

·非血管介入 Non-vascular intervention·

臭氧疗法治疗腰椎间盘突出症的疗效与安全性：
一项基于随机对照的 Meta 分析和系统综述

马飞宏，冯周利，吉天英，宋志靖，李洋，常睿，王建国，吴建民

【摘要】目的 系统评价臭氧注射治疗腰椎间盘突出症(LDH)的疗效与安全性。**方法** 检索 Embase、PubMed、Cochrane library、Web of science 数据库中有关臭氧疗法治疗 LDH 的随机对照研究(RCT)文献，检索日期为建库至 2023 年 2 月。由两位研究者独立进行文献检索、筛选、数据提取，采用 Cochrane 偏倚风险评价工具评估纳入文献的质量，应用 Stata 17.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 9 项 RCTs，涉及 702 例患者。Meta 分析结果显示与单纯选择射频热凝、经皮旋切等治疗 LDH 相比，联合臭氧注射治疗能显著提高 Macnab 疗效评价的有效率($RR=1.097, 95\%CI: 1.038\sim 1.159, P=0.001$)和优良率($RR=1.185, 95\%CI: 1.074\sim 1.309, P=0.001$)，降低视觉模拟疼痛评分(VAS)($WMD=-0.810\sim 95\%CI: -1.205, -0.414, P=0.000$)差异具有统计学意义。**结论** 相较于单纯使用射频热凝、经皮旋切等治疗 LDH，联合使用臭氧疗法能显著提高 Macnab 疗效评价的有效率和优良率，降低 VAS 评分，安全性高。因受限于纳入原始研究的数量和质量，上述结论有待多中心、大样本、高质量研究进一步予以验证。

【关键词】 臭氧疗法；腰椎间盘突出；系统综述；Meta 分析

中图分类号：R681.5 文献标志码：A 文章编号：1008-794X(2024)-07-0745-08

Efficacy and safety of ozone therapy for lumbar disc herniation: a meta-analysis based on a randomized control and systematic review MA Feihong, FENG Zhouli, JI Tianying, SONG Zhijing, LI Yang, CHANG Rui, WANG Jianguo, WU Jianmin. Department of Orthopedics Rehabilitation, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu Province 730000, China

Corresponding author: WU Jianmin, E-mail: 1249407119@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of ozone injection therapy for lumbar disc herniation(LDH). **Methods** A computerized retrieval of academic papers concerning the randomized controlled trial(RCT) on ozone injection therapy for LDH from the databases of Embase, PubMed, Cochrane library and Web of science was conducted. The retrieval time period was from the establishment of the database to February 2023. The literature retrieval, screening, and data extraction were independently performed by two researchers. Cochrane bias risk assessment tool was used to assess the quality of the included literature. Stata 17.0 software was used to make meta-analysis. **Results** A total of 9 RCTs including 702 patients were finally included in this study. The results of meta-analysis showed that compared with radiofrequency thermocoagulation, percutaneous rotation and other treatments for LDH, the combination use of ozone injection could significantly improve the effective rate based on Macnab efficacy evaluation criteria($RR=1.097, 95\%CI: 1.038\sim 1.159, P=0.001$) and the excellent rate($RR=1.185\sim 95\%CI: 1.074\sim 1.309, P=0.001$), and decrease the visual analog scale(VAS) pain score($WMD=-0.810\sim 95\%CI: -1.205\sim -0.414, P=0.000$), and the differences in the above indexes were statistically significant. **Conclusion** Compared with the simple use of radiofrequency thermocoagulation, percutaneous rotation, and other treatment for LDH, the combination use of ozone injection therapy can significantly improve the effective rate and excellent rate based on Macnab efficacy evaluation criteria, decrease VAS score, with a high clinical safety. Limited by the quantity and quality of the original studies included in this study, the above conclusions need to be further verified by multi-center, large-sample and high-quality studies. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 745-752)

【Key words】 ozone therapy; lumbar disc herniation; systematic review; meta-analysis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.009

作者单位：730000 甘肃兰州 甘肃中医药大学附属医院康复骨科(马飞宏、宋志靖、李洋、吴建民)；甘肃中医药大学(冯周利、吉天英、常睿、王建国)

通信作者：吴建民 E-mail: 1249407119@qq.com

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是最常见的脊柱疾病之一,由于突出的椎间盘激惹神经根、脊髓、马尾神经,故常伴有腰腿痛、大小便失禁等症状^[1-2]。LDH 高发于 25~55 岁青壮年及中年群体^[3-4],伴随着老龄化的进程加剧,人们工作、生活方式的改变,LDH 的发病率不断提高且呈越来越年轻化趋势,给患者家庭和社会造成重大负担^[5]。机械压迫机制、炎症化学性刺激、自身免疫反应是目前 LDH 公认的三大病因病理机制,但是对于此有关学者认为其不能完全阐释该病的发病机制,并在做进一步研究^[6]。

LDH 的治疗主要为手术治疗和保守治疗。传统手术治疗存在风险高、费用高、并发症多等劣势,容易对患者造成心理创伤,且多数患者对于其有畏惧心理,临床诊疗接受度较低。随着诊疗技术的发展,现已有一些微创手术技术运用于 LDH 的诊疗中,一篇关于传统手术治疗与微创技术术后并发症的系统综述表明,微创技术尽管在减少并发症方面表现出明显的优势^[7],但限于文献的质量和数量等方面的因素,这一结论仍需要更深入的研究。同时,针对手术部位髓核残留的问题,经皮内镜技术由于其独特特点可能不如开放手术表现出色。因此,在临床诊疗中,我们应该缜密思考选择患者的手术方式,以便在追求最佳治疗效果的同时尽量减少重复治疗。相较手术治疗,保守治疗虽然可暂缓临床症状,但长期疗效不能保证,反复于此增加了患者的经济负担,易加重患者的心理负担^[8-10]。刘道光等^[11]研究发现,选择保守治疗 LDH 可增加腰椎间盘突出再吸收(resorption of lumbar disc

herniation, RLDH) 发生率,利于缓解腰部疼痛、下肢反射痛、麻木等症状,但是在保守治疗一段时间后患者临床、影像学症状无改善时手术仍是重要的治疗方法选择。基于此寻求一种安全、有效且并发症较少的方法治疗 LDH 是近年来学者所追求的。经皮穿刺椎间盘臭氧髓核溶解术,主要通过增加局部氧供,抑制炎症因子的释放,促使抗氧化酶生成等途径发挥抗炎、镇痛作用,从而减轻神经压迫症状,缓解 LDH 患者疼痛、腰椎功能受限等问题,以此提高患者的生存质量^[12]。目前臭氧治疗 LDH 因其更加经济、不良反应小、患者接受度高等优点,广泛运用于临床。然而,关于微创技术的有效性和安全性仍存在争议^[13-14]。本研究旨在通过元分析来解决这些争议,从而为临床诊疗决策提供可靠的参考依据。

1 材料和方法

本研究方案已在 Prospero 平台注册,注册号:CRD42023420764。

1.1 文献检索策略

由两名研究者独立进行检索,不受地区、出版物和语言限制。主要检索来源为 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、Web of science 的电子数据库臭氧疗法治疗 LDH 的随机对照试验(RCT),检索时间为建库至 2023 年 2 月。检索词包括:Back Injuries, Lumbar, Lumbosacral Region, low back, lower back, lower vertebrae, low spine, lumbar spine, erector spinalis, multifidus, L1, L2, L3, L4, L5 等。以 PubMed 为例,检索策略见图 1。

Search number	Query	Search Details	Results
5	(("Ozone"[Mesh]) OR (((((((Ozone[Title/Abstract]) OR (Tropospheric Ozone[Title/Abstract]) OR (Ozone, Tropospheric[Title/Abstract]) OR (Low Level Ozone[Title/Abstract]) OR (Level Ozone, Low[Title/Abstract]) OR (Ozone, Low Level[Title/Abstract]) OR (Ground Level Ozone[Title/Abstract]) OR (Level Ozone, Ground[Title/Abstract]) OR (Ozone, Ground Level[Title/Abstract]) AND (((((((((((lumbar disc herniation[Title/Abstract]) OR (lumbar disc protrusion[Title/Abstract]) OR (Hernia intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (prolapse of lumbar intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (lumbar intervertebral disc herniation[Title/Abstract]) OR (Back Injuries[Title/Abstract]) OR (Lumbar[Title/Abstract]) OR (Lumbosacral Region[Title/Abstract]) OR (low back[Title/Abstract]) OR (lower back[Title/Abstract]) OR (lower vertebrae[Title/Abstract]) OR (low spine[Title/Abstract]) OR (lumbar spine[Title/Abstract]) OR (erector spinalis[Title/Abstract]) OR (multifidus[Title/Abstract]) OR (L1[Title/Abstract]) OR (L2[Title/Abstract]) OR (L3[Title/Abstract]) OR (L4[Title/Abstract]) OR (L5[Title/Abstract])	("Ozone"[MeSH Terms] OR ("Ozone"[Title/Abstract] OR "tropospheric ozone"[Title/Abstract] OR "ozone tropospheric"[Title/Abstract] OR "low level ozone"[Title/Abstract] OR ("Level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) AND "ozone low"[Title/Abstract] OR ("ozonated"[All Fields] OR "ozonating"[All Fields] OR "ozonation"[All Fields] OR "ozonations"[All Fields] OR "Ozone"[MeSH Terms] OR "Ozone"[All Fields] OR "ozone s"[All Fields] OR "ozonization"[All Fields] OR "ozonized"[All Fields] OR "ozonizer"[All Fields]) AND "low level"[Title/Abstract] OR "ground level ozone"[Title/Abstract] OR "level ozone ground"[Title/Abstract] OR "lumbar disc protrusion"[Title/Abstract] AND "lumbar disc herniation"[Title/Abstract] OR "hernia intervertebral disc"[Title/Abstract] OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernias"[All Fields] OR "hernias s"[All Fields] OR "prolapse"[All Fields] AND "intervertebral discs"[Title/Abstract] OR ("prolapse"[MeSH Terms] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields]) AND "of lumbar intervertebral disc"[Title/Abstract] OR "lumbar intervertebral disc herniation"[Title/Abstract] OR "back injuries"[Title/Abstract] OR "Lumbar"[Title/Abstract] OR "lumbosacral region"[Title/Abstract] OR "low back"[Title/Abstract] OR "lower back"[Title/Abstract] OR "lower vertebrae"[Title/Abstract] OR "low spine"[Title/Abstract] OR "lumbar spine"[Title/Abstract] OR "erector spinalis"[Title/Abstract] OR "multifidus"[Title/Abstract] OR "L1"[Title/Abstract] OR "L2"[Title/Abstract] OR "L3"[Title/Abstract] OR "L4"[Title/Abstract] OR "L5"[Title/Abstract])	871
4	((((((((((((((lumbar disc herniation[Title/Abstract]) OR (lumbar disc protrusion[Title/Abstract]) OR (Hernia intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (prolapse of lumbar intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (lumbar intervertebral disc herniation[Title/Abstract]) OR (Back Injuries[Title/Abstract]) OR (Lumbar[Title/Abstract]) OR (Lumbosacral Region[Title/Abstract]) OR (low back[Title/Abstract]) OR (lower back[Title/Abstract]) OR (lower vertebrae[Title/Abstract]) OR (low spine[Title/Abstract]) OR (lumbar spine[Title/Abstract]) OR (erector spinalis[Title/Abstract]) OR (multifidus[Title/Abstract]) OR (L1[Title/Abstract]) OR (L2[Title/Abstract]) OR (L3[Title/Abstract]) OR (L4[Title/Abstract]) OR (L5[Title/Abstract])	"lumbar disc herniation"[Title/Abstract] OR "lumbar disc protrusion"[Title/Abstract] OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernias"[All Fields] OR "hernias s"[All Fields] OR "hernias"[All Fields]) AND "intervertebral disc"[Title/Abstract] OR ("prolapse"[MeSH Terms] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields]) AND "of lumbar intervertebral disc"[Title/Abstract] OR "lumbar intervertebral disc herniation"[Title/Abstract] OR "back injuries"[Title/Abstract] OR "Lumbar"[Title/Abstract] OR "lumbosacral region"[Title/Abstract] OR "low back"[Title/Abstract] OR "lower back"[Title/Abstract] OR "lower vertebrae"[Title/Abstract] OR "low spine"[Title/Abstract] OR "lumbar spine"[Title/Abstract] OR "erector spinalis"[Title/Abstract] OR "multifidus"[Title/Abstract] OR "L1"[Title/Abstract] OR "L2"[Title/Abstract] OR "L3"[Title/Abstract] OR "L4"[Title/Abstract] OR "L5"[Title/Abstract])	328,590
3	("Ozone"[Mesh]) OR (((((((Ozone[Title/Abstract]) OR (Tropospheric Ozone[Title/Abstract]) OR (Ozone, Tropospheric[Title/Abstract]) OR (Low Level Ozone[Title/Abstract]) OR (Level Ozone, Low[Title/Abstract]) OR (Ozone, Low Level[Title/Abstract]) OR (Ground Level Ozone[Title/Abstract]) OR (Level Ozone, Ground[Title/Abstract]) OR (Ozone, Ground Level[Title/Abstract])	"Ozone"[MeSH Terms] OR ("Ozone"[Title/Abstract] OR "tropospheric ozone"[Title/Abstract] OR "ozone tropospheric"[Title/Abstract] OR "low level ozone"[Title/Abstract] OR ("Level"[All Fields] OR "levels"[All Fields]) AND "ozone low"[Title/Abstract] OR ("ozonated"[All Fields] OR "ozonating"[All Fields] OR "ozonation"[All Fields] OR "ozonations"[All Fields] OR "Ozone"[MeSH Terms] OR "Ozone"[All Fields] OR "ozone s"[All Fields] OR "ozonization"[All Fields] OR "ozonized"[All Fields] OR "ozonizer"[All Fields]) AND "low level"[Title/Abstract] OR "ground level ozone"[Title/Abstract] OR "level ozone ground"[Title/Abstract] OR "ozone ground level"[Title/Abstract])	28,694
2	((((((((((((((lumbar disc herniation[Title/Abstract]) OR (lumbar disc protrusion[Title/Abstract]) OR (Hernia intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (prolapse of lumbar intervertebral disc[Title/Abstract]) OR (lumbar intervertebral disc herniation[Title/Abstract]) OR (Back Injuries[Title/Abstract]) OR (Lumbar[Title/Abstract]) OR (Lumbosacral Region[Title/Abstract]) OR (low back[Title/Abstract]) OR (lower back[Title/Abstract]) OR (lower vertebrae[Title/Abstract]) OR (low spine[Title/Abstract]) OR (lumbar spine[Title/Abstract]) OR (erector spinalis[Title/Abstract]) OR (multifidus[Title/Abstract]) OR (L1[Title/Abstract]) OR (L2[Title/Abstract]) OR (L3[Title/Abstract]) OR (L4[Title/Abstract]) OR (L5[Title/Abstract])	"lumbar disc herniation"[Title/Abstract] OR "lumbar disc protrusion"[Title/Abstract] OR ("hernia"[MeSH Terms] OR "hernias"[All Fields] OR "hernias s"[All Fields] OR "hernias"[All Fields]) AND "intervertebral disc"[Title/Abstract] OR ("prolapse"[MeSH Terms] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapses"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields] OR "prolapsed"[All Fields]) AND "of lumbar intervertebral disc"[Title/Abstract] OR "lumbar intervertebral disc herniation"[Title/Abstract] OR "back injuries"[Title/Abstract] OR "Lumbar"[Title/Abstract] OR "lumbosacral region"[Title/Abstract] OR "low back"[Title/Abstract] OR "lower back"[Title/Abstract] OR "lower vertebrae"[Title/Abstract] OR "low spine"[Title/Abstract] OR "lumbar spine"[Title/Abstract] OR "erector spinalis"[Title/Abstract] OR "multifidus"[Title/Abstract] OR "L1"[Title/Abstract] OR "L2"[Title/Abstract] OR "L3"[Title/Abstract] OR "L4"[Title/Abstract] OR "L5"[Title/Abstract])	25,734
1	"Ozone"[Mesh]	"Ozone"[MeSH Terms]	17,384

图 1 PubMed 检索策略

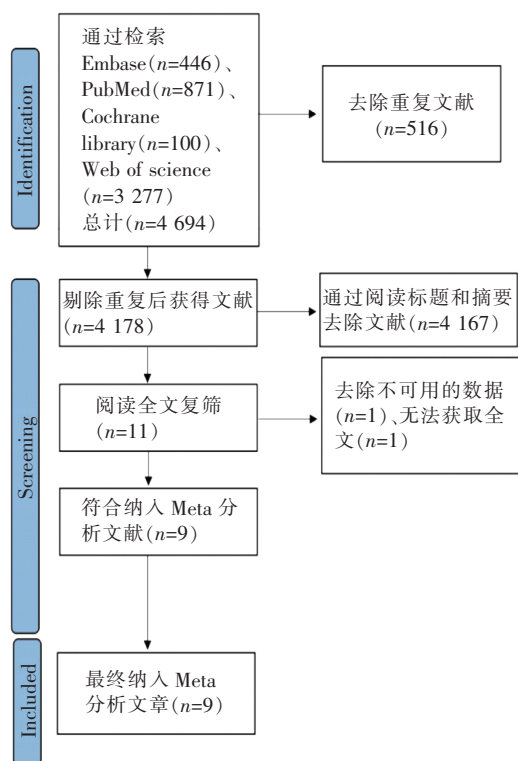


图2 文献筛选流程

1.2 纳入与排除标准

本研究采用随机对照试验(RCT)设计,研究对象为经影像学检查明确诊断为LDH的患者,无性别、民族、地域等限制。观察组接受臭氧疗法与其他治疗方法的联合治疗,对照组仅接受其他治疗方法,两组的其他治疗措施相同。主要结局指标包括改良 Macnab 疗效标准和视觉模拟疼痛评分(VAS)^[15]。排除标准包括会议论文、学位论文,结论和数据不一致的文献,随机方法不当的文献,缺乏完整原始资料的研究,研究对象同时患有其他疾病,如肿瘤、腰椎压缩性骨折、严重的内科疾患的文献,重复发

表的文献以及多种干预方式同时应用的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

采用 EndNote 20 进行文献管理。①初步筛选:文献检索由两名研究者独立完成,意见不统一时,通过讨论并请第三方协调共同解决;②再次筛选:剩余文献进行全文阅读并依据纳排标准严格筛选,对于缺少重要信息的文献联系原始研究者补充。同时记录排除原因。筛选流程见图2。文献内提取资料主要包括:第一作者姓名、发表年份;样本量、性别、年龄;干预措施、随访;结局指标。

1.4 纳入文献质量评价

两位研究员采用 Cochrane 偏倚风险评价工具^[16]对研究进行评估,包括随机序列产生、分配隐藏、参与者和工作人员的盲法、结局评估的盲法、不完整的结果数据、选择性报道和其他偏倚等七个方面。在存在分歧的情况下,寻求第三方的协助以做出最终判定。这一方法有助于确保对研究质量和偏倚的全面评估。

1.5 统计学方法

Meta 分析时根据数据类型选择适当的效果指标,对计数资料采用相对危险度(RR),对计量资料采用加权均数差(WMD)。这些效应量都伴随其 95% 可信区间的计算,以确保结果的统计显著性和精确性。异质性分析以 I^2 值为依据,如果异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 且 $P > 0.1$),采用固定效应模型;而在异质性较大时($I^2 > 50\%$ 且 $P < 0.1$),选择随机效应模型。在处理明显的临床异质性时采取亚组分析、敏感性分析,或者仅进行描述性分析。此外,通过 Egger 检验来评估发表偏倚,以判断研究结果是否受到出版倾向的影响。

表1 纳入文献基本特征

研究	年份	国家	研究对象		性别 (男/女)	平均年龄(岁)		干预方式		随访	结果
			实验组	对照组		实验组	对照组	实验组	对照组		
申帮利 ^[17]	2009	中国	30	30	58/42	45.7		射频热凝+臭氧(2~3 mL)	射频热凝	6个月	F1;F2
杜鹏 ^[18]	2017	中国	20	20	24/16	49.5±7.2	47.2±9.1	经皮旋切+臭氧(5 mL)	经皮旋切	3个月	F1;F2;F3
何明伟 ^[19]	2015	中国	20	20	17/23	—		低温等离子射频消融+臭氧(15~20 mL)	低温等离子射频消融	3个月	F1;F2;F3
任晓春 ^[20]	2013	中国	33	31	37/27	40.4±8.8	39.8±7.3	等离子刀髓核消融术+臭氧	等离子刀髓核消融术	12个月	F3
王云霞 ^[21]	2008	中国	66	63	70/59	44±3.1		胶原酶+臭氧(20~30 mL)	胶原酶	6个月	F1;F3
W YU ^[22]	2016	中国	37	37	44/30	45.3±5.5	39.8±4.7	腰椎融合+臭氧(2~15 mL)	腰椎融合	18个月	F1;F2
杨世涛 ^[23]	2012	中国	55	45	67/33	35	36	经皮腰椎间盘切除术+臭氧(30~40 mL)	经皮腰椎间盘切除术	6个月	F1;F2
周爱骏 ^[24]	2014	中国	48	47	58/37	55.9±7.1	54.3±7.4	射频+臭氧(5~10 mL)	射频	180 d	F1;F2
Salehpour F ^[25]	2021	伊朗	50	50	53/47	50.64±7.2	48.28±6.28	药物治疗(萘普生 500 mg 和苯丙胺 10 mg, 2 次/d)+臭氧(5 mL)	药物治疗(萘普生 500 mg 和苯丙胺 10 mg, 2 次/d)	6个月	F3

F1;F 有效率;F2 优良率;F3;VAS 评分

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

文献检索最初获得了来自 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆的 4 694 项相关试验, 因为数据重复删除了 516 篇文献。在阅读完标题和摘要后选择 11 篇进行完整阅读, 阅读全文后, 最终 9 项^[17-25]RCT 研究共 702 例患者被用于 Meta 分析。文献筛选流程和排除原因见图 2。

	随机 序列 的 产生	分 配 隐 藏	盲 法 的 使用	结 局 评 估 者 的 盲 法	不 完 整 的 数 据	选 择 性 报 道	其 他 偏 倚
Salehpour F 2021	+	+	+	+	+	?	?
Wang Y 2016	?	?	?	?	+	?	?
任晓春 2013	?	?	?	?	+	?	?
何明伟 2015	+	?	?	?	+	?	?
周爱骏 2014	?	?	?	?	+	?	?
杜 鹏 2017	+	?	?	?	+	?	?
杨世涛 2012	?	?	?	?	+	?	?
王云霞 2008	?	?	?	?	+	?	?
申帮利 2009	?	?	?	?	+	?	?

图 3 纳入研究的偏倚风险结果

2.2 文献基本特征

共纳入 9 篇文献 702 例患者。实验组均为臭氧

治疗+其他疗法, 对照组为单独使用其他疗法。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

所纳入的 9 项研究中, 有 3 项研究^[18-19, 25]提及使用随机数字表法产生序列, 有 4 项研究^[17, 21-22, 24]提及随机但未详细描述, 其余研究未提及具体分组方法。偏倚风险评价结果见图 3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效率 共纳入 7 项研究^[17-19, 21-24]。经异质性检验 $P=0\%$ ($\leq 50\%$) 且 $P=0.960$ (> 0.1), 故采用固定效应模型, 研究表明, 臭氧治疗联合其他疗法的有效率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($RR=1.097$, $95\%CI: 1.038 \sim 1.159$, $P=0.001$), 见图 4。

2.4.2 优良率 共纳入 6 项研究^[17-19, 22-24]。经异质性检验 $P=31.5\%$ ($\leq 50\%$) 且 $P=0.199$ (> 0.1), 故采用固定效应模型, 研究表明, 臭氧治疗联合其他疗法的优良率明显高于对照组且差异具有统计学意义 ($RR=1.185$, $95\%CI: 1.074 \sim 1.309$, $P=0.001$), 见图 5。

2.4.3 VAS 评分 共纳入 5 项研究^[18-21, 25]。随机效应模型表明, 臭氧治疗联合其他疗法能显著降低 LDH 患者的 VAS 评分, 差异具有统计学意义 ($WMD=-0.810$, $95\%CI: -1.205 \sim -0.414$, $P=0.000$), 见图 6。

因 $P > 50\%$ 对该组数据进行敏感性分析, 经检验表明其敏感性较小分析结果稳定见图 7。

2.4.4 并发症及安全性分析 文献^[17]报道了治疗后患者出现并发症, 为试验组中的 1 例患者出现轻微的头晕、恶心症状, 但经休息 30 min 后症状消失。

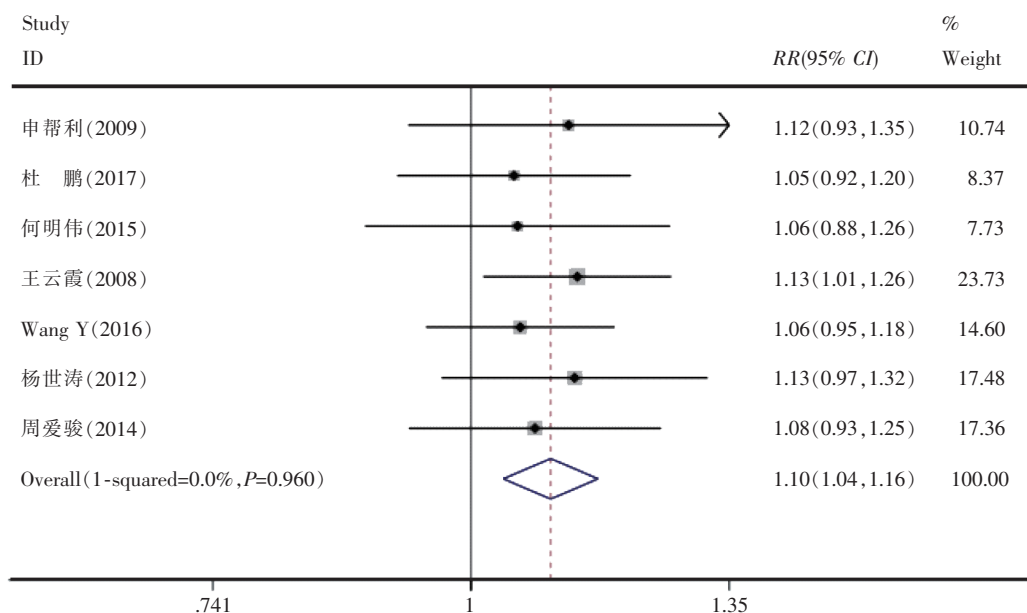


图 4 臭氧治疗联合其他疗法治疗 LDH 有效率的 Meta 分析

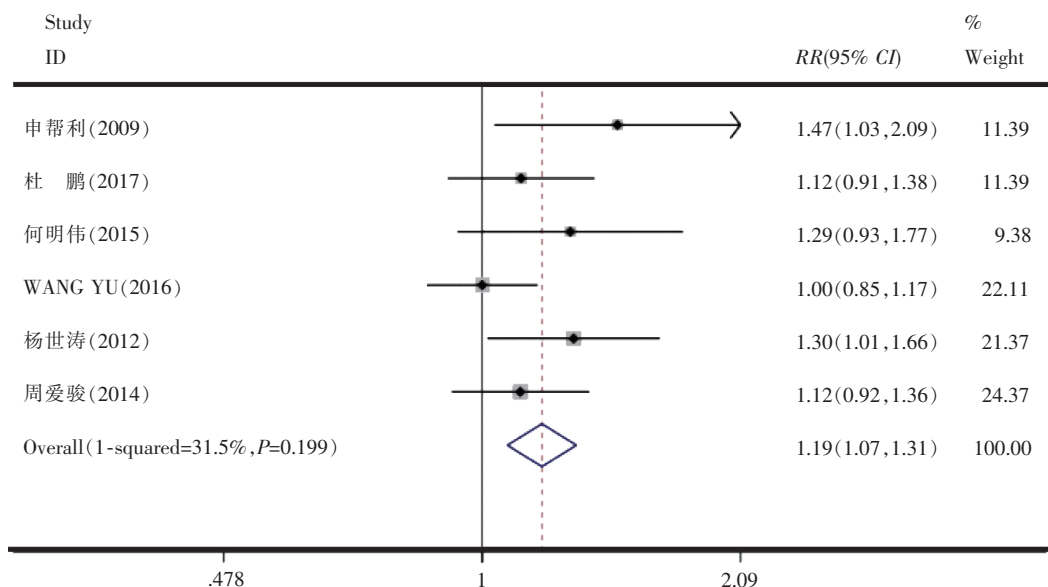


图5 臭氧治疗联合其他疗法治疗 LDH 优良率的 Meta 分析

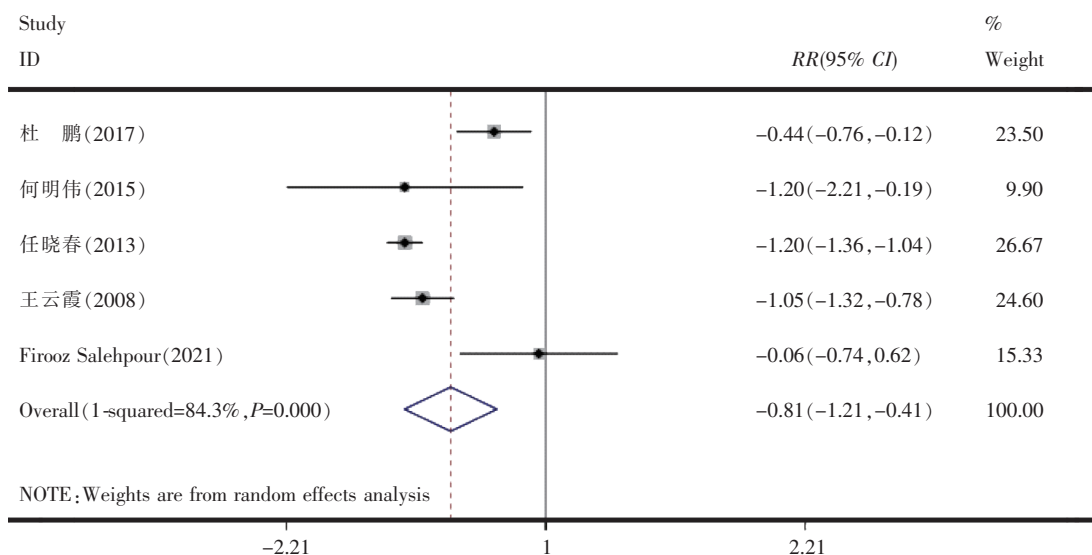


图6 臭氧治疗联合其他疗法治疗 LDH VAS 评分 Meta 分析

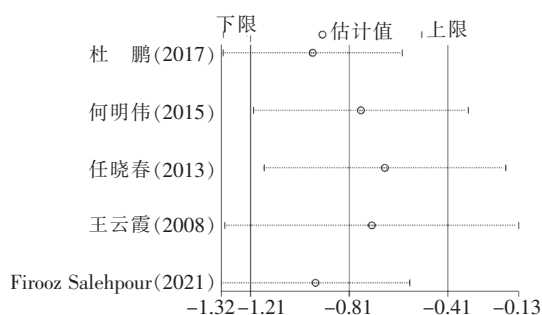


图7 VAS 评分敏感性分析

其余 RCT 文献未报道治疗后出现并发症及不良反应,表明臭氧联合其他疗法并发症少、不良反应发生率低、安全性高。

2.5 发表偏倚分析

对主要结局指标有效率、优良率、VAS 评分进行 Egger 检验以评估其是否存在偏倚。经检验有效率 $P=0.988$, VAS 评分 $P=0.272$ 表明发表不存在偏倚见图 8、9; 优良率 $P=0.004$ 提示发表存在偏倚见图 10。

3 讨论

LDH 是指髓核突出至脊柱后部或进入椎间隙所产生的一组临床症状。腰椎间盘突出,纤维环破裂,使邻近组织受到刺激或压迫,导致腰部疼痛,单侧或双侧下肢麻木、放射痛,影响腰椎的正常活动,甚至产生严重并发症^[26-27]。椎间盘在持续机械应

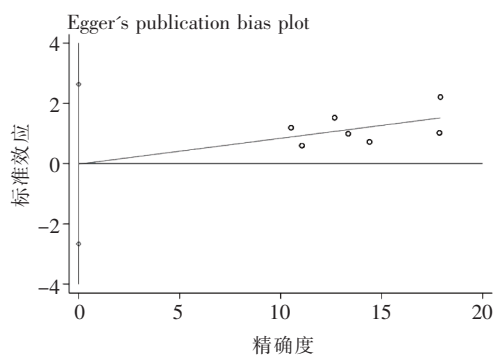


图 8 有效率 Egger 检验

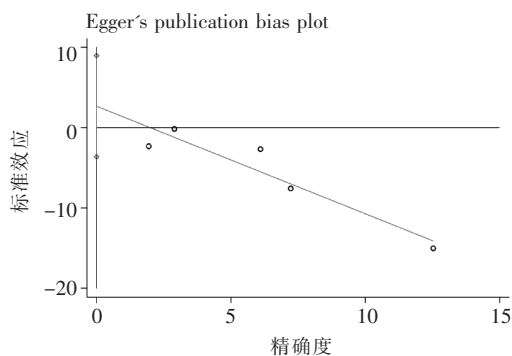


图 9 VAS 评分 Egger 检验

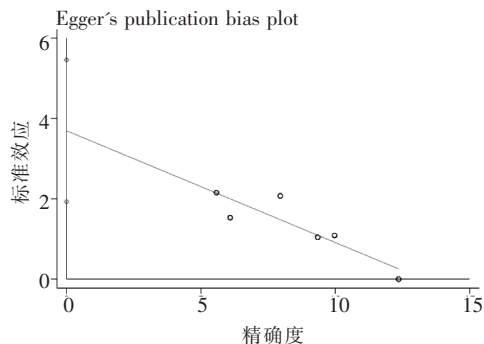


图 10 优良率 Egger 检验

力的作用下,髓核挤压、突破纤维环从椎体背侧韧带薄弱处突出,压迫周围脊神经,长时间影响血供引起神经根水肿,改变离子通道的表达造成痛觉过敏。此外,突出的髓核组织会打破血-盘屏障形成封闭状态,造成类似自身免疫反应,是释放白细胞介素(IL-2, IL-6, IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子,这也是发生疼痛的主要原因^[28]。所以,椎间盘突出治疗一方面要解除神经根的机械压迫,另一方面要消除无菌性炎症反应^[29]。

臭氧是一种强氧化剂,它通过破坏髓核中的蛋白多糖复合物造成髓核基质渗透压降低,从而使髓核脱水、椎间盘组织萎缩,以此解除突出椎间盘对于神经根的压迫^[30]。此外,臭氧可刺激抗氧化酶的

过度表达,清除炎症反应、其他病理过程中产生的水分结合生成活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[31],同时臭氧可刺激如 IL-10, 转化生长因子(TGF- β 1)等抗炎因子的产生以抑制如 IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α 等细胞致炎因子的表达,促进炎症的消散,减少炎症因子的释放^[32-34]。Borrelli^[35]研究发现臭氧可间接性刺激血管内皮细胞释放一氧化氮(NO)、血小板源生长因子(PDGF)刺激局部血管扩张,增强氧供,调节局部微循环,缓解静脉淤滞状态从而促进炎症的吸收,改善神经根缺血水肿情况。基于此,臭氧治疗可减缓 LDH 患者神经根的压迫症状,降低其炎症状态,达到止痛、改善腰椎功能状态、提高患者生存质量的目的。德国一项基于医用臭氧治疗的回顾性分析^[36],系统整合了近 5 579 238 例患者术后不良反应,发现不良反应发生率仅有 7/10 万,且未有伤残及死亡报道,故臭氧治疗的安全性可以保证。

本系统综述和 Meta 分析的主要结果表明,在运用射频热凝、低温等离子射频消融等治疗 LDH 时同时联合臭氧治疗可以显著提高有效率和优良率。共 7 项研究分别报道了治疗后最长随访周期 3 个月^[18-19, 24]、6 个月^[17, 21, 23]、18 个月^[22]时有效率情况,6 项研究分别报道了治疗后最长随访周期 3 个月^[17, 19, 24]、6 个月^[17, 23]、18 个月^[22]时优良率情况,皆高于单独使用其他疗法的有效率和优良率。1 项基于 RCT 的临床研究^[37],对比了在同时给予观察对象靶点射频消融术时介入臭氧治疗可显著提高其有效率、优良率、日本骨科协会 JOA 评分、ODI 评分,提高患者的生存质量;Haseeb 等^[38]研究发现臭氧联合类固醇注射治疗腰椎间盘突出症的疗效高于单独使用纯类固醇注射治疗;邓思殷^[39]研究发现,在用胶原酶注射治疗 LDH 的同时给予患者臭氧疗法可显著降低患者 VAS 评分、椎间盘突出指数(IDH)水平;因此相等条件下臭氧治疗的介入更有利于缓解临床症状,提高和改善患者的生活质量。我们分别对结局指标有效率和优良率进行了 Egger 检验以评估其是否存在发表偏倚,结果表明优良率 $P < 0.05$ 存在发表偏倚,基于对原始研究的质量评价(见图 2)考虑因其质量不高导致,故今后仍需加大样本量、高质量的多中心的研究来验证其有效性。

共有 5 项原始研究就主要结局指标 VAS 进行了报道,分别随访至治疗后 3 个月^[18-19]、6 个月^[21, 25]、12 个月^[20],异质性检验 $I^2 > 50\%$ 后经敏感性分析表明敏感性低分析结果稳定,以 Egger 检验评估其是否存在发表偏倚,提示其不存在发表偏倚($P > 0.05$)。故

本研究得出结论相较于单独使用射频等其他疗法治疗 LDH,联合臭氧疗法能显著降低 VAS 评分,利于患者的病情恢复。

但同时本研究也有几个局限性:首先所纳入文献除 2 篇为英文文献,其他均为中文文献;其次所纳入文献都是随机对照试验,仅有 3 篇使用随机数字表法,4 项研究提及随机分组但未言明方法,其他均未提及分组方法,并且仅 1 项研究提及盲法,其他皆未提及,对于结局评估者治疗分配是否知情都未明确指出;最后本研究纳入的 RCT 试验选取的结局指标较少,佐证力度不足,需加入一定客观指标,如炎症因子水平、SLR 角度等。

这项涉及 LDH 患者的系统综述提供了证据,与单纯使用射频电凝、胶原酶等方法治疗 LDH,臭氧治疗的介入在提高有效率、优良率,降低 VAS 评分等方面更有优势,未报道有严重的不良事件及并发症发生。但是,由于不一致的敏感性分析和所审查的低质量研究,证据的质量较低。因此,存在一定的偏倚风险。未来的研究应在随机分配、分配隐藏、长期随访和治疗意向分析等方面完善方法学标准,并开展大样本量的双盲、多中心、随机对照临床试验,进一步验证其有效性和安全性。

[参考文献]

- [1] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组,中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2020, 40:477-487.
- [2] Long RG,Torre OM,Hom WW,et al. Design requirements for annulus fibrosus repair: review of forces, displacements, and material properties of the intervertebral disk and a summary of candidate hydrogels for repair[J]. J Biomech Eng, 2016, 138: 021007.
- [3] Carlson BB,Albert TJ. Lumbar disc herniation: what has the spine patient outcomes research trial taught us? [J]. Int Orthop, 2019, 43: 853-859.
- [4] Stromqvist F, Stromqvist B, Jonsson B, et al. Surgical treatment of lumbar disc herniation in different ages-evaluation of 11,237 patients[J]. Spine J, 2017, 17: 1577-1585.
- [5] Ahmed AS,Berg S,Alkass K,et al. NF-κB-associated painrelated neuropeptide expression in patients with degenerative disc disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 658.
- [6] 张天龙,赵继荣,陈祁青,等. 腰椎间盘突出症慢性疼痛的脑机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24:277-282.
- [7] 肖亚杰,刘士臣,李惠贞,等. 经皮脊柱内镜技术与传统开放手术治疗腰椎间盘突出症并发症的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019, 29:325-335.
- [8] Ruan W,Feng F,Liu Z,et al. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: a meta-analysis[J]. Int J Surg, 2016, 31: 86-92.
- [9] Bu JH,Kong LJ,Guo CQ,et al. Effectiveness of manual therapy and traction for lumbar disc herniation: a meta-analysis [J]. Zhongguo Gu Shang, 2014, 27: 409-414.
- [10] 邢涛,赵继荣. PLDD 联合杜仲腰痛丸及燧敷合剂治疗腰椎间盘突出症的临床疗效观察[J]. 中国激光医学杂志, 2020, 29:73-77.
- [11] 刘道光,白云城,张国旗,等. 腰椎间盘突出突出再吸收的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36:1312-1316.
- [12] 赵旭,傅志俭. 医用臭氧临床应用和安全性研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24:489-492.
- [13] 王猛,魏宁,徐浩,等. 腰椎间盘突出症臭氧消融术后短期内复发的危险因素[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:977-979.
- [14] 王元,殷世武,项廷森,等. 臭氧联合射频消融治疗极外侧型腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 789-791.
- [15] 曹卉娟,邢建民,刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J]. 中医杂志, 2009, 50:600-602.
- [16] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [17] 申帮利,占恭豪,许峰,等. 经皮靶点射频热凝结合臭氧注射治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15:137-139.
- [18] 杜鹏,肖越勇,卢伟. CT 引导经皮髓核旋切术联合臭氧注射治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14:266-269.
- [19] 何明伟,葛维鹏,马骏,等. 低温等离子射频消融联合双针穿刺臭氧注射治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30:567-571.
- [20] 任晓春,王昕洋,张蜀华,等. 等离子刀联合臭氧髓核消融术治疗腰椎间盘突出症[J]. 中国骨伤, 2013, 26:815-818.
- [21] 王云霞,杨庆红,郑婧,等. 胶原酶联合臭氧治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2008, 14:202-205.
- [22] Wang Y, Sun H, Qin S. Clinical efficacy of lumbar interbody fusion using a Channel system combined with ozone therapy for the treatment of central-type L3-L4 lumbar disc herniation [J]. Exp Ther Med, 2017, 13: 619-623.
- [23] 杨世涛. 双介入方法治疗腰椎间盘突出症的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31:1164-1166.
- [24] 周爱骏,于国兴,韩影,等. 双极射频髓核成形术联合臭氧减压术治疗腰椎间盘突出症的临床应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30:883-885.
- [25] Salehpour F,Aghamohammadi D,Mirzaei F,et al. Ozone therapy as a minimally-invasive alternative in patients with acute lumbar disc herniation: a randomized clinical trial[J]. Trauma Monthly, 2021, 26: 206-212.
- [26] Kitagawa Y,Saiyo K,Shibuya I,et al. Minimally invasive and simultaneous removal of herniated intracanal and extracanal lumbar nucleus pulposus with a percutaneous spinal endoscope[J]. Asian J Endosc Surg, 2012, 5: 183-186.
- [27] Rouben D, Casnellie M, Ferguson M. Long-term durability of

- minimal invasive posterior transforaminal lumbar interbody fusion: a clinical and radiographic follow-up[J]. J Spinal Disord Tech, 2011, 24: 288-296.
- [28] Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration[J]. J R Soc Interface, 2015, 12: 20141191.
- [29] Yu PF, Jiang FD, Liu JT, et al. Outcomes of conservative treatment for ruptured lumbar disc herniation[J]. Acta Orthop Belg, 2013, 79: 726-730.
- [30] Hao K, Tang S, Xie H, et al. Application of ozone therapy in interventional medicine[J]. J Interv Med, 2019, 2: 8-11.
- [31] Yıldırım M, Erkisi S, Yılmaz H, et al. The apoptotic effect of ozone therapy on mitochondrial activity of highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 using in vitro approaches[J]. J Interv Med, 2022, 5: 64-71.
- [32] Chen H, Yu B, Lu C, et al. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Int, 2013, 33: 1223-1227.
- [33] Dagistan Y, Cukur S, Dagistan E, et al. Importance of IL-6, MMP-1, IGF-1, and BAX levels in lumbar herniated disks and posterior longitudinal ligament in patients with sciatic pain[J]. World Neurosurg, 2015, 84: 1739-1746.
- [34] Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review [J]. J Nat Sci Biol Med, 2011, 2: 66-70.
- [35] Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 108: 123-125.
- [36] Bocci V. OZONE: A New Medical Drug[M]. Netherlands: Springer, 2005: 198-208.
- [37] 文志谦, 黄锦益. 靶点射频消融联合臭氧治疗颈椎间盘突出症的效果观察[J]. 大医生, 2023, 8: 29-32.
- [38] Haseeb A, Hares A, Moez K, et al. Comparative study between treatment of lumbar disc herniation with intra discal ozone and transforaminal steroid injection versus steroid injection only[J]. The Egyptian J Hosp Med, 2019, 74: 705-720.
- [39] 邓思殷. 臭氧联合胶原酶注射治疗腰椎间盘突出症患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33: 83-88.

(收稿日期: 2023-07-20)

(本文编辑: 茹 实)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告
《Journal of Interventional Medicine》
网址: www.keaipublishing.com/JIM
邮箱: j_intervent_med.@163.com