

骨质疏松药物治疗在脊柱融合术中的影响

阿布都外力·赛都拉 阿不都拉·阿不都克依木 麦合木提江·穆海麦提
糖军伟

摘要 脊柱融合术是治疗脊柱退行性疾病的常用手段,临床上需行脊柱融合术的患者常伴有骨质疏松,需要辅助进行骨质疏松治疗,而骨质疏松同时也是影响脊柱融合术并发症的重要因素。目前临床上骨质疏松药物种类繁多,作用机制也不尽相同,主要通过促进钙吸收、抑制破骨细胞活性、促进破骨细胞凋亡、促进成骨细胞活性及激活人体成骨通路等不同作用机制来减少骨质流失及促进骨质形成,从而起到治疗骨质疏松的作用。然而,目前骨质疏松药物对脊柱融合的影响尚未明确,也鲜有文献涉及脊柱融合术围手术期的骨质疏松药物治疗策略。该文就骨质疏松药物对脊柱融合的影响及围手术期药物治疗策略作一综述。

关键词 骨质疏松药物治疗;脊柱手术;脊柱融合
DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2017.06.009

骨质疏松是最常见的骨代谢异常疾病,好发于老年人,尤其是绝经期后女性^[1]。临床上需行脊柱融合术的患者多为老年人,伴有骨质疏松的比例极高。对骨质疏松患者行脊柱融合术颇有难度,因为当骨质处于疏松状态时难以获得理想的外固定效果,致使医源性脊柱不稳、脊柱骨折及不融合等术后并发症时有发生。脊柱融合涉及骨形成及骨重塑,而成骨细胞和破骨细胞参与骨形成及骨重塑过程。骨质疏松药物多通过影响成骨细胞或破骨细胞活性来调节骨代谢平衡,因此骨质疏松药物治疗必然与脊柱融合过程互相影响。本文就骨质疏松药物对脊柱融合的影响及围手术期药物治疗策略作一综述。

1 骨质疏松与骨微结构改变

骨质疏松由多因素造成,是以骨质流失及骨微结构破坏为特征,致使骨力学强度降低及骨折风险增加的骨骼系统疾病。骨质疏松发生机制源于骨重吸收和骨形成失调,骨重吸收增加或骨形成减少都会导致整体骨量下降,其中松质骨区域首当其冲。多能 X 线吸收测量仪(DEXA)检测是诊断骨质疏松的金标准,然而在骨代谢失衡早期,仅有骨微结构发生微变,并不会出现骨密度明显变化。因此,检测骨微结构对早期诊断和预防骨质疏松具有重要意义,动物实验和人体标本实验中骨微结构对骨力学强度的重要性已得到证实^[2]。

2 骨质疏松药物治疗

骨质疏松患者行脊柱融合术易发生医源性脊柱

不稳、脊柱骨折及不融合等严重并发症。因此,术前对患者进行围手术期骨质检测及骨质疏松治疗是必不可少的关键步骤。目前骨质疏松药物主要有钙剂、维生素 D、双膦酸盐、甲状旁腺激素(PTH)、雌激素替代药物与选择性雌激素受体调节剂、降钙素及核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂(狄诺塞麦),药物机制见表 1。

表 1 骨质疏松药物及其作用机制

药名	作用机制
钙剂	骨形成的重要成分
维生素 D	促进钙吸收
双膦酸盐	诱导破骨细胞凋亡
PTH	间断用药能促进成骨细胞活性
雌激素替代药物	激活人体成骨通路
选择性雌激素受体调节剂	维持雌激素水平,避免雌激素水平降低造成的骨质流失
降钙素	抑制破骨细胞活性,促进成骨细胞活性
狄诺塞麦	抑制 RANKL 与核因子- κ B 受体活化因子(RANK)受体结合,抑制破骨细胞成熟

2.1 钙剂和维生素 D

钙剂和维生素 D 是相对经济的营养补充剂,常配合使用。美国骨质疏松基金会(NFO)建议所有年龄>51 岁的女性和>71 岁的男性每日摄取钙量不少于 1 200 mg、维生素 D 800~1 000 IU。多个随机对照实验(RCT)^[3]证实,钙剂与维生素 D 联合应用可减少脊柱骨质流失。然而,近期有文献^[4]表明,钙剂并不能显著增加骨密度及降低骨折发生风险,反而会诱发心血管疾病。

动物实验中,围手术期应用钙剂和维生素 D 的研究结果相对乐观。Metzger 等^[5]研究发现,食物中添加维生素 D 能显著提高大鼠腰椎融合率,维生素 D 缺乏与骨强度减弱呈正相关。另一项^[6]研究显示,补充钙剂能显著增加卵巢去势骨质疏松大鼠腰椎后路融合区的骨量及力学强度,其力学强度超过无钙剂补充对照组 50% 以上。

尽管目前没有临床研究报道钙剂和维生素 D 对脊柱融合术的影响,但基于动物和基础研究结果,脊柱融合术围手术期给予骨质疏松患者钙剂和维生素 D 补充是十分有益的。

2.2 双膦酸盐

双膦酸盐是治疗骨质疏松及骨吸收增加相关疾病的一线药物。双膦酸盐类药物主要包括阿伦膦酸、利塞膦酸、依替膦酸、伊班膦酸及唑来膦酸等。双膦酸盐类药物的作用机制为双膦酸盐与骨羟基磷灰石(HAP)结合使其被破骨细胞吞噬,随后双膦酸盐在破骨细胞内发生作用,导致破骨细胞凋亡。双膦酸盐还能降低绝经期后骨质疏松患者骨转换指标,增加腰椎及髋关节骨密度,并有效降低腰椎等部位骨质疏松性骨折的发生率。

双膦酸盐类药物不良反应包括短期不良反应和长期不良反应。短期不良反应涉及消化道反应、急性期反应及一过性低血钙等;长期不良反应主要有肾功能损伤、下颌骨坏死及不典型转子下骨折等。考虑到双膦酸盐不良反应较大,其应用须严格遵循药物适应证,且其疗程也须精确控制。

近年来研究双膦酸盐对脊柱融合术影响的动物实验颇多,但结论不尽相同。双膦酸盐对脊柱融合的影响可归纳为促进^[7]、不影响^[8-10]及抑制^[11-12]。有研究^[8-10]通过手法触诊判断脊柱融合率并利用 X 线检查评估双膦酸盐对脊柱融合的影响,结果显示用药组与对照组无明显统计学差异。使用病理切片法的研究^[11-12]则得出双膦酸盐抑制脊柱融合结论。大多数研究^[8-10]认为,双膦酸盐会减慢骨重吸收,用药组融合骨表现为大量未被吸收的植入骨及高比例的软骨组织,同时成骨细胞和破骨细胞的活性均受到显著抑制。多个研究^[7,13-14]采用不同方法对融合区的力学特性进行检测,其结果也不尽一致。也有学者进行临床 RCT^[15]研究唑来膦酸对腰椎融合的影响。其中一项结论认为唑来膦酸对腰椎融合无显著影响。而另一项研究则显示唑来膦酸组的融合率显著提升,疼痛视觉模拟评分(VAS)和

Oswestry 功能障碍指数(ODI)均有显著改善,螺钉松动发生率显著降低。

目前双膦酸盐类药物对脊柱融合术的影响仍未完全明确,但从实验和临床研究结果显示,双膦酸盐并不会显著影响脊柱融合效果,因此在脊柱融合术围手术期可适当应用。

2.3 PTH

PTH 是唯一一种可促进合成代谢的药物,能有效促进骨形成,从而提高骨密度。内源性 PTH 通过增加骨吸收和肾脏对钙的重吸收来提高血钙浓度。目前经美国食品药品监督管理局(FDA)认证的特立帕肽是 PTH(1-34)肽链,适用于绝经期后骨质疏松患者。特立帕肽以间断方式给药能促进成骨细胞分化成熟,从而增加新骨形成^[16]。

特立帕肽不良反应较轻,主要包括一过性高血钙、高尿钙、头晕及腿部痉挛等。值得注意的是,早期动物实验结果显示特立帕肽可增加骨肉瘤发生风险,但特立帕肽上市后,FDA 进行为期 7 年的临床随访研究,结果显示特立帕肽并没有增加骨肉瘤发生风险^[17]。然而,特立帕肽的使用疗程仍被限定在 24 个月^[16]。

特立帕肽临床疗效相当显著。大样本研究^[18]显示,1 637 例绝经期后骨质疏松患者规范用药平均 21 个月,其椎体骨折风险降低 65%。动物研究^[19]显示,特立帕肽能显著促进脊柱融合及提高融合区力学强度。Ohtori 等^[20-21]将 62 例患者分为 3 组,分别在术前 2 个月给予特立帕肽、利赛膦酸钠及安慰剂,特立帕肽组临床效果显著优于其他两组,安慰剂组和利赛膦酸钠组螺钉松动发生率为特立帕肽组的 2 倍,各组间 VAS 和 ODI 评分无显著差异,随访 1 年后特立帕肽组融合率达 82%,显著高于利赛膦酸钠组。此外,Ohtori 等^[22]还发现特立帕肽用药时间较长的患者脊柱融合率显著增加。

综上所述,特立帕肽能显著降低骨质疏松患者骨折风险,增加脊柱融合成功率。对需行脊柱融合术的骨质疏松患者,可考虑服用特立帕肽。但患者一旦停止服用特立帕肽,若无抗骨吸收药物进行序贯治疗,其骨密度将急剧下降。

2.4 雌激素替代药物和选择性雌激素受体调节剂

绝经期后女性易患骨质疏松说明雌激素在骨重塑和骨形成中起着重要作用。血清雌激素水平降低是绝经期后女性骨质量急剧下降的主要原因,雌激素水平降低会促进骨重塑,从而导致过多的骨质流

失。雌激素替代药物和选择性雌激素受体调节剂均是骨吸收抑制药,能显著抑制该过程。目前最常用的选择性雌激素受体调节剂是雷洛昔芬。

雌激素替代药物能显著提高绝经期后骨质疏松患者骨密度水平,雷洛昔芬也能显著降低椎体骨折风险。但长期使用雌激素替代药物会诱发乳腺癌及其他心血管并发症,因此雌激素替代药物并不是预防和治疗骨质疏松的常规药物,仅适用于对其他骨质疏松治疗药物有禁忌的患者。此外,雌激素替代药物和雷洛昔芬都有造成血栓形成的风险。有研究^[23]报道,脊柱融合术围手术期应用雌性激素替代药物会显著增加深静脉血栓和肺栓塞的风险。总之,雌激素替代药物和选择性雌激素受体调节剂不应纳入脊柱融合术围手术期的药物清单。

2.5 降钙素

内源性降钙素能通过调节肾和肠道对钙的吸收能力以及成骨细胞和破骨细胞活性来调控血钙浓度。有动物研究^[24]显示,降钙素能显著促进腰椎融合。但另有研究^[25]认为,降钙素对腰椎融合无作用。考虑到降钙素会诱发癌症^[26],且增强骨质以预防骨折的作用有限,脊柱手术围手术期不建议应用降钙素。

2.6 人类单克隆抗体

狄诺塞麦是唯一一个经 FDA 认证可用于治疗骨质疏松的人类单克隆抗体药物。狄诺塞麦能与破骨前体细胞上 RANK 受体竞争性结合 RANKL,减少 RANKL-RANK 复合体形成。阻断该通路可抑制破骨细胞分化成熟,从而减少骨质重吸收。狄诺塞麦可适用于绝经期后骨质疏松、前列腺癌去势疗法所致高骨折风险及乳腺癌后芳香化酶抑制剂治疗的患者。患者对狄诺塞麦耐受性良好,其对肾功能影响也较其他药物小,但与双膦酸盐相似,狄诺塞麦长期用药也会增加下颌骨坏死和不典型股骨骨折的发生风险^[27]。

大样本 RCT^[28]证实,狄诺塞麦治疗 3 年(1 年 2 次)组患者骨折风险较对照组显著降低达 68%。然而,狄诺塞麦是否可应用于脊柱融合术围手术期患者,仍有待进一步研究。

3 结语

骨质评估、围手术期骨质疏松药物选择及骨质疏松相关术后并发症治疗方案制定应成为脊柱融合术前准备工作的重要环节。DEXA 在临床上常用于术前骨质及骨折风险评估。钙剂和维生素 D 是

最经济有效的营养补充剂,可广泛用于脊柱围手术期。特立帕肽能显著提高患者骨密度,降低骨折风险,并提高腰椎融合率,可列入脊柱融合术围手术期优选药品。狄诺塞麦临床应用数据有限,其在脊柱手术围手术期的应用仍有待深入研究。在脊柱手术围手术期应尽量避免雌激素替代药物、雌激素受体调节剂、双膦酸盐及降钙素的应用。

参考文献

- [1] Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women[J]. Indian J Clin Biochem, 2011, 26(1):70-73.
- [2] Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength[J]. Age Ageing, 2006, 35 (Suppl 2):ii27-ii31.
- [3] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 370(9588):657-666.
- [4] Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 351:h4183.
- [5] Metzger MF, Kanim LE, Zhao L, et al. The relationship between serum vitamin D levels and spinal fusion success: a quantitative analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40 (8):E458-E468.
- [6] Cho JH, Cho DC, Yu SH, et al. Effect of dietary calcium on spinal bone fusion in an ovariectomized rat model[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2012, 52(4):281-287.
- [7] Bransford R, Goergens E, Briody J, et al. Effect of zoledronic acid in an L₆-L₇ rabbit spine fusion model[J]. Eur Spine J, 2007, 16(4):557-562.
- [8] Sama AA, Khan SN, Myers ER, et al. High-dose alendronate uncouples osteoclast and osteoblast function: a study in a rat spine pseudarthrosis model[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (425):135-142.
- [9] Xue Q, Li H, Zou X, et al. The influence of alendronate treatment and bone graft volume on posterior lateral spine fusion in a porcine model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(10):1116-1121.
- [10] Takahata M, Ito M, Abe Y, et al. The effect of anti-resorptive therapies on bone graft healing in an ovariectomized rat spinal arthrodesis model[J]. Bone, 2008, 43(6):1057-1066.
- [11] Lehman RA, 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.
- [12] Gezici AR, Ergün R, Gürel K, et al. The effect of risedronate on posterior lateral spinal fusion in a rat model

- [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 46(1):45-51.
- [13] Babat LB, Mclain R, Milks R, et al. The effects of the antiresorptive agents calcitonin and pamidronate on spine fusion in a rabbit model[J]. Spine J, 2005, 5(5):542-547.
- [14] 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.
- [15] Tu CW, Huang KF, Hsu HT, et al. Zoledronic acid infusion for lumbar interbody fusion in osteoporosis[J]. J Surg Res, 2014, 192(1):112-116.
- [16] Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis[J]. Clin Ther, 2015, 37(8):1837-1850.
- [17] Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(12):2429-2437.
- [18] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(19):1434-1441.
- [19] Lina IA, Puvanesarajah V, Liauw JA, et al. Quantitative study of parathyroid hormone (1-34) and bone morphogenetic protein-2 on spinal fusion outcomes in a rabbit model of lumbar dorsolateral intertransverse process arthrodesis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39(5):347-355.
- [20] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(23):E1464-E1468.
- [21] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2013, 38(8):E487-E492.
- [22] Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al. More than 6 months of teriparatide treatment was more effective for bone union than shorter treatment following lumbar posterolateral fusion surgery[J]. Asian Spine J, 2015, 9(4):573-580.
- [23] Schulte LM, O'Brien JR, Bean MC, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism after spine surgery: incidence and patient risk factors[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2013, 42(6):267-270.
- [24] Liu Y, Fan Y, Cao D, et al. Calcitonin enhanced lumbar spinal fusion in a New Zealand rabbit model: a study with morphologic and molecular analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(3):E139-E146.
- [25] Lehman RA, Dmitriev AE, Cardoso MJ, et al. Effect of teriparatide [rhPTH(1,34)] and calcitonin on intertransverse process fusion in a rabbit model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(2):146-152.
- [26] Komm BS, Morgenstern D, Yamamoto L, et al. The safety and tolerability profile of therapies for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(6):769-784.
- [27] Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS), Italian Society of Rheumatology (SIR), Varenna M, et al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature[J]. Reumatismo, 2013, 65(4):143-166.
- [28] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8):756-765.

(收稿:2017-05-05;修回:2017-07-24)

(本文编辑:王妮)