doi:10.11659/jjssx.12E018014

·临床研究·

后路椎弓根螺钉固定联合 rhBMP-2 治疗退变性腰椎滑脱疗效观察

李 谦,于海泉,杨 艳,王 欣 (石家庄市第一医院骨科,河北 石家庄 050011)

[摘 要] **目的** 探讨后路椎弓根螺钉固定系统联合重组人骨形态发生蛋白-2(rhBMP-2)在椎间植骨融合治疗退变性腰椎滑脱中的疗效。**方法** 选择2015年3月至2016年3月我院收治的60例退变性腰椎滑脱患者为研究对象,根据治疗方法的不同分为观察组和对照组,各30例。观察组采用后路椎弓根螺钉固定系统联合rhBMP-2椎间融合治疗,对照组采用单纯后路椎弓根螺钉固定系统椎间融合治疗。应用Prolo腰椎功能评分、奥斯沃斯特里功能障碍指数(ODI)、视觉疼痛模拟评分(VAS)评估并对比2组患者腰椎功能、腰椎障碍程度、疼痛情况,术后定期复查,对比2组患者植骨融合率、滑脱角、椎体滑移度、椎间盘高度、滑脱率的差异。**结果** 2组患者Prolo评分均升高,ODI评分、VAS评分均降低,其中观察组患者术后Prolo评分为(7.72±1.69)分,ODI评分为(10.94±3.27)分、VAS评分为(1.93±0.34)分,对照组患者术后Prolo评分为(6.21±1.05)分,ODI评分为(15.27±5.93)分、VAS评分为(2.52±0.98)分,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后2组患者滑脱角、椎体滑移度、滑脱率均明显降低,椎间盘高度明显升高,其中观察组患者术后滑脱角、椎体滑移度、椎间盘高度及滑脱率分别为(12.72±3.69)°、(7.94±3.15)mm、(15.93±4.34)mm和(14.35±3.19)%,对照组术后滑脱角、椎体滑移度、椎间盘高度及滑脱率分别为(14.79±4.05)°、(10.27±3.33)mm、(13.19±3.85)mm和(22.53±6.25)%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组术后3、6个月腰椎植骨融合率分别为83.33%和96.67%,均高于对照组的60.00%和80.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 后路椎弓根螺钉固定系统联合rhBMP-2椎间融合治疗术可促进退变性腰椎滑脱患者植骨融合,降低椎体滑脱程度、腰椎障碍程度和疼痛程度,近期疗效好。

[关键词] 退行性变;腰椎滑脱;后路椎弓根螺钉;人骨形态发生蛋白-2;椎间植骨融合

[中图分类号] R687.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-12-04

Clinical effect of posterior pedicle screw fixation combined with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in treatment of degenerative lumbar spondylolisthesis

LI Qian, YU Hai-quan, YANG Yan, WANG Xin (Department of Orthopaedics, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang Hebei 050011, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of posterior pedicle screw fixation combined with rhBMP-2 in the treatment of degenerative lumbar spondylolisthesis. **Methods** A total of 60 cases with degenerative lumbar spondylolisthesis admitted into our hospital from March 2015 to March 2016 were divided into observation group and control group, 30 cases in each group. The observation group was treated with posterior pedicle screw fixation combined with rhBMP-2 intervertebral fusion. The control group was treated with posterior pedicle screw fixation system. Prolo lumbar function score, ODI and VAS were used to evaluate and compare the lumbar function, the degree of lumbar vertebral dysfunction and pain between the two groups. The patients were regularly reviewed after operation. The differences of fusion rate, slippage angle, degree of vertebral slippage, disc height and slippage rate between the two groups were compared. **Results** Prolo score increased, ODI score and VAS score decreased in both groups. The Prolo score, ODI score and VAS score of the observation group were (7.72±1.69), (10.94±3.27), (1.93±0.34), respectively. The Prolo score, ODI score and VAS score of the control group were (6.21±1.05), (15.27±5.93), (2.52±0.98), respectively. There was significant difference between the two groups ($P<0.05$). The slippage angle, degree of vertebral slippage and rate of spondylolisthesis in both groups were significantly decreased, and the height of intervertebral disc was significantly increased. The slippage angle, vertebral slippage, slippage rate and intervertebral disc height in the observation group were (12.72±3.69)°, (7.94±3.15)mm, (15.93±4.34)mm and (14.35±3.19)%, respectively. The slippage angle, vertebral slippage, slippage rate and intervertebral disc height of the control group were (14.79±4.05)°, (10.27±3.33)mm, (13.19±3.85)mm and (22.53±6.25)%, respectively, with significant difference ($P<0.05$). The fusion rates of lumbar vertebrae in observation group were 83.33% and 96.67% respectively at 3 and 6 months after operation, which was higher than 60.00% and 80.00% of the control group, the differences were significant ($P<0.05$). **Conclusion** Posterior pedicle screw fixation combined with rhBMP-2 interbody fusion can promote bone graft fusion in patients with degenerative lumbar spondylolisthesis, decrease the degree of spondylolisthesis, lumbar vertebral disorder and pain, with good short-term effect.

Keywords: degeneration; lumbar spondylolisthesis; posterior pedicle screw; human bone morphogenetic protein-2; interbody fusion

[基金项目] 河北省卫生和计划生育委员会课题(20160793)

退变性腰椎滑脱症是患者腰腿痛常见原因,好发于老年女性。对于保守治疗效果欠佳患者,减压、融合及椎弓根螺钉内固定是目前手术治疗的主要方法,椎弓根螺钉内固定可恢复脊柱稳定性,矫正滑脱或侧弯畸形[1-2]。骨形态发生蛋白2(rhBMP-2)是一种高效骨诱导因子,可促进胚胎骨生长,对骨折愈合骨形成有重要意义,在长骨骨折、植骨术中,rhBMP-2应用较多,且取得了良好的效果[3-5]。本研究将rhBMP-2应用于椎间植骨融合治疗退变性腰椎滑脱中,并取得满意临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2015年3月至2016年3月我院收治的60例退变性腰椎滑脱患者为研究对象。纳入标准:①明显腰骶部疼痛和脊柱活动受限,术前X射线片或CT、MRI证实为退变性腰椎滑脱;②保守治疗失败;③知情同意本研究及分组方案;④术后随访资料完整。排除标准:①合并其他部分严重损伤;②全身系统性疾病,无法耐受手术;③随访失联。根据治疗方法的不同将患者分为观察组和对照组,各30例。2组患者年龄、病程、性别、滑脱节段对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 方法

观察组:术前C型臂X射线机定位、标记滑脱节段,气管插管全麻,患者俯卧位,于标记部位做3~4 cm正中纵行切口,逐层切开皮肤及皮下组织,暴露滑脱椎体棘突、椎板、关节突关节及横突根部,按Weinstein法置入椎弓根螺钉,C型臂X射线机确认位置良好,椎板咬骨钳切除黄韧带和椎板,解除椎管内及神经根压迫。绞除病变节段椎间盘髓核组织,刮匙刮除相邻椎体终板软骨,置入合适椎间融合器,并取咬除椎板碎骨和骨诱导活性材料rhBMP-2进行填充。经C型臂X射线机透视椎间融合器位置良好,安装连接杆,行滑脱椎体提拉复位,复位满意螺帽固定,加压,彻底止血,生理盐水冲洗,逐层缝合,常规留置引流管。对照组仅填充碎骨,其他流程同观察组。

表1 2组患者基线资料比较($n=30$)

组别	性别[例(%)]		年龄(岁)	病程(年)	滑脱节段[例(%)]		
	男	女			L_3/L_4	L_4/L_5	L_5/S_1
观察组	11(36.67)	19(63.33)	56.82±5.61	2.24±2.01	2(6.67)	10(33.33)	18(60.00)
对照组	10(33.33)	20(66.67)	56.02±6.93	2.35±1.85	3(10.00)	11(36.67)	16(53.33)
t/χ^2	0.432		0.516	0.782	1.035		
P	0.907		0.828	0.587	0.209		

1.3 观察指标

观察指标:①手术前、手术后6个月应用Prolo腰椎功能评分评估患者腰椎功能,满分10分,分值越高则腰椎功能越好[6]。采用奥斯沃斯特里功能障碍指数(ODI)评价腰痛对患者日常生活影响程度,满分50分,分值越高则腰椎功能障碍越重[7]。采用视觉疼痛模拟评分(VAS)评估患者疼痛情况,满分10分,分值越高疼痛越剧烈。②术后3个月、6个月评价植骨融合情况,术后正位X射线片提示融合区有连续性骨小梁存在,腰椎动力位X射线片示融合间隙活动度小于4°为融合;融合区有连续骨小梁但观察不清,腰椎动力位X射线示融合间隙活动度大于4°为可能融合;融合区未见连续骨小梁,腰椎动力位X射线示融合间隙活动度大于4°为未融合[8]。③影像指标,手术前、手术后6个月由2名骨科专科医师评价2组患者滑脱角、椎体滑移度及椎间盘高度、滑脱率的差异,滑脱率参照Farrokhi等方法[8]。

1.4 统计学分析

应用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组患者Prolo评分、ODI评分、VAS评分及术后影像指标比较采用t检验,计数资料以率(%)表示,术后3个月、6个月腰椎植骨融合率的比较采用χ^2检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者Prolo评分、ODI评分、VAS评分比较

2组患者术前Prolo评分、ODI评分、VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后2组患者Prolo评分升高,ODI评分、VAS评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者术后6个月Prolo评分高于对照组,ODI评分、VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 2组患者Prolo评分、ODI评分、VAS评分比较($\bar{x}\pm s$,$n=30$)

组别	时间	Prolo评分	ODI评分	VAS评分
观察组	术前	3.24±0.19	31.15±7.23	7.51±2.17
	术后6个月	7.72±1.69	10.94±3.27	1.93±0.34
t		14.428	16.2543	18.034
P		0.000	0.000	0.000
对照组	术前	3.26±0.15	31.18±7.34	7.53±2.19
	术后6个月	6.21±1.05	15.27±5.93	2.52±0.98
t		10.352	8.265	9.265
P		0.000	0.000	0.000
$P1$		0.142	0.052	0.094
$P2$		0.001	0.009	0.003

$P1$:治疗前2组指标的统计值;$P2$:治疗后2组指标的统计值

2.2 2组患者术后腰椎植骨融合情况比较

观察组术后3个月、6个月腰椎植骨融合率均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 2组患者术后影像指标的比较

2组患者术前滑脱角、椎体滑移度、椎间盘高度、滑脱率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后2组患者滑脱角、椎体滑移度、滑脱率均明显降低,椎间盘高度明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察患者术后滑脱角、椎体滑移度、滑脱率低于对照组,椎间盘高度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 2组患者并发症情况比较

随访2年,观察组出现椎体自身骨溶解1例,异位骨化形成1例,术后神经炎1例,椎弓根螺钉断裂1例。对照组出现椎弓根钉断裂2例,术后神经损伤1例,2组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 2组患者术后腰椎植骨融合情况比较($n=30$)

组别	术后3个月				术后6个月			
	融合[例(%)]	可能融合[例(%)]	未融合[例(%)]	融合率(%)	融合[例(%)]	可能融合[例(%)]	未融合[例(%)]	融合率(%)
观察组	25(83.33)	3(10.00)	2(6.67)	83.33	29(96.67)	1(3.33)	0(0.00)	96.67
对照组	18(60.00)	7(23.33)	8(26.67)	60.00	24(80.00)	5(16.67)	1(3.33)	80.00
χ^2	4.022				4.043			
P	0.045				0.044			

表4 2组患者手术前后滑脱角、椎体滑移度、椎间盘高度、滑脱率的比较($\bar{x}\pm s$,$n=30$)

组别	时间	滑脱角(°)	椎体滑移度(mm)	椎间盘高度(mm)	滑脱率(%)
观察组	术前	24.24±6.19	18.15±7.23	7.75±2.53	43.21±10.09
	术后6个月	12.72±3.69	7.94±3.15	15.93±4.34	14.35±3.19
t		16.034	15.034	19.254	23.064
P		0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	术前	23.89±6.15	18.18±7.34	7.82±2.80	43.32±10.24
	术后6个月	14.79±4.05	10.27±3.33	13.19±3.85	22.53±6.25
t		12.341	8.642	9.364	20.135
P		0.000	0.000	0.000	0.000
$P1$		0.914	0.615	0.521	0.304
$P2$		0.043	0.007	0.012	0

$P1$:治疗前2组指标的统计值;$P2$:治疗后2组指标的统计值

3 讨论

退变性腰椎滑脱是椎间盘退变引起的腰椎关节结构和形态改变,导致脊髓受压出现的一系列神经根症状。80%退变性腰椎滑脱患者疼痛局限,采取保守治疗可缓解临床症状;但对于经保守治疗无明显改善的持续性根性症状、持续性下腰部疼痛超过6个月、间歇性跛行严重影响生活质量的患者,手术是有效的治疗手段,手术治疗的主要目的在于提高腰椎融合率、恢复脊柱稳定性[9-10]。椎弓根螺钉内固定可促使椎体结构在短时间内保持理想的稳定效果,但复位后可发生重复性滑脱,因此确保滑脱椎体植骨顺利融合十分重要[11]。考虑脊柱生物力学特征,椎间融合治疗可提供更加可靠的脊柱稳定性能。

骨形态发生蛋白(BMP)属转发生长因子β超家族,具有较强促成骨作用,在创伤骨科骨修复中逐渐受到重视,早期研究显示BMP对骨折愈合具有促进作用[12-14]。Arzeno等[15]在开放性胫骨骨折患者手术治疗中加用BMP-2,明显提高了骨折愈合速度,降低术后感染率。rhBMP-2是BMP家族成员之一,也是目前研究较为成熟的骨成长因子,其在诱导骨髓基质干细胞(BMSCs)成骨方面的能力得到学者们一致认可。rhBMP-2主要成分为药用明胶、大豆磷脂和羟基磷灰石,具有一定韧性和强度,因此可发挥良好骨传导作用,同时rhBMP-2具有无菌、无细胞毒性、无组织刺激性等生物学特点,术后并发症少[16-17]。本研究在椎间植骨融合治疗术中将rhBMP-2与椎板碎骨植入病椎椎体间隙,明显改善了治疗效果。分析原因为将rhBMP-2与椎板碎骨填充至腰椎椎间隙,可募集具有成骨潜能间充质细胞,并与其表面受体结合,启动BMSCs成骨,诱导其分化为骨细胞或软骨细胞,促进骨形成[18-20]。Hirata等[21]和唐勇等[22]在腰椎手术中植入rhBMP-2,发现其可诱导成骨新骨爬行,加快骨痂形成,促进椎体间植骨融合。本研究观察组患者术后3、6个月植骨融合率明显高于对照组,验证了rhBMP-2在促进植骨融合方面的疗效与rhBMP-2能够促进成骨有关。rhBMP-2加速局部骨质结构形成,促进骨痂形成及骨折愈合,有助于椎体稳固成形。本研究中观察组在加入骨诱导活性材料rhBMP-2后,术后Prolo评分提高,且高于对照组;ODI评分、VAS评分降低,且低于对照组,说明rhBMP-2可促进腰椎功能恢复,降低腰椎功能障碍,改善临床症状。术后影像学指标对比结果显示观察组患者术后滑脱角、椎体滑移

度、滑脱率低于对照组,椎间盘高度高于对照组,说明植骨融合治疗加入 rhBMP-2 可明显降低腰椎滑脱程度,有助于脊柱生物力学稳定性恢复,提示 rhBMP-2 可提高退变性腰椎滑脱患者植入融合治疗的手术效果。椎间植骨融合治疗中应用 rhBMP-2 可能会出现椎体自身骨溶解、移植物沉降、移植物移位、BMP-2 抗体形成、异位骨化形成、术后神经炎等并发症。本研究结果显示,观察组与对照组并发症发生率无统计学差异,但观察组中出现 1 例椎体自身骨溶解、1 例异位骨化形成、1 例术后神经炎等rhBMP-2相关并发症。术后神经炎与 rhBMP-2 的渗漏有关,异位骨化形成与 rhBMP-2 引起新骨过度生长有关,椎体自身骨溶解与 rhBMP-2 促进破骨细胞生长有关,严重者可能发生移植物沉降或移位,需引起临床重视。但本研究对于何时应用 rhBMP-2 及最佳用量未进行深入研究,有待日后进行临床或动物实验探究。

综上所述,后路椎弓根螺钉固定系统联合 rhBMP-2 椎间融合治疗术可促进退变性腰椎滑脱患者植骨融合,降低椎体滑脱程度、腰椎障碍程度和疼痛程度,近期疗效好。

[参考文献]

[1] Crandall DG, Revella J, Patterson J, et al. Transforaminal lumbar interbody fusion with rhBMP-2 in spinal deformity, spondylolisthesis, and degenerative disease-part 2: BMP dosage-related complications and long-term outcomes in 509 patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2013, 38(13): 1137 - 1145. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182880298.

[2] 李 军,王 云,鲍小明,等. rhBMP-2 体外诱导骨质疏松大鼠 BMSCs 成骨及 VEGF 表达的研究[J]. 中国骨伤,2015,28(5):446 - 449. doi:10.3969/j.issn.1003 - 0034.2015.05.013.

[3] Toth JM, Wang M, Patel CK, et al. Early term effects of rhBMP-2 on pedicle screw fixation in a sheep model: histomorphometric and biomechanical analyses[J]. J Spine Surg, 2018, 4(3): 534 - 545. doi: 10.21037/jss.2018.06.19.

[4] 刘玉增,海 涌,关 立,等. 手术治疗老年人退变性腰椎滑脱症对骨盆参数及脊柱矢状面平衡的影响[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(11):1182 - 1185. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 9026.2015.11.009.

[5] 苏 锴,郭 营,汤嘉军,等. 微创经椎间孔腰椎体间融合术与传统开放手术对退变性腰椎滑脱症腰椎-骨盆矢状位参数的不同影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2014,24(3):204 - 210. doi:10.3969/j.issn.1004 - 406X.2014.03.03.

[6] Kim HS, Park JC, Yun PY, et al. Evaluation of bone healing using rhBMP-2 soaked hydroxyapatite in ridge augmentation: a prospective observational study[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2017, 39(1): 40. doi: 10.1186/s40902 - 017 - 0138 - 9.

[7] 戈 浩,吕建军. PLIF 与 TLIF 治疗老年退变性腰椎滑脱合并腰椎管狭窄症的疗效比较[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(6):41 - 44. doi:10.3969/j.issn.1673 - 016X.2016.06.014.

[8] Cooper GS, Kou TD. Risk of cancer following lumbar fusion surgery with recombinant human bone morphogenic protein-2 (rhBMP-2): an analysis using a commercially insured patient population[J]. Int J Spine Surg, 2018, 12(2): 260 - 268. doi: 10.14444/50323.

[9] Mehta S, Blagg R, Willcockson J, et al. Cost-Effectiveness analysis of demineralized bone matrix and rhBMP-2 versus autologous iliac crest bone grafting in alveolar cleft patients[J]. Plast Reconstr Surg, 2018, 142(3): 737 - 743. doi: 10.1097/PRS.0000000000004646.

[10] 董盼锋,何欣雨,胡庆磊,等. rhBMP-2 联合同种异体骨植骨手术治疗动脉瘤样骨囊肿[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2018,33(9):994 - 996. doi:10.7531/j.issn.1672 - 9935.2018.09.035.

[11] 高松森,曹 云,陶 晖,等. 经椎间孔椎体间融合术与经后路椎体间融合术治疗轻、中度退变性腰椎滑脱症临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2018,28(1):16 - 24. doi:10.3969/j.issn.1004 - 406X.2018.01.03.

[12] 秦 超,熊 健,文 文,等. 微创经椎间孔腰椎椎体间融合术两种入路方式治疗单节段退变性腰椎滑脱的疗效比较[J]. 重庆医学,2018,47(8):1117 - 1120. doi:10.3969/j.issn.1671 - 8348.2018.08.035.

[13] Lingner M, Seidling R, Lehmann LJ, et al. Osseointegrative effect of rhBMP-2 covalently bound on a titan-plasma-spray-surface after modification with chromosulfuric acid in a large animal bone gap-healing model with the Göttingen minipig[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 219. doi: 10.1186/s13018 - 018 - 0915 - x.

[14] 邓梦娟,邝 磊,王 冰,等. 前外侧腰椎间融合术与后路经椎间孔腰椎间融合术治疗 L4/5 Ⅰ度退变性腰椎滑脱的疗效比较[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2018,28(5):389 - 396. doi:10.3969/j.issn.1004 - 406X.2018.05.02.

[15] Arzeno A, Wang T, Huddleston JI. Abundant heterotopic bone formation following use of rhBMP-2 in the treatment of acetabular bone defects during revision hip arthroplasty[J]. Arthroplast Today, 2018, 4(2): 162 - 168. doi: 10.1016/j.artd.2017.12.004.

[16] Koerner JD, Markova DZ, Schroeder GD, et al. The local cytokine and growth factor response to recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) after spinal fusion[J]. Spine J, 2018, 18(8): 1424 - 1433. doi: 10.1016/j.spinee.2018.03.006.

[17] 朱德志. 重组人骨形态发生蛋白-2 结合纳米晶胶原基骨材料治疗腰椎不稳症的临床效果及安全性评价[J]. 中国综合临床,2016,32(4):358 - 361. doi:10.3760/cma.j.issn.1008 - 6315.2016.04.021.

[18] 陈泽鹏,夏远军,韩 冷,等. 硫酸葡聚糖/重组人骨形态发生蛋白-2/壳聚糖纳米微球联合珊瑚羟基磷灰石修复大段骨缺损的成骨化研究[J]. 中华创伤骨科杂志,2017,19(12):1074 - 1080. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 7600.2017.12.012.

[19] 谢纪宝,郑永茂,李云飞,等. 肱骨近端良性骨肿瘤刮除后用 β-磷酸三钙人工骨联合重组人骨形态发生蛋白-2 植入的治疗效果[J]. 临床骨科杂志,2018,21(2):245. doi:10.3969/j.issn.1008 - 0287.2018.02.046.

[20] 鲍玉成,王 勇,张文龙,等. 不同粒径重组人骨形态发生蛋白 2/聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物微球制备及体内外释放性能比较[J]. 中国组织工程研究,2018,22(2):210 - 215. doi:10.3969/j.issn.2095 - 4344.0008.

[21] Hirata A, Ueno T, Moy PK. Newly formed bone induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2: a histological observation[J]. Implant Dentistry, 2017, 26(2): 173 - 177. doi: 10.1097/ID.0000000000000564.

[22] 唐 勇,叶记超,胡旭民,等. 基因重组人骨形态发生蛋白-2 联合自体骨椎间打压植骨在腰椎融合术中的应用研究[J]. 中华骨与关节外科杂志,2018,11(9):664 - 667. doi:10.3969/j.issn.2095 - 9958.2018.09.005.

(编辑:刘 艺)