

· 文献综述 ·

硬膜外类固醇注射治疗腰椎退行性疾病的研究进展*

叶志方 岳 兵 综述 蒋国强** 审校

(宁波大学医学院附属医院脊柱外科, 宁波 315020)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2018)07-0647-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2018.07.019

脊柱退行性疾病往往会导致疼痛,影响生活、工作,带来昂贵的医疗费用,其中腰椎退行性疾病是致残的最大原因^[1],其终生患病率更是高达 39%^[2]。硬膜外类固醇注射(epidural steroid injection,ESI)是广泛应用的疼痛治疗手段之一。自 2000 年以来,该方法的使用量大大增加^[3],常用于治疗腰椎退行性疾病所致的腰腿痛,特别是缓解急性腰椎间盘突出(lumbar disc herniation,LDH)的疼痛。该技术目前比较成熟,但围绕其有效性和安全性问题,仍然存在相当大的争议,本文将从上述两个方面进行综述。

1 适应证和禁忌证

硬膜外类固醇注射的适应证很多,放射性腿痛是其主要适应证,尤其是腰椎间盘突出和腰椎管狭窄(lumbar spinal stenosis,LSS)等导致的神经功能未损的根性疼痛,包括:①腰椎退行性疾病诊断明确且症状较轻;②腰椎退行性疾病诊断明确且症状较重,存在手术指征,但患者强烈拒绝手术;③多节段腰椎退行性疾病,结合症状、体征及辅助检查难以明确具体责任节段;④手术后重新出现难以解释的复杂疼痛。

禁忌证:①腰椎间盘突出、脱出或游离诊断明确并且出现神经功能损害;②腰椎肿瘤所致的腰腿疼痛;③腰椎存在滑脱、不稳等;④出现马尾综合征;⑤凝血功能异常;⑥对注射液任何一种成分有严重过敏反应史;⑦全身性感染或穿刺点皮肤感染^[4]。

2 注射途径

为了将类固醇输送到硬膜外并发挥作用,一般采用以下 3 种注射途径:经椎间孔(transforaminal,TF),经椎板间(interlaminar,IL)和经骶管(caudal)途径。经椎间孔途径使药物直接作用于椎间孔内病

变的神经根,根据病变节段的不同,穿刺针的倾斜程度相应调整。经椎板间途径是在脊柱后正中线 and 两相邻椎板之间,用穿刺针穿过皮肤、皮下组织、棘上韧带、棘间韧带和(或)相邻的肌肉和韧带到达硬膜外腔。经骶管途径的靶点在臀裂上方的硬膜外腔,穿刺针穿过骶骨角并穿过骶尾间隙的骶尾韧带到达椎管。

由于经椎间孔具有更接近靶点、用药量最少和短期收益高等特点,较多学者认为经椎间孔途径的综合效果要大于其他两种方法^[5-7],但其血管内注射及神经损伤等风险有所增加。经椎板间途径则能将药物送达病变脊柱水平,具有治疗双侧症状以及需要药物剂量较低的优势,但其刺破硬膜的风险增加。经骶管途径适用于治疗由于腰椎间盘突出和先前手术引起的根性症状,刺破硬膜风险最低,但具有位置较为固定且类固醇用量较大的不足^[8]。临床实践中应结合影像学表现、症状体征、手术史、预期疗效及可能出现并发症等综合考虑,择优施行。

3 类固醇类型与剂量

用于硬膜外类固醇注射的类固醇通常为颗粒形式,如甲泼尼龙、曲安奈德及倍他米松等;非颗粒类固醇有地塞米松等。理论上,这些不溶性小颗粒能提供更长的作用效果。然而,考虑到注射颗粒类固醇可能引发灾难性并发症(如血管栓塞),类固醇类型成为近期研究的热点^[9]。

Park 等^[10]的随机临床试验显示颗粒类固醇效果优于非颗粒。然而近期研究表明,经椎间孔注射的非颗粒类固醇与颗粒类固醇有着相似的效果。El-Yahchouchi 等^[11]报道,非颗粒类固醇(地塞米松 10 mg)在疼痛缓解和功能改善方面与颗粒类固醇(曲安奈德 80 mg 或倍他米松 12 mg)相比,差异无

* 基金项目:浙江省自然科学基金(LY17H060001)

** 通讯作者,E-mail:jgq6424@hotmail.com

统计学意义。Kennedy 等^[12]纳入 78 例进行多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 到 6 个月时结果显示经椎间孔注射非颗粒类固醇组(地塞米松 15 mg)与颗粒类固醇组(曲安奈德 60 mg)都取得了显著临床疗效, 组间比较差异无统计学意义。同样, Feeley 等^[13]的 meta 分析也得出相似的结果。不过, 也有非颗粒类固醇(地塞米松)硬膜外注射后发生脊髓圆锥梗死的个案报道^[14]。目前颗粒类固醇应用更为广泛, 但为避免严重并发症的发生, 越来越多的学者逐渐倾向于使用非颗粒类固醇。

许多研究试图寻找最佳的类固醇剂量, 即满足临床需求并且最大程度降低并发症。Owlia 等^[15]将急性加重的神经根性疼痛患者 84 例随机分组, 分别经椎板间注射甲泼尼龙 40 mg 或 80 mg, 注射后 2 周及 3 个月时 2 组 VAS 评分差异均无统计学意义。Kang 等^[16]纳入 160 例进行 RCT, 分别经椎间孔硬膜外注射曲安奈德 5、10、20 或 40 mg, 均间隔 1 周注射第 2 次。第 1 次注射后 1 周, 5 mg 组疼痛评分明显高于其他组; 而第 2 次注射后 1 周, 所有组的疼痛评分较术前都均有明显改善, 且组间比较差异无统计学意义。因此, 作者建议最低有效剂量为 10 mg。有研究证实临床使用类固醇剂量已远远超过了“天花板效应”^[16, 17], 减少类固醇剂量可以提高硬膜外注射的安全性, 而且不会明显降低其改善疼痛和功能的作用。尽管此类研究的文献较少, 但给临床上降低并发症的最佳剂量提供了参考。

4 治疗效果

硬膜外类固醇注射通过缓解疼痛、改善功能等来降低手术率的作用被大部分学者所认同, 且其短期效益大于长期。Bicket 等^[18]纳入 26 项研究的系统综述和 meta 分析显示, 与对照组(不含类固醇的硬膜外注射)相比, 硬膜外类固醇注射具有在短期内(<1 年)减少脊柱疼痛患者手术率的显著作用。Manson 等^[19]对 91 例经椎间孔硬膜外注射曲安奈德治疗的腰椎间盘突出症随访(123 ± 88) d, 51 例(56%)避免手术, 其中 9 例接受多次注射。van Helvoirt 等^[20]对 77 例根性症状明显的腰椎间盘突出平均行 2 次经椎间孔硬膜外类固醇注射(地塞米松 20 mg + 2% 利多卡因 0.5 ml)并随访 1 年, 48 例(62.3%)根性症状明显缓解并避免手术。Bhatti 等^[21]纳入 19 篇研究的 meta 分析显示, 硬膜外类固醇注射能改善腰椎间盘突出引起的慢性坐骨神经痛患者的 VAS 评分和 Oswestry 功能障碍指数, 80% 的患者避免手术。

有研究者对类固醇的效果提出质疑。Friedly 等^[22]报道含 400 例腰椎管狭窄、中重度腿痛及残疾

患者的多中心 RCT, 实验组(利多卡因 + 糖皮质激素)和对照组(利多卡因)在硬膜外注射后 6 周时评价, 2 组残疾评分及腿痛评分差异无统计学意义。也有学者对其实验设计的合理性、病例纳入选择及结果的真实性等方面提出质疑^[23]。Manchikanti 等^[24]的 meta 分析也显示神经根性症状明显或椎管狭窄患者单独用生理盐水行硬膜外注射较术前无明显疗效, 而单独使用利多卡因组和利多卡因 + 类固醇组效果显著。需要进一步研究来确定不含类固醇的硬膜外注射的潜在作用。

5 并发症

5.1 血管栓塞

硬膜外类固醇注射后出现血管栓塞, 其原因基本考虑为颗粒类固醇引起。而该并发症在使用非颗粒类固醇后报道少见。动脉内注射颗粒类固醇可能会堵塞毛细血管, 从而引发急性、严重的并发症。幸运的是, 血管内注射中大部分是注射至硬膜外和椎间孔内的小静脉, 静脉内注射的危害明显小于动脉。血管内注射的发生率因脊柱节段(骶骨 > 腰椎 > 颈椎)和注射途径(经椎间孔 > 经椎板间)而不同^[25]。多学科联合制定的指南^[26]提出许多减少硬膜外类固醇注射后血管栓塞的建设性意见, 包括: 避免重度镇静; 在腰椎部位经椎间孔优于经椎板间途径等; 经椎间孔途径优先使用非颗粒类固醇; 颗粒类固醇只能在实时影像引导下注射等。Hong 等^[25]认为数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)能及时发现血管内注射, 从而更好地预防血管栓塞。然而, 上述指南并不要求将 DSA 用于硬膜外类固醇注射并发症的预防, 可能是由于其价格昂贵且会增加辐射量。需要强调的是, 对于脊柱硬膜外动静脉瘘(spinal dural arteriovenous fistula, SDAVF), 硬膜外类固醇注射后发生血管内注射并发截瘫的概率明显高于没有 SDAVF 的患者, 应将其列为硬膜外类固醇注射的禁忌证^[27]。

血管栓塞之所以在经椎间孔硬膜外类固醇注射中发生率最高, 与经椎间孔穿刺针路径的选择有关。Park 等^[28]提出穿刺针经 Kambin 三角与神经上外侧途径相比, 降低了血管内注射率(2/50 vs. 6/50), 而且损伤神经根的机会更小, 但两者疗效差异无统计学意义。Murthy 等^[29]研究了 113 条根髓动脉(包括根髓大动脉, 即 Adamkiewicz 动脉)的位置分布, 其中 87% 处于椎间孔的上 1/3, 9% 在中 1/3, 只有 2% 位于下 1/3。Atluri 等^[30]报道 9 例经椎间孔硬膜外类固醇注射发生瘫痪, 其中 7 例穿刺针经椎间孔上方, 2 例经椎间孔中部, 这与根髓动脉的分布相一致。因此, 经椎间孔穿刺路径应尽量远离椎间孔上方, 而是否推荐靠近椎间孔下方穿刺尚待进一步研

究。

5.2 骨质流失

关于类固醇注射剂量与骨质流失的问题,应引起足够重视。尤其对于老年妇女和其余易患骨质疏松症的人群来说,超过一定剂量的硬膜外类固醇注射可增加骨折风险。Al-Shoha 等^[31]的前瞻性研究中,28 例绝经后妇女在接受硬膜外类固醇注射(曲安奈德 80 mg)后 6 个月时,与同年龄段的对照人群比较,其髋关节骨密度显著降低(0.018 g/cm),骨特异性碱性磷酸酶显著增加(2.33 U/L),骨丢失率是正常骨丢失率的 6 倍。Kim 等^[32]的研究支持上述观点,他们将 71 例绝经后腰腿痛妇女随机分成 2 组,接受多次硬膜外类固醇注射(累积曲安奈德剂量 >200 mg)组比未接受类固醇组的骨密度明显降低。Kim 等^[33]对 126 例腰椎管狭窄的绝经后妇女进行硬膜外类固醇注射(地塞米松),治疗后 19 个月时,52 例未服用抗骨质疏松药物者的骨密度较前明显降低,而 74 例服用抗骨质疏松药物(双膦酸盐,钙和维生素 D,选择性雌激素受体调节剂,激素治疗)者骨密度与术前相比差异无统计学意义,因此推荐对需要硬膜外类固醇注射治疗的绝经后妇女进行预防性抗骨质疏松治疗。

5.3 高血糖

硬膜外类固醇注射导致糖尿病患者血糖升高的问题不容忽视。Even 等^[34]报道硬膜外类固醇注射后 30 例糖尿病患者血糖在 2 天内明显升高,注射前血糖(160.18 ± 47.46) mg/dl,注射后为(286.13 ± 111.11) mg/dl,平均持续 2 天。Kim 等^[35]将 100 例糖尿病患者随机分成 2 组,分别硬膜外注射曲安奈德 20 mg、40 mg,注射后 7 天、14 天分别检测血糖,结果显示 2 组空腹血糖均较前明显升高,且 40 mg 组血糖升高程度明显高于 20 mg 组,而 2 组临床疗效差异无统计学意义。目前急需建立安全有效的医疗方案,以确保糖尿病患者硬膜外类固醇注射后血糖处于正常范围内。Bicket 等^[36]提出应加强对糖尿病患者进行关于硬膜外类固醇注射后血糖升高的认识,及时调整饮食或降血糖药物,必要时多学科联合诊治,尤其是餐后时期。

5.4 感染

硬膜外类固醇注射后中枢神经系统感染虽然少见,但仍有不少报道,特别是真菌感染。Chiller 等^[37]认为中枢神经系统感染(脑膜炎、蛛网膜炎、硬膜下脓肿)主要与较高剂量的类固醇、经椎板间、糖尿病及高血压病史有关。中枢神经系统感染的机制目前尚不清楚,无意中刺破硬膜导致病菌植入可能是大部分此类感染的原因,其他如免疫抑制的患者有可能在没有刺破硬膜的情况下发生感染。

Singla 等^[38]的大型回顾性研究显示,硬膜外类

固醇注射后 3 个月内接受腰椎后路融合术与未行硬膜外类固醇注射而接受上述手术的患者相比,感染风险增加,其中硬膜外类固醇注射后 1 个月内手术的术后感染率为 3.9% (66/1699),1 ~ 3 个月为 2.2% (120/5491),而对照组术后感染率为 1.5% (1089/70 857),前两者感染率明显高于后者;但硬膜外类固醇注射 3 个月后手术的患者术后感染率为 1.3% (136/10 493),与对照组差异无统计学意义。但 Hartveldt 等^[39]的研究得出相反的结果,硬膜外类固醇注射后 1 个月内、1 ~ 3 个月及 3 个月后接受腰椎手术的患者术后感染率与未接受硬膜外类固醇注射的腰椎手术相比,差异无统计学意义。硬膜外类固醇注射是否影响术后感染率,还需在大型 RCT 中研究探讨。

6 小结

对于硬膜外类固醇注射,较多学者更加支持经椎间孔途径,但要将注射风险综合考虑后实施。目前来看,非颗粒类固醇的疗效似乎接近于颗粒类固醇,而前者能明显减少血管内注射导致的严重并发症。硬膜外类固醇注射可使部分患者免于手术,短期效果好。硬膜外类固醇注射相关的并发症包括血管栓塞、骨质流失、高血糖和感染等,如何减少甚至避免这些并发症是未来研究的重点。总体来说,目前硬膜外类固醇注射技术已经十分成熟,是一种有效、微创的腰椎退行性疾病治疗方法之一。

参考文献

- 1 Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 968 - 974.
- 2 Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 2028 - 2037.
- 3 Manchikanti L, Pampati V, Hirsch JA. Retrospective cohort study of usage patterns of epidural injections for spinal pain in the US fee-for-service Medicare population from 2000 to 2014. *BMJ Open*, 2016, 6(12): e013 - 042.
- 4 马永强, 袁慧书, 柳晨. 腰骶部选择性神经根阻滞研究现状和进展. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(7): 436 - 439.
- 5 Lee JH, An JH, Lee SH. Comparison of the effectiveness of interlaminar and bilateral transforaminal epidural steroid injections in treatment of patients with lumbosacral disc herniation and spinal stenosis. *Clin J Pain*, 2009, 25(3): 206 - 210.
- 6 Gharibo CG, Varlotta GP, Rhame EE, et al. Interlaminar versus transforaminal epidural steroids for the treatment of lumbar radicular pain: a randomized, blinded, prospective outcome study. *Pain Physician*, 2011, 14(6): 499 - 511.
- 7 Pandey RA. Efficacy of epidural steroid injection in management of lumbar prolapsed intervertebral disc: a comparison of caudal, transforaminal and interlaminar routes. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(7): RC05 - 11.

- 8 Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, et al. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(3):175–200.
- 9 靳伟, 瞿玉兴, 赵洪, 等. 经椎间孔硬脊膜激素封闭治疗腰椎间盘突出突出症的研究进展. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(2):171–174.
- 10 Park CH, Lee SH, Kim BI. Comparison of the effectiveness of lumbar transforaminal epidural injection with particulate and nonparticulate corticosteroids in lumbar radiating pain. *Pain Med*, 2010, 11(11):1654–1658.
- 11 El-Yahouchi C, Geske JR, Carter RE, et al. The noninferiority of the nonparticulate steroid dexamethasone vs the particulate steroids betamethasone and triamcinolone in lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Med*, 2013, 14(11):1650–1657.
- 12 Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E, et al. Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation: a prospective, randomized, double-blind trial. *Pain Med*, 2014, 15(4):548–555.
- 13 Feeley IH, Healy EF, Noel J, et al. Particulate and non-particulate steroids in spinal epidurals: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*, 2017, 26(2):336–344.
- 14 Gharibo CG, Fakhry M, Diwan S, et al. Conus medullaris infarction after a right L4 transforaminal epidural steroid injection using dexamethasone. *Pain Physician*, 2016, 19(8):E1211.
- 15 Owlia MB, Salimzadeh A, Alishiri G, et al. Comparison of two doses of corticosteroid in epidural steroid injection for lumbar radicular pain. *Singapore Med J*, 2007, 48(3):241–245.
- 16 Kang SS, Hwang BM, Son HJ, et al. The dosages of corticosteroid in transforaminal epidural steroid injections for lumbar radicular pain due to a herniated disc. *Pain Physician*, 2011, 14(4):361–370.
- 17 Whynes DK, Mccahon RA, Ravenscroft A, et al. Cost effectiveness of epidural steroid injections to manage chronic lower back pain. *BMC Anesthesiology*, 2012, 12(1):26.
- 18 Bicket MC, Horowitz J, Benzon H, et al. Epidural injections in prevention of surgery for spinal pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine J*, 2015, 15(2):348–362.
- 19 Manson NA, McKeon MD, Abraham EP. Transforaminal epidural steroid injections prevent the need for surgery in patients with sciatica secondary to lumbar disc herniation: a retrospective case series. *Can J Surg*, 2013, 56(2):89–96.
- 20 van Helvoirt H, Apeldoorn AT, Knol DL, et al. Transforaminal epidural steroid injections influence mechanical diagnosis and therapy (MDT) pain response classification in candidates for lumbar herniated disc surgery. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2016, 29(2):351–359.
- 21 Bhatti AB, Kim S. Role of epidural injections to prevent surgical intervention in patients with chronic sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*, 2016, 8(8):e723.
- 22 Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*, 2014, 371(1):11–21.
- 23 Manchikanti L, Candido KD, Kaye AD, et al. Randomized trial of epidural injections for spinal stenosis published in the New England Journal of Medicine: further confusion without clarification. *Pain Physician*, 2014, 17(4):E475–E488.
- 24 Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural injections for lumbar radiculopathy and spinal stenosis: a comparative systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2016, 19(3):E365.
- 25 Hong JH, Huh B, Shin HH. Comparison between digital subtraction angiography and real-time fluoroscopy to detect intravascular injection during lumbar transforaminal epidural injections. *Reg Anesth Pain Med*, 2014, 39(4):329–332.
- 26 Rathmell JP, Benzon HT, Dreyfuss P, et al. Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections: consensus opinions from a multidisciplinary working group and national organizations. *Anesthesiology*, 2015, 122(5):974–984.
- 27 Annaswamy TM, Worchel J. Paraplegia following lumbar epidural steroid injection in a patient with a spinal dural arteriovenous fistula. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(8):e147–e150.
- 28 Park KD, Lee J, Jee H, et al. Kambin triangle versus the supranural approach for the treatment of lumbar radicular pain. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(12):1039–1050.
- 29 Murthy NS, Maus TP, Behrns CL. Intraforaminal location of the great anterior radiculomedullary artery (artery of adamkiewicz): a retrospective review. *Pain Med*, 2010, 11(12):1756–1764.
- 30 Atluri S, Glaser SE, Shah RV, et al. Needle position analysis in cases of paralysis from transforaminal epidurals: consider alternative approaches to traditional technique. *Pain Physician*, 2013, 16(4):321–334.
- 31 Al-Shoha A, Rao DS, Schilling J, et al. Effect of epidural steroid injection on bone mineral density and markers of bone turnover in postmenopausal women. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(25):1567–1571.
- 32 Kim S, Hwang B. Relationship between bone mineral density and the frequent administration of epidural steroid injections in postmenopausal women with low back pain. *Pain Res*, 2014, 19(1):30–34.
- 33 Kim YU, Karm MH, Cheong Y, et al. Effect of epidural steroid injection on bone mineral density in postmenopausal women according to antiosteoporotic medication use. *Pain Physician*, 2016, 19(6):389–396.
- 34 Even JL, Crosby CG, Song Y, et al. Effects of epidural steroid injections on blood glucose levels in patients with diabetes mellitus. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(1):46–50.
- 35 Kim WH, Sim WS, Shin BS, et al. Effects of two different doses of epidural steroid on blood glucose levels and pain control in patients with diabetes mellitus. *Pain Physician*, 2013, 16(6):557–568.
- 36 Bicket MC, Chakravarthy K, Chang D, et al. Epidural steroid injections: an updated review on recent trends in safety and complications. *Pain Manag*, 2015, 5(2):129–146.
- 37 Chiller TM, Roy M, Nguyen D, et al. Clinical findings for fungal infections caused by methylprednisolone injections. *N Engl J Med*, 2013, 369(17):1610–1619.
- 38 Singla A, Yang S, Werner BC, et al. The impact of preoperative epidural injections on postoperative infection in lumbar fusion surgery. *J Neurosurg Spine*, 2017, 26(5):645–649.
- 39 Hartveldt S, Janssen SJ, Wood KB, et al. Is there an association of epidural corticosteroid injection with postoperative surgical site infection after surgery for lumbar degenerative spine disease? *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(19):1542–1547.

(收稿日期:2017-09-26)

(修回日期:2018-03-08)

(责任编辑:王惠群)