

· 临床研究 ·

腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者行腰椎融合术后应用唑来膦酸的临床疗效观察

刘飞¹ 王亮² 李大伟² 刘志² 马远征^{2*}

1. 河北北方学院, 河北 张家口 075000

2. 解放军第309医院, 北京 100091

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 04-0434-05

摘要: **目的** 观察腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者行腰椎融合术后应用唑来膦酸的临床疗效。**方法** 选取2013年3月至2013年10月在解放军第309医院接受腰椎融合手术治疗,术前明确诊断为腰椎退行性疾病,同时诊断为骨质疏松症患者,将其分为研究组和对照组,两组术前性别比例、年龄、ODI评分、BMI指数均无统计学差异($P > 0.05$),研究组术后第5天应用唑来膦酸进行干预,临床观察指标:术前、术后3、6、12个月时的Oswestry功能障碍指数评分、骨转换生化标志物CTX和PINP、骨密度和影像学变化。**结果** 获得完整随访病例资料26例,研究组和对照组各13例,两组术后ODI评分较术前均显著性下降($P < 0.05$),其中术后3个月时ODI评分显著降低,术后6个月时进入平台期,术后12个月时有所回升,但研究组ODI评分在12个月时低于对照组,有统计学差异($P < 0.05$)。研究组骨转换标志物PINP和CTX在术后3、6、12个月呈下降趋势,其中CTX下降幅度较大,对照组无显著变化。术后12个月时,研究组所测量的3个部位骨密度均有所改善,其中股骨颈改善显著($P < 0.05$)。26例患者均获得良好融合,随访中出现椎体压缩性骨折研究组2例,对照组为6例,椎间融合器下沉研究组1例,对照组4例。**结论** 腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者在行腰椎融合术后应用唑来膦酸具有一定的辅助治疗作用,对植骨融合无不利影响。

关键词: 腰椎退行性;骨质疏松;腰椎融合;唑来膦酸

Efficacy of zoledronic acid on lumbar fusion patients with lumbar degenerative disease associated with osteoporosis

LIU Fei¹, WANG Liang², LI Dawei², LIU Zhi², MA Yuanzheng²

1. Hebei North University, Zhangjiakou 075000

2. The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: MA Yuanzheng, Email: myzzxq@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of zoledronic acid on patients with lumbar degenerative disease with osteoporosis after lumbar interbody fusion. **Methods** Patients were selected who accepted lumbar fusion operation in our hospital from March 2013 to October 2013, with preoperative diagnosis of lumbar degenerative disease and osteoporosis. They were divided into study group and control group. There was no statistical difference between the two groups before the operation in terms of sex ratio, age, ODI score, and BMI index ($P > 0.05$). Patients in study group received zoledronic acid from the fifth day after the operation. Oswestry disability index, bone biochemical markers CTX and PINP, bone mineral density, and the imaging change were observed before the surgery and 3, 6, and 12 months after the surgery. **Results** Complete follow-up data of 26 cases, 13 cases each from the study group and the control group, were obtained. ODI score decreased significantly in both groups after the operation ($P < 0.05$). The decrease was most significant on 3 months after the operation, and then it was on a platform on 6 months, and rebounded from 12 months. ODI score was lower in the study group than in control group on 12 months, with significant difference ($P < 0.05$). The bone turnover markers PINP and CTX decreased in 3, 6, and 12 months after the operation. The decrease of CTX was the most obviously. No significant change was found in control group. BMD of 3 parts improved in study group after 12 months of the operation, which was most significantly in the femoral neck ($P < 0.05$). All the 26 patients obtain good fusion. Vertebral compression fracture occurred in 2 cases in study group and 6 cases in control group. The intervertebral fusion cage subsidence

*通讯作者: 马远征, Email: myzzxq@sina.com

occurred in 1 case in study group and 4 cases in control group. **Conclusion** Zoledronic acid has certain auxiliary therapeutic effect on lumbar degenerative disease with osteoporosis after lumbar spinal fusion, and has no adverse effect on bone fusion.

Key words: Lumbar degenerative disease; Osteoporosis; Lumbar fusion; Zoledronic acid

原发性骨质疏松症是以骨量减少,骨小梁变细、断裂、数量减少,皮质骨多孔、变薄为特征,以致骨的脆性增高及骨折发生率增高的一种全身性骨病^[1]。随着老龄化社会的加速到来,骨质疏松症患者的数量日益增多,使其成为危害公众健康的常见病和多发病。骨质疏松症高发人群的年龄特点使其往往伴发其他疾病,其中之一就是腰椎退行性疾病,两种疾病的叠加无疑增加了治疗的复杂性和困难性。腰椎退行性疾病经保守治疗疗效不佳时往往需要进行外科干预,去除致病因素,植骨融合重建脊柱的稳定性。唑来膦酸是目前临床最常用于治疗骨质疏松的药物之一,但对于腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者行腰椎融合术后是否应用及其对融合的作用尚有较大分歧^[2],目前的动物实验和临床实验研究结论也不尽统一。本研究对象为腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者,探讨其在行腰椎融合术后应用唑来膦酸是否具有辅助治疗作用及其对融合的影响。

1 资料与方法

1.1 病例材料

1.1.1 研究对象:2013年3月至2013年10月在我院接受腰椎融合手术治疗,术前明确诊断为腰椎退行性疾病,同时诊断为骨质疏松症患者。按照手术时间先后顺序分为两组,奇数组为研究组,偶数组为对照组。本研究患者自愿参加,否则予以排除,入选病例均签署知情同意书,此次研究经过医院医学伦理委员会审核并且批准。

1.1.2 排除标准:(1)曾有双膦酸盐类药物治疗史;(2)患有可能对骨代谢产生影响的非退行性脊柱疾患,例如肿瘤、感染、创伤等;(3)接受治疗前6个月内使用可能影响骨转换代谢和肾功能的药物,包括糖皮质激素、甲状旁腺素、降钙素、雌激素等;(4)继发性骨质疏松症,如肾上腺、性腺、甲状腺、甲状旁腺等内分泌代谢性疾病继发的骨质疏松;(5)无法耐受手术治疗的,如心、肺、肝、脑、肾等重要脏器患有严重功能性或器质性疾病。

1.2 方法

1.2.1 骨质疏松诊断标准:采用1994年WHO推荐的诊断标准^[3],基于双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)测定腰椎、髌部、股骨颈

任一部位骨密度值,一个或一个以上部位低于同性别、同种健康成人的骨峰值2.5个标准差以上诊断为骨质疏松症。

1.2.2 手术指征及方法:术前常规检查腰椎正侧位、过伸过屈位X线、腰椎CT和MRI,腰椎退行性疾病诊断明确,患者经至少3个月的保守治疗效果不佳,同意手术治疗。参加本研究的患者手术操作均有同一治疗组完成,手术方法采用腰椎后路椎板切除减压、椎间及后外侧植骨融合椎弓根螺钉内固定术。

1.2.3 术后骨质疏松治疗:研究组术后第5d给予唑来膦酸5 mg 静脉滴注,滴注前用0.9%氯化钠注射液500 ml水化,静脉滴注时间>30 min,之后给予解热镇痛药物预防发热症状,同时给予口服钙尔奇D片(每片含碳酸钙1.5 g,维生素D3 125iu)2片/d,对照组口服钙尔奇D片2片/d,两组患者出院后均继续口服钙尔奇D片,2片/d,持续时间12个月。

1.2.4 疗效评价指标:采用Oswestry功能障碍指数(Oswestry Disability Index, ODI)评分对患者的临床疗效和生活质量进行评估,选取术前、术后3、6、12个月4个时间点。

1.2.5 骨转换生化标志物:采用电化学发光免疫分析技术(ECLIA)测定骨吸收标志物I型胶原交联羧基末端肽(CTX)和骨形成标志物I型胶原氨基端前肽(PINP),时间点为术前、术后3、6、12个月。

1.2.6 骨密度测量:双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA),美国Norland双光能X线骨密度仪测量髌部、股骨颈、大转子3个部位,所有患者均使用同一台仪器由同一技术员操作,体位基本一致。

1.2.7 影像学评价:所有患者在术后3、6、12个月时拍摄X线片复查,观察评价植骨融合、临近椎体骨折、椎间融合器下沉和椎弓根螺钉松动情况,由两位影像科医生进行独立评价。

1.2.8 统计学分析:统计学分析采用SPSS 13.0软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

总计有 36 例患者入选,其中得到完整随访病例数 26 例,研究组和对照组各 13 例,详细病例资料见表 1。术前两组病例间性别比例、年龄、ODI 评分和 BMI 指数均无显著性差异 ($P > 0.05$)。术后随访中,两组各个时间点 ODI 评分与术前比较均显著下

降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中两组在术后 3 个月时 ODI 评分显著降低,术后 6 个月时进入平台期,12 个月时评分有所回升。但研究组 (ZOL 组) 在术后 12 个月时 ODI 评分低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1。

表 1 随访病例一般资料

Table 1 General information of the follow up patients

组别 Group	性别(男/女) Sex (Male/Female)	年龄(岁) Age (Year)	术前 ODI 评分 Preoperative ODI score	BMI 指数 (kg/m^2) BMI index (kg/m^2)
研究组 Research Group	6/7	65.0 ± 6.7 (59 ~ 80)	26.0 ± 1.8	24.0 ± 1.2
对照组 Control group	7/6	64.2 ± 5.9 (60 ~ 79)	25.0 ± 2.1	23.0 ± 1.7
<i>P</i> 值 <i>P</i> value	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

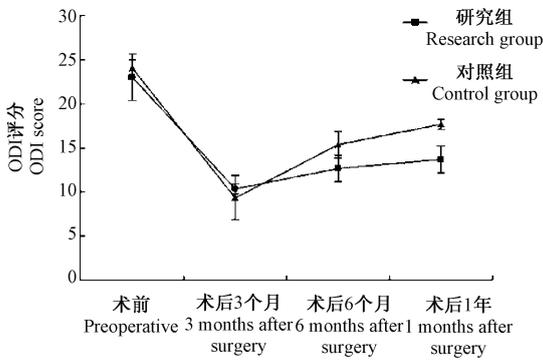


图 1 两组 ODI 评分随时间变化趋势

Fig. 1 ODI score trends over the time.

2.2 骨转换生化标志物变化情况

两组患者血清 PINP 和 CTX 水平术前均无显著性差异 ($P > 0.05$),研究组 PINP 术后各时间点呈下降趋势,12 个月时较术前水平下降了 37%,对照组

则无显著性变化,两组对比术后各时间点均有显著性差异 ($P < 0.05$);研究组 CTX 术后各时间点呈下降趋势,12 个月时较术前水平下降了 73%,对照组无显著变化,术后各时间点两组对比均有显著性差异 ($P < 0.05$),详见表 2。

2.3 骨密度变化

由于椎弓根螺钉的置入影响了双光能 X 线骨密度仪对腰椎骨密度的测量,故此次研究选取了髌部、股骨颈及大转子 3 个部位进行测量。术前两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 12 个月随访时,研究组 3 个部位的骨密度均有所改善,其中股骨颈的骨密度较术前改善明显,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),而对照组则无显著性差异。详见表 3。

2.4 影像学评价

26 例患者植骨融合均良好,随访中两组患者均出现了椎体压缩性骨折,其中研究组 2 例,对照组 6

表 2 不同阶段两组骨转换生化标志物变化

Table 2 Changes in bone biochemical turnover markers

时间 Time	PINP			CTX		
	研究组 Research Group	对照组 Control group	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	研究组 Research Group	对照组 Control group	<i>P</i> 值 <i>P</i> value
术前 Preoperative	43.7 ± 2.97	45.2 ± 2.43	>0.05	0.49 ± 0.06	0.53 ± 0.05	>0.05
术后 3 个月 Three months after surgery	29.8 ± 2.13	47.4 ± 1.98	<0.05	0.16 ± 0.03	0.61 ± 0.04	<0.05
术后 6 个月 Six months after surgery	28.3 ± 2.02	48.6 ± 2.21	<0.05	0.14 ± 0.04	0.57 ± 0.03	<0.05
术后 12 个月 Twelve months after surgery	27.5 ± 2.09	49.1 ± 1.96	<0.05	0.13 ± 0.05	0.59 ± 0.04	<0.05

表 3 不同阶段两组各部位骨密度变化

Table 3 Changes of bone mineral density of the two parts at different stages

时间 Time	股骨颈 Neck		髌部 Hip		大转子 Greater trochanter	
	研究组 Research Group	对照组 Control group	研究组 Research Group	对照组 Control group	研究组 Research Group	对照组 Control group
术前 Preoperative	0.673 ± 0.081	0.703 ± 0.113	0.511 ± 0.103	0.522 ± 0.087	0.568 ± 0.093	0.581 ± 0.111
术后 12 个月 Twelve months after surgery	0.712 ± 0.122	0.705 ± 0.091	0.539 ± 0.078	0.531 ± 0.110	0.576 ± 0.106	0.578 ± 0.089
P 值 P value	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

例,研究组出现椎间融合器下沉 1 例,对照组为 4 例。

3 讨论

通过此次研究结果表明,对于腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者在行腰椎融合术后应用唑来膦酸具有一定的辅助治疗作用,对植骨融合并无不利作用。唑来膦酸通过拮抗破骨细胞吸收功能、诱导其凋亡,降低骨转换指标水平,从而有效预防骨量丢失、增加骨密度。唑来膦酸可以显著降低临近椎体的新发压缩性骨折和椎间融合器下沉的发生率,从而在腰椎融合术后进一步优化 ODI 评分,改善患者生活质量。

术后植骨块的融合过程主要包括骨吸收和骨形成,而其又是破骨细胞和成骨细胞相互作用的结果,因此本研究分别测定了骨吸收标志物 CTX 和骨形成标志物 PINP,对比术前、术后各时间点骨转化标志物变化的情况,结果表明唑来膦酸可以持续较长时间(可达 12 个月)显著降低骨转换标志物 CTX 和 PINP 水平,尤其是骨吸收标志物 CTX,治疗 12 个月后较术前降低了 73%,其下降幅度明显大于骨形成标志物 PINP 的 37%,这与唑来膦酸主要拮抗破骨细胞、诱导其凋亡,减少骨吸收^[4-5],而对骨形成抑制作用较弱的机制有关。

骨密度(BMD)可以反映骨重建空间的填充和骨矿化程度,是预测骨折风险的重要指标之一,被广泛应用于抗骨质疏松药物治疗的评价。本次研究应用唑来膦酸抗骨质疏松 12 个月后观察 BMD 变化情况,所选取的 3 个部位股骨颈、髌部、大转子骨密度均有所改善,其中股骨颈最为显著,而髌部、大转子改善相对较小,笔者推测与用药次数和观察的时间相关。

骨质疏松被认为是脊柱融合的不利因素,骨量

的丢失使骨密度和强度下降,骨脆性增加,从而增加内固定失败、延迟融合甚至不融合的风险。有学者认为脊柱退行性疾病的临床表现与骨质疏松的严重程度密切相关^[6],认为临床上不仅要治疗腰椎退行性疾病本身,同时也应对骨质疏松进行积极干预。

双膦酸盐类药物抑制破骨细胞前体向破骨细胞的分化,增加破骨细胞凋亡^[7],降低骨转化水平,对骨吸收和骨形成均有抑制作用,同时双膦酸盐还具有潜在抗血管生成的作用^[8],可能导致融合部位的血供减少。鉴于以上因素,对于腰椎融合术后是否应用唑来膦酸及其对融合的影响目前尚有争议,国内外学者也对此进行了一些研究,Lehman 等^[9]建立兔的融合模型,研究发现阿仑膦酸钠治疗的研究组融合率低于对照组,认为双膦酸盐可能会抑制或延迟融合。Nakao 等^[10]为模拟骨质疏松时的融合状态,建立大鼠骨质疏松模型,用阿仑膦酸钠进行干预,结果表明双膦酸盐有利于脊柱的融合。Nagahama 等^[11]以行腰椎融合术后的患者为研究对象,观察阿仑膦酸钠对椎体间融合的影响,结果表明阿仑膦酸钠可以促进腰椎椎体间融合,但阿仑膦酸钠与唑来膦酸在给药方式、应用剂量、作用效果和强度上存在差异,这些因素都可能对实验结果产生影响。唑来膦酸对腰椎融合作用的相关报道较为缺乏,Bransford 等^[12]观察唑来膦酸对兔腰椎融合的作用,发现其增加了融合骨块的体积、密度和融合率,但此次研究无骨质疏松动物模型,不能模拟骨质疏松时的融合状态。

本次研究 26 例患者在术后 12 个月随访时均获得良好融合,表明腰椎融合术后应用唑来膦酸对融合并无不利影响,另一方面,应用唑来膦酸干预能够缓解骨质疏松患者的骨痛症状,降低临近椎体的压缩性骨折和椎间融合器下沉的发生率,从而降低患者 ODI 评分,提高患者的生活质量。研究结果显

示,术后3个月两组患者ODI评分显著降低,这与手术去除致病因素相关,术后6个月进入平台期,术后12个月时对照组ODI评分有所回升,与研究组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明唑来膦酸可以通过以上作用方式优化融合术后患者的ODI评分,改善其生活质量。

本研究结果表明腰椎退行性疾病伴骨质疏松患者行腰椎融合术后应用唑来膦酸具有一定的辅助治疗作用,对植骨融合并无不利作用。然而此次研究也存在一定的局限性,纳入的样本量较少,随访时间只有12个月等,关于唑来膦酸对腰椎融合作用这一问题,尚需大样本、前瞻性、随机对照研究进行验证。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊治指南(2011年).中华骨质疏松和骨矿盐疾病分会杂志,2011,4(1):2-17.
Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease branch. Primary osteoporosis treatment guidelines (2011). Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research,2011,4(1):2-17. (in Chinese)
- [2] Chin DK, Park JY, Yoon YS, et al. Prevalence of osteoporosis in patients requiring spine surgery: incidence and significance of osteoporosis in spine disease. Osteoporos Int, 2007, 18(9): 1219-1224.
- [3] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser, 1994, 843: 1-129.
- [4] Kwak HB, Kim JY, Kim KJ, et al. Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss. Biol Pharm Bull, 2009, 32(7): 1193-1198.
- [5] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9): 1032-1045.
- [6] 涂平生,曾颖,黄自为,等.不同程度的骨质疏松与腰椎退行性变的临床分析.中国骨质疏松杂志,2002,8(2):162-163.
TU Pingsheng, ZENG Ying, HUANG Ziwei, et al. The clinical analysis of different degrees of osteoporosis and degenerative lumbar spine. Chinese Journal of Osteoporosis, 2002, 8(2): 162-163. (in Chinese)
- [7] Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, et al. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. Curr Pharm Des, 2010, 16(27): 2950-2960.
- [8] Lau CP, Huang L, Wong KC, et al. Comparison of the anti-tumor effects of denosumab and zoledronic acid on the neoplastic stromal cells of giant cell tumor of bone. Connect Tissue Res, 2013, 54(6): 439-449.
- [9] Lehman RA, Kuklo TR, Freedman BA, et al. The effect of alendronate sodium on spinal fusion: a rabbit model. Spine J, 2004(4): 36-43.
- [10] Nakao S, Minamide A, Kawakami M, et al. The influence of alendronate on spine fusion in an osteoporotic animal model. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36: 1446-1452.
- [11] Nagahama KM, Kanayama D, Togawa T, et al. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial. Neurosurg Spine, 2011, 14: 500-507.
- [12] Bransford RE, Goergens J, Briody N, et al. Effect of zoledronic acid in an L6-L7 rabbit spine fusion model. Eur Spine J, 2007, 16: 557-562.

(收稿日期: 2014-12-28)