·临床研究·

类风湿关节炎合并腰椎退行性疾病患者腰椎椎间融合术后邻近节段退行性变的相关因素

郑周海，何剑锋，娄方练，宋 飞
重庆医科大学附属南川医院骨科，重庆 408400

【摘要】**目的** 探讨类风湿关节炎（RA）合并腰椎退行性疾病患者腰椎椎间融合术后发生邻近节段退行性变（ASD）的危险因素。**方法** 回顾性分析2008年1月—2016年12月收治的55例RA合并腰椎退行性疾病患者的临床资料，其中29例采用减压并椎间融合术（融合组）治疗，26例采用单纯减压术（非融合组）治疗。记录手术前后红细胞沉降率（ESR）、C反应蛋白（CRP）、基质金属蛋白酶-3（MMP-3）等指标，采用28个关节疾病活动度评分联合CRP水平（DAS28-CRP）评估RA活动度；采用日本骨科学会（JOA）评分评估患者神经功能；测量X线片上腰椎邻近节段头端椎间隙狭窄及椎体滑脱程度以评估ASD情况。运用多因素logistic回归分析检验术后继发ASD的危险因素。**结果** 所有手术顺利完成，术后随访1.5～6.0年，平均3.2年。2组术后JOA评分较术前均明显改善，且融合组显著高于非融合组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。融合组手术翻修率、影像学ASD及症状性ASD发生率显著高于非融合组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。多因素logistic回归分析显示，DAS28-CRP评分>4.7分、术前血清MMP-3含量升高是术后继发ASD的独立危险因素。**结论** RA合并腰椎退行性疾病患者采用腰椎减压并椎间融合术治疗后出现ASD和需行翻修手术的风险高于采用单纯减压术治疗的患者，术前血清MMP-3含量和DAS28-CRP评分升高可能与腰椎椎间融合术后ASD的发生相关。

【关键词】腰椎；椎间盘退行性变；脊椎滑脱；椎管狭窄；关节炎，类风湿；脊柱融合术；手术后并发症
【中图分类号】R 681.533 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957（2019）05-0335-05
【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2019.05.008

Factors related to adjacent segment degeneration after lumbar interbody fusion in patients with rheumatoid arthritis and degenerative lumbar diseases

ZHENG Zhou-hai，HE Jian-feng，LOU Fang-lian，SONG Fei
Department of Orthopaedics，Nanchuan Hospital，Chongqing Medical University，Chongqing 408400，China

【**Abstract**】**Objective** To explore the risk factors of adjacent segmental degeneration（ASD）after lumbar interbody fusion in patients with rheumatoid arthritis（RA）and lumbar degenerative diseases. **Methods** The clinical data of 55 patients with RA and lumbar degenerative diseases from January 2008 to December 2016 were analyzed retrospectively. Among them，29 patients underwent lumbar decompression and interbody fusion（fusion group）and 26 did simple decompression（non-fusion group）. Preoperative and postoperative erythrocyte sedimentation rate（ESR），C-reactive protein（CRP）and matrix metalloproteinase 3（MMP-3）were recorded. The disease activity score of 28 joints combined with CRP levels（DAS28-CRP）was used to evaluate the RA activity. The Japanese Orthopaedic Association（JOA）score was used to evaluate the neurological function. The intervertebral space and spondylolisthesis of the lumbar adjacent cranial segment on roentgenograph were measured to evaluate the ASD status. The multivariate logistic regression analysis was used to determine the risk factors of postoperative ASD. **Results** All the operations were successfully completed. The follow-up time was 1.5-6.0 years，with an average of 3.2 years. The postoperative JOA scores of the 2 groups were significantly improved compared with those of the pre-operation，and the fusion group was significantly higher than the non-fusion group，all with statistically significant differences（$P<0.05$）. The rate of revision，radiologic ASD and symptomatic ASD in the fusion group were significantly higher than those of the non-fusion group，all with statistically significant differences（$P<0.05$）. The multivariate logistic regression analysis showed that the DAS28-CRP score>4.7 and preoperative MMP-3 elevation were independent risk factors for postoperative ASD. **Conclusion** The risk of ASD and revision surgery in patients with RA and lumbar degenerative diseases after lumbar decompression and interbody fusion is higher

作者简介：郑周海（1978—），学士，副主任医师；dufigiho@126.com

than that in patients treated with decompression alone, and the increased preoperative MMP-3 and DAS28-CRP scores may be related to development of ASD after lumbar interbody fusion.

【Key Words】 Lumbar vertebrae; Intervertebral disc degeneration; Spondylolysis; Spinal stenosis; Arthritis, rheumatoid; Spinal fusion; Postoperative complications

J Spinal Surg, 2019, 17(5): 335-339

类风湿关节炎（RA）是一种自身免疫性疾病，通常累及多个滑膜关节，包括脊柱关节，RA导致的滑膜炎和小关节破坏，颈椎相对多见[1]，腰椎较少见[2-3]。Bernstein等[4]比较RA与非RA患者颈椎非融合术后的临床结果发现，RA患者术后并发症发生率明显增高。Kang等[5]发现37.5%的RA患者后外侧植骨融合术后因内固定失效、感染和症状性邻近节段退行性变（ASD）等原因需行翻修手术。本研究比较分析RA合并腰椎退行性疾病患者腰椎椎间融合术后发生ASD的危险因素，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准：确诊为RA合并腰椎椎管狭窄、腰椎椎间盘突出症或腰椎滑脱。排除标准：有腰椎侧凸或多发性脊柱侧凸病史；存在其他系统性结缔组织疾病；有椎间盘炎、脊柱肿瘤、腰椎创伤、帕金森病、强直性脊柱炎病史。按照上述标准纳入2008年1月—2016年12月收治的RA合并腰椎退行性疾病患者55例，其中29例存在严重腰椎滑脱（>Ⅱ度）或屈曲位椎间角≥5°，采用腰椎后路减压并椎间融合术[6]治疗（融合组）；26例轻度腰椎滑脱（≤Ⅱ度）采用单纯减压术[7]治疗（非融合组）。2组患者一般资料见表1。

1.2　RA处理及活动度评价

完善手术前后红细胞沉降率（ESR）、C反应蛋白（CRP）、基质金属蛋白酶-3（MMP-3）等指标及腰椎X线等检查。采用28个关节疾病活动度评分联合CRP（DAS28-CRP）[5]评估RA活动度，总分10分，>4.7分为活动度高，>2.7且≤4.7分为活动度中等，>2.3且≤2.7分为活动度低，≤2.3分为缓解期。根据RA活动度决定药物治疗方案，治疗药物包括改善病情药（甲氨蝶呤）、糖皮质激素、生物制剂等。

表1　一般资料

Tab. 1　General data

组别 Group	*n*	性别 Gender		年龄/岁 Age/year	RA病程/年 Course of RA/year	药物治疗史 History of drug therapy		
		男 Male	女 Famale			甲氨蝶呤 Methotrexate	糖皮质激素 Glucocorticoid	生物制剂 Biological agents
融合 Fusion	29	5	24	58.42 ± 10.58	13.4 ± 5.5	23	18	9
非融合 Non-fusion	26	3	23	54.26 ± 12.45	14.5 ± 4.8	25	16	7

组别 Group	术前RA活动度 Disease activity of RA				手术节段数 Number of surgical segments			
	高 high	中 moderate	低 low	缓解期 Remission	1	2	3	4
融合 Fusion	2	3	16	8	17	7	3	2
非融合 Non-fusion	1	4	17	4	13	9	2	2

1.3　疗效评估

手术前后行腰椎正侧位X线检查，使用Synapse Vincent软件（富士，日本）测量邻近节段头端影像学参数：①腰椎前凸角（LL），L_1终板上缘与L_5终

板下缘连线间的夹角；②骶骨倾斜角（SS），S_1后方骶骨后缘平行线与地面垂线间的夹角；③骨盆入射角（PI），骶骨终板中点垂线与骶骨终板中点和双侧股骨头中点连线间的夹角；④骨盆倾斜角（PT），S_1终板中点和股骨头中心连线与垂线间的夹角。采用Meyerding法[8]评估腰椎滑脱程度，在侧位X线片上将S_1上椎关节面4等分，L_5后下缘滑脱＜1/4为Ⅰ度滑脱，≥1/4且＜2/4为Ⅱ度滑脱，≥2/4且＜3/4为Ⅲ度滑脱，≥3/4为Ⅳ度滑脱。影像学ASD判定标准[10]：新发向前或向后滑脱＞3 mm，相邻节段椎间盘高度下降＞3 mm，向前成角＞5°。采用日本骨科学会（JOA）评分[9]评估患者神经功能。记录术后并发症发生情况及翻修情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析，定量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用Mann-Whitney U检验，定性资料采用Fisher精确检验和χ^2检验，采用多因素logistic回归分析检验术后继发ASD的危险因素；以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

所有手术顺利完成，随访1.5～6.0年，平均3.2年。2组患者手术前后LL、SS、PI和PT相比及组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$，表2）。2组患者术后JOA评分均较术前明显改善，且非融合组明显高于融合组，差异均有统计学意义（$P<0.05$，表2）。融合组翻修率（10/29，34.5%），影像学ASD（18/29，62.1%）及症状性ASD比例（8/29，27.6%）明显高于非融合组翻修率（1/26，3.8%），影像学ASD（4/26，15.4%）及症状性ASD比例（1/26，3.8%），差异均有统计学意义（$P<0.05$，表2）。多因素logistic回归分析显示，DAS28-CRP评分＞4.7分、术前血清MMP-3含量升高是术后继发ASD的独立危险因素（表3）。

表2 统计数据

Tab. 2 Statistical data

组别 Group	n	随访时间/年 Follow-up time/year	LL/(°)		SS/(°)		PI/(°)		PT/(°)	
			术前 Pre-operation	术后 Post-operation	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	术前 Pre-operation	术后 Post-operation
融合 Fusion	29	3.3 ± 0.6	42.5 ± 11.5	37.5 ± 11.9	27.8 ± 8.5	28.1 ± 6.5	50.5 ± 13.5	51.5 ± 12.5	22.8 ± 9.9	23.0 ± 9.9
非融合 Non-fusion	26	3.1 ± 0.7	40.5 ± 10.6	38.5 ± 10.9	26.5 ± 8.5	27.3 ± 7.5	48.5 ± 12.5	49.5 ± 13.5	21.2 ± 8.9	21.9 ± 7.6

组别 Group	JOA评分 JOA score		并发症 Complication					
	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	感染 Infection	内固定松动 Screw loosening	假性关节炎 Pseudarthrosis	邻椎骨折 Adjacent vertebral fracture	影像学ASD Radiologic ASD	症状性ASD Symptomatic ASD
融合 Fusion	10.4 ± 2.8	15.1 ± 3.9△	2（6.9%）	4（13.8%）	3（10.3%）	2（6.9%）	18（62.1%）	8（27.6%）
非融合 Non-fusion	11.4 ± 2.1	18.3 ± 2.9*△	1（3.8%）	0	1（3.8%）	3（11.5%）	4（15.4%）*	1（3.8%）*

组别 Group	DAS28-CRP		MMP-3/（ng·mL^{-1}）		翻修原因 Indication for revision		
	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	术前 Pre-operation	术后 Post-operation	感染 Infection	内固定松动 Screw loosening	症状性ASD Symptomatic ASD
融合 Fusion	3.2 ± 0.8	3.6 ± 0.7	167.5 ± 75.9	181.6 ± 81.4	1（3.4%）	1（3.4%）	8（27.6%）
非融合 Non-fusion	2.9 ± 0.9	3.1 ± 0.6	145.1 ± 86.4	160.8 ± 78.4	0	0	1（3.8%）*

注：*与融合组相比，$P<0.05$；△与术前相比，$P<0.05$

Note：* $P<0.05$，compared with fusion group；△ $P<0.05$，compared with pre-operation

表3　术后继发ASD影响因素的多因素logistic回归分析

Tab. 3　Multivariate logistic analysis of influential factor for postoperative ASD

N=55

影响因素 Influential factor	回归系数（*B*） Regression coefficient（*B*）	标准误 Standard error	Ward χ^2	*P*	比值比 Odds ratio	95%置信区间 95% confidence interval
术前DAS28-CRP>4.7分 Preoperative DAS28-CRP>4.7	2.351	0.326	52.132	<0.001	10.496	（5.540，19.885）
术前MMP-3水平升高 Preoperative increase of MMP-3	1.122	0.445	6.361	0.016	3.071	（2.083，4.527）

3　讨　论

RA具有很大的破坏性，会导致患者身体机能和生活质量下降，RA合并腰椎退行性疾病患者具有典型的影像学表现，如椎间隙狭窄、椎体半脱位等[10]。然而，并不是所有RA合并腰椎退行性疾病的患者都符合手术指征。对于症状轻微、不愿手术或手术风险大于潜在获益的患者，通常选择非手术治疗。有研究报道，大多数非手术治疗的症状性RA患者，通常1年内不会出现实质性变化[11]。非手术治疗后功能改善有限，仅在腰痛和放射性腿痛等方面有所改善[12]。近年来，由于新的治疗方案在临床上的应用，RA患者的疾病转归有了很大改善[13]。

ASD是脊柱融合术后常见并发症之一，可能会导致患者病情恶化。文献报道腰椎椎间融合术后ASD发生率并不一致。Alentado等[14]报道137例患者腰椎椎间融合术后有13例（9%）因ASD需行翻修手术。Crawford等[15]报道19例非RA患者中4例（21%）在腰椎椎间融合术后出现ASD。陈小龙等[16]报道68例患者腰椎椎间融合术有18例（26.5%）发生ASD。本研究结果显示，55例RA患者中9例（16.4%）术后发生需行翻修术的ASD，22例（40.0%）出现影像学ASD；29例接受融合手术的RA患者中8例（27.6%）发生需行翻修术的症状性ASD，18例（62.1%）出现影像学ASD；26例接受非融合手术的RA患者中1例（3.8%）发生需行翻修术的症状性ASD，4例（15.4%）出现影像学ASD。

文献报道抗抑郁药物的使用、退行性脊柱侧凸、L_4～S_1融合、PT较小是ASD发生的危险因素[17]。本研究结果显示，DAS28-CRP评分、血清MMP-3含量与影像学ASD密切相关，提示控制RA活动度是预防术后ASD的关键。

近年在细胞和分子水平对自身免疫性疾病有了更多了解，RA的治疗取得了巨大进展。活化的T细胞和滑膜细胞分泌的炎性细胞因子，如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1和白细胞介素-6，通过刺激成骨细胞和破骨细胞诱导关节破坏，在滑膜炎的病理生理过程中起重要作用。针对这些细胞因子和炎性细胞的治疗药物的出现是治疗RA的重大突破[18]。大量病例和随机对照试验显示，生物制剂在抑制RA活动度方面疗效显著[19-20]。但是，生物制剂控制RA活动度是否能延缓RA患者腰椎病变的进展尚不清楚。本研究多因素logistic回归分析结果显示，DAS28-CRP评分升高与术后ASD的发生率呈正相关。腰椎椎间融合术本身可能是ASD的危险因素，但RA合并严重腰椎滑脱或腰椎不稳的患者只能选择腰椎椎间融合术，控制RA活动度有助于预防术后ASD的发生；因此，建议及早开始生物制剂治疗，特别是当患者开始出现承重关节早期结构损伤时[21]。

综上，RA合并腰椎退行性疾病患者采用腰椎减压并椎间融合术治疗后出现ASD和需行翻修手术的风险高于采用单纯减压术治疗的患者，术前血清MMP-3含量和DAS28-CRP评分升高可能与腰椎椎间融合术后ASD的发生相关。但本研究样本量较小，且病例的RA活动度由风湿科医师负责监测，并非所有患者都能获得严格密切的监测，本研究结果仍需多中心、大样本量的相关性研究来进一步证实。

参 考 文 献

[1]　王琨，张帆，黄轩，等. 颈椎类风湿关节炎的诊疗进展[J]. 脊柱外科杂志，2012，10(6)：377-380.

[2]　Kawaguchi Y，Matsuno H，Kanamori M，et al. Radiologic findings of the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis，and a review of pathologic mechanisms[J]. J Spinal Disord Tech，2003，16(1)：38-43.

[3]　韩岳，马信龙，夏群，等. 颈椎类风湿关节炎的临床特点及诊疗进展[J]. 中华骨科杂志，2014，34(9)：962-967.

[4] Bernstein DN，Kurucan E，Menga EN，et al. Comparison of adult spinal deformity patients with and without rheumatoid arthritis undergoing primary non-cervical fusion surgery：a nationwide analysis of 52，818 patients[J]. Spine J，2018，18(10)：1861-1866.

[5] Kang CN，Kim CW，Moon JK. The outcomes of instrumented posterolateral lumbar fusion in patients with rheumatoid arthritis[J]. Bone Joint J，2016，98-B(1)：102-108.

[6] Ibrahim M，Suzuki A，Yamada K，et al. The relationship between cervical and lumbar spine lesions in rheumatoid arthritis with a focus on endplate erosion[J]. J Spinal Disord Tech，2015，28(3)：E154-E160.

[7] 何勃，阮狄克，侯黎升，等. 单纯减压与减压融合内固定术治疗伴Ⅰ度退行性滑脱的腰椎管狭窄症的疗效比较[J]. 中国脊柱脊髓杂志，2012，22(5)：412-417.

[8] Meyerding HW. Low backache and sciatic pain associated with spondylolisthesis and protruded intervertebral disc：incidence，significance and treatment[J]. J Bone Joint Surg Am，1941，23(2)：461-470.

[9] Fukui M，Chiba K，Kawakami M，et al. Japanese Orthopaedic Association back pain evaluation questionnaire. Part 2. Verification of its reliability：the subcommittee on Low back pain and cervical myelopathy evaluation of the clinical outcome committee of the Japanese Orthopaedic Association[J]. J Orthop Sci，2007，12(6)：526-532.

[10] Sakai T，Sairyo K，Hamada D，et al. Radiological features of lumbar spinal lesions in patients with rheumatoid arthritis with special reference to the changes around intervertebral discs[J]. Spine J，2008，8(4)：605-611.

[11] Benoist M. The natural history of lumbar degenerative spinal stenosis[J]. Joint Bone Spine，2002，69(5)：450-457.

[12] Slatis P，Malmivaara A，Heliovaara M，et al. Long-term results of surgery for lumbar spinal stenosis：a randomised controlled trial[J]. Eur Spine J，2011，20(7)：1174-1181.

[13] Michelsen B，Fiane R，Diamantopoulos AP，et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis，psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis[J]. PloS One，2015，10(4)：e0123582.

[14] Alentado VJ，Lubelski D，Healy AT，et al. Predisposing characteristics of adjacent segment disease after lumbar fusion[J]. Spine(Phila Pa 1976)，2016，41(14)：1167-1172.

[15] Crawford CH 3rd，Carreon LY，Djurasovic M，et al. Lumbar fusion outcomes in patients with rheumatoid arthritis[J]. Eur Spine J，2008，17(6)：822-825.

[16] 陈小龙，海涌，关立，等. Topping-off术与融合术治疗双节段腰椎退变的中长期疗效的比较[J]. 中华医学杂志，2017，97(11)：857-863.

[17] Yamasaki K，Hoshino M，Omori K，et al. Risk factors of adjacent segment disease after transforaminal inter-body fusion for degenerative lumbar disease[J]. Spine(Phila Pa 1976)，2017，42(2)：E86-E92.

[18] Olsen NJ，Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis[J]. N Engl J Med，2004，350(21)：2167-2179.

[19] Lipsky PE，van der Heijde DM，St Clair EW，et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis：anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group[J]. N Engl J Med，2000，343(22)：1594-1602.

[20] Klareskog L，van der Heijde D，de Jager JP，et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis：double-blind randomised controlled trial[J]. Lancet，2004，363(9410)：675-681.

[21] Seki E，Matsushita I，Sugiyama E，et al. Radiographic progression in weight-bearing joints of patients with rheumatoid arthritis after TNF-blocking therapies[J]. Clin Rheumatol，2009，28(4)：453-460.

（收稿日期：2018-08-01）

（本文编辑：刘映梅）