

· 实验研究 Experiment research ·

地塞米松、利多卡因、对比剂对胶原酶活性影响的实验研究

吴智群, 刘维民, 李中华, 杨 鹏

【摘 要】 目的 研究激素类药物(地塞米松)、麻醉药物(利多卡因)、对比剂(欧乃派克)是否会影
响胶原酶的溶解活性。方法 取相同质量的椎间盘髓核组织,用相同浓度的胶原酶进行溶解。设对照组
(未加药物)和实验组,不同实验组分别加入一定量的药物(地塞米松、利多卡因、欧乃派克)。24 h 后通过
检测各组溶液中羟脯氨酸含量测定胶原酶的溶解效果。统计分析对照组和实验组的差异。结果 ①地塞
米松组、利多卡因组、欧乃派克组溶液中的羟脯氨酸含量明显低于对照组,尤其以利多卡因组为甚, P 值分
别 < 0.05 和 < 0.01 。②地塞米松 + 利多卡因组、地塞米松 + 欧乃派克组、利多卡因 + 欧乃派克组、地塞米
松 + 利多卡因 + 欧乃派克组溶液中的羟脯氨酸含量明显低于对照组低,同时也分别比地塞米松组、利多
卡因组、欧乃派克组低,差异有统计学意义。结论 地塞米松、利多卡因、欧乃派克可不同程度地抑制胶原
酶的溶解活性,任何两者或三者同时使用会进一步加剧对胶原酶活性的抑制。因此在使用胶原酶治疗腰
椎间盘突出症时,不要把这些药物与胶原酶同时使用,以免影响胶原酶的治疗效果。

【关键词】 化学溶核;胶原酶;椎间盘突出症

中图分类号:R681.53 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)03-0198-03

The experimental study of the effect of dexamethasone, lidocaine and contrast medium on the activity of collagenase WU Zhi-qun, LIU Wei-min, LI Zhong-hua, YANG Peng. Department of Interventional Radiology, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 **Objective** To study the effects of hormone, anesthetic and contrast medium on the activities of collagenase lysis. **Methods** Nuclear tissues were divided into equal amount for different groups and same units of collagenase were used for the lysis. The only difference in the control group from experimental groups was that there were no dexamethasone, lidocaine or omnipaque but existing in experimental groups. Twenty four hours later, the concentrations of the hydroxyproline were determined in different groups and the data were analyzed by statistical software with computer. **Results** 1. The concentrations of hydroxyproline in the dexamethasone group, lidocaine group and omnipaque group were significantly lower than that of control group, especially that of lidocaine group, P value was < 0.05 or 0.01 . 2. The concentrations of hydroxyproline in the dexamethasone + lidocaine group, dexamethasone + omnipaque group, lidocaine + omnipaque group and dexamethasone + lidocaine + omnipaque group were significantly lower than that of control group; and simultaneously lower in dexamethasone group, lidocaine group, omnipaque group respectively; P value was also < 0.05 or 0.01 . **Conclusion** Dexamethasone, lidocaine and omnipaque can individually inhibit the activity of collagenase at different degrees, so they shouldn't be used together with collagenase in treating the lumbar disc herniation. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 198-200)

【Key words】 Chemonucleolysis; Collagenase; Lumbar disc herniation

腰椎间盘突出症是常见病,多见于中青年,严重影响患者的生活和工作。胶原酶溶解术为治疗腰

椎间盘突出症十分有效的介入治疗方法。但是由于国内注射胶原酶的方法尚无统一标准,加上在选择适应证也不统一,因此国内各家报道胶原酶治疗的优良率和有效率也有较大差异:优良率在 60% ~ 84%,有效率在 83% ~ 96%^[1-3]。除了注射方法的差异外,在注射胶原酶之前先给予注射激素和利多卡

作者单位:710038 西安 第四军医大学唐都医院介入放射科
(吴智群、刘维民、李中华);第四军医大学统计教研室(杨 鹏)

通讯作者:吴智群

因等药物,但是这些药物是否起到了改善患者症状而又不影响胶原酶疗效的作用,尚无定论。为此我们设计本实验,以期阐明这些药物对胶原酶溶解效果的影响。

1 材料和方法

1.1 分组方法

取相同质量的猪腰椎间盘髓核组织,按照下列分组进行实验:①对照组 1:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 生理盐水;②实验组 1:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 地塞米松;③实验组 2:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 欧乃派克;④实验组 3:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 盐酸利多卡因;⑤对照组 2:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.5 ml 生理盐水;⑥实验组 4:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 地塞米松 + 0.25 ml 盐酸利多卡因;⑦实验组 5:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 地塞米松 + 0.25 ml 欧乃派克;⑧实验组 6:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 盐酸利多卡因 + 0.25 ml 欧乃派克;⑨对照组 3:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.75 ml 生理盐水;⑩实验组 7:1 ml(300 u)胶原酶 + 髓核组织 80 mg + 0.25 ml 地塞米松 + 0.25 ml 盐酸利多卡因 + 0.25 ml 欧乃派克。

将各组置于 37℃ 水浴中,24 h 后测定各组溶液中羟脯氨酸的含量。

1.2 胶原酶的溶解活性测定

胶原酶是一种能特异溶解胶原蛋白的金属酶。胶原蛋白是椎间盘的主要成份之一,胶原蛋白中羟赖氨酸和羟脯氨酸含量高,而且是胶原蛋白特有的氨基酸。因此我们可以通过测定胶原蛋白溶解后羟脯氨酸量直接衡量胶原酶对胶原蛋白的溶解活性。羟脯氨酸含量测定使用南京建成生物工程研究所生产的羟脯氨酸(Hyp)测试盒(货号:A030-2)。其主要利用羟脯氨酸在氧化剂的作用下所产生的氧化产物与二甲氨基苯甲醛作用呈现紫红色,根据颜色深浅推算其含量。具体方法按试剂盒说明进行。

1.3 胶原酶及药物来源

胶原酶由上海味邦乔源医药技术有限公司友情提供(600 u/支),地塞米松磷酸钠(1 ml,5 mg)为西安汉丰药业有限责任公司生产(国药准字 H 61023701),盐酸利多卡因(5 ml,0.1 g)为河北天成药业有限公司生产(国药准字 H 13022313),欧乃派

克(10 ml,3 g)为上海安盛药业有限公司生产(国药准字 H 20000591)。

1.4 统计学分析

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,在统计学软件 SPSS 11.0 下进行随机区组设计的方差分析,各组间用 LSD 法进行比较。统计处理由第四军医大学统计教研室完成。

2 结果

2.1 各组羟脯氨酸含量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	A 值
对照组	10	1.13 ± 0.93
塞米松组	10	0.80 ± 0.51
欧乃派克组	10	0.63 ± 0.34
利多卡因组	10	0.44 ± 0.27
地 + 欧组	10	0.40 ± 0.21
地 + 利组	10	0.52 ± 0.30
利 + 欧组	10	0.31 ± 0.26
地 + 利 + 欧组	10	0.21 ± 0.10

地:地塞米松,欧:欧乃派克,利:利多卡因

2.2 统计处理结果

①各实验组均与对照组间差异有统计学意义,地塞米松组与对照组比 $P < 0.05$,余各实验组与对照组比 P 均 < 0.01 ;②地塞米松组与欧乃派克及地塞米松+欧乃派克组间差异无统计学意义,但与其他各实验组差异均有统计学意义,欧乃派克组仅与地塞米松+利多卡因+欧乃派克组间差异有统计学意义,与其他各组间差异无统计学意义。余各组间差异无统计学意义。

3 讨论

3.1 胶原酶溶解术中使用地塞米松、利多卡因对胶原酶溶解活性的影响

胶原酶溶解术后部分患者因药物吸收后肿胀可出现暂时性疼痛加重。因此有人拟通过注射地塞米松和利多卡因等来改善患者术后反应。而地塞米松和利多卡因对于腰椎间盘突出症引起的疼痛也确实有一定的治疗效果^[4]。Buttermann 等^[5]报道激素对 42% ~ 56% 腰椎间盘突出患者的疼痛有疗效,但不能使突出的髓核缩小^[6]。因为其改善患者临床症状的机制是由于激素类药物可以减轻腰椎间盘突出所致的局部水肿和炎症,同时麻醉药物可以改善患者疼痛症状,起到类似封闭的作用。但由于这两种药物并不能缩小突出物,因此不能减轻或解除突出物对神经根的压迫。刘树合等^[7]研究表明地塞米松

和利多卡因等对胶原酶的物理稳定性并无影响。本研究结果表明,地塞米松、利多卡因、欧乃派克可分别不同程度地抑制胶原酶的溶解活性,尤其以利多卡因为甚。他们任何两者尤其是三者共同使用将进一步加剧对胶原酶活性的抑制作用。董章利等^[8]用“空斑”法也研究了地塞米松和利多卡因对胶原酶活性的影响,但仅发现利多卡因对胶原酶溶解活性有影响,而地塞米松对胶原酶活性没有影响。这可能与“空斑”法的灵敏度有关。我们的研究表明,虽然地塞米松对胶原酶活性的影响不如欧乃派克和利多卡因显著但也有统计学差别($P < 0.05$)。同时虽然地塞米松可以抵消利多卡因对胶原酶活性的部分抑制作用,但并无统计学差别($P > 0.05$),而且这两者或与欧乃派克三者一起使用均能显著抑制胶原酶活性($P < 0.01$)。利多卡因抑制胶原酶活性的原因可能与其 pH 值(4.0 ~ 5.5)有关,至于地塞米松(pH 为 7.0 ~ 8.5)和欧乃派克(pH 为 6.8 ~ 7.6)以及它们一起使用抑制胶原酶活性的机制有待进一步研究。我们知道胶原酶是一种金属蛋白酶,其化学本质是蛋白质,它对外界因素如温度、pH 值及其他可以导致蛋白质变性和影响酶活性的任何因素都非常敏感。本研究表明,在使用胶原酶时要避免与地塞米松、利多卡因、欧乃派克和其他任何影响蛋白质活性的药物同时使用。丁家利等^[9]在胶原酶溶解术 2 d 后使用地塞米松、利多卡因、维生素 B1、B12 等取得了较好的疗效,因为 2 d 后胶原酶已被突出物完全吸收,因此避免了地塞米松、利多卡因等对其活性的影响。这种使用方法值得借鉴。当然在胶原酶溶解术 1 周前使用也应该起到很好的辅助治疗作用。

3.2 胶原酶溶解术中使用欧乃派克对胶原酶溶解活性的影响

欧乃派克虽然并不是一种治疗药物,但在注射胶原酶之前,欧乃派克常用于确定穿刺针针尖的位置及是否位于硬膜外间隙。若穿刺技术不熟练,反复使用欧乃派克会使穿刺点模糊不清,这对于准确定位不利,如等待对比剂吸收后再注射药物将会延长操作时间,增加感染机会。更重要的是过多注入欧乃派克同时也会降低胶原酶的活性。从我们的研究结果可以明确地看出对比剂会显著地抑制胶原酶的溶解活性,同时若与地塞米松和利多卡因一起

使用会进一步加剧对胶原酶溶解活性的抑制作用。若盘内注射欧乃派克进行造影还会增加注入盘内液量的总容积而增加盘内压力,从而加剧术后患者的疼痛反应。因此,在行胶原酶溶解术中要尽量避免使用对比剂。可根据穿刺过程中手感,结合正侧位透视时针尖的位置和负压测试进行初步判断,然后可用少量臭氧(1 ml)替代对比剂,既可起到消炎止痛作用,也可作为对比剂确认针尖是否位于硬膜外间隙。

总而言之,地塞米松、利多卡因、欧乃派克会对胶原酶的溶解活性产生不同程度的抑制作用,不能和胶原酶同时使用。若要使其改善症状,可在行胶原酶溶解术前数天或手术 3 d 后使用,这样既可达到改善局部炎症水肿,起到止痛作用,同时亦不会影响胶原酶的溶解活性。临床上可能会取得更好的效果,当然这有待进一步临床研究。

[参考文献]

- [1] 余大鹏,席荣华. 双重胶原酶溶解术治疗腰椎间盘突出症[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 154 - 155.
- [2] 王义清,王执民. 胶原酶溶解术治疗腰椎间盘突出症 1600 例[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22, 13: 616 - 618.
- [3] 王希锐,廖顺明. 几种特殊椎间盘突出胶原酶溶解术疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 178 - 179.
- [4] Slipman CW, Chow DW. Therapeutic spinal corticosteroid injections for the management of radiculopathies [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2002, 13: 697 - 711.
- [5] Buttermann GR. Treatment of lumbar disc herniation: epidural steroid injection compared with discectomy. A prospective, randomized study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2004, 86: 670 - 679.
- [6] Buttermann GR. Lumbar disc herniation regression after successful epidural steroid injection[J]. J Spinal Disord Tech, 2002, 15: 469 - 476.
- [7] 刘树合,高源,苏京锁,等. 胶原酶髓核化学溶解止痛复合稀释液物理稳定性的研究[J]. 中华麻醉学杂志, 1995, 15: 324 - 326.
- [8] 董章利,傅志俭,宋文阁,等. 利多卡因、地塞米松对胶原酶活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 1999, 19: 182 - 183.
- [9] 丁家利,王亮,王培刚,等. 硬膜外封闭配合胶原酶治疗腰椎间盘突出症[J]. 临床麻醉学杂志, 2000, 16: 318 - 318.

(收稿日期 2005-11-21)