

# 椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的研究进展

沈锋<sup>1</sup>, 刘观燚<sup>2</sup>, 胡利华<sup>1</sup>, 周雷杰<sup>2</sup>, 马维虎<sup>2</sup>

(1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315112; 2. 宁波市第六医院, 浙江 宁波 315040)

**摘要** 椎间盘源性腰痛是常见慢性腰痛之一, 约占慢性腰痛的 40%。目前, 对椎间盘源性腰痛治疗方法的选择尚存在分歧。采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛在临床上已广泛应用, 但仍存在许多问题, 如其适应证和禁忌证尚未形成统一的标准、亚甲蓝的作用机制还不完全清楚、临床疗效和疗效持续时间在不同研究中存在较大差异等。本文对亚甲蓝进行了概述, 并从亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的适应证和禁忌证、作用机制、临床疗效、安全性几个方面对椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的研究进展进行了综述。

**关键词** 腰痛; 椎间盘; 亚甲蓝; 注射; 综述

椎间盘源性腰痛是由于椎间盘内结构改变、组织代谢紊乱, 产生炎症介质, 刺激椎间盘内疼痛感受器所诱发的持续性腰痛, 约占慢性腰痛的 40%<sup>[1-2]</sup>。目前, 治疗椎间盘源性腰痛的主要方法包括非手术治疗和手术治疗, 在治疗方法的选择上尚存在分歧。椎间盘内注射药物治疗椎间盘源性腰痛, 具有操作简便、疗效显著、安全性高等优点。亚甲蓝是一种具有细胞毒性的芳香杂环化合物, 采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛取得了一定的临床疗效, 但对于采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛仍存在许多有争议的问题。本文对亚甲蓝进行了概述, 并从亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的适应证和禁忌证、作用机制、临床疗效、安全性几个方面对椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的研究进展进行了综述。

## 1 亚甲蓝的概述

亚甲蓝是一种芳香杂环化合物。目前, 国家药品监督管理局批准生产的药品为亚甲蓝注射液, 该药对化学物亚硝酸盐、硝酸盐、苯胺、硝基苯、三硝基甲苯、苯醌、苯肼等和含有或产生芳香胺的药物(乙酰苯胺、对乙酰氨基酚、非那西丁、苯佐卡因等)引起的高铁血红蛋白血症有效; 对先天性还原型二磷酸吡啶核苷高铁血红蛋白还原酶缺乏引起的高铁血红蛋白血症效果较差; 对异常血红蛋白 M 伴有高铁血红蛋白血症无效; 对急性氰化物中毒, 能暂时延迟其毒性。此外,

亚甲蓝具有多种物理、化学性质及生物学功能, 在临床、科研中被广泛应用。亚甲蓝结构稳定, 亚甲蓝溶液具有特殊的颜色, 在临床上常用于淋巴结、髓核等组织染色, 作为指示剂或染色剂用于乳腺癌、早期胃癌、椎间盘突出症等疾病的诊治<sup>[3-5]</sup>; 亚甲蓝溶液是一种氧化还原剂, 可通过氧化还原反应发挥杀菌消毒作用<sup>[6-7]</sup>; 亚甲蓝是鸟苷酸环化酶(guanylatecyclase, cGMP)的抑制剂, 可用于维持休克病人的血压<sup>[8]</sup>, 治疗难治性休克、围手术期血管麻痹综合征<sup>[9]</sup>及阴茎异常勃起等<sup>[10]</sup>; 亚甲蓝具有较强的神经细胞毒性, 能够破坏神经传导通路, 可用于带状疱疹神经痛、三叉神经痛、椎间盘源性腰痛等的治疗<sup>[11]</sup>。此外, 亚甲蓝还被用于乳腺癌、基底细胞癌等癌症的治疗<sup>[12-13]</sup>。

## 2 亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的适应证和禁忌证

目前, 关于采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的适应证和禁忌证尚未形成统一的标准。多数学者认为对于符合以下情况的椎间盘源性腰痛患者可选择椎间盘内注射亚甲蓝治疗<sup>[14]</sup>: ①椎间盘源性腰痛反复发作持续 12 个月以上; ②非手术治疗无效; ③腰椎 MRI T2 加权像显示椎间盘低信号或纤维环后部高信号; ④椎间盘造影激发试验阳性。对于具备以下特征之一的患者禁止采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗<sup>[15]</sup>: ①对亚甲蓝药物过敏; ②多于 2 个节段的椎间盘源性腰痛; ③伴有腰椎间盘突出、椎管狭窄、腰椎节段性不稳、神经根受压; ④有腰椎手术史; ⑤有下肢神经痛症状; ⑥有精神疾病史; ⑦合并感染或肿瘤或凝血功能障碍。

基金项目: 2017 年浙江省 151 人才工程; 宁波市鄞州区科技项目(2019AS0025)

通讯作者: 刘观燚 E-mail: 18906628697@163.com

### 3 亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的作用机制

椎间盘源性腰痛的发生与纤维环产生裂隙、痛觉神经末梢长入髓核内有关<sup>[14]</sup>。椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛,疗效显著,但其作用机制尚不完全清楚。部分学者认为亚甲蓝具有较强的神经细胞毒性,在椎间盘内注射亚甲蓝能够破坏感觉神经,抑制痛觉的传导,从而治疗椎间盘源性腰痛。庞晓东等<sup>[16]</sup>研究发现,在向大鼠损伤的椎间盘内注射亚甲蓝溶液 1 周后,神经纤维标记物 P 物质、蛋白基因产物 9.5 的表达量显著降低,认为亚甲蓝对椎间盘内的神经纤维有明显的抑制或灭活作用。也有部分学者认为,亚甲蓝能够控制椎间盘内的炎症反应,减少炎症因子对神经末梢的致敏作用,从而治疗椎间盘源性腰痛<sup>[17]</sup>。康新建等<sup>[17]</sup>建立椎间盘损伤大白兔模型,在大白兔损伤的椎间盘内注射亚甲蓝溶液,2 周后测定椎间盘内 NO 含量,注射亚甲蓝溶液的椎间盘内 NO 含量显著降低。Farrokhi 等<sup>[18]</sup>研究发现,亚甲蓝能够抑制自由基产生、使黄嘌呤氧化酶失活、抑制 NO 生成,认为亚甲蓝能够通过减少炎症介质的释放来缓解椎间盘源性腰痛。Miranda 等<sup>[19]</sup>认为,亚甲蓝是 cGMP 的抑制剂,竞争性结合 cGMP,进而降低 NO 的生成。此外,Luca 等<sup>[20]</sup>认为,椎间盘内注射亚甲蓝缓解疼痛可能与抑制线粒体产生自由基、增加线粒体氧化磷酸化和减少活性氧产生有关。

### 4 亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的临床疗效

目前,关于采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的临床疗效,不同学者的研究结果存在较大差异。部分学者的研究结果表明该方法能够缓解腰部疼痛、改善腰椎功能,综合疗效显著。Peng 等<sup>[21]</sup>于 2007 年首次报道了 24 例采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的患者,21 例治疗后疼痛显著缓解、腰椎功能显著改善,且所有患者均未出现神经损伤并发症。刘沛等<sup>[22]</sup>报道了 26 例采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗的椎间盘源性腰痛患者,约 87% 的患者治疗后疼痛显著缓解、腰椎功能显著改善,治疗后 12 个月随访时,患者均无腰痛复发。Peng 等<sup>[23]</sup>进行了一项前瞻性随机对照临床试验研究以观察椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的临床疗效,约 89% 的患者腰部疼痛视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS) 评分较治疗前降低了 20% 以上,其中 19% 的患者疼痛消失、28% 的患者疼痛显著改善,且

与对照组相比,差异有统计学意义。Kallewaard 等<sup>[24]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛患者 15 例,疼痛显著减轻 6 例,治疗后 12 个月随访未见疼痛复发。吴贤良等<sup>[25]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘造影 Dallas 等级为 0 ~ 1 级的椎间盘源性腰痛患者 16 例(亚甲蓝组),采用斜前方腰椎融合术治疗椎间盘造影 Dallas 等级为 2 ~ 3 级的椎间盘源性腰痛患者 26 例(融合组),治疗后 15 个月,2 组患者 VAS 评分、Oswestry 功能障碍指数 (Oswestry disability index, ODI) 均显著降低,且 2 组比较差异无统计学意义。此外,椎间盘内注射亚甲蓝与其他治疗方法联合使用,亦表现出较好的治疗效果。史剑倩等<sup>[26]</sup>研究发现,椎间盘内注射亚甲蓝联合靶点射频热凝术治疗椎间盘源性腰痛的疗效显著高于单独使用椎间盘内注射亚甲蓝或靶点射频热凝术。谭天云等<sup>[27]</sup>对比研究了采用椎间盘亚甲蓝注射、靶点射频联合银质针(联合银质针组)和采用椎间盘亚甲蓝注射靶点射频(亚甲蓝射频组)治疗椎间盘源性腰痛的临床疗效,结果显示,联合银质针组的有效率为 96%,显著高于亚甲蓝射频组。

然而,部分学者关于椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的研究却呈现相反的结果,认为椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛疗效并不确定,且疗效持续时间较短、疼痛易复发。Gupta 等<sup>[28]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛患者 8 例,4 例在治疗后 5 个月内疼痛复发,在治疗后 12 个月随访时仅 1 例患者疼痛未复发。Kim 等<sup>[29]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛患者 20 例,治疗后 3 个月,11 例患者疼痛缓解,治疗后 12 个月,6 例患者疼痛复发。Levi 等<sup>[30]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛患者 16 例,治疗后 6 个月,4 例患者的 VAS 评分和 ODI 较术前均降低 30% 以上,4 例患者的 VAS 评分和 ODI 与术前相比差异无统计学意义,6 例疼痛复发后选择其他治疗方法。Zhang 等<sup>[31]</sup>采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛患者 33 例,与术前比较,治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月的 VAS 评分降低幅度均在 2 分以上、ODI 降低幅度均在 50% 以上,治疗后 12 个月的 VAS 评分降低幅度均在 2 分以内、ODI 的差异无统计学意义。Kallewaard 等<sup>[14]</sup>进行了一项临床试验,观察椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的临床疗效,治疗后 6 个

月,亚甲蓝注射组的有效率为 35%,安慰剂注射组的有效率为 26.8%,2 组有效率比较,差异无统计学意义。

由于部分研究的样本量较小,且患者的年龄、性别、依从性、亚甲蓝的使用浓度及注射方式等诸多因素都可能对研究结果产生影响。因此,椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的疗效尚不确定,仍需大样本前瞻性随机对照研究进一步证实。

## 5 亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的安全性

亚甲蓝具有一定的细胞毒性,多项动物实验表明亚甲蓝会造成细胞损伤、影响细胞的生理活动,甚至诱发细胞凋亡。Da Costa 等<sup>[32]</sup>研究发现,斑马鱼细胞在含有一定浓度亚甲蓝的培养基中培养 3~6 h,可致细胞 DNA 损伤,并诱导细胞凋亡。刘洋等<sup>[33]</sup>研究发现,大鼠椎间盘内注射亚甲蓝会抑制纤维环细胞分泌细胞外基质,诱导纤维环细胞凋亡,且甲基蓝对细胞的损伤程度与甲基蓝的浓度呈正相关。Zhang 等<sup>[34]</sup>研究发现,亚甲蓝的细胞毒性是浓度依赖型,在大鼠椎间盘内注射一定浓度的亚甲蓝溶液,纤维环细胞的增殖和旁分泌功能受到抑制,且会发生纤维环细胞凋亡。刘春雨等<sup>[35-36]</sup>将同种大鼠随机分为 4 组,分别于硬膜外注射生理盐水 1 mL、1% 亚甲蓝 0.2 mL、1% 亚甲蓝 1 mL、1% 亚甲蓝 2 mL,4 组腰椎脊髓及脊神经节结构、脊神经诱发电位幅度比较,差异无统计学意义;认为 1% 亚甲蓝对腰椎脊髓及神经节传导功能没有影响。Lamarque 等<sup>[37]</sup>发现,亚甲蓝介导的光动力疗法会激活 Bcl-2 信号通路,进而诱导小鼠成纤维细胞发生凋亡。

尽管动物实验显示亚甲蓝具有一定的细胞毒性,但在临床采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛,患者发生不良反应较为少见。郝其全等<sup>[38]</sup>研究发现,椎间盘内注射亚甲蓝时,少许亚甲蓝渗入椎管内,患者未见严重不良反应。Levi 等<sup>[30]</sup>研究发现,少数患者在椎间盘内注射亚甲蓝后出现蓝色尿液,持续 1 周,未见其他不良反应。目前,还没有关于亚甲蓝损伤神经根的报道,但椎间盘内注射亚甲蓝的安全性仍需进一步深入研究。

## 6 小 结

目前,采用椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛在临床上已广泛应用,但其适应证和禁忌证尚未形成统一的标准,亚甲蓝的作用机制尚存在争议,临

床疗效和疗效持续时间在不同研究中存在较大差异。多项动物实验研究表明,亚甲蓝会造成细胞损伤、影响细胞的生理活动,甚至诱发细胞凋亡,且亚甲蓝的毒性作用是浓度依赖型,低于一定浓度的亚甲蓝对腰椎脊髓及神经节传导功能没有影响;在临床应用中,尚未发现椎间盘内注射亚甲蓝给患者带来严重的不良反应。然而,目前关于椎间盘内注射亚甲蓝治疗椎间盘源性腰痛的临床研究,大多存在样本量小、随访时间短等不足,且对于亚甲蓝的使用浓度、注射方式等缺少规范性指导,尚需开展大样本、前瞻性、随机对照试验进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] MANCHIKANTI L, PAMPATI V, BENYAMIN R M, et al. Analysis of efficacy differences between caudal and lumbar interlaminar epidural injections in chronic lumbar axial discogenic pain: local anesthetic alone vs. local combined with steroids[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(3): 214-222.
- [2] GUO X H, DING W Y, LIU L Z, et al. Intradiscal methylene blue injection for discogenic low back pain: a meta-analysis[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(1): 118-129.
- [3] LI J Y, CHEN X, QI M, et al. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PloS one*, 2018, 13(9): 364.
- [4] 王建民, 刘长利, 韩敦鑫, 等. 亚甲蓝在经皮椎间孔镜 TESSYS 技术中的应用价值[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(5): 472-475.
- [5] PIROMCHAI P, JUENGTRAKOOL T, LAOHASIRIWONG S, et al. The sensitivity and specificity of methylene blue spray to identify the parathyroid gland during thyroidectomy[J]. *Peer J*, 2019, 7: e6376.
- [6] GOMES T F, PEDROSA M M, DE TOLEDO A C L, et al. Bactericide effect of methylene blue associated with low-level laser therapy in *Escherichia coli* bacteria isolated from pressure ulcers[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(8): 1723-1731.
- [7] YANG S M, LEE D W, PARK H J, et al. Hydrogen peroxide enhances the antibacterial effect of methylene blue-based photodynamic therapy on biofilm-forming bacteria[J]. *Photochem Photobiol*, 2019, 95(3): 833-838.
- [8] VOLPON L C, EVORA P R B, TEIXEIRA G D, et al. Methylene blue for refractory shock in polytraumatized patient: a case report[J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(4): 553-558.
- [9] MCCARTNEY S L, DUCE L, GHADIMI K. Intraoperative

- vasoplegia; methylene blue to the rescue! [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 43–49.
- [10] GUR S, PEAK T, YAFI F A, et al. Mirabegron causes relaxation of human and rat corpus cavernosum; could it be a potential therapy for erectile dysfunction? [J]. *BJU Int*, 2016, 118(3): 464–474.
- [11] ZHAO P, MEI L, WANG W Z. Clinical study of ultrasound-guided methylene blue thoracic paravertebral nerve block for the treatment of postherpetic neuralgia [J]. *Turk Neurosurg*, 2019, 29(6): 811–815.
- [12] HOSSEINZADEH R, KHORSANDI K, HOSSEINZADEH G. Graphene oxide – methylene blue nanocomposite in photodynamic therapy of human breast cancer [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2018, 36(9): 2216–2223.
- [13] DABRZALSKA M, JANASZEWSKA A, ZABLOCKA M, et al. Complexing methylene blue with phosphorus dendrimers to increase photodynamic activity [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 345.
- [14] KALLEWAARD J W, WINTRAECKEN V M, GEURTS J W, et al. A multicenter randomized controlled trial on the efficacy of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain; the IMBI study [J]. *Pain*, 2019, 160(4): 945–953.
- [15] GEURTS J W, KALLEWAARD J W, KESSELS A, et al. Efficacy and cost – effectiveness of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain; study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 532.
- [16] 庞晓东, 徐展, 彭宝淦. 亚甲蓝治疗椎间盘源性下腰痛机制的动物实验研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(5): 274–279.
- [17] 康新建, 彭宝淦. 亚甲蓝对针刺诱导的退变椎间盘内 NO 浓度影响的实验研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(5): 266–269.
- [18] FARROKHI M R, LOTFI M, MASOUDI M S, et al. Effects of methylene blue on postoperative low-back pain and functional outcomes after lumbar open discectomy: a triple-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(1): 7–15.
- [19] MIRANDA L E, MENTE E D, MOLINA C A F, et al. Methylene blue and the NO/cGMP pathway in solid organs transplants [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(4): 423–432.
- [20] LUCA A, ALEXA T, DONDAS A, et al. The effects of riboflavin and methylene blue on nociception and visceral pain [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2015, 119(2): 466–472.
- [21] PENG B G, ZHANG Y M, HOU S X, et al. Intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain [J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(1): 33–38.
- [22] 刘沛, 肖少雄, 熊伟. 椎间盘内亚甲蓝注射治疗椎间盘源性下腰痛 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2009, 17(3): 34–35.
- [23] PENG B B, PANG X D, WU Y, et al. A randomized placebo-controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain [J]. *Pain*, 2010, 149(1): 124–129.
- [24] KALLEWAARD J W, GEURTS J W, KESSELS A, et al. Efficacy, safety, and predictors of intradiscal methylene blue injection for discogenic low back pain; results of a multicenter prospective clinical series [J]. *Pain Pract*, 2016, 16(4): 405–412.
- [25] 吴贤良, 黄建军, 庄培峰. 亚甲蓝注射与斜前方腰椎融合术治疗椎间盘源性下腰痛的临床疗效 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(5): 504–507.
- [26] 史剑倩, 章勇, 张达颖, 等. 亚甲蓝注射联合靶点射频治疗盘源性腰痛的临床疗效研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(10): 791–793.
- [27] 谭天云, 曾小琼, 陈俊志, 等. 腰椎间盘突出亚甲蓝注射、靶点射频联合银质针治疗椎间盘源性腰痛的疗效 [J]. *实用疼痛学杂志*, 2018, 14(5): 356–360.
- [28] GUPTA G, RADHAKRISHNA M, CHANKOWSKY J, et al. Methylene blue in the treatment of discogenic low back pain [J]. *Pain physician*, 2012, 15(4): 333–338.
- [29] KIM S H, AHN S H, CHO Y W, et al. Effect of intradiscal methylene blue injection for the chronic discogenic low back pain: one year prospective follow – up study [J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36(5): 657–664.
- [30] LEVI D S, HORN S, WALKO E. Intradiskal methylene blue treatment for diskogenic low back pain [J]. *PM R*, 2014, 6(11): 1030–1037.
- [31] ZHANG X J, HAO J, HU Z M, et al. Clinical evaluation and magnetic resonance imaging assessment of intradiscal methylene blue injection for the treatment of discogenic low back pain [J]. *Pain physician*, 2016, 19(8): E1189–E1195.
- [32] DA COSTA S R, DA COSTA MONTEIRO M, DA SILVA JUNIOR F M R, et al. Methylene blue toxicity in zebrafish cell line is dependent on light exposure [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(8): 895–905.
- [33] 刘洋, 刘忠军, 王静成, 等. 亚甲蓝对大鼠椎间盘纤维环细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(3): 245–252.