

唑来膦酸对胸腰椎骨折愈合的影响

应伟慕*(永康市第一人民医院,浙江永康 321300)

中图分类号 R749.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4543-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.28

摘要 目的:考察唑来膦酸对胸腰椎骨折(TLSF)患者骨折愈合的影响。方法:将82例TLSF患者采用随机数字表法分为观察组与对照组,各41例。两组患者均实施椎弓根钉内固定术,术后对照组患者给予补钙等常规治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用唑来膦酸5 mg 静脉滴注。比较两组患者术后6个月影像学参数的变化,术后3、6、12个月血清I型原胶原氨基端前肽(PINP)、 β -I型胶原交联羧基末端肽(β -CTX)水平及腰椎骨密度的变化,以及骨折愈合时间。结果:两组患者术后6个月的椎体前缘高度、矢状面指数、Cobb's角较术前均有改善,差异有统计学意义($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后3、6、12个月观察组患者的 β -CTX、PINP水平均低于对照组,但只有术后3个月的差异有统计学意义($P<0.01$);术后3、6、12个月观察组患者的骨密度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的骨折愈合时间为(13.25 \pm 1.23)周,短于对照组的(14.54 \pm 1.49)周,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:对TLSF患者术后加用唑来膦酸治疗可增加其腰椎骨密度,促进骨折愈合。

关键词 胸腰椎骨折;唑来膦酸;愈合;骨密度

Effects of Zoledronic Sodium on Thoraco-lumbar Spine Fracture

YING Wei-ao(Yongkang Municipal First People's Hospital, Zhejiang Yongkang 321300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of zoledronic sodium on fracture healing in patients with thoraco-lumbar spine fracture (TLSF). METHODS: 82 patients with TLSF were randomly divided into observation group and control group with 41 cases in each group. All applied pedicle screw fixation. After operation, control group received conventional therapy as calcium supplement, and observation group was additionally given intravenous injection of zoledronic sodium 5 mg on the basis of control group. The change of Imaging parameters 6 months after operation were compared between 2 groups, and the changes of serum PINP, β -CTX and lumbar spine bone mineral density, and fracture healing time were compared 3, 6, 12 months after operation. RESULTS: The vertebral height, sagittal index, Cobb's angle of 2 groups were improved 6 months after operation, compared with before operation, with statistical significance ($P<0.01$), but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$); the levels of β -CTX and PINP in observation group were lower than that in control group 3, 6, 12 months after operation, there was statistical significance 3 month after operation ($P<0.01$); BMD of observation group was higher that of control group 3, 6, 12 months after operation, with statistical significance ($P<0.05$); the fracture healing time of observation group was (13.25 \pm 1.23) weeks, which was shorter than that of control group (14.54 \pm 1.49)weeks, with statistical significance ($P<0.01$). CONCLUSIONS: For patients with TLSF, postoperative treatment of zoledronic sodium can increase lumbar spine bone mineral density and promote healing.

KEYWORDS Thoraco-lumbar spine fracture; Zoledronic sodium; Healing; BMD

胸腰椎骨折(Thoraco-lumbar spine fracture, TLSF)是老年人常见骨折,患者常伴有骨质疏松。椎弓根钉内固定术是老年TLSF治疗的主要术式,但患者因伴有骨质疏松,骨吸收增强、骨密度降低,从而导致内固定失败、骨折愈合延迟^[1]。唑来膦酸是新一代双磷酸盐制剂,它是目前临床抑制骨吸收能力最强的药物^[2]。近年研究发现,唑来膦酸可增加TLSF合并骨质疏松患者的骨密度^[1-2],但其对TLSF愈合的影响却鲜有报道。鉴于此,本研究对TLSF患者于术后前瞻性采用唑来膦酸进行治疗,探讨其对骨折愈合的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合第4版《实用骨科学》中相关诊断标准^[3],并经X线、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)等检查确诊;(2)伴或不伴骨质疏松;(3)对本研究药物无过敏史。

*主治医师。研究方向:创伤及关节病变。电话:0579-87575382。E-mail:2433806767@qq.com

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾疾病者;(2)伴有甲状腺、甲状旁腺、骨髓瘤、维生素D缺乏症或其他骨代谢疾病者;(3)胸腰椎段骨骼有创伤史、肿瘤、严重感染等影响骨折愈合者;(4)脊柱畸形影响骨密度测量者。

1.2 研究对象

选取2012年1月—2014年2月在我院治疗的TLSF患者82例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各41例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均在气管插管全麻下实施椎弓根钉内固定术治疗。术后,对照组患者给予碳酸钙D₃片(惠氏制药有限公司,批准文号:国药准字H10950029,批号:5008009,规格:每片含钙600 mg/维生素D₃ 125 IU)口服,1片/d;同时给予阿法骨化醇胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,批准文号:国药准字

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups [case(%)]

组别	n	性别(男/女),例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	骨折AO分型			损伤节段					
				A型	B型	C型	T8	T10	T11	T12	L1	L2
对照组	41	23/18	62.21 \pm 7.27	18(43.90)	17(41.46)	8(19.51)	6(14.63)	5(12.20)	6(14.63)	5(12.20)	10(14.39)	9(21.95)
观察组	41	25/16	63.18 \pm 7.32	17(41.46)	15(36.59)	9(21.95)	4(9.76)	6(14.63)	5(12.20)	7(17.07)	12(29.27)	7(17.07)

H20010320,批号:41294568,规格:0.25 μ g)口服,1粒/d,持续治疗12个月。观察组患者在对照组治疗基础上,于术后1~2周给予唑来膦酸注射液(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20041346,批号:120205,规格:5 ml:4 mg)静脉滴注。方法:先给予250 ml生理盐水静脉滴注以充分水化,再给予含5 mg唑来膦酸的生理盐水100 ml静脉滴注,滴注时间超过30 min,随后再给予250 ml生理盐水静脉滴注以充分水化,且静脉滴注过程中嘱患者饮用温开水 \geq 500 ml。

1.4 观察指标

术后对患者随访6~24个月。于术前1 d、术后6个月测量患者椎体前缘高度、矢状面指数及Cobb's角。于术前和术后3、6、12个月采集患者清晨空腹静脉血3 ml,经离心处理后提取上清液,-20 $^{\circ}$ C 储存,采用LX-20型全自动生化分析仪(美国Beckman公司)测量血清 β -I型胶原交联羧基末端肽(β -CTX)及I型原胶原氨基端前肽(PINP)等骨转换生化标志

物;同时,采用DEXXUM T型全身双能X线骨密度仪(韩国OsteoSys公司)测量患者腰椎骨折段骨密度,测量变异系数控制在1.2%以内。所有测量均由同一名操作人员完成。观察并记录两组患者骨折愈合时间。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件包对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或 F 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后骨折影像学参数比较

两组患者术前椎体前缘高度、矢状面指数、Cobb's角比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后6个月上述指标均有所改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者手术前后骨折影像学参数比较见表2。

表2 两组患者手术前后骨折影像学参数比较($\bar{x}\pm s$)Tab 2 Comparison of imaging parameters change between 2 groups before and after operation($\bar{x}\pm s$)

组别	n	椎体前缘高度,%		矢状面指数		Cobb's角, $^{\circ}$	
		术前	术后6个月	术前	术后6个月	术前	术后6个月
对照组	41	63.22 \pm 16.27	88.23 \pm 3.81 ^①	12.82 \pm 6.26	7.15 \pm 2.98 ^②	15.25 \pm 6.27	9.75 \pm 3.13 ^③
观察组	41	63.42 \pm 16.62	88.42 \pm 3.75 ^④	12.27 \pm 6.15	7.43 \pm 3.12 ^⑤	15.33 \pm 6.31	9.67 \pm 3.82 ^⑥

注:对照组手术前后比较,^① $t=9.58,P<0.01$;^② $t=5.24,P<0.01$;^③ $t=5.03,P<0.01$ 。观察组手术前后比较,^④ $t=9.40,P<0.01$;^⑤ $t=4.58,P<0.01$;^⑥ $t=4.91,P<0.01$

Note: control group before operation vs. after operation, ^① $t=9.58,P<0.01$;^② $t=5.24,P<0.01$;^③ $t=5.03,P<0.01$. observation group before operation vs. after operation, ^④ $t=9.40,P<0.01$;^⑤ $t=4.58,P<0.01$;^⑥ $t=4.91,P<0.01$

2.2 两组患者手术前后骨转换生化标志物与骨密度比较

两组患者术前 β -CTX、PINP、骨密度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后3个月,观察组患者的 β -CTX、PINP水平显著低于术前及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);术后6、12个月,观察组患者的 β -CTX、PINP水平逐渐回

升,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者手术前后的 β -CTX、PINP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后3、6、12个月的腰椎骨折段骨密度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者手术前后骨转换生化标志物与骨密度比较见表3。

表3 两组患者手术前后骨转换生化标志物与骨密度比较($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of β -CTX, PINP and BMD changes between 2 groups before and after operation($\bar{x}\pm s$)

组别	n	β -CTX,ng/ml				PINP,ng/ml				骨密度,g/cm ²			
		术前	术后3个月	术后6个月	术后12个月	术前	术后3个月	术后6个月	术后12个月	术前	术后3个月	术后6个月	术后12个月
对照组	41	0.60 \pm 0.09	0.56 \pm 0.08	0.51 \pm 0.07	0.53 \pm 0.06	48.82 \pm 8.56	46.84 \pm 8.26	44.82 \pm 6.62	47.54 \pm 5.52	0.716 \pm 0.042	0.724 \pm 0.035	0.726 \pm 0.026	0.727 \pm 0.023
观察组	41	0.61 \pm 0.08	0.31 \pm 0.07	0.48 \pm 0.05	0.47 \pm 0.04	48.74 \pm 8.58	39.70 \pm 8.43	42.02 \pm 6.01	45.82 \pm 5.48	0.713 \pm 0.041	0.740 \pm 0.039	0.759 \pm 0.024	0.747 \pm 0.022
t		0.04	15.06	2.13	2.23	1.08	4.32	2.06	1.74	0.05	2.76	2.54	2.38
P		>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:观察组手术前后 β -CTX比较, $F=3.12,P<0.05$;观察组治疗前后PINP比较, $F=2.78,P<0.05$;观察组治疗前后骨密度比较, $F=3.12,P<0.05$

Note: β -CTX of observation group before operation vs. after operation, $F=3.12,P<0.05$; PINP of observation group before operation vs. after operation, $F=2.78,P<0.05$; BMD of observation group before operation vs. after operation, $F=3.12,P<0.05$

2.3 两组患者骨折愈合时间比较

两组患者术后骨折均达骨性愈合,观察组患者骨折愈合时间为(13.25 \pm 1.23)周,短于对照组的(14.54 \pm 1.49)周,差异有统计学意义($t=4.28,P<0.01$)。

3 讨论

TLSF治疗的目的是重建脊柱的稳定性,预防椎体畸形及失稳。椎弓根钉内固定术是目前TLSF治疗的首选术式,其治疗的安全性、稳定性和力学优越性已被临床证实。本研究中,两组患者经椎弓根钉内固定术治疗后6个月,椎体前缘高度、矢状面指数、Cobb's角均有所改善,手术前后比较差异有统计

学意义($P<0.05$),证实椎弓根钉内固定术可有效重建脊柱稳定性。然而,与青壮年 TLSF 不同,老年 TLSF 患者多伴有骨质疏松或骨质疏松发生的危险性较大。Magaziner JS 等^[1]进行的生物力学研究发现,椎弓根螺钉的拔出与骨密度呈正相关($r=2.12, P<0.05$)。骨质疏松增加了椎弓根螺钉松脱及断落的风险,进而导致骨折愈合延迟或不愈合。虽然随着内固定材料的发展,如骨水泥强化椎弓根螺钉、低硬度钛棒、膨胀式螺钉等的应用,大大提高了内固定的稳定性,但仍有部分患者骨折愈合不良。蔡尾玉等^[9]研究报道,老年骨折患者因伴有骨质疏松而导致 22% 的患者骨折不愈合。因此,椎弓根钉内固定术后针对骨质疏松的治疗,对提高患者骨折愈合率及缩短愈合时间至关重要。

双膦酸盐类药物是临床预防及治疗骨质疏松最有效的药物。以往口服双膦酸盐用药较为复杂,患者治疗依从性差。新一代的唑来膦酸注射液一年只需注射 1 次,大大提高了患者治疗依从性,并增强了治疗效果^[9]。近年国内外研究均证实,唑来膦酸注射液可增加骨质疏松患者骨密度,尤其在绝经后妇女预防骨质疏松上效果显著^[7]。但临床对于唑来膦酸对 TLSF 术后骨折愈合的影响存在争议。Sieber P 等^[8]进行的动物研究发现,给予唑来膦酸灌胃的兔后外侧横突间融合模型骨折愈合率低于对照组,认为唑来膦酸通过抑制骨吸收而干扰骨形成的耦联作用,进而导致骨折愈合延迟或不愈合。Reddy SV 等^[9]研究发现,在猪后外侧融合模型中,唑来膦酸组与对照组骨折愈合骨块大小和骨折愈合率并无显著差异。Adachi J 等^[10]研究发现,唑来膦酸可增大兔横突间融合时融合骨块的体积和密度,但对骨折愈合率无明显影响。上述实验表明,唑来膦酸可影响动物骨折愈合,但由于均在无骨质疏松的动物模型上进行,同时部分实验需将动物处于强迫后伸位,在一定程度上会影响骨折愈合。张玉芹等^[11]采用去势法建立骨质疏松结合 TLSF 大鼠模型,研究结果表明,唑来膦酸干预组胸腰椎骨密度显著高于对照组,骨折融合率也高于对照组。纪泉等^[12]对骨质疏松性股骨转子间骨折患者给予唑来膦酸治疗,患者骨密度显著增加,骨折愈合时间也短于对照组。本研究中,观察组患者伴或不伴骨质疏松,在椎弓根钉内固定术后 3、6、12 个月骨密度均显著增加,与术前及对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);在骨折愈合时间上,观察组患者术后 8 周内影像学图像与对照组比较无明显变化,但 8 周后影像学检查显示观察组患者骨折愈合时间短于对照组($P<0.01$)。由此可知,对于不伴有骨质疏松的动物模型,唑来膦酸对骨折愈合的影响存在争议;但在伴或不伴骨质疏松的 TLSF 患者中,唑来膦酸可显著增加胸腰椎段骨密度,促进骨折愈合。

椎弓根内固定术后胸腰椎骨折段骨密度下降的原因包括生物学因素及机械学因素,其中以生物学因素占主导^[13]。生物学因素主要是骨折端摩擦刺激破骨细胞活化及溶骨性细胞因子分泌增加,骨质发生异常高代谢而导致骨质流失^[14]。本研究中,两组患者术后 3 个月骨吸收标志物 β -CTX、PINP 水平均低于术前,术后 6、12 个月均缓慢回升,但术后 3 个月观察组患者 β -CTX、PINP 水平均低于对照组($P<0.05$),提示唑来膦酸在骨折术后早期可抑制骨的异常高转化代谢,延缓骨量流失,这与术后 3、6、12 个月观察组患者腰椎段骨密度高于对照组的的结果相符合,并与纪泉等^[12]、李春海等^[15]的研究结果相符合。李春海等^[15]研究认为,唑来膦酸对骨重建过程的作用具有剂量依赖性。由于唑来膦酸在进入循环后主要分布于全身骨吸收活跃的部位, TLSF 端骨吸收较为活跃,血药浓度较高,可延缓骨

吸收,促进骨折愈合。

综上所述,对 TLSF 患者术后采用唑来膦酸治疗可增加腰椎骨密度,促进骨折愈合,这可能与唑来膦酸能抑制骨的异常高转化代谢有关。本研究不足之处在于随访时间仅为 6~24 个月,未能很好地评价唑来膦酸对 TLSF 患者骨折愈合后的远期影响,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 聂海,彭超,郝杰,等.唑来膦酸预防绝经妇女骨质疏松性骨折的 meta 分析[J].第二军医大学学报,2011,32(9):985.
- [2] 汪茜,黄明炜,廖勇敢.唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].中国老年保健医学,2013,11(4):45.
- [3] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:187.
- [4] Magaziner JS, Orwig DL, Lyles KW, et al. Subgroup variations in bone mineral density response to zoledronic acid following hip fracture[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 16(5): 10.
- [5] 蔡尾玉,蒋煜文,徐红.唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗 I 型骨质疏松症的临床对比研究[J].中国药房,2012,23(42):3995.
- [6] 袁元杏,李青,张非,等.唑来膦酸应用近期安全性观察[J].中国骨质疏松杂志,2012,18(10):921.
- [7] 谢炎秋,蒋本泰.唑来膦酸与替勃龙治疗绝经后骨质疏松疗效比较及对骨折的预防作用[J].实用药物与临床,2014,17(7):918.
- [8] Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice[J]. *Clin Drug Investig*, 2013, 33(2): 117.
- [9] Reddy SV, Gupta SK. Atypical femoral shaft fracture in a patient with non-metastatic prostate cancer on zoledronic acid therapy: effect of therapy or coincidence?[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(3):52.
- [10] Adachi J, Magaziner J, Lyles KW, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing[J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(8): 2329.
- [11] 张玉芹,邓久鹏,戚孟春,等.局部应用唑来膦酸对骨质疏松大鼠种植体骨结合的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(15):3227.
- [12] 纪泉,赵立连,石磊,等.唑来膦酸对骨质疏松性股骨转子间骨折作用效果分析[J].中华骨科杂志,2014,34(1):29.
- [13] 袁宏,陆琳松,钟惠琴,等.唑来膦酸对骨质疏松患者全髋关节置换术后假体周围骨密度的影响[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(3):278.
- [14] Lee C, Wang H, Lee XL, et al. The relation between zoledronic acid infusion and interbody fusion in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion surgery[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(4): 731.
- [15] 李春海,曾钢,姜振凯,等.术后早期应用唑来膦酸对腰椎融合的影响[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2014,7(2):127.

(收稿日期:2015-05-26 修回日期:2015-08-12)

(编辑:胡晓霖)