

· 临床研究 ·

甲状旁腺激素(1-34)对颈椎退行性椎间盘疾病合并骨质疏松症术后影响的临床疗效

吴毅华* 卢长巍 黄煜朗

河池市人民医院/右江民族医学院附属河池医院脊柱关节骨病科,广西 河池 547000

中图分类号: R589;R681;R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0964-05

摘要: **目的** 探讨甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)(1-34)对颈椎退行性椎间盘疾病合并骨质疏松症术后影响的临床疗效。**方法** 将 74 例老年颈椎退行性椎间盘疾病合并骨质疏松症患者随机分为治疗组和对照组。两组患者均进行颈前路椎间盘切除植骨融合术治疗,治疗组术后第 6 天开始每天皮下注射 20 μ g PTH 一次,治疗时间为 6 个月。分别在术前、术后 12 个月对患者进行视觉模拟疼痛评分(visual analogue score, VAS)及颈椎脊髓功能评分(JOA)评估;治疗前及治疗 12 个月后检测患者骨密度(bone mineral density, BMD)改变及血清骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)水平的变化。**结果** 术后 12 个月,两组患者 VAS 与 JOA 评分均较术前有显著改善($P<0.05$),且同一时间段的治疗组患者评分明显优于对照组($P<0.05$)。术后 12 个月,治疗组患者 BMD 较治疗前显著改善($P<0.05$),同时血清 B-ALP 和 TRACP-5b 的水平较治疗前均明显上升($P<0.05$),且均优于对照组($P<0.05$)。术后 12 个月,治疗组椎间盘融合率明显高于对照组,且比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PTH 辅助颈前路椎间盘切除植骨融合术治疗颈椎退行性椎间盘疾病合并骨质疏松症患者疗效显著。

关键词: 颈椎退行性椎间盘疾病;骨质疏松;甲状旁腺激素;骨密度;颈前路椎间盘切除植骨融合术

Clinical effect of parathyroid hormone (1-34) on postoperative cervical degenerative disc disease complicated with osteoporosis

WU Yihua*, LU Changwei, HUANG Yulang

Department of Spinal Joint and Osteopathology, Hechi Hospital, Hechi City People's Hospital, Hechi 547000, China

* Corresponding author: WU Yihua, Email: 2794967513@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of parathyroid hormone (1-34, PTH) on postoperative cervical degenerative disc disease with osteoporosis. **Methods** 74 elderly patients with cervical degenerative disc disease with osteoporosis were randomly divided into treatment group and control group. All the patients were treated with anterior cervical decompression and interbody fusion. The treatment group was given subcutaneous injection of 20 μ g of PTH once a day from six days post-operation, and the treatment time was 6 months. The visual analogue pain score (VAS) and cervical spine function score (JOA) were evaluated before and 12 months after operation. Bone mineral density, bone alkaline phosphatase (BALP) and tartrate resistant acid phosphatase-5b (TRACP-5b) were measured before and 12 months after operation. **Results** 12 months after operation, the VAS and JOA scores of the two groups were significantly improved ($P<0.05$), and the scores of the patients in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). 12 months after operation, bone mineral density was significantly improved ($P<0.05$) and the levels of serum BALP and TRACP-5b were significantly increased ($P<0.05$) in the treatment group, and were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The fusion rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group at 12 months after operation ($P<0.05$). **Conclusion** PTH-assisted cervical anterior discectomy and bone graft fusion had significant effect for the treatment of cervical degenerative disc disease in patients with osteoporosis.

Key words: cervical degenerative disc disease; osteoporosis; parathyroid hormone; bone mineral density; anterior cervical intervertebral resection and bone graft fusion

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅基金项目(E2013530)

* 通信作者: 吴毅华, Email: 2794967513@qq.com

椎体融合是治疗脊柱不稳定、创伤和畸形的最常见的整形外科手术之一。随着人口老龄化,与脊柱病理和外科手术相关的残疾正在迅速增加,并且伴随着骨质疏松症患病率的增加,影响融合效率的不利因素也在变多。骨质疏松相关的骨脆性是植入物固定失败,椎体融合失败和融合部位上方或下方出现椎体压缩性骨折的主要原因^[1]。为了尽量减少与融合相关的后遗症,使用了可扩张的椎弓根螺钉、骨水泥增强技术^[2]和骨形态蛋白^[3]。然而,这些方法不能防止与骨融合相关的所有问题。骨质疏松症是一种复杂的全身性代谢性骨病,其特征在于成骨细胞和破骨细胞活动之间的不平衡,导致进行性骨脆性^[4]。越来越多的证据表明低水平的椎体骨密度(bone mineral density, BMD)加速或导致椎间盘退变^[5]。在卵巢切除大鼠中发现骨质减少和椎间盘退变之间存在强烈关联,这可能与相邻结构的结构完整性和功能的恶化有关^[5],而且骨质疏松症可降低自体骨移植腰椎融合的发生率^[6]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) (1-34)已被证明可增加绝经后骨质疏松症患者的椎体骨量,促进骨折愈合,并改善脊柱融合^[7]。然而,PTH是否能改善骨质疏松症颈椎融合的预后尚未得到证实。因此,笔者假设用抗骨质疏松剂进行干预可以改善椎体融合的结果。本研究旨在前瞻性比较颈椎退行性

椎间盘疾病术后使用和未使用 PTH 的疗效差异,以明确 PTH 辅助治疗颈椎病合并骨质疏松症的可行性。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2011 年 3 月至 2016 年 5 月在河池市人民医院、右江民族医学院附属河池医院脊柱关节骨病科连续 79 例接受颈前路椎间盘切除植骨融合内固定手术治疗颈椎退行性椎间盘疾病的患者参加了该研究。9 例患者在 5 年内完成随访失访:2 例死亡,4 例患有另一种严重的疾病(正在进行的帕金森病、淋巴瘤或肺癌),3 例患者在 24 个月后不想继续进行全面研究。所有患者均接受 X 线摄片、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)以证实术前诊断。本研究中包括 C3-C4 和 C6-C7 之间的单个颈椎间盘疾病;包括神经根病或脊髓病和脊髓神经根病的软盘症的病例,但排除了由动态 X 射线和 MRI 确定的颈椎不稳,严重小关节退变、畸形,严重的脊髓病和脊髓型脊髓病的病例。最终,70 例患者(46 例男性和 24 例女性)被认为有资格纳入该研究。患者的平均年龄为 47.5 岁(38~72 岁),症状的平均持续时间为 27.8 个月(12~56 个月)。所有受试者均知情并签署知情同意书。患者的人口统计数据见表 1。

表 1 两组患者人口统计数据
Table 1 Demographic data of patients in the two groups

组别	性别 (男/ 女)	年龄 (岁)	BMI (kg/ m ²)	吸烟	糖尿病	有神经根 症状	有脊髓 受压症状	合并神经根和 脊髓症状	症状持续 时间 (月)	受压节段				住院 时间/ d	随访 期/月
										C3-C4	C4-C5	C5-C6	C6-C7		
治疗组 (n=35)	22/ 13	45.9±7.1	23.8±3.2	12	7	17	7	11	26.8± 8.8	3	13	17	2	8.7± 1.6	73.2± 14.6
对照组 (n=35)	24/ 11	49.1±8.4	24.6±4.2	10	8	19	6	10	28.8± 8.6	2	14	18	1	9.1± 1.5	74.8± 14.4

1.2 治疗方法

两组均行颈椎前路手术,病变节段椎间盘切除减压合并椎体融合器植骨融合。每位患者均接受术前静脉注射抗生素。所有手术均通过颈部右侧的横向皮肤切口进行。使用类似于 Noh 等^[8]描述的手术方法进行椎间盘切除术和减压术,保留钩椎关节以最小化减少软组织损伤和出血并避免损坏椎体终板。详细进行软组织止血,并用骨蜡覆盖受损骨创

面。只有在术前后纵韧带撕裂才能完全切除后纵韧带,完全移除软骨终板以暴露皮质终板。尽可能保留骨质终板以防止融合器下沉,所以操作在透视引导下进行。所有患者术后颈周固定 6 周,并在术后均口服补充元素钙 500 mg/d 和维生素 D 200 U/d(凯思立 D,上海安盛药业公司);治疗组术后第 6 天开始每天皮下注射 PTH(1-34)20 μg(特立帕肽,美国礼来公司),注射部位在左下腹、右下腹或者大腿

外侧,用法参考文献[9],共使用6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效比较:两组术前、术后12个月分别行颈椎JOA评分评价颈椎脊髓功能及VAS评分。

1.3.2 骨密度:美国生产LUNAR双能X线吸收骨密度仪测量治疗前及治疗后12个月各组患者腰椎1~4(L1-L4)、股骨颈、股骨大转子及全髋BMD。

1.3.3 骨代谢指标:在药物治疗前后12个月,使用英国IDS公司及美国R&D公司提供的试剂盒测定骨特异性碱性磷酸酶(B-ALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)的水平。

1.3.4 融合情况:术后12个月复查两组患者行颈椎侧位X线及三维CT检查,观察植骨融合情况,计算植骨融合率。

1.4 统计学处理

所有数据均使用SPSS 19.0进行分析。主要研

究结果是评价治疗期间上述指标改善情况,将上述治疗进行比较。数据以均数 $\pm$ 标准差表示。非配对 t 检验(双侧)用于识别患者组之间的差异。使用卡方检验比较离散变量(治疗方案之间融合情况的发生率)的差异。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评分

两组患者治疗前VAS及JOA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后12个月,两组患者VAS及JOA评分均较治疗前有所改善($P<0.05$),且治疗组评分VAS均低于对照组同期($P<0.05$),治疗组JOA评分均明显高于对照组同期($P<0.05$)。这表明手术结合PTH可以明显改善颈椎病伴骨质疏松症患者颈部VAS及ODI评分,见表2。

表2 两组患者手术前后VAS及JOA评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 2 Comparison of VAS score and JOA score before and 12 months after surgery in the two groups of patients ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	颈部 VAS 评分		颈椎 JOA 评分	
	术前	术后 12 个月	术前	术后 12 个月
治疗组($n=37$)	6.3 $\pm$ 2.3	2.2 $\pm$ 1.1 ^{*#}	8.7 $\pm$ 1.5	13.5 $\pm$ 2.7 ^{*#}
对照组($n=37$)	6.2 $\pm$ 2.2	2.9 $\pm$ 1.2 [*]	8.5 $\pm$ 1.7	11.5 $\pm$ 2.3 [*]

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 两组患者骨密度改变

治疗前两组患者各部位骨密度比较无明显差异($P>0.05$)。术后12个月,治疗组患者骨密度较术

前明显提高,且明显高于对照组($P<0.05$)。对照组治疗前后无明显变化($P>0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后骨密度比较($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

Table 3 Comparison of BMD before and 12 months after treatment ($\bar{x}\pm s$,g/cm²)

组别	腰椎(L2-L4)	股骨颈	大转子	全髋
治疗组				
术前	0.78 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.18	0.72 $\pm$ 0.18
术后 12 个月	0.89 $\pm$ 0.16 ^{*#}	0.76 $\pm$ 0.16 ^{*#}	0.66 $\pm$ 0.17 ^{*#}	0.82 $\pm$ 0.09 ^{*#}
对照组				
术前	0.79 $\pm$ 0.12	0.70 $\pm$ 0.14	0.58 $\pm$ 0.15	0.72 $\pm$ 0.12
术后 12 个月	0.77 $\pm$ 0.13	0.69 $\pm$ 0.15	0.58 $\pm$ 0.11	0.71 $\pm$ 0.11

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 代谢指标改变

两组患者治疗前血清B-ALP和TRACP-5b水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后12个月,治疗组血清B-ALP和TRACP-5b水平较术前明显上升,且明显高于同期对照组($P<0.05$)。而对照组与术前比较无明显变化($P>0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后B-ALP和TRACP-5b水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of BALP and TRACP-5b levels before and after treatment in the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	BALP/(μ g/L)	TRACP-5b/(U/L)
治疗组($n=37$)		
治疗前	14.43 $\pm$ 1.55	3.65 $\pm$ 0.67
治疗后	19.34 $\pm$ 1.87 ^{*#}	4.52 $\pm$ 0.49 ^{*#}
对照组($n=37$)		
治疗前	14.76 $\pm$ 1.47	3.61 $\pm$ 0.56
治疗后	14.87 $\pm$ 1.57	3.75 $\pm$ 0.69

注:与本组治疗前后比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 融合情况

术后12个月治疗组患者融合36例、未融合1例,融合率为97.29%;对照组融合34例、未融合3例,融合率为91.90%;两组融合率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.33, P=0.023$)。

3 讨论

颈椎前路椎间盘切除融合术是治疗神经根病和脊髓病患者的有效和安全的术方法。颈椎前路椎间盘切除融合术的目的是减压神经元,提供永久性节段稳定,维持生理前凸,保持解剖学的椎间盘高度。然而,在临近椎体中出现运动增加和椎间盘内压增加^[10]。一些研究者假设这些变化可能导致邻近节段退变的风险增加^[11]。颈椎前路椎间盘切除融合术治疗颈椎退变性椎间盘疾病的临床成功率很高,但刚性固定可能导致邻近节段退变。有学者研究^[12]报道,大约25%接受单节段颈椎前路椎间盘切除术和融合术的患者在10年内发生邻近节段退变。有学者回顾了159例接受颈椎前路椎间盘切除术和融合术的患者,发现29%的患者因10年随访时假关节修复和症状性邻近椎体退变需要进行第2次手术^[13]。

PTH是在甲状旁腺的主要细胞中合成的84个氨基酸的肽激素。通过对骨骼和肾脏的直接作用,以及间接通过对胃肠道的作用,将血清钙浓度维持在狭窄范围内是至关重要的。PTH还调节磷代谢,它通过抑制近端和远端肾小管中的磷酸盐重吸收来降低血清磷水平,尽管近端效应在数量上更为重要。PTH通过昼夜动力学和随机脉冲方式从副甲状腺细胞中释放。PTH的合成和分泌受甲状旁腺细胞膜中表达的钙敏感受体(CaSR)的控制。PTH产生和分泌的信号是细胞外离子钙浓度降低,而PTH产生和分泌减少的信号是细胞外离子钙浓度的增加。在这两种情况下,CaSR触发或抑制的信号传导途径由钙离子对CaSR的占据状态决定。不太重要的是,PTH分泌也可以通过直接或通过钙水平的降低来刺激增加磷水平。PTH调节钙稳态的关键机制之一与其刺激骨重建的作用有关,这是通过PTH对成骨细胞和骨细胞的直接作用以及通过其对成骨细胞和骨细胞的作用对破骨细胞的间接作用而实现的。虽然PTH刺激骨吸收和骨形成,但骨量(分解代谢或合成代谢)的最终结果将取决于PTH信号的剂量和周期性。持续暴露于高剂量的PTH会加速骨骼的分解代谢作用,而间歇性、低剂量的PTH会

促进骨合成代谢效应。在人类受试者中,PTH促进分解代谢作用最好的案例就是原发性甲状旁腺功能亢进导致PTH过量表现出的骨骼特征,即使这种疾病无症状出现时,骨骼的皮质和骨小梁中也可以看到骨丢失^[14]。各种动物实验模型和临床研究以及细胞实验表明,间歇给予PTH(1-34)或PTH(1-84)可以显著增加骨合成代谢作用,例如通过刺激骨形成而不影响骨吸收来增加骨量;相反,动物实验模型显示,使用PTH连续治疗导致骨吸收增加,这是由于骨吸收增强而不是骨形成^[15]。

最近的两项研究表明,PTH给药可减少脊柱融合术后的螺钉的松动。据报道,所有患者组的椎弓根螺钉松动频率在0.6%~27%^[16]。Ohtori等^[17]比较了特立帕肽和双膦酸盐在减少后脊椎融合术后椎弓根螺钉松动方面的疗效。在退行性腰椎滑脱的情况下,62例患有骨质疏松症的绝经后妇女被分为3个治疗组,每天接受皮下特立帕肽、利塞膦酸盐治疗或不进行抗骨质疏松药物治疗。特立帕肽和利塞膦酸盐术后持续给药10个月。所有患者均接受体移植骨结合融合器进行融合。在一年的随访中,PTH组(7%~13%)椎弓根螺钉松动的发生率显著低于利塞膦酸盐(13%~26%)或对照组(15%~25%)($P<0.05$)。在利塞膦酸盐和对照组之间未检测到差异。第2项研究评估了术前PTH治疗在融合手术中增加椎弓根螺钉插入扭矩的效果^[18],对29例患有骨质疏松症的绝经后妇女进行了胸椎或腰椎融合手术。一组术前接受特立帕肽治疗,第2组接受至少一个月的骨质疏松症治疗。在从T7到L5的212个椎弓根螺钉中测量插入扭矩。PTH组的平均插入扭矩(1.28 ± 0.42 Nm)显著高于对照组(1.08 ± 0.52 Nm)($P<0.01$)。这几项研究表明PTH对骨质疏松椎体融合有积极的作用。

本研究中使用PTH干预颈椎前路椎间盘切除融合术,术后发现PTH治疗后的患者骨代谢、骨密度和融合率显著高于对照组,究其原因,主要和PTH强大的改善骨合成代谢有关。骨折的愈合和内固定装置的稳定性密切相关,而螺钉的把持力直接影响到内固定的疗效,PTH有强大的促进骨形成效果,改善骨密度;同时改善后期由于内固定装置导致应力遮挡引起的继发性骨质疏松症,显著改善融合器械的稳定性。另外,PTH本身改善骨质疏松状态,改善骨折愈合的疗效,进一步加速骨融合。因此,本研究发现PTH对老年颈椎病融合术的积极作用,后期将进一步大量的临床研究显得很有必要。

【 参 考 文 献 】

- [1] Bjerke BT, Mohammad Z, Aleem IS, et al. Incidence of osteoporosis-related complications following posterior lumbar fusion[J]. *Global Spine Journal*, 2018, 8(6):563-569.
- [2] Ponnusamy KE, Iyer S, Gupta G, et al. Instrumentation of the osteoporotic spine: biomechanical and clinical considerations[J]. *Spine J*, 2011, 11(1):54-63.
- [3] Guppy KH, Paxton EW, Harris J, et al. Does bone morphogenetic protein change the operative nonunion rates in spine fusions? [J]. *Spine*, 2014, 39(22):1831-1839.
- [4] Miyako S, Magali M, Lina N, et al. Chronic osteoporotic pain in mice: Cutaneous and deep musculoskeletal pain are partially independent of bone resorption and differentially sensitive to pharmacological interventions[J]. *J Osteoporos*, 2017, 2017: 1-15.
- [5] Luo Y, Zhang L, Wang WY, et al. Alendronate retards the progression of lumbar intervertebral disc degeneration in ovariectomized rats[J]. *Bone*, 2013, 55(2): 439-448.
- [6] Liu Q, Guo Q, Yang J, et al. Subaxial cervical intradiscal pressure and segmental kinematics following atlantoaxial fixation in different angles[J]. *World Neurosurgery*, 2016, 87:521-528.
- [7] Zhou Z, Tian FM, Gou Y, et al. Enhancement of lumbar fusion and alleviation of adjacent segment disc degeneration by intermittent PTH(1-34) in ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(4):828-838.
- [8] Noh SH, Zhang HY. Comparison among perfect-C®, zero-P®, and plates with a cage in single-level cervical degenerative disc disease[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1):33.
- [9] 付宏伟,陈晓华,马海召,等. 甲状旁腺激素(1-34)对骨质疏松性腰椎退变性疾病 TLIF 术后的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(10):49-53.
- [10] Gunaratnam C, Bernstein M. Factors affecting surgical decisionmaking—A qualitative study[J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2018, 9(1):e0003.
- [11] Shao MM, Chen CH, Lin ZK, et al. Comparison of the more than 5-year clinical outcomes of cervical disc arthroplasty versus anterior cervical discectomy and fusion: A protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2016, 95(51):e5733.
- [12] Wang LN, Hu BW, Wang L, et al. Clinical and radiographic outcome of dynamic cervical implant (DCI) arthroplasty for degenerative cervical disc disease: a minimal five-year follow-up [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2018, 19(1):101.
- [13] Buttermann GR. Anterior cervical discectomy and fusion outcomes over 10 years[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(3): 207-214.
- [14] Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):3580-3594.
- [15] Silva BC, Costa AG, Cusano NE, et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 22(10):41-50.
- [16] Chaudhary N, Lee JS, Wu JY, et al. Evidence for use of teriparatide in spinal fusion surgery in osteoporotic patients[J]. *World Neurosurgery*, 2017, 100:551-556.
- [17] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective[J]. *Spine*, 2013, 38(8):E487-E492.
- [18] Inoue G, Ueno M, Nakazawa T, et al. Teriparatide increases the insertional torque of pedicle screws during fusion surgery in patients with postmenopausal osteoporosis [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(3):425-431.

(收稿日期: 2018-08-23;修回日期: 2018-10-16)