·临床研究·

特立帕肽预防骨质疏松患者腰椎融合术后椎弓根螺钉松动的前瞻性研究

周晓清 陈晓钢* 胡小吾 唐金山 王军胜
江苏省淮安市第二人民医院骨科 淮安 223002

中图分类号：R681 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2014)03-0285-04

摘要：目的 观察特立帕肽在预防绝经后骨质疏松患者腰椎融合术后椎弓根螺钉松动治疗中的作用。**方法** 72 名绝经后骨质疏松患者，诊断为腰椎退行性滑脱，随机分为 3 组：特立帕肽组（$n=24$，每日行皮下注射 20μg teriparatide），双磷酸盐组（$n=24$，每日口服 2.5mg 利塞膦酸 risedronate），空白对照组（$n=24$）。所有患者均接受腰椎管减压及 1 个节段后外侧融合手术，术后 12 月运用摄片、CT、临床体检等方法判断椎弓根螺钉松动及临床疗效。**结果** 术后 12 月随访时，特立帕肽组螺钉松动率：X 线摄片为 7%，CT 为 12%；利塞膦酸组分别为 13% 和 25%；空白对照组为 14% 和 25%。特立帕肽组椎弓根螺钉松动率明显低于利塞膦酸组及空白对照组（$P<0.05$），而利塞膦酸组椎弓根螺钉松动率与空白对照组无明显差别（$P>0.05$）。末次随访时三组间临床评分无显著差异（$P>0.05$）。**结论** 特立帕肽能够增强腰椎椎体松质骨及椎弓根皮质骨强度，降低螺钉松动发生率。

关键词：特立帕肽；双磷酸盐；骨质疏松；腰椎滑脱；脊柱融合

Prospective study of the effect of teriparatide on pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis

ZHOU Xiaoqing, CHEN Xiaogang, HU Xiaowu, TANG Jinshan, WANG Junsheng
Department of Orthopedics, the Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an 223002, China
Corresponding author: CHEN Xiaogang, Email: spine999@qq.com

Abstract: Objective To observe the effect of teriparatide on preventing pedicle screw loosening in postmenopausal patients with osteoporosis after lumbar fusion. **Methods** Seventy-two patients with postmenopausal osteoporosis, who were diagnosed with degenerative spondylolisthesis, were randomly divided into three groups ($n=24$): the teriparatide group, the bisphosphonate group, and the blank control group. Patients in the teriparatide group were given a subcutaneous injection of 20 μg teriparatide per day. Patients in the bisphosphonate group took an oral medication of 2.5 mg risedronate per day. All the patients underwent lumbar canal decompression and a segment posterolateral fusion surgery. At the 12th month after the surgery, the radiography, CT, clinical examination, and other methods were used to determine the degree of pedicle screw loosening and the clinical efficacy. **Results** At the 12th month postoperative follow-up, the screw loosening rate in teriparatide group according to X-ray and CT was 7% and 12%, respectively. It was 13% and 25% in risedronate acid group, respectively. It was 14% and 25% in blank control group, respectively. The rate of pedicle screw loosening in the teriparatide group was significantly lower than that in the risedronate group and the blank control group ($P<0.05$). No significant difference was observed between the risedronate group and the blank control group ($P>0.05$). At the last follow-up, clinical scores among the three groups showed no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Teriparatide can enhance the strength of the pedicle cortical bone and reduce the incidence of pedicle screw loosening.

Key words: Teriparatide; Bisphosphonates; Osteoporosis; Lumbar spondylolisthesis; Spinal fusion

脊柱融合是治疗腰椎滑脱最常见的手术方式，而术后由于骨质疏松导致的椎弓根螺钉松动是最常见的并发症之一。理论上抗骨质疏松治疗能够有效预防螺钉松动发生，而目前双磷酸盐（Bisphosphonates）和甲状旁腺激素（Parathyroid PTH）是抗骨质疏松的常用药物，分别通过成骨细胞及破骨细胞产生作用。既往研究发现，唯一获准使用的甲状旁腺激素类药物——特立帕肽

*通讯作者：陈晓钢，Email：spine999@qq.com

(teriparatide)能够促进骨折愈合,提高脊柱椎间融合率[1]。目前对于腰椎融合术后特立帕肽对螺钉松动影响的研究未见报道,本研究旨在前瞻性观察特立帕肽能否降低绝经后骨质疏松患者腰椎融合术后螺钉松动的发生,进一步观察其对骨质量的影响。

1 资料和方法

1.1 资料

2010 年 1 月至 2011 年 6 月间,在淮安市第二人民医院骨科住院接受手术的绝经后骨质疏松患者,共 72 名,平均年龄 73.3 岁(55 ~ 87 岁),排除胸腰椎椎体骨折。本研究经医院伦理委员会批准实施,受试者签署同意书。术前运用双能 X 线吸收仪(DEXA)测定腰椎骨密度,确诊骨质疏松。患者有腰痛或腿痛症状,持续至少 3 月,综合运用 X 线摄片、CT、MRI,诊断伴有椎管狭窄的腰椎退行性滑脱。曾经接受过腰部手术者、罹患腰部肿瘤、感染及创伤者均予以排除。腰椎椎间融合指征:1. 前后滑脱超过 5%;2. 过屈过伸位摄片,发现超过 3 mm 椎间移动。

表 1 3 组患者术前基本状态

Table 1 Basic status of patients in three groups before the surgery

组别	人数	年龄(岁)	症状持续时间(年)	骨密度比值(%)	合并糖尿病	使用 NSAID		术前疼痛评分		
						术前	术后	腰痛 VAS	腰痛 ODI	腿痛 VAS
特立帕肽组	24	77 ± 5.0	2.1	65 ± 5	4	22	9	4.1 ± 1.3	39 ± 11	8.3 ± 2.1
利塞膦酸组	24	75 ± 6.0	2	64 ± 6	5	23	9	4.0 ± 1.2	40 ± 10	7.9 ± 2.3
空白对照组	24	76 ± 4.8	2.1	65 ± 4	4	24	8	4.1 ± 1.1	38 ± 12	7.7 ± 2.5
统计分析		$P = 0.53$	$P = 0.44$	$P = 0.09$	$P = 0.15$	$P = 0.25$	$P = 0.14$	$P = 0.14$	$P = 0.13$	$P = 0.24$

注:$P < 0.05$ 表示有统计学差异($P < 0.05$ was considered statistically different)

1.2 方法

所有患者接受滑脱节段椎管减压及后外侧融合手术。使用椎弓根螺钉及局部移植骨块作双侧关节突融合。移植骨块来自减压过程中截取的椎板,未使用其他移植骨。术后给药 6 月,术前不予以抗骨质疏松处理。根据文献资料将螺钉周围出现透亮区定义为松动,分别于术后 3,6,9,12 月摄片复查,了解螺钉松动情况。术后 6 月及 12 月时同时运用 CT 评估螺钉松动。同样以螺钉周围出现透亮区定义为松动。在双盲状态下,3 名同资历影像诊断医师阅片,至少 2 名医师判断一致方确认螺钉松动。

另外,运用 VAS(visual analogue scale)评分判断腰腿痛程度,比较术前及术后 ODI(oswestry disability index)指数。

1.3 统计学分析

使用 SPSS11.5 统计软件,运用 Kruskal-Wallis 检验比较 3 组的疼痛变化;单因素方差分析比较年龄、症状持续时间、随访结果,二分类变量使用 Fisher 检验。$P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

3 组患者在年龄、症状持续时间、腰痛评分及腿痛评分等方面无明显差异($P > 0.05$)。既往有糖尿病病史、围手术期使用非甾体消炎止痛药等方面无明显差别。组间骨密度测定值无明显差别。

末次随访时,无患者退出本研究。术后第 12 月随访发现,特立帕肽组螺钉松动率:X 线摄片为 7%,CT 为 12%;利塞膦酸组分别为 13% 和 25%;空白对照组为 14% 和 25%。特立帕肽组螺钉松动率明显低于利塞膦酸组及空白对照组($P < 0.05$)。然而,利塞膦酸组螺钉松动率与空白对照组无显著性差异(见表 2)。

表 2 3 组患者术后椎弓根螺钉松动率比较

Table 2 Comparison of the ratio of pedicle screw loosening after the surgery

组别	n(椎弓根钉数)	螺钉松动数	
		X 线片	CT 片
特立帕肽组	96	7.29% (7/96 = 0.0729)*	12.5% (12/96 = 0.125)*
利塞膦酸组	96	12.50% (12/96 = 0.125)**	25% (24/96 = 0.25)**
空白对照组	96	13.54% (13/96 = 0.1354**	25% (24/96 = 0.25)**
P 值		*, ** $P = 0.03$	*, ** $P = 0.03$

注:$P < 0.05$ 表示有统计学差异($P < 0.05$ was considered statistically different)

术前 3 组间 VAS 及 ODI 评分无明显差异($P > 0.05$),术后 3 组疼痛评分较术前均明显改善($P < 0.01$)。而术后 12 月随访时发现 3 组间 VAS 及

ODI 评分又无明显差异(见表 3)。

3 组均未见切口感染、血管神经及内脏损伤等并发症。

表 3 3 组患者术后腰痛与腿痛评分比较

Table 3 Comparison of the scores of the low back pain and the leg pain after the surgery

组别	腰痛		腿痛
	VAS	ODI	VAS
特立帕肽组	1.7 ± 1.5	19 ± 6	1.7 ± 1.1.1
利塞膦酸组	2.2 ± 1.1	22 ± 8	1.9 ± 1.1
空白对照组	2.1 ± 1.1	21 ± 5	2.0 ± 0.9
P 值	0.10	0.23	0.20

注: $P < 0.05$ 表示有统计学差异 ($P < 0.05$ was considered statistically different)

3 讨论

绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis PMOP)是老年女性的一种常见病、多发病。雌激素水平的下降或缺乏是导致 PMOP 的主要因素之一。雌激素替代治疗由于其具有较多的副作用,在临床上的长期应用中还存在着较多的禁忌症和疑虑[2]。目前抗骨质疏松治疗主要通过调节成骨细胞与破骨细胞活性发挥作用。双磷酸盐是最广泛用于抗骨吸收的药物,作用机制有三:在骨髓中抑制破骨细胞的产生;在骨表面抑制破骨细胞活性;加速细胞凋亡缩短破骨细胞寿命。最新的抗骨质疏松药物是促骨合成代谢因子。目前在美国唯一应用于临床的是甲状旁腺激素药物——特立帕肽(teriparatide)。间歇性给予特立帕肽通过活化成骨细胞表面受体,继而下游信使诱导多种生长因子的产生,如胰岛素样生长因子 1,成骨细胞活性增强,进而通过增加松质骨来增强骨质[3]。

骨质疏松患者腰椎融合术后的并发症并不少见,椎体压缩性骨折及椎弓根螺钉松动是最常见的并发症。体外试验证实螺钉松动及拔出强度与骨质量相关。通过改变螺钉形状或联合运用骨水泥(PMMA)可以增强螺钉锚定力量,增粗螺钉比普通螺钉的抗拔出强度更强。在临床报道中可见,运用较粗的椎弓根螺钉可以降低螺钉松动风险,获得更高的固定强度,临床疗效更佳。另一方面,联合应用骨水泥的加粗型螺钉在治疗骨质疏松性腰椎退变时,疗效更佳。然而,这些方法都有其缺点,主要包括螺钉断裂风险,神经损伤,血管内脏损伤,骨水泥渗漏等[4]。

既往研究证实口服双磷酸盐或间断注射甲状旁腺素能够增强骨质量,降低骨质疏松性椎体骨折发生。动物实验支持在腰椎融合术后使用特立帕肽;在多宗动物实验中,特立帕肽治疗明显改善了腰椎椎间融合率,通过融合骨块微结构分析发现其能够增强骨质量[5-6]。另有研究发现特立帕肽能够增加人的松质骨密度以及皮质骨厚度,进一步证实甲状旁腺激素对骨重建具有潜在的促进骨合成作用[7-8]。目前尚未见特立帕肽对脊柱融合术后骨强度影响的报道。本研究旨在通过观察特立帕肽对腰椎后外侧融合术后螺钉松动的影响间接说明其对骨强度的影响,患者腰椎融合术后行 6 月皮下注射特立帕肽治疗,较口服利塞膦酸及空白对照组明显降低螺钉松动的发生率,进而推断与椎体及椎弓根皮质骨质量增强有关。

目前仅有 1 篇临床前瞻性报道[9],40 名骨质疏松患者接受了一个节段腰椎椎间融合,随机分为阿仑膦酸钠组及空白对照组,两组椎间融合率分别为 95% 及 65%,然而该研究只观察了融合率及骨量,而没有仔细分析骨质量。本研究中,双磷酸盐组螺钉松动率与空白对照组无明显差异,双磷酸盐轻度改善了骨小梁的微结构,对皮质骨的影响较小。Saito 等[10]对髂嵴活检的结果分析显示,阿仑膦酸钠能明显降低皮质骨的空隙,利塞膦酸无此效应。Jakob 等[11]比较了特立帕肽与阿仑膦酸钠对骨质量的影响,两者均能提高骨密度与骨小梁骨强度,但特立帕肽的作用是阿仑膦酸钠的 5 ~ 12 倍。本研究中,未发现利塞膦酸能够降低椎弓根螺钉松动率,双磷酸钠对骨质量的影响似乎太小。

Koo 等[12]发现 36% 的患者出现了融合节段的假关节形成,但这些患者的临床症状却不明显。一些作者认为脊柱融合程度与临床症状并不呈正相关。本研究尽管发现特立帕肽能够明显降低脊柱融合术后椎弓根螺钉松动的发生,但末次随访未发现三组在 VAS 及 ODI 评分上的显著差异,与前述结论一致。

总之,本研究通过观察绝经后骨质疏松患者腰椎后外侧融合术后行皮下注射特立帕肽、口服双磷酸盐等干预后 X 线片及 CT 等资料,发现特立帕肽能够明显降低椎弓根螺钉松动的发生,有效增加骨量,提高松质骨及皮质骨的骨质量,进而有助于预防融合失败的发生。当然,本研究也有一些不足之处,例如,样本量不够大,随访时间短,未评估术后腰椎骨密度以及对术者未做到盲法等,需在进一步的研究中予以改进。

(下转第 296 页)

women in Taipei: effect on bone density and bone turnover, and seasonal variation. Bone (NY), 1997, 20:371-374.

[12] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insuffi ciency in an adult normal population. Osteoporos Int, 1997, 7:439-443.

[13] Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 558S-564S.

[14] 汪纯,刘玉娟,肖文金,等. 上海地区健康成年人 25 羟维生素 D 水平及其与骨密度的关系. 上海医学, 2011, 34(3):166-170.
Shanghai Med J, 2011, Vol. 34, No. 3. Wang chun, Liu yujuan, Xiao wenjin, Hu yunqiu et al. Healthy adults in Shanghai 25 hydroxy vitamin D levels and its relationship with bone mineral density. Shanghai Med J, 2011, 34(3):166-170(in Chinese).

[15] Yuping BI, Renwei WANG. Application of DEXA to body composition measurement. Sports Science Research, 2008, 29(1): 17.

[16] Vupputuri MR, Goswami R, Gupta N, et al. Prevalence and functional signifi cance of 25-hydroxyvitamin D defi ciency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians. Am J Clin Nutr, 2006, 83:1411-1419.

[17] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010, 21: 1151-1154.

[18] Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, et al. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. Osteoporos Int, 2005, 16: 1691-1697.

[19] Roy DK, Berry JL, Pye SR, et al. Vitamin D status and bone mass in UK South Asian women. Bone (NY), 2007, 40:200-204.

[20] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 1911-1930.

[21] Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al. Molecular studies of identifi cation of genes for osteoporosis: the 2002 update. J Endocrinol, 2003, 177:147-196.

[22] Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. Mol Aspects Med, 2005, 26:145-167.

[23] Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. (2006) The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. Ann Intern Med, 145:255-264.

(收稿日期: 2013-10-28)

(上接第 287 页)

【参 考 文 献】

[1] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. Spine, 2012, 37:E1464-8.

[2] Chen Xiaogang, Hu Xiaowu, Zhou Xiaoqing, et al. Effect of coumestrol on biochemical markers of bone metabolism in ovariectomized rats. Chinese Journal of osteoporosis, 2011, 17(9): 776-779.

[3] Michalska D, Luchavova M, Zikan V, et al. Effects of morning vs. evening teriparatide injection on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis International, 2012, 23(12): 2885-2891.

[4] Johnson B E. Review: Teriparatide reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Annals of internal medicine, 2012, 157(6): JC3.

[5] Lehman RA Jr, Dmitriev AE, Cardoso MJ, et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1,34)] and calcitonin on intertransverse process fusion in a rabbit model. Spine, 2010, 35:146-52.

[6] O'Loughlin PF, Cunningham ME, Bukata SV, et al. Parathyroid hormone (1-34) augments spinal fusion, fusion mass volume, and fusion mass quality in a rabbit spinal fusion model. Spine, 2009, 34:121-30.

[7] Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, et al. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 μg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. Journal of bone and mineral metabolism, 2012: 1-7.

[8] Moore A E B, Blake G M, Taylor K A, et al. Changes observed in radionuclide bone scans during and after teriparatide treatment for osteoporosis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012, 39(2): 326-336.

[9] Nagahama K, Kanayama M, Togawa D, et al. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial. J Neurosurg Spine, 2011: 14: 500-7.

[10] Saito M, Marumo K. The effects of parathyroid hormone (teriparatide) on bone quality in osteoporosis]. Clinical calcium, 2012, 22(3): 343.

[11] Jakob F, Oertel H, Langdahl B, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. European journal of endocrinology, 2012, 166(1): 87-97.

[12] Koo K H, Lee J H, Chang B S, et al. Effects of alendronate on lumbar posterolateral fusion using hydroxyapatite in rabbits. Artificial Organs, 2012, 36(12): 1047-1055.

(收稿日期: 2013-04-01)

特立帕肽预防骨质疏松患者腰椎融合术后椎弓根螺钉松动的前瞻性研究

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

作者： 周晓清， 陈晓钢， 胡小吾， 唐金山， 王军胜， ZHOU Xiaoqing， CHEN Xiaogang， HU Xiaowu， TANG Jinshan， WANG Junsheng

作者单位： 江苏省淮安市第二人民医院骨科 淮安 223002

刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC

英文刊名： Chinese Journal of Osteoporosis

年，卷(期)： 2014(3)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201403015.aspx