomolgus monkeys. *J Neurosurg*, 1986, 64(3):474-483.
 - 8 Rydevik B, Brown MD, Ehira T, et al. Effects of collagenase on nerve tissue: An experimental study on acute and long-term effects in rabbits. *Spine*, 1985, 10(6):562-566.
 - 9 Olmarker K, Rydevik B, Dahlin LB, et al. Effects of epidural and intrathecal application of collagenase in the lumbar spine: An experimental study in rabbits. *Spine*, 1987, 12(5):477-482.
 - 10 Spencer DL, Miller JA, Schultz AB. The effects of chemonucleolysis on the mechanical properties of the caninelumbar disc. *Spine*, 1985, 10(6):555-561.
 - 11 Takenaka Y, Revel M, Kahan A. Experimental model of disc herniations in rats for study of nucleolytic drugs. *Spine*, 1987, 12(6):556-560.
 - 12 Miyabayashi T, Lord PF, Dubielzig RR, et al. Chemonucleolysis with collagenase: A radiographic and pathologic study in dogs. *Vet Surg*, 1992, 21(3):189-194.
 - 13 Mark D, Brown MD, Tompkins JS. Chemonucleolysis (discolysis) with collagenase. *Spine*, 1986, 11(2):123-130.
 - 14 李伟明, 钟升院. 胶原酶注射治疗腰椎间盘突出症. *中国医师杂志*, 2000, 2(2):84-86.
 - 15 Brown MD, Tompkins JS. Pain response post-chemonucleolysis or disc excision. *Spine*, 1989, 14(3):321-326.
 - 16 Brown MD. Intradiscal Therapy: Chymopapain or Collagenase. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1983. 95.
 - 17 Tsuchida T. A pathological study of experimental chemonucleolysis with collagenase. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1987, 61(11):1237-1249.
 - 18 Koyanagi T. A biochemical analysis of experimental chemonucleolysis. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1989, 63(5):549-561.
 - 19 Sussman BJ, Bromley JW, Gomez JC. Injection of collagenase in the treatment of herniated lumbar disk. Initial clinical report. *JAMA*, 1981, 245(7):730-732.
 - 20 Bromley JW, Gomez JG. Lumbar intervertebral discolysis with collagenase. *Spine*, 1983, 8(3):322-324.
 - 21 Bromley JW, Varma AO, Santoro AJ. Double-blind evaluation of collagenase injections for herniated lumbar discs. *Spine*, 1984, 9(5):486-488.
 - 22 Chu KH. Collagenase chemonucleolysis via epidural injection. A review of 252 cases. *Clin Orthop*, 1987, 215:99-104.
 - 23 汤华丰, 丁鑫昌. 髓核化学溶解(胶原酶)治疗腰椎间盘突出症 30 例近期随访报告. *中华骨科杂志*, 1989, 9(2):88-90.
 - 24 Wittenberg RH, Opper S, Rubenthaler FA, et al. Five-year results from chemonucleolysis with chymopapain or collagenase: A prospective randomized study. *Spine*, 2001, 26(17):1835-1841.
 - 25 杨述华, 杜靖远. 化学溶核术治疗椎间盘突出症的临床研究. *中华骨科杂志*, 1996, 16(7):415-417.
 - 26 McCulloch JA, Macnab I. *Sciatica and Chymopapain*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983. 52.
 - 27 Fisher RG, Bromley JW, Becker GL, et al. Surgical experience following intervertebral discolysis with collagenase. *J Neurosurg*, 1986, 64:613-616.
 - 28 许国增, 崔伟锋. CT 引导注射胶原酶治疗腰椎间盘突出症的临床研究. *放射学实践*, 2000, 15(4):268-270.
 - 29 Hedtmann A, Steffen R, Kramer J. Prospective comparative study of intradiscal high-dose and low-dose collagenase versus chymopapain. *Spine*, 1987, 12(4):388-392.
 - 30 王亮, 王培刚. 胶原酶溶解术治疗腰椎间盘突出症. *临床骨科杂志*, 1999, 2(2):148.
 - 31 Schmid UD. Microsurgery of lumbar disc prolapse. Superior results of microsurgery as compared to standard and percutaneous procedures (review of literature). *Nervenarzt*, 2000, 71(4):265-274.
 - 32 Javid MJ. A 1- to 4-year follow-up review of treatment of sciatica using chemonucleolysis or laminectomy. *J Neurosurg*, 1992, 76(2):184-190.

(收稿: 2002-11-11 编辑: 李为农)

中国中医研究院望京医院骨伤科进修招生通知

中国中医研究院望京医院(中国中医研究院骨伤科研究所)为国家中医药管理局批准的全国中医骨伤专科医疗中心, 全院共有骨伤科床位近 300 张, 开设创伤、脊柱、骨关节、矫形及推拿等专科; 骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名, 其中博士生导师 8 名, 硕士生导师 15 名, 具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力, 是全国中医骨伤科培训基地。我院骨伤科每年招收两期进修生, 每期半年或一年, 每周均有专科或知名专家授课。欢迎全国各地中医骨伤科医师来我院进修学习。

地址: 北京市朝阳区花家地街中国中医研究院望京医院医务处

邮编: 100102 电话: (010)64721263 传真: (010)64725425 联系人: 苏霞