doi:10.11659/jjssx.07E021156

·综 述·

椎间盘源性腰痛的诊断及治疗进展

轩安武[1,2],朱振标[1,2],徐 成[1],汤 亮[1,2],张俊友[1,2],阮狄克[1,2] (1.解放军总医院第六医学中心,北京 100048;2.南方医科大学第二临床学院,广东 广州 510515)

[摘 要] 椎间盘源性腰痛是慢性腰痛的常见类型,是导致残疾的首要原因之一,给社会带来了巨大的经济负担。由于椎间盘解剖结构的特殊性,目前关于椎间盘源性腰痛的具体机制尚不清楚,其诊断及治疗尚未达成统一共识。国内外对于椎间盘源性腰痛的治疗主要包括保守治疗及外科手术治疗,治疗的目的是缓解临床症状,而不是从根本上逆转椎间盘退变。近年来生物治疗开始兴起,为椎间盘源性腰痛的治疗提供了新的方向,但国内关于生物治疗的相关研究报道较少。本文就椎间盘源性腰痛的诊断及治疗进展作一综述,以期为临床提供相关参考。

[关键词] 椎间盘源性腰痛;椎间盘退变;诊断;治疗

[中图分类号] R441.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-07-29

Progress in diagnosis and treatment of discogenic low back pain

XUAN An-wu[1,2], ZHU Zhen-biao[1,2], XU Cheng[1], TANG Liang[1,2], ZHANG Jun-you[1,2], RUAN Di-ke[1,2] (1. Sixth Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100048, China; 2. Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong 510515, China)

Abstract: Discogenic low back pain, a common type of chronic low back pain, is one of the leading causes of disability, which brings huge economic burden to the society. Due to the particularity of the anatomical structure of intervertebral disc, the specific mechanism of discogenic low back pain is still unclear, and the diagnosis and treatment of discogenic low back pain have not reached a unified consensus. The treatment of discogenic low back pain at home and abroad mainly includes conservative treatment and surgical treatment. The purpose of treatment is to alleviate clinical symptoms, rather than fundamentally reverse intervertebral disc degeneration. With the rise of biotherapy in recent years, it provides a new direction for the treatment of discogenic low back pain. However, there are few domestic research reports on biotherapy treatment. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of discogenic low back pain, in order to provide relevant reference for clinical practice.

Keywords: discogenic low back pain; intervertebral disc degeneration; diagnosis; treatment

椎间盘源性腰痛是指椎间盘内各种疾病(如退变、终板损伤等)刺激椎间盘内疼痛感受器所引起的腰痛,不伴根性症状,无节段不稳,是临床上最常见的腰痛类型。实际上椎间盘源性腰痛是一种特定的椎间盘破裂引起的腰痛,指的是由腰椎间盘内部结构变化介导或调节的腰痛,但目前许多文献将椎间盘源性腰痛与其他原因(腰椎间盘突出、腰椎管狭窄等)引起的腰痛混为一谈,给临床诊断带来了诸多困扰[1-2]。随着治疗手段的不断更新改进,椎间盘源性腰痛的治疗也从单纯的保守治疗、手术治疗发展到目前的生物治疗,给患者带来了更多的治疗选择。本文围绕椎间盘源性腰痛的诊断及治疗进展进行综述,以期为其临床诊治提供更多参考。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81772399)

[通信作者] 阮狄克,E-mail:ruandikengh@163.com

1 椎间盘源性腰痛的诊断

椎间盘源性腰痛的诊断主要根据临床表现及影像学检查,患者常表现为腰部正中深部慢性钝性疼痛,多持续6个月以上,常伴随椎旁肌肉及臀部肌肉紧张感,很少出现放射性疼痛。体格检查需要从以下几方面着手:①观察患者的姿势、脊柱生理弧度、步态及腰椎活动度下降情况;②观察患者肢体及躯干肌肉的对称性;③患者的感觉、运动及反射功能通常正常;④神经刺激性紧张动作(如直腿抬高等)可能会引起协调性腰臀部疼痛;⑤股神经拉伸试验可能为阴性;⑥病变节段棘突的叩击可能会导致相应水平的疼痛,但不敏感或不特异[3]。

影像学检查主要依据磁共振成像识别椎间盘退变和纤维环撕裂,T2加权像上的高信号区(high-intensity zone, HIZ)位于纤维环后方可作为纤维环撕裂的一种典型表现[4-5]。有研究报道,HIZ信号与椎间盘造影术

诱发性疼痛具有较高的敏感性(71%)和特异性(89%)[6]。然而,关于 HIZ 的诊断价值仍存在争议,因为无症状个体中发生 HIZ 的比例高达 25%[7]。而患者椎间盘 HIZ 信号强度越高,出现腰痛的可能性越大,真正的 HIZ 信号强度至少要达到脑脊液信号强度的 50%,才表明纤维环撕裂[8]。虽然依据 HIZ 信号改变情况诊断椎间盘源性腰痛的效果存在一定争议,但其在临床中应用最为广泛,并且具有无创、客观的优势。

椎间盘造影术于 1948 年开始应用,虽然一直存在一定的争议,但仍然作为诊断椎间盘源性腰痛的金标准[9]。椎间盘造影术通过在责任节段椎间盘内注射造影剂诱发患者疼痛,从而明确诊断,虽然准确性高,但作为一种有创性操作,患者接受程度低,同时,椎间盘造影术后易增加椎间盘突出风险,加速椎间盘退变[10]。

目前临床上还没有一种优势明显的可以明确诊断椎间盘源性腰痛的方法,只有将临床症状、磁共振成像、椎间盘造影术相结合才能为椎间盘源性腰痛提供准确诊断。研究和完善一种更为可靠、更具特异性的诊断方法是未来脊柱外科领域的研究重点。

2 椎间盘源性腰痛的保守治疗

保守治疗主要用于早期或诊断不明确的患者,主要包括康复理疗、药物治疗、注射疗法等。

2.1 康复理疗

目前用于治疗椎间盘源性腰痛的康复理疗方法主要包括运动疗法、牵引、经皮神经电刺激、低强度激光疗法、热疗、按摩、针灸、整脊疗法和骨科手法治疗。然而这些方法多应用于多学科联合治疗中,常与药物治疗、介入治疗和外科手术相结合,其疗效(特别是长期疗效)评估具有一定难度。van Middelkoop 等[11]对康复中的各种物理治疗方法进行了系统综述,结果表明,唯一有效的方式是多学科的生物—心理—社会康复,其他疗法的有效性尚缺乏重要证据支持。然而,另一项系统综述表明,与常规护理相比,运动疗法可降低患者疼痛程度和致残率,改善长期疗效[12]。同样,Parreira等[13]对采用背部锻炼治疗非特异性腰痛的患者进行了系统回顾,对包括 3 584 名患者在内的 19 项随机对照试验进行了研究,结果显示,背部锻炼在短期和中期均能减轻疼痛、改善功能,使患者重返工作状态。此外,Majchrzycki 等[14]的一项随机对照研究显示,尽管非甾体抗炎药和深部组织按摩在治疗椎间盘源性腰痛的疗效方面无显著差异,但在两周后,接受这两种方法治疗的患者疼痛情况均较治疗前有显著缓解。尽管较多的综述显示,牵引对于缓解椎间盘源性腰痛无显著益处[11,15-16],但也有研究显示,适当牵引有一定的临床效果[17]。Rubinstein 等[18]通过对超过 60 000名参与者的 26 个随机对照研究进行分析,结果显示,与其他干预措施相比,整脊疗法对缓解疼痛和改善功能状态具有更好的短期效果。Bussières 等[19]通过系统综述制定有关成人急慢性腰背痛管理的临床实践指南表明,整脊疗法可作为一项治疗慢性腰痛的有效方法,此外,运动结合手法治疗可能会改善结果。随着医疗模式的转变,生物—心理—社会康复在各学科中的应用越来越广泛。Marin 等[20]通过系统评价慢性腰痛多学科生物—心理—社会康复的研究认为,接受多学科生物—心理—社会康复的慢性腰痛患者可能比仅接受常规护理或物理治疗的患者疼痛率和残疾率更低,同时,其工作状态也更积极。

2.2 药物治疗

治疗慢性腰痛最常用的药物包括非甾体类抗炎药、肌松药和阿片类药物,二线药物包括苯二氮卓类、抗抑郁药、抗癫痫药和全身性皮质类固醇,这些药物同样可用于治疗椎间盘源性腰痛[21]。Petzke 等[22]研究发现,非甾体类抗炎药及阿片类药物在腰痛的治疗中应用最为广泛,但是非甾体类抗炎药治疗慢性腰痛的证据等级较低,且主要为短期疗效评估。同时,在选择非甾体类抗炎药时需要考虑药物的相关副作用,尤其是胃肠并发症,发生率高达 2%[23]。目前关于将肌松药单独用于治疗慢性腰痛的研究较少,临床上通常将肌松药与非甾体类抗炎药共同使用,可获得一定的临床疗效。阿片类药物是治疗慢性腰痛最常用的药物之一,但其疗效存在广泛争议[21-22,24]。有文献显示,阿片类药物疗法并没有明显的长期益处,反而会出现严重的不良后果[24]。苯二氮卓类药物虽然已经被用于治疗椎间盘源性腰痛,但其常仅限用于合并焦虑症的患者,若与阿片类药物合用可能会导致多种不良后果,因此其临床应用受到了较大限制[25]。多个系统综述对抗抑郁药治疗慢性腰痛的疗效进行了评估[26-27],目前尚缺乏有效性研究,但抗抑郁药已被证明对治疗各种其他形式的慢性疼痛有效;此外,患有慢性腰痛的抑郁症患者可能会受益于抗抑郁治疗。抗癫痫药及全身性皮质类固醇同样在临床中被应用于慢性腰痛的治疗,但是其在椎间盘源性腰痛中的作用尚未阐明,仅对特殊人群有效。在临床实践中,可以联合使用多种药物,包括非甾体类抗炎药、阿片类药物、抗癫痫药、抗抑郁药和苯二氮卓类药物,以改善一般的疼痛,但这些方案的有效性和安全性尚需进一步评估。

2.3 硬膜外注射疗法

硬膜外注射疗法常作为椎间盘源性腰痛药物治疗

无效后的下一步治疗方案。硬膜外注射治疗最常用的药物为类固醇,而最常用的穿刺路径包括椎板间入路和骶管入路。Manchikanti 等[28-29]的系统综述表明,无论椎板间入路还是骶管入路,硬膜外注射治疗对椎间盘源性腰痛患者都具有较好的长期疗效,可显著改善腰腿痛症状,证据等级可达到Ⅱ级;同时,这 2 种治疗方式都显示出疼痛和功能的显著改善。症状的改善可能主要与药物作用相关,但从操作的便捷程度来讲椎板间入路更具优势。

3 椎间盘源性腰痛的手术治疗

持续存在的腰痛严重影响患者日常工作及生活,且保守治疗无法显著改善椎间盘源性腰痛症状时,往往需要选择手术治疗。随着外科技术的飞速发展,目前用于治疗椎间盘源性腰痛的手术方式也非常多,在给临床医生带来更多选择的同时,也给选择合适的手术适应证带来了巨大挑战,并且不同手术方式的疗效及术后并发症也使得各种手术方式的应用存在一定争议。

3.1 椎间盘内治疗

经皮椎间盘内治疗是通过加热、射频或向椎间盘内注射各种化学物质来改变椎间盘的内部力学结构或神经供应,主要包括椎间盘内纤维环热成形术、双侧成形术、椎间盘内射频消融术和椎间盘内注射亚甲蓝、臭氧或其他化学物质[2]。椎间盘内纤维环热成形术是最具代表性的椎间盘内加热手术,该技术通过热消融破坏椎间盘内伤害性神经末梢,并通过椎间盘组织硬化改变椎间盘的生物力学结构,从而起到治疗作用[30]。Pauza 等[31]在随机试验中发现,在视觉模拟量表(visual analogue scale,VAS)和 Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index,ODI)评分方面,椎间盘内纤维环热成形术组比假治疗组有更明显的改善,提示椎间盘内纤维环热成形术疗效更好。亚甲蓝自 1876 年被首次合成以来,一直被用于临床医学的不同领域,由于具有神经溶解作用及抗炎作用,亚甲蓝也被用于治疗各种疼痛和特发性瘙痒。2007 年,Peng 等[32]首次以亚甲蓝进行椎间盘内注射治疗慢性椎间盘源性腰痛,取得了良好疗效。随后 Peng 等[33]在一项纳入 136 例患者的临床随机对照试验中发现,椎间盘内注射亚甲蓝是一项安全、有效、微创的治疗慢性椎间盘源性腰痛的手段。然而,近些年许多学者对该技术的疗效提出质疑,并且认为椎间盘内注射亚甲蓝的疗效与药物治疗的疗效并无显著差异,甚至认为椎间盘内注射亚甲蓝治疗慢性椎间盘源性腰痛无效[34-35]。

3.2 内镜技术

自 1991 年以来,经皮内镜治疗椎间盘源性腰痛已有报道,但在不同的研究中,成功率从 41.6% 到 91% 不等,手术适应证的选择和手术技术可能是导致这种差异的主要原因[36]。Cheng 等[37]于 2014 年通过一项纳入 113 例患者的长达 3 年的前瞻性观察性研究表明,内镜下髓核摘除术是一项安全、有效的治疗椎间盘源性腰痛的方法。Lee 等[38]于 2017 年应用内镜下纤维环成形术治疗椎间盘源性腰痛患者 89 例,取得了良好的临床疗效。随着内镜技术的发展,经椎间孔入路分为两种技术,即“由内向外”和“由外向内”技术。以往的研究中广泛采用“由内向外”技术,摘除髓核并将内镜退出至纤维环后可见纤维环环状撕裂,这是由于内镜置入时会穿过完整的纤维环,而不是撕裂的病变部位,从而导致纤维环环状裂隙扩大。此外,术中过多的髓核被取出,会导致椎间盘内形成空腔,从而损伤椎间盘纤维环和髓核的健康部分。相反,“由外向内”技术可以通过纤维环浅层直接进入病变中心,同时将器械降落在环状结构的外侧,如有必要,可行关节突成形,从而降低纤维环医源性损伤的可能。此外,经皮椎板间入路提供了进入椎间盘的后方通道,特别是对于 $L_5 \sim S_1$ 节段损伤和具有高髂嵴的患者,手术入路主要选用“由外向内”技术。总之,在经椎间孔或椎板间入路中使用“由外向内”技术,可允许外科医生首先观察撕裂的纤维环,然后主要集中治疗病变,与“由内向外”技术相比,可明显减少对健康纤维环和髓核的损伤,为椎间盘源性腰痛患者提供了一种安全、有效的治疗方法。

3.3 腰椎融合术

腰椎融合术是把病变椎间盘组织彻底清除,使椎间盘功能完全丧失,由 Cage 和骨性组织替代病变的椎间盘组织,是比较彻底的治疗方法,因为疗效相对确切且手术方式成熟,一度成为椎间盘源性腰痛手术治疗的“金标准”[39]。但作为开放手术,其风险高、创伤大、治疗费用昂贵、治疗过程长、多节段固定术后腰部僵硬等缺点都严重影响患者的选择。椎弓根螺钉固定能够增强病变节段的稳定性,但会导致融合后椎间活动度丧失,使应力集中于相邻椎间盘,加速相邻椎间盘的退变,因此限制了其广泛应用。随着近年来争议越来越多,腰椎融合术用于治疗椎间盘源性腰痛的热度有所下降,但是腰椎融合术仍可作为治疗椎间盘源性腰痛的最后选择。Phillips 等[40]发现,当保守治疗无效的慢性腰痛患者诊断为椎间盘退变时,腰椎融合术是一种可行的治疗选择。因此,腰椎融合术目前主要用于慢性椎间盘源性腰痛经保守治疗无效,同时合并椎间盘明显退变、软骨终板出现许莫氏结节、椎间隙塌陷等的患者。

3.4 人工椎间盘置换术(artificial disc replacement, ADR)

ADR 使用人工假体来恢复椎间隙的高度及椎间盘的生物力学结构和承载能力,其优势包括维持节段稳定性和保留节段活动度,这项技术完全去除了椎间盘组织,消除了炎症刺激和自身免疫反应,从而可缓解疼痛症状。ADR 可以维持椎体活动的生理状态,椎间盘源性腰痛是其最佳适应证。与腰椎融合术相比,ADR 是一项相对较新的技术。Scott-Young 等[41]指出,在短期和中期内,ADR 和腰椎融合术的安全性和有效性相似。但是,ADR 的应用范围明显小于腰椎融合术,且没有足够的证据证明其远期疗效优于腰椎融合术。因此,尽管事实上 ADR 在治疗特定患者的腰痛方面有效,且其短期疗效与腰椎融合术相当,脊柱外科医生也应该谨慎地采用这项技术。

4 椎间盘源性腰痛的生物治疗

目前已有研究证明了生物分子和细胞疗法治疗退行性椎间盘疾病的有效性和可行性[42]。将生长因子直接注射到椎间盘内,临床症状可得到显著改善;将种子细胞移植至病变椎间盘内同样可以改善临床症状,并且有望使损伤的椎间盘再生修复;基因治疗目前仍处于基础研究阶段,向临床转化还需要大量的研究证实,其在治疗退行性椎间盘疾病方面具有巨大的潜力[43]。

4.1 富血小板血浆(platelet-rich plasma,PRP)椎间盘内注射

近年来,椎间盘内注射 PRP 治疗椎间盘源性腰痛逐渐应用于临床。2015 年,Tuakli-Wosornu YA 等[44]通过一项 RCT 试验证明椎间盘内注射 PRP 可以显著改善椎间盘源性腰痛患者的临床症状。Levi 等[45]于 2016 年通过一项纳入 22 例患者的前瞻性临床试验分析椎间盘内注射 PRP 对椎间盘源性腰痛的影响,结果显示无并发症发生,经过 6 个月的随访,47% 的患者疼痛至少缓解了 50%,ODI 至少改善了 30%。2017 年,Akeda 等[46]从活化的 PRP 中分离出来一种具有促进组织修复作用的生物活性可溶性因子,以其进行椎间盘内注射治疗椎间盘源性腰痛,结果证明这种方式治疗椎间盘源性腰痛的安全性、可行性和有效性均较高。Mohammed 等[47]于 2018 年对 PRP 治疗椎间盘源性腰痛的临床研究进行了综述,并介绍了 PRP 疗法治疗椎间盘源性腰痛的最新进展,结果表明,PRP 是一种安全、有效、可行的治疗方式。由此可以看出,PRP 治疗椎间盘源性腰痛具有广泛的应用前景。

4.2 干细胞治疗

干细胞治疗是一门新兴的技术,同时也是近年来研究的热门领域,目前已逐渐应用到退行性椎间盘疾病的治疗中,目的是通过恢复椎间盘的细胞数量、调节炎症反应来起到治疗作用[48]。所使用的干细胞大体上来自椎间盘本身(如常驻干细胞、原代细胞)或者其他间充质干细胞(如骨髓、脂肪组织、肌肉和脐带来源的间充质干细胞)[49]。本研究团队前期的基础研究表明,退变椎间盘内可以分离出再生能力与骨髓间充质干细胞相似的髓核来源间充质干细胞[50]。同时,有研究表明,人脐带血华通胶细胞能够在体外激活退变椎间盘细胞的再生能力[51]。一项来自欧洲的前瞻性、随机对照、多中心研究纳入了 112 例患者,比较自体椎间盘软骨细胞移植联合椎间盘切除术和单纯椎间盘切除术的疗效,联合组在椎间盘摘除时将自体椎间盘软骨细胞分离扩增,12 周后重新注入椎间盘内,结果显示,联合组患者腰痛症状缓解更显著[52]。Mochida 等[53]报道,自体椎间盘软骨细胞移植在 3 年的随访中被证明是安全有效的,无重大副作用,临床效果良好。这些研究为椎间盘退变的干细胞治疗提供了理论及临床支持。由于从突出或相邻的椎间盘获得自体髓核组织的难度较大,且实际手术风险较高,因此,需要寻求替代细胞来源。间充质干细胞由于其多向分化的特性和通过旁分泌效应适应宿主组织微环境的潜力而受到关注[54]。目前已经应用于临床的间充质干细胞包括骨髓来源间充质干细胞、脂肪来源间充质干细胞,并且均取得了良好的治疗效果[55-57]。间充质干细胞延缓甚至逆转椎间盘退变的作用已经得到证实[58]。移植的间充质干细胞不仅可增加退行性椎间盘的细胞数量,而且能够产生细胞外基质和聚集素,从而改变退变椎间盘内环境,增加椎间盘高度,进而从根本上治疗椎间盘退变导致的椎间盘源性腰痛。

但从目前的相关临床研究来看,干细胞治疗椎间盘源性腰痛仍然存在以下争议性问题:①最理想的细胞类型及移植的细胞数量。这也是所有细胞治疗中需要优先考虑的问题,对于人类椎间盘这一特殊结构,尤其是退变后产生的恶劣生物内环境,移植细胞数量过多或过少均不利于细胞的存活与功能的发挥,同时目前尚未有研究报道最佳的移植细胞类型。②治疗时机的选择。椎间盘退变引起的椎间盘源性腰痛是一个动态的生理变化过程,目前对于椎间盘退变程度的分级应用最多的是 Pfirrmann 分级,选择在哪一个退变阶段进行细胞移植仍然是一个难题。③细胞来源性问题。虽然目前多数研究应用的是自体来源细胞,但是细胞获取难度大、取材部位并发症以及二次手术等问题导致自体来源细胞的应用受到了很大限制;同种异体细胞虽然可以避免这些问题,但是免疫反应及伦理问题同样需要考虑。

5 总结与展望

综上,椎间盘源性腰痛作为目前临床最常见的慢性腰痛类型之一,仍然缺乏单一有效的诊断方法,需要结合临床表现及影像检查综合判断。治疗上,现有的保守治疗及手术治疗效果不确切,生物治疗应用前景可喜,有望成为治疗椎间盘源性腰痛的新方法,但仍需要大量的临床研究来证实。

[参考文献]

[1] Yang G, Liao W, Shen M, et al. Insight into neural mechanisms underlying discogenic back pain[J]. J Int Med Res, 2018, 46(11): 4427-4436. doi:10.1177/0300060518799902.

[2] Helm Ii S, Simopoulos TT, Stojanovic M, et al. Effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain[J]. Pain Physician, 2017, 20(6): 447-470.

[3] Simon J, McAuliffe M, Shamim F, et al. Discogenic low back pain[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2014, 25(2): 305-317. doi:10.1016/j.pmr.2014.01.006.

[4] Zhang X, Hao J, Hu Z, 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.

[5] Jha SC, Higashino K, Sakai T, et al. Clinical significance of high-intensity zone for discogenic low back pain: a review[J]. J Med Invest, 2016, 63(1-2): 1-7. doi:10.2152/jmi.63.1.

[6] Aprill C, Bogduk N. High-intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging[J]. Br J Radiol, 1992, 65(773): 361-369. doi:10.1259/0007-1285-65-773-361.

[7] Wang ZX, Hu YG. Factors associated with lumbar disc high-intensity zone (HIZ) on T2-weighted magnetic resonance image: a retrospective study of 3185 discs in 637 patients[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 307. doi:10.1186/s13018-018-1010-z.

[8] Liu C, Cai HX, Zhang JF, et al. Quantitative estimation of the high-intensity zone in the lumbar spine: comparison between the symptomatic and asymptomatic population[J]. Spine, 2014, 14(3): 391-396. doi:10.1016/j.spinee.2013.06.078.

[9] McCormick ZL, Lehman VT, Plastaras CT, et al. Low-pressure lumbar provocation discography according to Spine Intervention Society/International Association for the Study of Pain Standards does not cause acceleration of disc degeneration in patients with symptomatic low back pain: a 7-year matched cohort study[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2019, 44(19): E1161-E1168. doi:10.1097/BRS.0000000000003085.

[10] Margetic P, Pavic R, Stancic MF. Provocative discography screening improves surgical outcome[J]. Wien Klin Wochenschr, 2013, 125(19-20): 600-610. doi:10.1007/s00508-013-0404-5.

[11] van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain[J]. Eur Spine J, 2011, 20(1): 19-39. doi:10.1007/s00586-010-1518-3.

[12] Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, et al. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis[J]. Br J Sports Med, 2020, 54(21): 1279-1287. doi:10.1136/bjsports-2019-100886.

[13] Parreira P, Heymans MW, van Tulder MW, et al. Back schools for chronic non-specific low back pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8(8): CD011674. doi:10.1002/14651858.CD011674.pub2.

[14] Majchrzycki M, Kocur P, Kotwicki T. Deep tissue massage and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a prospective randomized trial[J]. ScientificWorldJournal, 2014, 2014: 287597. doi:10.1155/2014/287597.

[15] Vadalà G, Russo F, De Salvatore S, et al. Physical activity for the treatment of chronic low back pain in elderly patients: a systematic review[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1023. doi:10.3390/jcm9041023.

[16] Alzahrani H, Mackey M, Stamatakis E, et al. The effectiveness of incidental physical activity interventions compared to other interventions in the management of people with low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Phys Ther Sport, 2019, 36: 34-42. doi:10.1016/j.ptsp.2018.12.008.

[17] Alrwaily M, Almutiri M, Schneider M. Assessment of variability in traction interventions for patients with low back pain: a systematic review[J]. Chiropr Man Therap, 2018, 26: 35. doi:10.1186/s12998-018-0205-z.

[18] Rubinstein SM, van Middelkoop M, Assendelft WJJ, et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2011, 36(13): E825-E846. doi:10.1097/BRS.0b013e3182197fe1.

[19] Bussières AE, Stewart G, Al-Zoubi F, et al. Spinal manipulative therapy and other conservative treatments for low back pain: a guideline from the Canadian Chiropractic Guideline Initiative[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2018, 41(4): 265-293. doi:10.1016/j.jmpt.2017.12.004.

[20] Marin TJ, Van Eerd D, Irvin E, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD002193. doi:10.1002/14651858.CD002193.pub2.

[21] Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2(2): CD012087. doi:10.1002/14651858.CD012087.

[22] Petzke F, Welsch P, Klose P, et al. Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration[J]. Schmerz, 2015, 29(1): 60-72. doi:10.1007/s00482-014-1449-8.

[23] Manchikanti L, Hirsch JA. An update on the management of chronic lumbar discogenic pain[J]. Pain Manag, 2015, 5(5): 373-386. doi:10.2217/PMT.15.33.

[24] Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(7): 958-968. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1251.

[25] Deyo RA, Von Korff M, Duhrkoop D. Opioids for low back pain[J]. BMJ, 2015, 350: g6380. doi:10.1136/bmj.g6380.

[26] Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2007, 147(7): 505-514. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00008

[27] Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS Med, 2017, 14(8): e1002369. doi:10.1371/journal.pmed.1002369.

[28] Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. A randomized, double-blind, active-controlled trial of fluoroscopic lumbar interlaminar epidural injections in chronic axial or discogenic low back pain: results of 2-year follow-up[J]. Pain Physician, 2013, 16(5): E491-E504.

[29] Manchikanti L, Pampati V, Benyamin RM, et al. Cost utility analysis of lumbar interlaminar epidural injections in the treatment of lumbar disc herniation, central spinal stenosis, and axial or discogenic low back pain[J]. Pain physician, 2017, 20(4): 219 – 228.

[30] Stamuli E, Kesornsak W, Grevitt MP, et al. A cost-effectiveness analysis of intradiscal electrothermal therapy compared with circumferential lumbar fusion[J]. Pain Pract, 2018, 18(4): 515 – 522. doi: 10.1111/papr.12641.

[31] Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain[J]. Spine, 2004, 4(1): 27 – 35. doi: 10.1016/j.spinee.2003.07.001.

[32] Peng B, Zhang Y, Hou S, et al. Intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain[J]. Eur Spine J, 2007, 16(1): 33 – 38. doi: 10.1007/s00586 – 006 – 0076 – 1.

[33] Peng B, Pang X, 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. doi: 10.1016/j.pain.2010.01.021.

[34] Kallewaard JW, Wintraecken VM, Geurts JW, 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. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001475.

[35] Guo X, Ding W, Liu L, et al. Intradiscal methylene blue injection for discogenic low back pain: a meta-analysis[J]. Pain Pract, 2019, 19(1): 118 – 129. doi: 10.1111/papr.12725.

[36] Tsou PM, Alan Yeung C, Yeung AT. Posterolateral transforaminal selective endoscopic discectomy and thermal annuloplasty for chronic lumbar discogenic pain: a minimal access visualized intradiscal surgical procedure[J]. Spine J, 2004, 4(5): 564 – 573. doi: 10.1016/j.spinee.2004.01.014.

[37] Cheng J, Zheng W, Wang H, et al. Posterolateral transforaminal selective endoscopic diskectomy with thermal annuloplasty for discogenic low back pain: a prospective observational study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39(26): B60 – B65. doi: 10.1097/BRS.0000000000000495.

[38] Lee JH, Lee SH. Clinical efficacy and its prognostic factor of percutaneous endoscopic lumbar annuloplasty and nucleoplasty for the treatment of patients with discogenic low back pain[J]. World Neurosurg, 2017, 105: 832 – 840. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.112.

[39] Vieli M, Staartjes VE, Eversdjik HAJ, et al. Safety and efficacy of anterior lumbar interbody fusion for discogenic chronic low back pain in a short-stay setting: data from a prospective registry[J]. Cureus, 2019, 11(8): e5332. doi: 10.7759/cureus.5332.

[40] Phillips FM, Slosar PJ, Youssef JA, et al. Lumbar spine fusion for chronic low back pain due to degenerative disc disease: a systematic review[J]. Spine, 2013, 38(7): E409 – E422. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182877f11.

[41] Scott-Young MN, Lee MJ, Nielsen DEA, et al. Clinical and radiological mid-term outcomes of lumbar single-level total disc replacement[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2018, 43(2): 105 – 113. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182345aa2.

[42] Wang SZ, Chang Q, Lu J, et al. Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration[J]. Int Orthop, 2015, 39(5): 927 – 934. doi: 10.1007/s00264 – 014 – 2664 – 8.

[43] Moriguchi Y, Alimi M, Khair T, et al. Biological treatment approaches for degenerative disk disease: a literature review of in vivo animal and clinical data[J]. Global spine J, 2016, 6(5): 497 – 518. doi: 10.1055/s – 0036 – 1571955.

[44] Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, et al. Lumbar intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study[J]. PM R, 2016, 8(1): 1 – 10. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.08.010.

[45] Levi D, Horn S, Tyszko S, et al. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial[J]. Pain Med, 2016, 17(6): 1010 – 1022. doi: 10.1093/pm/pnv053.

[46] Akeda K, Ohishi K, Masuda K, et al. Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low back pain: a preliminary clinical trial[J]. Asian Spine J, 2017, 11(3): 380 – 389. doi: 10.4184/asj.2017.11.3.380.

[47] Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain[J]. J Spine Surg, 2018, 4(1): 115 – 122. doi: 10.21037/jss.2018.03.04.

[48] Barakat AH, Elwell VA, Lam KS. Stem cell therapy in discogenic back pain[J]. J Spine Surg, 2019, 5(4): 561 – 583. doi: 10.21037/jss.2019.09.22.

[49] Schol J, Sakai D. Cell therapy for intervertebral disc herniation and degenerative disc disease: clinical trials[J]. Int Orthop, 2019, 43(4): 1011 – 1025. doi: 10.1007/s00264 – 018 – 4223 – 1.

[50] Li XC, Tang Y, Wu JH, et al. Characteristics and potentials of stem cells derived from human degenerated nucleus pulposus: potential for regeneration of the intervertebral disc[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 242. doi: 10.1186/s12891 – 017 – 1567 – 4.

[51] Han Z, Zhang Y, Gao L, et al. Human Wharton's Jelly cells activate degenerative nucleus pulposus cells in vitro[J]. Tissue Eng Part A, 2018, 24(13 – 14): 1035 – 1043. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0340.

[52] Hohaus C, Ganey TM, Minkus Y, et al. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease[J]. Eur Spine J, 2008, 17(Suppl 4): 492 – 503. doi: 10.1007/s00586 – 008 – 0750 – 6.

[53] Mochida J, Sakai D, Nakamura Y, et al. Intervertebral disc repair with activated nucleus pulposus cell transplantation: a three-year, prospective clinical study of its safety[J]. Eur Cell Mater, 2015, 29: 202 – 212. doi: 10.22203/ecm.v029a15.

[54] Tsaryk R, Silva-Correia J, Oliveira JM, et al. Biological performance of cell-encapsulated methacrylated gellan gum-based hydrogels for nucleus pulposus regeneration[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(3): 637 – 648. doi: 10.1002/term.1959.

[55] Centeno C, Markle J, Dodson E, et al. Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study on safety and efficacy[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 197. doi: 10.1186/s12967 – 017 – 1300 – y.

[56] Yoshikawa T, Ueda Y, Miyazaki K, et al. Disc regeneration therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(11): E475 – E480. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181cd2cf4.

[57] Kumar H, Ha DH, Lee EJ, et al. Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 262. doi: 10.1186/s13287 – 017 – 0710 – 3.

[58] Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, et al. Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial[J]. Transplantation, 2017, 101(8): 1945 – 1951. doi: 10.1097/TP.0000000000001484.

(编辑:魏 源)