

论 著

# 髓核化学溶解术(胶原酶)治疗颈椎间盘突出 ——附 8 例报告

洪澄 周义成 王承缘 朱芳 陈在中

**【摘要】** 目的:对颈椎间盘内注射胶原酶的疗效进行评估;将治疗前后的椎间盘影像学变化同临床症状的改变相联系,以期阐明作用机制。方法:1997年6月~1998年6月使用国产胶原酶冻干制品,结合经皮切吸术治疗颈椎间盘突出症8例。胶原酶注射局部麻醉和影像增强监视下进行。1200U的胶原酶溶于5ml无菌水中,取一半剂量注入每个突出的间盘,注射时间平均为15min。8例患者的12个间盘在注射前后均作双盲法的影像学评价,患者在术后留院观察3天。结果:术后6~12个月的随访观察表明,8例患者中7例(占87%)的疼痛明显减轻或消失,无严重并发症发生,临床效果满意。1例有2个椎间盘突出患者疼痛无减轻,疗效一般。突出物平均回缩10%(与椎管前后径相比较),间盘信号均减低。5例患者的椎间盘突出持续存在。术后椎间盘突出存在与否和临床疗效无明显关联。结论:此研究结果表明,胶原酶溶解术是一种行之有效的治疗方法,其完善的治疗常规亟待建立。

**【关键词】** 髓核化学溶解术 胶原酶 颈椎间盘突出 磁共振成像

**Chemonucleolysis with collagenase for treatment of herniation of cervical disc** Hong Cheng, Zhou Yicheng, Wang Chengyuan, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji Medical University, Wuhan 430030

**【Abstract】 Purpose:** To establish a new method for treatment of herniation of cervical disc and to evaluate the effect of the method. The mechanism of action of this therapy was expounded by comparing the image changes of the cervical intervertebral disc with the changes of clinical symptom before and after operation. **Methods:** 8 patients (6 men, 2 women; age 34~60 years, average 49 years) with herniation of cervical disc were treated by percutaneous cervical discectomy (PCD) with chemonucleolysis from Jun. 1997 to Jun. 1998. Collagenase was injected under local anesthesia and surveillance of X-ray image monitor. 1200 U of collagenase was dissolved in 5ml sterile saline and half of which was injected into herniated disc. The injection time lasted for about 15 minutes. 8 patients with 12 herniated discs were evaluated before and after operation. **Results:** Observation after 6~12 months of therapy showed that the results of therapy were satisfied in 7 of the 8 patients (87%). The pain was relieved obviously or disappeared and no severe complication was found. The curative effect of 1 patient with 2 herniated discs was not obvious. The degree of retraction of herniated discs was 10% in average. The signals of the discs were all reduced. The herniations of cervical disc in 5 patients persisted. There were no obvious relation between persistence of herniation of discs and clinical response.

**Conclusion:** Although our study included only a small number of sample, but the preliminary result showed that the PCD combined with chemonucleolysis is an effective method for treatment of herniation of cervical disc.

**【Key words】** Chemonucleolysis Collagenase Cervical disc herniation MRI

颈椎间盘突出症多见于中老年,目前多采用非手术治疗,但部分病情严重者难以奏效。因此对保守治疗无效且不能耐受手术的患者,笔者首次尝试经皮间盘切吸和胶原酶溶解术结合治疗颈椎间盘突出症,现将结果及疗效报告如下。

## 资料与方法

### 1. 一般资料

我院自1997年6月~1998年6月,使用国产胶原酶冻干制品,结合经皮切吸术治疗颈椎间盘突出症8例。8例中男6例、女2例,年龄34~60岁,平均49岁。病程为3~18个月,平均为6个月。全部病例均行MRI和CT检查,结合病史、症状、体征得以确诊。其中C<sub>3-4</sub>椎间盘突出2例,C<sub>4-5</sub>6例,C<sub>5-6</sub>4例,总计8例12个颈椎间盘。病例选择、适应证及禁忌证均参照周氏标准<sup>[1]</sup>。本组中脊髓型4例,神经根型3例,混合型1例。

本组6例术前和术后的MRI检查均采用高场强

磁共振机型 (Signa 1.5T, GE)。成像序列有矢状位  $T_1$  和  $T_2$  加权成像 ( $T_1WI$ ,  $T_2WI$ ), 轴位质子密度成像 ( $PdWI$ ) 和  $T_2WI$ 。

## 2. 操作技术

**术前用药** 手术当天口服抗过敏药物, 并于手术前 30min 肌注安定 10mg, 鲁米那 100mg, 地塞米松 5mg。

**麻醉方法** 为避免穿刺过程中损伤神经根, 本组病例均采用局麻。

**手术步骤** ①患者仰卧, 肩部垫高, 头颈伸长, 双肩下移, 充分暴露颈部。②常规消毒、铺巾及局麻。③在透视下定位并在气管与颈动脉之间确定穿刺点。④在颈部前外侧用手在皮外推移分离气管和颈部血管, 将引导针经切口对准间盘穿刺, 穿过纤维环进入髓核, 并经正侧位透视确认引导针在间盘内。⑤用扩张器、套针、环锯和吸引器进行间盘切吸, 直至吸引管中无间盘组织吸出为止。⑥沿套针插入 18G 长注射针, 缓慢注入胶原酶 600~1200 IU (溶于 2ml 生理盐水中)。注入药物 5~15min 后再将套针及注射针拔出, 以防止药物沿穿刺针道返流。⑦局部针道加压 10min, 然后用创口贴敷上即可。

**术后处理** 术后用抗生素预防感染并卧床休息 3 天, 相应减少颈部活动。严密观察病人的反应, 如出现过敏反应则给予对症处理。注入胶原酶后由于盘内压增高, 部分患者可出现颈肩部加剧, 轻者只需卧床, 重者需口服肌松剂和止痛剂。本组 8 例中, 有 3 例出现了轻度疼痛反应, 予以对症处理后, 症状改善或消除。

## 结果

术后 1 周、1 个月、6 个月随访, 以后每间隔 6 个月随访。疗效评估参考改良的 Macnab 疗效评定标准: ①优: 疼痛消失, 无运动功能受限, 恢复正常工作和活动; ②良: 偶有疼痛, 能做原来工作; ③可: 有些改善, 仍有疼痛, 只能做轻工作; ④差: 症状及体征均无明显好转, 需进一步治疗。

本组 8 例中优 4 例, 良 3 例, 可 1 例。除 3 例在术后出现由胶原酶引起的颈肩部疼痛外, 本组无过敏等严重并发症发生。

术后 6 例患者进行 MRI 复查。间盘突出程度笔者采用突出物的前后径与椎管前后径的比值来评价, 以避免不同 MRI 扫描的放大效应。术前, 本组患者椎间盘突出程度为 16%~52%, 平均 30%; 术后则降至 2%~38%, 平均 20%, 突出物平均回缩 10% (图 1)。

本组 8 例 9 个间盘的信号以及椎间隙高度在术后均有不同程度的减低。另外, 在注药间隙周围没有结缔组织形成, 椎管内容物形态正常。



图 1  $C_{5-6}$  (→),  $C_{6-7}$  (↖) 椎间盘突出 PCD+ 胶原酶溶核术前和术后矢状位  $T_2WI$ 。(a) 示术前明显椎间盘突出。(b) 示术后 8 个月复查, 突出物明显回复, 脊髓受压程度减轻, 其远端脊髓空洞现象明显好转。

## 讨论

### 1. 切吸加溶解术的作用机制探讨

椎间盘环切是为减低髓核持续存在的张力, 而后借助于被张力推压而向椎管内突出的纤维环和后纵韧带自身的回收或反弹力, 解除对脊髓和神经的压迫。因此被椎间盘(髓核)突出所推压移位的纤维环和后纵韧带等必须保持其弹性, 但弹性存在与否, 从影像学上很难得到明确评估; 而且多数患者除椎间盘变性、突出外, 往往合并有纤维环、韧带的退变, 其弹性减低或消失。以上两种因素使切吸术在病例选择以及疗效提高等方面存在着限度。再者, 颈段解剖不同于腰段, 它具有复杂的重要的神经血管结构, 手术操作空间小, 使切吸术的彻底性受到限制。

基于上述原因, 本文提出在切吸术的基础上, 结合胶原酶溶解术, 以提高疗效。目前, 大多数学者<sup>[2-4]</sup>认为, 胶原酶对胶原具有特异而专一的降解作用。研究表明, 随着年龄增长和退变持续, 髓核中粘液多糖和水分减少, 髓核内缩并且胶原化, 周围纤维环增厚, 胶原纤维成为整个椎间盘的主要成份。胶原酶借助注射到达, 集聚椎间盘病变部位, 通过突出物(主要成分是胶

原)水解后减压达到治疗目的。Kambin<sup>[5]</sup>认为椎间盘具有潜在的张力,其大小取决于髓核中的水分含量,并对盘内容积改变极其敏感。他对10例行椎间盘切割术的患者进行了盘内压测量,结果术前平均盘内压为181 mmHg(编者注:1mmHg=0.133kPa,下同),术后为19 mmHg。正是由于椎间盘的这种特殊张力-容积关系,细微的容积改变,可引起盘内压明显增高或减低。所以,为了使胶原酶充分发挥其水解作用,以及防止单纯注射后盘内压急剧增高所致的副作用,在注射前作切吸术,给胶原酶一个作用空间,最大限度地发挥其效能。

本组5例患者的6个间盘术后3个月的MRI显示突出物回缩甚少,突出状态仍持续,而症状得以改善或消除,也是基于此张力-容积机制。本文认为,突出程度的改变与症状改善之间的关系有待进一步探讨。总之,两种方法的有机结合,能取长补短,获得很好的临床效果。

## 2. 疗效评价

依据改良Macnab疗效评定标准,国内各家报道胶原酶对腰椎间盘突出症的疗效的优良率在60%~84%之间不等。如同腰椎髓核溶解术一样,颈椎的髓核化学溶解术也可同颈椎间盘切割术的疗效进行比较。笔者对另一组颈椎间盘突出症患者作了经皮切割治疗,其优良率为75%左右。从目前情况来看,切吸加溶解组优于单纯切吸组,但本组病例数甚少,尽管取得可喜结果,最后定论尚需深入研究。

对胶原酶溶解术后的疗效评价应在术后2~3周左右进行。因为胶原酶的作用时间为18~24h,溶解物的吸收约需2周左右。注射后2周至2个月是疗效显现期,优良率约在65%;2~6个月是疗效增加期,优良率上升为80%;其后则趋向于稳定。从术后一般情况看,本组患者基本上符合这一规律,以颈部活动的改善,上肢抬高角度的增大,椎旁压痛的减轻出现较早;肌力恢复则稍次之;神经功能的恢复相对较慢,平均恢复时间为3~6个月不等。对在胶原酶溶解术6周后症状仍无改善者,可以判定溶解术失败。应该说明的是,溶解术失败后再行手术并无特殊困难,因为该疗法对椎管内无干扰,手术治疗时解剖层次清晰,注药椎间隙周围无瘢痕结缔组织生成,亦无粘连改变。

溶解术后椎间盘的影像学改变已于前述。椎间盘突出的改善程度与速度各家报道不一。Boumphrey等<sup>[6]</sup>指出溶解术后3个月突出间盘仅有细微变化,而

在6个月后70%患者突出物则有明显回缩。Bor-neville<sup>[7]</sup>等发现72%的腰椎间盘突出症患者在溶解术后3个月突出程度基本上得到改善。本组病例术后3~6个月的MRI检查显示突出物平均回缩10%,且与疗效并无确定的比例关系。但有一点可以肯定,突出物回缩比例越大,则疗效愈明显,本组2例疗效评为优等的患者,其突出物基本上回缩,即是实证。

## 3. 病例选择

胶原酶注射的疗效固然与操作技术有关,但与椎间盘突出类型、突出物大小、是否伴有合并症以及病程长短等有关。腰段的各期临床试验反复证实其对临床上最常见的外侧型或轻、中度突出疗效明显,而限于酶活性时间、降解能力、作用对象等因素,对脱出游离型、中央型、巨大型或伴有椎管骨性狭窄及突出物钙化者无明显疗效。必须严格掌握适应证,不宜扩大应用范围。本组中1例患者,病变累及两个椎间盘,其中一个为巨大椎间盘突出,且为中央型,在溶解术后疗效不佳,所以今后应把握好适应证的尺度。

## 4. 胶原酶的安全性和副反应

在术前严格掌握适应证、适当预防和术中谨慎操作的情况下,胶原酶溶解术是一相当安全的治疗方法。Sussman在体外实验中用胶原酶作用于椎间隙和邻近组织,证明胶原酶能迅速地、选择性地溶解髓核和纤维环,不损伤细胞膜及神经细胞,不破坏蛋白质,不损伤邻近组织和血管。Eugene等<sup>[4]</sup>报道胶原酶由于过敏反应反应的致死率仅为0.019%。Bouillet<sup>[8]</sup>报告胶原酶的严重副反应为0.4%,大大低于外科手术(4.2%)。国内临床应用表明,胶原酶注射未有类似木瓜酶出现的过敏性休克等严重过敏反应,仅表现为迟缓性皮肤过敏、低热、微汗等,系有限性反应,不治自愈。最常见的不良反应为注射后颈肩痛加剧,系注射后盘内压增高所致,对症处理即可消除。

## 小 结

本组研究虽属小样本,在统计学上无显著性意义,但满意的近期效果,揭示其不失为一种行之有效的、大有前途的治疗手段。为了能在临床上推广普及此技术,我们需要在远期疗效、完善手术常规、适应证的选择、并发症的处理等方面作进一步探索和研究。

## 参考文献

- 1 周义成,周韵清,王承缘.经皮切割治疗颈椎间盘突出症.中华放射学杂志,1992,27:587-589.

- Dabezijs EJ, Langford K, Morris J, et al. Safety and efficacy of chymopapain (Discase) in the treatment of sciatica due to a herniated nucleus pulposus: results of a randomized, double-blind study. *Spine*, 1988, 13: 561-565.
- Gunzburg R, Fraser RD, Moore R, et al. An experimental study comparing percutaneous discectomy with chemonucleolysis. *Spine*, 1993, 18: 218-226.
- Eugene J, Peter H, Wright, et al. Safety of chemonucleolysis. *Clin Orthop and related Research*, 1993, 293: 122-134.
- Kambin P, Brager M. Percutaneous posterolateral discectomy: Anatomy and mechanism. *Clin Orthop*, 1987, 223: 145-154.
- Boumpfrey FR, Bell GR, Modic MT, et al. Computed tomography scanning after chymopapain injection for herniated nucleus pulposus. A prospective study. *Clin Orthop*, 1987, 219: 120-123.
- Bonneville JF, Runge M, Paris D. CT of the lumbar intervertebral disc space after automated percutaneous nucleotomy. Comparison with chemonucleolysis. *Rachis*, 1989, 2: 113-121.
- Bouillet R. Treatment of sciatica: A comparative survey of complications of surgical treatment and nucleolysis with chymopapain. *Clin Orthop*, 1990, 251: 144-147.

(1999-01-15 收稿)

## 肺原发性平滑肌肉瘤 1 例

田芳 张进华 周燕发

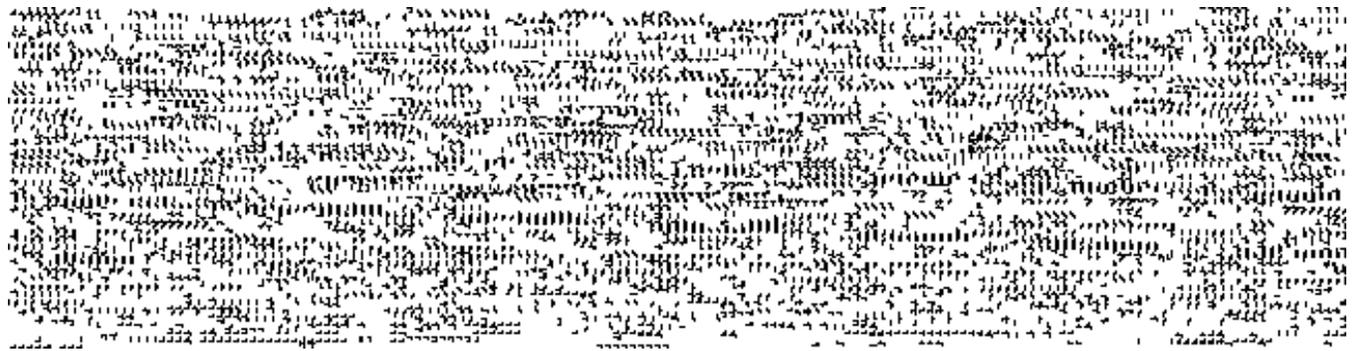


图1 胸部正位片:右肺门区一圆形高密度影。图2 胸部CT肺窗:右肺下叶背段肿块。图3 胸部MRI:肿块呈等 $T_1$ 等 $T_2$ 信号。

男性患者,50岁。因咳嗽3周伴脓痰1周入院。咳嗽呈阵发性,伴大量脓痰,并有胸痛、气喘、胸闷等。在当地医院抗炎无好转,脓痰转为白粘痰。入院体检及心电图、B超、肺功能检查均无异常。胸片见右肺门区一圆形高密度影(图1)。CT见病灶位于右下叶背段,大小约 $2\text{cm} \times 2\text{cm}$ ,密度均匀,边缘光滑锐利,似有分叶,肺窗见单支血管供血(图2)。MRI见肿块呈等 $T_1$ 、等 $T_2$ 信号,肺门、纵隔未见肿大淋巴结(图3)。诊断:右下叶背段肿瘤性病变。

手术 肿块 $2\text{cm} \times 2\text{cm}$ ,质硬,位于右下叶背段,表面无脏层胸膜凹陷,隆突下及右中间支气管旁各一枚花生米大小质硬淋巴结。

病理报告 ①肺平滑肌肉瘤;④隆突下淋巴结反应性增生。

讨论 肺原发性平滑肌肉瘤(Primary leiomyosarcoma of the lung)是一种少见的肺部恶性肿瘤,自1907年Davisohn报告首例后,国内外陆续有个案报告。据统计:本病发病率男女之比2:1,儿童及青少年均可发病。临床症状与肿瘤的大小和所引起的

并发症有关,常见症状有咳嗽,可干咳或兼咳痰、痰中带血,但较轻微。当引起肺不张或继发感染时可有高热、呼吸困难;亦可出现胸水、上腔静脉综合征等。其来源于中胚层结构的软组织,多为单发,偶见多发。Spencer将肺原发性平滑肌肉瘤分为二种类型:起源于肺实质者为周围型,较多见,本例属于此型,表现为圆形、卵圆形密度均匀、边缘锐利的肿块,大小 $1 \sim 17\text{cm}$ 。也可有分叶,少有空洞形成,少数边界欠清晰,似有毛刺。起源于支气管者为中心型,表现为肺门区肿块,可引起阻塞性肺炎、肺不张。除肺边缘型较小肿物外,纤支镜检查皆有阳性发现,活检有助于诊断。本病预后比肺癌好,2年生生存率92%,5年生生存率44%。

肺原发性平滑肌肉瘤诊断较难,其临床表现和影像学表现都缺乏特异性,常因误为肺良性肿瘤而延误治疗机会。因此,当肺内出现 $> 2$ 的肿块时,除肺癌、肺结核瘤以及肺囊肿外,应想到本病的可能,并结合临床综合分析,方有可能在术前作出正确的诊断,并早期手术治疗。由于平滑肌肉瘤常发生于子宫及胃肠道,少见于是呼吸道,因此常规还应检查胃肠道,女性应检查子宫,以除外平滑肌肉瘤肺转移。