

【临床研究】

目前椎间融合术被广泛应用于腰椎退变性疾病,通过建立脊柱即刻稳定及植入骨组织促进脊柱骨性融合,术后椎间能否骨性融合是最关注的问题,传统椎间融合器自体骨植骨达到骨性融合需要时间较长,且有断钉、断棒等并发症。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是广泛存在于骨基质中的一种酸性糖蛋白,有诱导成骨的生物学作用,可促进骨愈合。深圳市人民医院将 BMP 应用于 56 例腰椎病患者,明显提高了腰椎融合率,缩短了融合时间,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察组为 2013 年 3 月至 2014 年 10 月深圳市人民医院脊柱外科收治的腰椎病患者 56 例,男 36 例,女 20 例,年龄 28 ~ 85 岁,平均 (56.3 ± 5.6) 岁,其中腰椎滑脱 23 例,腰椎管狭窄症 21 例,腰椎间盘突出症 12 例,均有腰腿痛症状,均采用 BMP 结合椎间融合器自体骨植骨融合及椎弓根系统治疗,融合节段为 L_{3-4} 4 例、 L_{4-5} 19 例、 $L_5 \sim S_1$ 21 例、 L_{3-5} 4 例、 $L_4 \sim S_1$ 8 例。对照组为 2012 年 3 月至 2013 年 2 月本科室单纯自体骨椎间融合器及椎弓根系统植骨融合治疗患者 72 例,男 41 例,女 31 例,年龄 26 ~ 78 岁,平均 (54.8 ± 7.2) 岁,其中腰椎滑脱 28 例,腰椎管狭窄症 26 例,腰椎间盘突出症 18 例,融合节段为 L_{3-4} 7 例、 L_{4-5} 26 例、 $L_5 \sim S_1$ 24 例、 L_{3-5} 9 例、 $L_4 \sim S_1$ 6 例。2 组患者的性别、年龄等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 材料来源 椎弓根内固定系统及椎间融合器均由辛迪思(上海)医疗器械贸易有限公司提供[国食药监械(准)字 2012 第 3460787 号],均为钛合金材料;BMP 由杭州九州源基因工程有限公司提供[国食药监械(准)字 2014 第 3460233 号],主要成分为重组人骨形态发生蛋白-2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)。

1.3 手术方法 术前 30 min 静脉滴注头孢孟多酯(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字 H20065491)2 g,采用俯卧位,持续气管插管全身麻醉,取后正中切口。于融合椎体椎弓根内植入椎弓根螺钉,咬除上位椎板下缘及下关节突、下位椎板上缘,充分椎管减压,神经根松解,牵开硬膜囊及神经根,切除椎间盘及上、下软骨板,显露出上、下终板,试模,选用合适型号的椎间融合器。大量生理盐水

冲洗伤口后,将咬除的棘突及椎板剔除软组织,与 BMP(每节段 1 mg rhBMP-2)一起剪成碎块,先在椎间前方放部分碎骨,椎间融合器塞满碎骨后,置于椎间隙。安装固定棒系统,锁定螺母,留置引流管,缝合切口。对照组术中未使用 BMP,其余手术方法与观察组相同。

1.4 术后处理 术后 48 ~ 72 h 拔除引流管,静脉滴注头孢孟多酯(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字 H20065491)2 g,共 3 d,每日 2 次,术后 3 d 行腰椎 X 线及 CT 检查了解固定情况,第 7 天戴腰围下床。

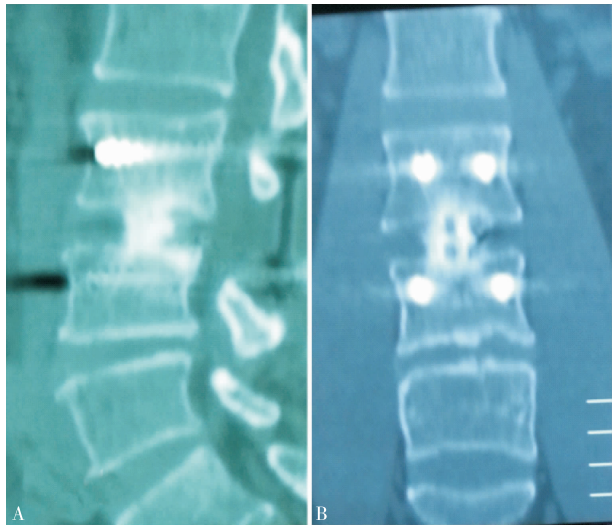
1.5 疗效评价 分别观察术后 3、6、12 个月时的疗效、融合率及并发症。根据 Nakai^[1] 评分标准,优:症状和体征完全消失,恢复原工作或生活;良:症状和体征基本消失,劳累后偶有腰痛或下肢酸胀感,恢复原工作;可:症状和体征明显改善,遗留轻度腰痛或下肢不适,减轻工作或活动;差:症状和体征无明显改善,不能从事正常工作和生活。骨性融合标准:融合区有连续的骨小梁、椎体活动度 $< 4^\circ$ 为已融合;融合区未见连续骨小梁、椎体活动度 $> 4^\circ$ 为未融合。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后随访 12 ~ 16 个月,观察组与对照组均无融合器塌陷、松动、移位,椎间高度无明显丢失。按 Nakai 评分标准,观察组患者术后 3、6、12 个月时优良率分别为 89.3% (50/56)、91.1% (51/56)、94.6% (53/56),术后 3、6、12 个月时融合率分别为 0.0% (0/56)、71.4% (40/56) 及 94.6% (53/56);对照组患者术后 3、6、12 个月时优良率分别为 87.5% (63/72)、88.9% (64/72)、90.3% (65/72),术后 3、6、12 个月时融合率分别为 0.0% (0/72)、37.5% (27/72) 和 79.2% (57/72);2 组患者术后 3、6 个月时优良率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 12 个月时观察组患者优良率显著高于对照组($P < 0.05$)。术后 6、12 个月时观察组患者融合率显著高于对照组($P < 0.05$)。对照组患者术后 12 个月时在融合病例中,三维 CT 发现大多数病例通过融合器植骨孔形成骨痂并融合,手术时在椎间融

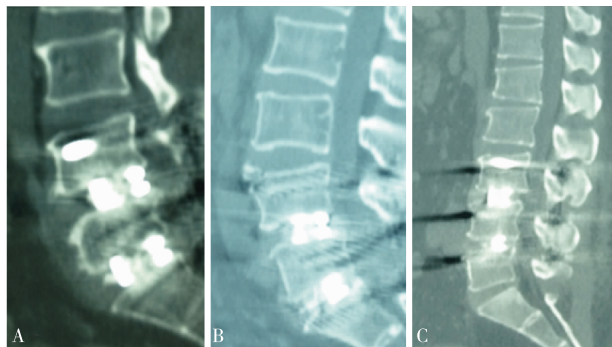
合器前方植入的大量碎骨泥已绝大多数被吸收,融合面积较小(图1)。而观察组患者术后6个月,CT显示在椎间融合器植骨孔及其前方已经开始形成骨痂并融合,术后12个月时融合骨痂面积明显较大(图2)。观察组患者术后随访12~16个月,无断钉、断棒病例;对照组患者术后6~12个月期间出现断棒3例、断钉1例(5.6%),因CT显示未融合,故均行翻修手术,临近椎体退变滑脱1例通过2次手术BMP加融合器内固定治疗。



A:对照组矢状位;B:对照组冠状位。

图1 对照组单纯自体骨椎间融合器植骨融合术后12个月三维CT矢状位和冠状位片

Fig.1 Three-dimensional CT sagittal and coronal section of 12 months after operation in the control group



A:BMP结合自体骨椎间融合术后3个月;B:BMP结合自体骨椎间融合术后6个月;C:BMP结合自体骨椎间融合术后12个月。

图2 观察组BMP植骨术后CT片

Fig.2 CT section of BMP graft postoperative in the observation group

3 讨论

随着脊柱外科技术的发展,腰椎管减压、椎间融

合器植骨融合、椎弓根内固定手术广泛应用于腰椎各种退行性疾病的治疗,其远期疗效尤其椎间是否骨性融合一直是临床医生最关注的问题。椎间融合器自体骨植骨融合治疗腰椎退行性病变虽已证实临床效果较好,但仍有不融合、断钉、断棒等并发症,本研究将BMP混合于自体骨加入椎间融合,发现融合率高,并发症少。

BMP是广泛存在于骨基质中的一种酸性糖蛋白,是一种多功能生长因子,有诱导成骨的生物学作用,目前发现的具有诱导成骨分化能力的BMP主要有BMP-2、-4、-6、-7、-9,其中BMP-2被认为是活性最强的唯一能单独诱导骨形成的因子。Morishita等^[2]和Keibl等^[3]研究证实BMP-2可诱导骨质形成,明显促进骨折愈合。Wildemann等^[4]利用大鼠骨延迟愈合模型,发现局部应用BMP-2可挽救延迟愈合,促进局部血管再生及骨矿化,证明BMP-2能有效诱导骨形成,促进骨折愈合。

2002年美国食品药品监督管理局批准rhBMP-2/可吸收胶原海绵/椎间融合器(absorbable collagen sponge, ACS)/椎融合装置用于前路腰椎融合,标志着BMP-2在脊柱融合中由动物实验正式走向临床。BMP-2和BMP-7已经在国内外得到了应用研究^[5-6],其可增加骨愈合,与自体骨移植相比其相关并发症少,融合率高,与本研究得到了相同的结果。Singh等^[7]报道将rhBMP-2/ACS/髂嵴骨移植物(39例)和髂嵴骨移植物(11例)分别结合椎弓根螺钉内固定用于后外侧腰椎融合术患者,随访2a后, rhBMP-2组患者总融合率达97%,髂嵴骨移植物组患者为77%,无软组织骨化、硬脊膜骨化及板状骨再生发生。

Slosar等^[8]报道将同种异体股环复合BMP-2用于45例前路腰椎椎间融合患者随访2a,6个月时BMP-2组患者临床效果明显优于对照组, BMP-2组患者无不良反应发生,无翻修融合手术,而对照组患者有4例进行了翻修融合手术。本研究中,观察组患者术后12个月融合率明显优于对照组,且无断钉、断棒,临床疗效满意。术后12个月时,融合病例通过三维CT检查显示,本研究中,单纯使用融合器的对照组患者的融合面积较小,与高国勇等^[9]的研究相似;而观察组患者骨性融合面积较大,说明BMP有诱导骨形成、促进骨性融合作用。本研究中2组患者术后3、6个月时的优良率比较差异无统计

学意义,而术后 12 个月时观察组患者优良率高于对照组,分析其原因与术后 12 个月时观察组患者椎间融合率高、融合面积较大有关,手术节段达到了骨性融合,提高了脊柱稳定性,患者的腰痛或下肢不适症状得到了改善。而本研究的对照组患者中出现断棒 3 例、断钉 1 例,均与未融合有关,与 Slosar 等^[8]的报道相似,说明术后是否出现并发症与融合情况有密切关系。Lee 等^[10]报道在 64 岁以上人群中的后路植骨融合内固定, rhBMP-2 结合同种异体移植物能获得满意的融合率及良好的临床效果。有报道在人脊柱融合术中应用 rhBMP-2 可以导致炎性反应^[11]和椎体溶骨反应^[12]。本研究中 2 组患者常规使用抗生素,主要考虑多数患者年龄较大、手术时间较长,有内植入物,局部有可能导致炎症反应,一旦感染容易导致手术失败,故给予预防感染治疗。

本研究随访时间尚短,其远期融合范围还需进一步观察,尤其是增加融合率的同时是否有椎管内异化骨形成导致椎管狭窄、神经根受压等并发症需更长时间随访。本研究中观察组术中每一节段椎间融合时加入 1 mg rhBMP-2,获得良好疗效, rhBMP-2 用量对融合率的影响也是今后需要研究的重点。

综上所述, rhBMP-2 有良好的骨诱导性,将其应用于腰椎融合中,短期临床疗效满意,融合率高,并发症少,远期疗效及并发症仍是今后的主要研究方向。

参考文献:

- [1] Nakai O, Ookawa A, Yamaura I. Long-term rentgenographic and functional changes in patients who were treated with wide fenestration for central lumbar stenosis[J]. *J Bone Joint Surg*, 1991, 73(8): 1184-1191.
- [2] Morishita Y, Naito M, Miyazaki M, et al. Enhanced effects of BMP-binding peptide combined with recombinant human BMP-2 on the healing of a rodent segmental femoral defect[J]. *Orthop Res*, 2010, 28(2): 258-264.
- [3] Keibl C, Fugl A, Zannoni G, et al. Human adipose derived stem cells reduce callus volume upon BMP-2 administration in bone regeneration[J]. *Injury*, 2011, 42(8): 814-820.
- [4] Wildemann B, Lange K, Strobel C, et al. Local BMP-2 application can rescue the delayed osteotomy healing in a rat model[J]. *Injury*, 2011, 42(8): 746-752.
- [5] Cheng H, Jiang W, Phillips F M, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins(BMPs)[J]. *Bone Joint Surg Am*, 2003, 85(8): 1544-1552.
- [6] 崔少千, 范广宇, 李建军, 等. 腺病毒介导的 BMP-2 基因转染兔骨髓基质干细胞及其增殖、成骨分化的影响[J]. 东南大学学报: 医学版, 2009, 28(1): 22-26.
- [7] Singh K, Smucker J D, Gill S, et al. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as an adjunct in posterolateral lumbar spine fusion: a prospective CT-scan analysis at one and two years[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2006, 19(6): 416-423.
- [8] Slosar P J, Josey R, Reynolds J. Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes[J]. *Spine J*, 2007, 7(3): 301-307.
- [9] 高国勇, 镇万新, 杨大志, 等. 椎间融合器结合椎弓根内固定治疗腰椎滑脱症[J]. 新乡医学院学报, 2007, 24(4): 385-387.
- [10] Lee K B, Taghavi C E, Hsu M S, et al. The efficacy of rhBMP-2 versus autograft for posterolateral lumbar spine fusion in elderly patients[J]. *Eur Spine*, 2010, 19(6): 924-930.
- [11] Robin B N, Chaput C D, Zeitouni S, et al. Cytokine-mediated inflammatory reaction following posterior cervical decompression and fusion associated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: a case study[J]. *Spine J*, 2010, 35(23): E1350-E1354.
- [12] Lewandrowski K U, Nanson C, Calderon R. Vertebral osteolysis after posterior interbody lumbar fusion with recombinant human bonemorphogenetic protein 2: a report of five cases[J]. *Spine J*, 2007, 7(5): 609-614.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:王 燕)