

· 临床研究 ·

唑来膦酸改善骨质疏松患者后路腰椎椎间融合术后腰痛

陈莹¹, 盛珺¹, 刘达^{1*}, 郑伟¹, 伍红桦¹, 李剑¹, 周江军²

1. 中国人民解放军西部战区总医院骨科, 成都 610083

2. 中国人民解放军联勤保障部队第908医院骨科, 鹰潭 335000

【摘要】目的 了解唑来膦酸对骨质疏松患者行后路腰椎椎间融合术(PLIF)后腰痛的影响, 评价唑来膦酸的安全性及有效性。**方法** 选取2013年6月—2015年6月在中国人民解放军西部战区总医院因腰椎退行性疾病接受PLIF治疗的63例骨质疏松症患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 术后均给予相同的抗骨质疏松基础治疗(口服碳酸钙D3片), 治疗组联合应用唑来膦酸治疗。记录并比较2组患者术前及术后随访期疼痛视觉模拟量表(VAS)评分及Oswestry功能障碍指数(ODI)。**结果** 术前及术后1周, 2组腰痛VAS评分无显著差异; 术后各时间点2组腰痛VAS评分较术前均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组术后1、3、6和12个月的腰痛VAS评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前2组ODI无明显差异; 术后各时间点2组ODI均较术前明显改善, 且治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 骨质疏松患者PLIF后应用唑来膦酸, 有助于减轻患者术后中远期腰痛, 改善患者术后腰椎功能。

【关键词】 腰椎; 骨质疏松; 脊柱融合术; 手术后并发症; 二膦酸盐类

【中图分类号】 R 681.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-2957(2019)05-0319-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-2957.2019.05.005

Zoledronic acid improving low back pain in osteoporotic patients after posterior lumbar interbody fusionCHEN Ying¹, SHENG Jun¹, LIU Da^{1*}, ZHENG Wei¹, WU Hong-hua¹, LI Jian¹, ZHOU Jiang-jun²

1. Department of Orthopaedics, General Hospital of Western Theater Command of Chinese PLA, Chengdu 610083, Sichuan, China

2. Department of Orthopaedics, 908 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Yingtan 335000, Jiangxi, China

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness and safety of zoledronic acid on low back pain in osteoporotic patients after posterior lumbar interbody fusion (PLIF). **Methods** From June 2013 to June 2015, 63 patients with osteoporosis who underwent PLIF for degenerative lumbar diseases in the General Hospital of Western Theater Command of Chinese PLA were divided into control group and treatment group according to random number table. The same anti-osteoporosis basic treatment (oral calcium carbonate D3 tablets) was given in both groups after surgery, and the treatment group was treated with an intravenous infusion of zoledronic acid. The pain visual analogue scale (VAS) score and Oswestry disability index (ODI) were recorded and compared between the 2 groups before and during the follow-up period. **Results** There was no significant difference in VAS score between the 2 groups before and 1 week after operation. The VAS scores of the 2 groups were significantly decreased after operation. At each time point of post-operation, the VAS scores were significantly lower in the treatment group than in the control group, with a statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in ODI between the 2 groups before operation. The ODI of the 2 groups were significantly improved after operation, and the treatment group was superior to the control group, with a statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of zoledronic acid after PLIF in osteoporotic patients can help to alleviate the long-term lumbar pain and improve the function of the lumbar spine.

【Key Words】 Lumbar vertebrae; Osteoporosis; Spinal fusion; Postoperative complications; Diphosphonates

J Spinal Surg, 2019, 17(5): 319-323

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81301606);
四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ020);
四川省科技计划项目重点研发项目(2017SZ01116);
四川省干部保健科研课题(川干研2017-1301)

作者简介: 陈莹(1982—), 硕士, 主治医师;
chenying000000@163.com

*通信作者: 刘达 liuda313@163.com

脊柱融合术是治疗腰椎椎管狭窄症、腰椎不稳等脊柱退行性疾病的有效方式^[1]。由于不健康的生活习惯及人口老龄化,脊柱退行性疾病合并骨质疏松的发生率呈逐年上升趋势。文献报道,接受脊柱内固定融合术的患者中14.5%的男性和51.3%的女性同时存在骨质疏松^[2]。疏松的骨质对内固定物的把持力较正常骨质明显降低,内固定物的稳定性也随骨质强度降低而降低。而内固定物不稳定将引起术后疼痛、融合率降低、内固定松动失败等并发症,导致预后较差^[3]。部分严重骨质疏松患者术中可采用聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥强化椎弓根螺钉钉道来加强内固定物的稳定性^[4-5],且术后还需规范的抗骨质疏松治疗。二膦酸盐作为一线抗骨质疏松药物,可以降低骨转化率,增加骨矿含量,从而增加骨强度,降低脆性骨折的发生^[6]。二膦酸盐是否会影响脊柱融合一直存在广泛争议,有研究证实唑来膦酸并不会影响腰椎椎间融合术后椎体的融合率^[7]。近年来,本研究组发现骨质疏松患者腰椎椎间融合术后应用唑来膦酸可有效缓解恢复期腰痛,提高术后疗效,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①采用双能X线吸收法测定椎体或股骨颈骨密度减少2.5个标准差及以上(T 值 ≤ -2.5),符合2011版《原发性骨质疏松症诊治指南》诊断标准;②术前影像学及症状一致,非手术治疗 >3 个月无效,具有椎间融合适应证需行腰椎椎间融合术治疗;③知情同意,可以配合治疗及随访。

排除标准:①手术禁忌,拒绝使用或不能耐受唑来膦酸治疗;②各种原因引起的继发性骨质疏松症,既往进行过抗骨质疏松药物治疗;③术前6个月内使用过影响骨代谢药物或存在影响骨代谢的内分泌疾病;④有脊柱手术史,或合并脊柱肿瘤、感染、创伤;⑤严重心、肝或肾功能不全,血钙浓度 <2.00 mmol/L,肌酐清除率 <35 mL/min;⑥长期服用止痛药物。

根据上述标准,共纳入2013年6月—2015年6月在中国人民解放军西部战区总医院因腰椎退行性疾病接受后路腰椎椎间融合术(PLIF)治疗的骨质疏松症患者63例,其中男20例、女43例,年龄51~79(65.7 ± 8.7)岁。

1.2 治疗方式及分组

所有患者全身麻醉后行PLIF,术中应用PMMA

骨水泥强化钉道,采用自体骨修剪后填充入Cage进行植骨。

所有患者按照随机数字表法分为治疗组($n=31$)与对照组($n=32$);治疗组男11例、女20例,年龄51~78(64.9 ± 8.6)岁;对照组男9例、女23例,年龄51~79(66.1 ± 8.7)岁。所有患者术后第3天开始口服碳酸钙D3片600 mg,每日2次,12周后改为每日1次,持续用药6个月。治疗组术后第7天静脉滴注唑来膦酸5 mg,滴注时间 >15 min,滴注前给予地塞米松5 mg静推,布洛芬缓释胶囊300 mg口服,滴注前后充分水化。

1.3 观察指标

记录2组患者术前,术后1周,术后1、3、6、12个月的疼痛视觉模拟量表(VAS)^[8]评分以及术前,术后1、3、6、12个月的Oswestry功能障碍指数(ODI)^[9]以评估临床疗效;术后12个月通过腰椎X线片和/或CT扫描评估椎间融合情况。椎体间存在至少连接一个椎体的骨桥形成且在伸屈动力位X线片上椎间活动度 ≤ 3 mm或成角 $<5^\circ$ 视为椎间融合^[10]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计学分析。计数变量采用频数和百分比表示,计量变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间点VAS评分及ODI比较采用LSD- t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术中未见明显硬膜撕裂及神经根损伤,无明显骨水泥渗漏,术后患者均顺利出院,出院前对所有患者进行抗骨质疏松指导。所有患者均获得 >12 个月的随访,随访期间未见内固定松动、切割及相邻椎体骨折等并发症发生。治疗组手术涉及38个椎间隙,末次随访融合率达86.84%(33/38);对照组40个椎间隙,末次随访融合率达87.50%(35/40),组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。术前及术后1周,2组腰痛VAS评分无显著差异,术后2组各时间点腰痛VAS评分较术前均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1);治疗组术后1、3、6和12个月的腰痛VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。术前2组ODI无明显差异;术后2组各时间点ODI均较术前明显改善,且治疗组优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。2例患者在使用唑来膦酸后出现药物相关不良反应(1例面部潮红,1例肌肉疼痛),但症状均较轻,对症治疗后缓解。

表1 统计数据
Tab. 1 Statistical data

组别	n	VAS评分 VAS score					
		术前 Pre-operation	术后1周 Postoperative 1 week	术后1个月 Postoperative 1 month	术后3个月 Postoperative 3 months	术后6个月 Postoperative 6 months	术后12个月 Postoperative 12 months
对照 Control	32	7.88 ± 0.42	4.34 ± 0.60*	2.81 ± 0.64*	2.40 ± 0.61*	2.69 ± 0.47*	3.75 ± 0.67*
治疗 Treatment	31	7.78 ± 0.56	4.32 ± 0.60*	2.61 ± 0.84* [△]	1.61 ± 0.68* [△]	1.81 ± 0.87* [△]	2.52 ± 0.77* [△]

组别	ODI(%)				
	术前 Pre-operation	术后1个月 Postoperative 1 month	术后3个月 Postoperative 3 months	术后6个月 Postoperative 6 months	术后12个月 Postoperative 12 months
对照 Control	63.25 ± 3.53	26.19 ± 3.31*	13.53 ± 2.34*	16.03 ± 2.36*	19.34 ± 2.29*
治疗 Treatment	64.16 ± 3.52	24.81 ± 2.37* [△]	12.13 ± 2.22* [△]	13.06 ± 2.13* [△]	15.42 ± 2.42* [△]

注: *与术前相比, P<0.05; △与对照组相比, P<0.05

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

3 讨 论

骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构损坏导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性疾病。随着人均寿命的增加,人类社会逐步进入老龄化,骨质疏松业已成为全球性的健康威胁因素,涉及人口超过2亿。对骨质疏松症的患者实施腰椎内固定融合术面临着巨大的挑战。生物力学研究证实,骨密度的降低导致骨质对椎弓根螺钉的把持力、抗拔出力大幅下降,直接威胁内固定物的稳定性^[11]。不稳定的内固定无法提供融合必须的力学环境,必将导致融合失败,而骨性融合失败则会进一步增加内固定物松动、断裂的风险。同时,骨质疏松还会增加术后相邻椎体骨折、Cage下沉的风险,严重影响融合术的术后疗效^[12]。

腰椎椎间融合术后腰部疼痛原因复杂,可能是因腰椎融合后局部运动节段丢失导致整个脊柱的运动和生物力学发生了改变,为了适应这些改变,邻近节段的活动度代偿性增大,局部肌肉、关节的活动度以及椎间盘的负担均不同程度增加,从而导致肌源性疼痛、关节源性疼痛或椎间盘源性疼痛等^[13]。这些疼痛通常会在术后3个月内缓解,但偶尔也会发展成为慢性、持续性疼痛。目前针对术后疼痛的治疗包括卧床休息、物理治疗、支具保护及使用镇痛药物等。术后疼痛治疗的关键时间为4~6周,需要较长时间的药物治疗,但使用镇痛药物常

会带来一定的不良反应。众所周知,非甾体类抗炎药(NSAIDs)存在过敏、胃肠道不良反应,阿片类药物则容易引起成瘾、恶心、呕吐、便秘及精神症状。加之老年人常合并高血压、糖尿病等慢性病,同时服用多种药物可能会发生药物误服,且药物间的相互作用也会增加不良事件的发生率。

骨质疏松患者的疼痛症状会更加显著和严重。首先,疼痛本身就是骨质疏松的常见症状,很多骨质疏松患者就诊的主诉就是全身多处疼痛,无明确的痛点。其次,由于骨质疏松患者骨代谢异常,骨吸收与骨生成失衡,导致骨小梁力学结构逐渐萎缩,从而引发骨小梁骨折、骨组织机械变形,压迫神经引起疼痛;同时骨钙动员增加及周围肌肉等软组织负荷异常引起缺氧、劳损、代谢障碍和代谢物质异常亦会加重疼痛^[14]。且疼痛使患者活动量减少、长期卧床也会引起骨量丢失,加重骨质疏松,同时卧床也会降低患者肌力。研究发现,融合术后,患者由于长期制动及卧床,其术后1周的骨量丢失可达全身骨量的1%,相当于正常老年人1年的骨量丢失,从而引发“疼痛-骨量丢失-疼痛”的恶性循环^[15]。抗骨质疏松药物治疗,可纠正患者骨吸收与骨生成的失衡,恢复骨小梁的正常力学结构,缓解骨小梁骨折、骨组织机械变形引起的疼痛,同时减轻骨及周围软组织的异常负荷,缓解患者疼痛,促进患者肌力恢复,进行有效的功能锻炼,减少因制动、卧床导致的骨量丢失,阻断“疼痛-骨量丢失-

疼痛”这一恶性循环,从而缓解术后疼痛。

双膦酸盐是目前抗骨质疏松治疗的一线药物,其特征是含有P-C-P基团,对机体骨表面的部分结构具有高度亲和力,可以特异性结合到骨转换活跃的骨骼位置,抑制破骨细胞功能;同时,双膦酸盐可被破骨细胞吸收,进入细胞的双膦酸盐引起一系列生化反应,如减少乳酸的产生,抑制溶酶体酶、焦磷酸酶的活性以及前列腺素和蛋白质的合成,导致破骨细胞“麻痹”,使破骨细胞的活性受抑制而凋亡,而之前受抑制的成骨细胞因此被重新激活,促进骨生成,抑制骨吸收^[16]。口服的双膦酸盐常常存在依从性较差及消化道反应的问题^[17]。研究发现,阿仑膦酸钠与NSAIDs合用可能会增加上消化道溃疡发生的概率^[18]。唑来膦酸作为第三代双膦酸盐,抗骨吸收作用是阿仑膦酸钠的10倍,且唑来膦酸为静脉用药,1年仅使用1次,最大程度保证了患者的依从性和持续性^[19]。本研究中虽然有2例患者发生不良反应,1例面部潮红,1例肌肉疼痛,但经对症治疗后均缓解,无下颌骨坏死等严重并发症发生,具有一定的安全性。唑来膦酸用于治疗绝经后骨质疏松具有良好的疗效,可以显著降低椎体、髌部及其他骨折的发生率^[20-21]。有文献报道,双膦酸盐可改善骨质疏松长骨中的螺钉固定性^[22],并且在动物脊柱模型中可增强骨-螺钉界面的稳定性^[23]。但由于双膦酸盐的生物学效应可能会影响脊柱融合的成骨过程,故脊柱融合术后使用双膦酸盐治疗骨质疏松一度存在争议。近年的实验和临床研究表明,双膦酸盐可以为脊柱的融合过程提供良好的力学环境且不会影响融合率^[7, 24]。本研究中末次随访融合率治疗组为86.84%,对照组为87.50%,2组融合率并无明显差异,也支持以上结论。虽然利用动力位腰椎X线片评估融合情况有可能高估融合率,但2组采用同样的判断标准,故认为结果具有一定的有效性。本研究中2组患者术后腰痛均较术前明显降低,考虑原因为椎间融合术后“局部炎症刺激、关节突关节炎、肌肉异常负荷、腰椎不稳”等导致腰痛的因素被去除。术后1个月,治疗组患者腰痛VAS评分及ODI即开始优于对照组,考虑为唑来膦酸阻断了骨质疏松患者“疼痛-骨量丢失-疼痛”的恶性循环,在改善骨量丢失的同时,一定程度上缓解了患者的腰痛。

综上,骨质疏松患者PLIF术后应用唑来膦酸,有助于减轻患者术后中远期腰痛,改善患者术后腰椎功能。但本研究样本量较小,随访时间较短,期

待大样本量及长期的随访研究进一步证实唑来膦酸用于缓解骨质疏松患者腰椎椎间融合术后腰痛的有效性与安全性。

参考文献

- [1] Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, et al. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: fusion in patients with stenosis and spondylolisthesis [J]. J Neurosurg Spine, 2005, 2(6): 679-680.
- [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 [J]. Osteoporos Int, 2007, 18(9): 1219-1224.
- [3] Birkenmaier C. Re: Ponnusamy KE, Iyer S, Gupta G, Khanna AJ. Instrumentation of the osteoporotic spine: biomechanical and clinical considerations [J]. Spine J, 2011, 11(5): 460.
- [4] 刘达, 罗杨, 盛珺, 等. 骨水泥强化椎弓根螺钉固定治疗骨质疏松性胸腰椎骨折的临床效果观察 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1): 29-33.
- [5] 刘达, 廖冬发, 康夏, 等. 重度骨质疏松人工骨模块中不同剂量聚甲基丙烯酸甲酯强化椎弓根螺钉稳定性的比较 [J]. 脊柱外科杂志, 2016, 14(3): 165-169.
- [6] Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008, 22(5): 849-868.
- [7] Nakao S, Minamide A, Kawakami M, et al. The influence of alendronate on spine fusion in an osteoporotic animal model [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(18): 1446-1452.
- [8] Huskisson EC. Measurement of pain [J]. Lancet, 1974, 2(7889): 1127-1131.
- [9] Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire [J]. Physiotherapy, 1980, 66(8): 271-273.
- [10] Lee JH, Lee JH, Park JW, et al. Fusion rates of a morselized local bone graft in polyetheretherketone cages in posterior lumbar interbody fusion by quantitative analysis using consecutive three-dimensional computed tomography scans [J]. Spine J, 2011, 11(7): 647-653.
- [11] Halvorson TL, Kelley LA, Thomas KA, et al. Effects of bone mineral density on pedicle screw fixation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1994, 19(21): 2415-2420.
- [12] Dodwad SM, Khan SN. Surgical stabilization of the spine in the osteoporotic patient [J]. Orthop Clin North Am,

- 2013, 44(2): 243-249.
- [13] 丁育健, 赵长清, 赵杰. 腰椎/腰骶融合术后骶髂关节痛的诊断与治疗[J]. 脊柱外科杂志, 2013, 11(5): 318-320.
- [14] Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis [J]. Bone, 2002, 30(5 Suppl): 67S-70S.
- [15] 徐晓杰, 李梅. 废用性骨质疏松症诊治进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(1): 69-73.
- [16] 彭六保, 崔巍. 唑来膦酸的临床应用研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2007(3): 237-240
- [17] Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, et al. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance[J]. J Intern Med, 2008, 264(4): 315-332.
- [18] Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis[J]. Drug Saf, 2007, 30(9): 755-763.
- [19] 李韡, 蔡大阅, 黄伟章. 健骨汤联合阿仑膦酸钠片治疗绝经后骨质疏松性髋部骨折的临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(11): 78-79.
- [20] 蒋雪生, 李建有, 周国顺, 等. 绝经后骨质疏松症发生骨折的影响因素 Logistic 回归分析[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(9): 2233-2236.
- [21] 潘浩, 王晓冬, 董红, 等. 伊班磷酸钠对老年骨质疏松性骨折愈合后影响的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(8): 952-956.
- [22] Chen F, Dai Z, Kang Y, et al. Effects of zoledronic acid on bone fusion in osteoporotic patients after lumbar fusion [J]. Osteoporos Int, 2016, 27(4): 1469-1476.
- [23] Moroni A, Faldini C, Hoang-Kim A, et al. Alendronate improves screw fixation in osteoporotic bone [J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(1): 96-101.
- [24] Lehman RA Jr, Kuklo TR, Freedman BA, et al. The effect of alendronate sodium on spinal fusion: a rabbit model[J]. Spine J, 2004, 4(1): 36-43.
- (收稿日期: 2018-09-10)
(本文编辑: 于 倩)

· 读者 作者 编者 ·

《脊柱外科杂志》使用“中国知网不端检测系统”的声明

近年的投稿中屡有学术不端行为出现, 如抄袭剽窃、篡改他人学术成果、伪造或篡改数据、虚假署名、一稿多投等。这些无视学术规范的行为不仅违反了国家的有关法律、法规, 而且给编辑工作造成了一定困扰。《脊柱外科杂志》一贯坚持“学术至上, 质量第一”的原则, 坚决抵制学术不端行为。为维护学术规范、保证期刊质量和学术声誉, 本刊愿与广大作者、读者一起, 共同抵制学术不端行为, 努力营造规范健康的学术风气。因此, 本刊特作以下声明:

1. 本刊采用“学术不端文献检测系统”对初审稿件、刊前待用稿件进行不端检测, 对发现存在不端行为的稿件坚决退稿, 并视情节决定是否通报作者所在单位。

2. 对已发表的论文一经查实有学术不端行为, 本刊将第一时间刊登论文撤销声明, 并立即终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播。

3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”, 该系统将协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。