

对“注射胶原酶治疗腰椎间盘突出症术后发热分析”一文的质疑

Some doubts about the article “analysis of fever after injection of collagenase for the treatment of lumbar disc herniation”

金星, 杨春生

JIN Xing, YANG Chunsheng

关键词 椎间盘移位; 胶原酶类 **Key words** Intervertebral disk displacement; Collagenases

《中国骨伤》2003 年第 16 卷第 3 期刊载了“注射胶原酶治疗腰椎间盘突出症术后发热分析”一文(以下简称热文)。拜读后,对文中的有关内容和观点产生了颇多的疑惑和不解。

1 关于胶原酶的剂量

任何一种药物的治疗剂量,都是经过严格的急毒、亚急毒等药理学和药效学、药代动力学的实验与研究后确定的。注射用胶原酶(collagenase for injection 以下简称胶原酶)也不例外。根据酶促反应动力学的基本理论^[1],只有当所有的酶都与底物以络合物的形式存在而且没有干扰因素时,酶促反应才能发生并且得以进行,即:

$$V = \frac{V_m [s]}{K_m + [s]}$$

该式为著名的 Michaelis-Menten 方程,式中 V 为酶促反应速度; V_m 为酶促反应的最大速度; K_m 为 Michaelis 常数,与酶的性质有关,与酶的浓度无关, [S] 为底物浓度。当 [S] 比 K_m 小得多时, V = V_m $\frac{[s]}{K_m}$, 反应对 [S] 来说属于一级反应。当 [S] 比 K_m 大得多时 V = V_m, 反应对 [S] 来说属于零级反应。在零级反应阶段,酶已经完全被底物饱和,酶促反应速度已经趋于恒定。所以盲目地增加酶的浓度并不能加快酶促反应速度,见图 1。反映在临床上,就是增加胶原酶的剂量并不能提高疗效^[2]。

Bromley^[3] 的动物实验证明, 315 U 胶原酶可以溶解椎间盘固形物的 50%。中华医学会在组织国内 22 所医院进行胶原酶的 I、II 和 III 期临床工作中,曾

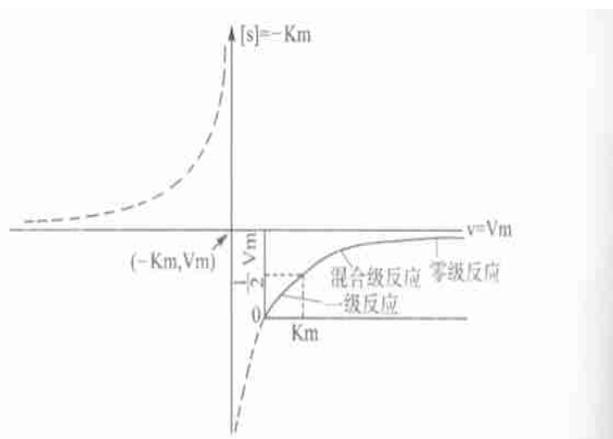


图 1 底物浓度与酶促反应速度的关系

对胶原酶各种治疗剂量的安全性和有效性进行了多中心的研究^[4]。随后金星等^[2]又对不同剂量胶原酶治疗腰椎间盘突出症的疗效进行了观察,结论是 400、600、900 及 1 200 U 胶原酶在疗效上差异无显著性意义。正是基于酶促反应动力学的基本理论和大量的动物实验、药理学与药效学的研究以及前期临床工作的结果,卫生部(卫药准字 X-241(1)号、卫药准字 X-241(2)号)在批准胶原酶做为国家 I 类新药上市时,正式核定其单次治疗剂量盘内注射为 600 U, 盘外注射为 1 200 U。不知热文中使用 1 800 U 乃至 2 400 U 剂量的胶原酶依据何在?

2 针对热文中提及的“胶原酶使用剂量与中毒剂量相差数百倍,甚至可以静脉注射”的观点谈一些不同意见

胶原酶的 LD₅₀ 为 7 000~ 9 000 U/kg,但因给药对象、给药途径和作用部位的不同而存在着很大的差异。例如,小鼠静脉注射时 LD₅₀ 为 1 176 U/kg,狗硬膜外腔注射的 LD₅₀ 为 1 125 U/kg,但在鞘内注射

时 LD₅₀ 仅为 13.5 U/kg; 灵长类动物对胶原酶的耐受力较哺乳类动物高出约 1 倍^[5]。所以, 不应将治疗剂量与中毒剂量不分对象、不论给药途径与作用部位统而论之。另外, 胶原酶的静脉注射迄今为止只有在进行该药的急毒、长毒和亚急毒的药理实验时在动物身上施行过^[5]。热文中据此推论出“一次注射胶原酶 1 800~2 400 U 是安全的”观点, 显然立论依据有误。

3 关于胶原酶的使用范围

热文中提及将胶原酶用于治疗颈椎间盘突出症, 我们认为是十分危险的。众所周知, 颈椎间盘和胸椎间盘突出受累的是脊髓实质, 而低位的腰椎间盘突出受累的则是周围神经。相关的药理实验表明, 胶原酶作用于椎间盘组织的初期, 胶原纤维断裂, 其网状结构变得疏松, 与之结合的蛋白多糖由于失去了胶原纤维的约束而逸出, 导致间盘组织的体积象海绵吸水一样膨大起来。随着胶原酶作用时间的延长, 胶原组织进一步降解, 其体积才会逐步缩小^[6]。这也可以从一个侧面解释为什么临床上有部分病人在溶解术后早期症状加重, 而随着时间的推移症状逐渐减轻的现象。如果此类情况发生在颈、胸段而且在短时间内不能将其解除的话, 那么后果对医患双方都将是灾难性的。正是基于上述因素, 加之胶原酶的前期工作(动物实验及 I、II、III 期临床等)多限于腰段, 卫生部(卫药准字 X-241(1)号、卫药准字 X-241(2)号)在批准该药上市时将其应用范围限定在治疗腰椎间盘突出症, 在已经实行医疗责任举证倒置的今天, 作为医务人员应严格遵守主管部门的相关法规, 恪守“法无授权不可为”的原则。否则, 这种超剂量、超范围用药的作法一旦引发医疗纠纷并提起诉讼, 那么在法庭上凭一纸《注射用胶原酶使用说明书》, 就能将医生置于败诉无疑的境地。

4 关于发热原因

药物的不良反应在排除个体差异等因素外, 大多是随药物剂量的增加而增多或加重的。已有诸多的研究结果表明^[5-7], 胶原酶的毒性与剂量是成正相

关的。将胶原酶注射到实验动物的肌肉中可引起坏死并同时伴有体温的变化^[7]。临床上也有因穿刺不到位致使胶原酶流至椎旁肌肉中, 导致术后腰背肌痉挛、体温升高的报道^[8,9]。在 II 期临床的工作中, 由于严格遵守操作规范, 使用统一的(盘内注射每次 600 U, 盘外注射每次 1 200 U)剂量, 在 2 069 例病人中, 只有 3 例出现了低热反应, 占 1.45% (3/2 069)^[10]。而热文中所列举的 24 例发热病人, 使用 1 200 U 只有 2 例, 体温分别为 37.4 °C 和 37.6 °C, 其余 22 例均为使用 2 400 U 者, 且最高体温达到 40.5 °C, 发热比例高达 18.75% (24/128)。面对如此高的发热比例, “很难看出注射胶原酶剂量与发热之间有直接的关系”这样的结论很难令人信服。

化学溶解术作为一种有限化的治疗手段, 安全性是其存在的基础, 而微创性只是其优势。所以, 对于应用该项技术的各个环节(适应症、禁忌证、穿刺途径和方法、用药剂量、影像设备监测、术后处理等)必须严格规范, 才能确保该技术的正确运用和健康发展。斯为开创者之初衷, 亦应成为后来者之准绳。如是, 则病家幸甚、医者幸甚。

参考文献

- 1 王坤, 施前. 实用诊断酶学. 第 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000. 29.
- 2 金星, 杨春生. 不同剂量胶原酶治疗腰椎间盘突出症的疗效观察. 中国骨伤, 2000, 13(3): 155-156.
- 3 Bromley JW. Intervertebral discolysis with collagenase. *Arzneimittelforsch. Drug Res*, 1982, 32(II): 1045-1048.
- 4 王希锐. 椎间盘突出症的介入治疗. 北京: 人民军医出版社, 2002. 129-132.
- 5 Brown M. Intradiscal therapy chymopapain or collagenase. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1983. 689.
- 6 Brown MD, Tompkins JS. Pain response post chemonucleolysis or disc excision. *Spine*, 1989, 14(3): 321-326.
- 7 于葆贞. 胶原酶研究和应用概况. 中国医药工业杂志, 1991, 22(9): 424-427.
- 8 张晓阳, 董宏谋. 髓核化学溶解术的准备与观察处理. 中国骨伤, 1993, 6(3): 13-14.
- 9 张国民, 王执民, 李文献, 等. 胶原酶盘外注射治疗腰椎间盘突出症附 240 例疗效分析. 中国骨伤, 1997, 10(6): 3-5.
- 10 李国衡, 杜宁, 李飞跃. 骨关节损伤魏氏伤科与中西医结合治疗. 北京: 人民军医出版社, 2002. 213-216.

(收稿日期: 2003-08-05 本文编辑: 李为农)