

骨质疏松性椎体压缩性骨折研究进展

居正烨 陈圣宝 张长青

摘要 骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)是最常见的骨质疏松性骨折,多导致腰背部急慢性疼痛和畸形,使患者生活质量下降及远期死亡风险增加。目前相关流行病学研究揭示了 OVCF 发病率、发病特点及危险因素,为防治工作提供理论基础。轻度 OVCF 多采用保守治疗,措施包括卧床休息、疼痛控制、佩戴支具及康复治疗等。近年研究提倡对急性伴严重疼痛 OVCF 行经皮穿刺椎体成形术(PVP)和球囊扩张椎体后凸成形术(PKP),多项研究证实这 2 种微创手术能显著改善椎体功能、缓解疼痛及降低死亡风险。OVCF 后再发骨折风险极高,对原有骨质疏松(OP)的治疗是预防 OVCF 的关键。该文就近年关于 OVCF 的研究进展作一综述。

关键词 骨质疏松;椎体压缩性骨折;流行病学;经皮穿刺椎体成形;球囊扩张椎体后凸成形

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2018.01.009

骨质疏松(OP)是以骨量减少和骨组织微结构恶化为特征的疾病,可导致脆性和骨折风险增加。随着我国人口老龄化日益加剧,骨质疏松性骨折已成为危害老年人健康的重大公共卫生问题。其中,骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)最为常见,可引起急慢性疼痛,并使残疾和死亡风险增加,严重影响患者生活质量和身心健康^[1]。本文主要从流行病学、诊断、治疗及预防 4 方面对 OVCF 近年研究进展作一综述。

1 流行病学

全球 50 岁以上人群 OVCF 发病率为 11%~50%,不同年龄、性别、地区及人种间 OVCF 发病率存在一定差异^[2]。大部分研究显示,随着年龄增加,OVCF 发病率显著上升且好发于女性。我国 OVCF 发病率在全球处于较低水平,2000 年北京 50 岁以上女性 OVCF 发病率调查结果显示 50~59 岁组为 5.0%,60~69 岁组为 16.2%,70~79 岁组为 19.0%,80 岁以上组为 36.6%^[3]。不同人种间 OVCF 发病率差异较大,美国 65 岁以上黑人妇女 OVCF 发病率为 10.6%,而白人女性为 19.1%^[4]。有研究报道在夏威夷居住的日本人 OVCF 发病率较日本本土居民低^[5],表明环境也是影响 OVCF 发病率的关键因素之一。OVCF 多见于 T₁₂ 及 L₁,其可能原因为:①L₁ 椎体无肋骨与胸廓相连,缺乏支撑与固定,外力作用下不稳定易致骨折;②胸腰段处于胸椎后凸与腰椎前凸交界处,外力易集中于此;

③解剖结构特异,T₁₂~L₁ 椎体后关节面由冠状面转为矢状面,椎体、椎间盘大小和形态均发生改变^[6]。

与 OVCF 发病率呈正相关的危险因素包括绝经、高龄、髋部骨密度(BMD)低、久坐、中风史、白内障、生育次数多、哺乳时间长、绝经期提前及吸烟等。呈负相关的保护因素包括年轻时体力活动多及爱喝牛奶等^[2-8]。BMD 是预测 OVCF 风险的重要指标。研究表明 OVCF 患者腰椎和髋部 BMD 较健康对照组平均低 20%~30%^[9]。美国黑人女性和白人女性髋部 BMD 每下降 1 标准差(SD),椎体骨折风险分别增加 1.5 倍和 1.8 倍^[4],我国女性增加 2.5~3.2 倍^[3,8]。骨折史是女性 OVCF 高发的危险因素;低握力、前屈困难和近 1 年跌倒史与男性 OVCF 有较高相关性,表明男性 OVCF 多由创伤导致^[8]。

2 诊断

急性 OVCF 典型症状为腰背部疼痛,常因体位改变、咳嗽、打喷嚏或上举而加重,体检显示脊柱活动受限及骨折椎体压痛和叩击痛;慢性 OVCF 可导致脊柱后凸畸形和身高下降。OVCF 诊断主要依据影像学检查,典型胸腰椎侧位片中椎体前部、中部或后部高度下降>20%,或较椎体基线高度下降 4 mm^[1],即可判定为 OVCF。临床上常采用 Genant 影像分型将 OVCF 分为轻、中、重度。轻度 OVCF 在原椎体高度上压缩 20%~25%,中度 OVCF 压缩 25%~40%,重度 OVCF 压缩超过 40%。确诊后,应行双能 X 线骨密度仪(DXA)检测 BMD 以评估 OP 严重程度。此外,还可进行 MRI 检查以筛查隐匿性 OVCF,避免漏诊。检测相关骨代谢指标可了解全身骨代谢动态。国际骨质疏松基

金会 (IOF) 推荐空腹血清 I 型原胶原 N-端前肽 (PINP) 和空腹血清 I 型胶原 C-末端肽交联 (S-CTX) 分别作为反映骨形成和骨吸收的重要指标。2/3 以上 OVCF 患者无明显临床症状^[9], 因此正确诊断 OVCF 还须与转移性骨肿瘤、多发性骨髓瘤、胸腰椎结核及甲亢等多种疾病相鉴别。

3 治疗

轻度 OVCF 多采取保守治疗。对于保守治疗 3 周后疼痛无缓解、椎体骨折不愈合、椎体内部囊性变或坏死的患者, 应考虑手术治疗, 如经皮穿刺椎体成形术 (PVP) 和球囊扩张椎体后凸成形术 (PKP), 但 PKP 与 PVP 不应成为严重 OP 患者的预防性治疗手段^[10]。无论选择保守治疗还是手术治疗, 都应重视对原发 OP 的防治。OP 治疗不仅能促进骨折愈合, 还能防止骨质进一步恶化, 降低再发骨折风险^[11]。

3.1 保守治疗

保守治疗方法为卧床休息、镇痛、支具保护及康复治疗等。早期镇痛可促使患者尽早进行康复锻炼, 从而避免因长期卧床导致肺部感染、肌肉萎缩及 OP 加剧等并发症^[12]。Lee 等^[13]研究发现, 65% 急性 OVCF 患者经保守治疗 3 周后, 疼痛得到缓解, 椎体功能也相应改善; 保守治疗失败因素包括高龄 (>78.5 岁)、OP 程度严重 (T 值 < -2.95)、超重 (BMI > 25.5) 及压缩程度较大 (>28.5%)。

3.2 手术治疗

3.2.1 椎体成形术临床疗效

PVP 和 PKP 是临床上最常用于治疗 OVCF 的微创外科手术。PVP 通过将低黏度骨水泥注入塌陷椎体以稳固骨折椎体, 但对塌陷椎体无复位作用, 且骨水泥渗漏率较高。PKP 通过球囊扩张使塌陷椎体复位, 骨水泥渗漏率较低, 在矫正椎体后凸畸形和恢复椎体前缘高度上更具优势^[14]。早年, 学界对椎体成形术后疗效存有争议。2009 年 FREE 多中心研究结果显示, 急性和亚急性 (<3 个月) OVCF 患者经 PKP 治疗, 椎体功能明显改善, 疼痛也相应减轻, 术后 2 年随访显示, 数字疼痛分级法 (NRS) 评分持续降低且前柱高度维持及后凸矫正良好^[15-16]。但同年 2 项多中心双盲随机对照试验 (RCT) 结果表明, PVP 并不具备改善椎体功能、缓解疼痛和提升生活质量的能力^[17-18]。但其中 1 项试验纳入较多亚急性和慢性 OVCF 患者, 且并未进行全员 MRI 检查, 可能忽略一些隐匿性 OVCF 患者。近年, 多

项临床研究发现, 椎体成形术对急性伴严重疼痛 OVCF 患者有着很好的疗效。近期 VAPOUR 研究表明, 对 6 周内严重疼痛 (NRS 评分 ≥ 7 分) 的急性 OVCF 患者, 椎体成形术能显著减轻疼痛 (治疗第 14 天 NRS 评分 < 4 分), 并能维持至少 30% 的椎体高度^[19]。Yang 等^[20]对 3 周内 OVCF 患者行椎体成形术, 术后椎体功能、疼痛和畸形均得到显著改善, 且疗效可持续 1 年以上。Edidin 等^[21]分析美国医疗保险数据库中 1 038 956 例 OVCF 患者, 发现保守治疗组死亡风险较 PKP 组和 PVP 组分别增加 55% 和 25%, PKP 组死亡风险较 PVP 组低 19%, 表明椎体成形术能显著降低 OVCF 死亡风险, 且 PKP 更优于 PVP。台湾的 1 项研究也得出相似结论: 70 岁以上伴疼痛 OVCF 患者, 保守治疗组死亡风险较椎体成形术组高 39% (风险比: 1.39), 保守治疗组呼吸衰竭风险更高 (风险比: 1.46), 提示肺功能损害可能是保守治疗组死亡风险增加的主要原因之一^[22]。

3.2.2 术后并发症

椎体成形术后并发症发生率为 2.2%~3.9%, 主要包括骨水泥渗漏、感染、邻近椎体骨折及肺栓塞等^[10]。其中骨水泥渗漏是主要并发症, 常发生于椎旁组织、椎旁静脉及椎间盘, 这些部位渗漏通常不会引起临床症状, 但椎管内渗漏症状明显, 需行减压术^[23]。关于椎体成形术后新发骨折病因仍未明确, 常见解释有 2 种: ①骨水泥等介质造成手术椎体生物力学改变, 增加邻近椎体负荷; ②OP 持续进展导致骨质破坏和新发椎体骨折。生物力学研究显示, 骨折不利于椎体压缩载荷传递, 并会加剧骨折椎体和邻近椎体形变, 但椎体成形术能部分逆转这种影响^[24]。相关研究表明, 骨质较差和椎间盘骨水泥渗漏与邻近椎体骨折有较高相关性^[25]。因此, 术中应均匀注射骨水泥, 术后积极进行 OP 治疗。

4 预防

OVCF 后再骨折风险极高, OP 治疗是预防椎体骨折的关键。对于曾有椎体脆性骨折患者, 无论是否有临床症状, 都应先进行 OP 治疗。相关研究已证实, 脆性骨折后 OP 治疗可使 3 年内再骨折风险降低 40%^[26]。

4.1 基础措施

OP 患者须在日常生活中调整生活方式, 并摄入有益于骨健康的补充剂以减缓 OP 进程。调整生活方式包括均衡膳食 (高钙、低盐和适量蛋白质)、日

照充足、进行规律的负重运动和肌肉力量锻炼、减少饮用碳酸饮料和咖啡、戒烟、限酒和少用影响骨代谢的药物。OP患者每日宜补充普通维生素D 800~1 200 IU,额外补充元素钙 500~600 mg^[27]。对高危人群应检测血清 25 羟维生素 D(25-OH-D)水平,以指导维生素 D 的补充。

4.2 药物治疗

OP 药物按作用机制可分为骨吸收抑制剂、骨形成促进剂及其他机制类药物等。

4.2.1 骨吸收抑制剂

骨吸收抑制剂包括双膦酸盐、降钙素、雌激素、选择性雌激素受体调节剂(SERM)和核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂(国内尚未上市)。双膦酸盐是最常用的抗骨吸收药物,其安全性良好,能增加 OP 患者腰椎和髋部 BMD,降低椎体和非椎体骨折风险,但长期使用可能会导致下颌骨坏死(ONJ)和非典型股骨骨折(AFF)。ONJ 在 OP 人群中发病率仅为 0.001%~0.01%,略高于正常人群($\leq 0.001\%$),绝大多数 ONJ 发生在静脉注射双膦酸盐的恶性肿瘤患者(发病率为 1%~15%)和严重口腔疾病患者中^[28]。AFF 发病率约为每年 3.2/10 万人~50 例/10 万人^[29],表现为大腿或腹股沟区疼痛,一旦确诊应立即停药。RANKL 抑制剂通过阻碍 RANKL 与其受体核因子- κ B 受体活化因子(RANK)结合,抑制破骨细胞活化和增殖以增加 BMD。目前被 FDA 批准的药物为迪诺塞麦(Denosumab)。FREEDOM 试验^[30]发现,患者经 8 年治疗后,骨转换指标持续下降,BMD 持续增加,骨折发生率明显降低,表明迪诺塞麦长期疗效显著且安全性良好。

4.2.2 骨形成促进剂

骨形成促进剂主要为甲状旁腺激素类似物如特立帕肽等。Fujita 等^[31]研究发现,每周低剂量注射特立帕肽(28.2 μ g)能显著增加腰椎 BMD,并能降低新发椎体骨折风险,但用药期间须检测血钙浓度以防止高钙血症。在动物实验中,给予极高剂量特立帕肽可增加大鼠骨肉瘤发生率,但目前并未发现其与人骨肉瘤存在因果关系^[32]。对于具有潜在骨肉瘤发病风险的患者,禁止使用特立帕肽^[11]。

4.2.3 其他机制类药物

锶盐、活性维生素 D 及维生素 K₂ 等同样具有 OP 治疗作用。雷尼酸锶是一种新型 OP 药物,可诱导骨重塑解偶联,具有抑制骨吸收和促进骨形成的

双重作用^[33]。有研究表明,绝经后 OP 患者经雷尼酸锶治疗 3 年,椎体骨折风险降低 41%,证实雷尼酸锶可有效降低 OVCF 风险^[34]。目前,雷尼酸锶常用于其他 OP 药物治疗无效的严重 OP,但不适用于高血压、缺血性心脏病、外周血管及脑血管疾病患者^[33]。

5 展望

随着全球人口老龄化加剧,OVCF 已成为威胁老年人健康的最常见骨折之一。开展 OVCF 防治工作,将是控制其发病率的最有效措施。媒体和基层医疗工作者应大力普及 OVCF 相关知识以引起公众重视。此外,全国性 OVCF 流行病学调查可揭示我国 OVCF 发病率、发病特点及相关危险因素等以进一步规划防治工作。对保守治疗失败的危险因素进行研究将有助于降低死亡风险。慢性伴疼痛 OVCF 是否需要手术治疗和相关疗效随访、如何准确预测陈旧性椎体骨折发生时间及椎体成形术中新型填充材料都将是未来的研究重点。

参考文献

- [1] McCarthy J, Davis A. Diagnosis and management of vertebral compression fractures [J]. Am Fam Physician, 2016, 94(1): 44-50.
- [2] Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, et al. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(5): 1531-1542.
- [3] Ling X, Cummings SR, Mingwei Q, et al. Vertebral fractures in Beijing, China: the Beijing osteoporosis project [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(10): 2019-2025.
- [4] Cauley JA, Palermo L, Vogt M, et al. Prevalent vertebral fractures in black women and white women [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(9): 1458-1467.
- [5] Huang C, Ross PD, Fujiwara S, et al. Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii [J]. Bone, 1996, 18(5): 437-442.
- [6] 李石伦, 鞠林林, 陈伟, 等. 老年脊柱骨折的流行病学特征分析 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2015 (1): 50-54.
- [7] Schousboe JT. Epidemiology of vertebral fractures [J]. J Clin Densitom, 2016, 19(1): 8-22.
- [8] Kwok AW, Gong JS, Wang YX, et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fractures in elderly Chinese men and women: results of Mr. OS (Hong Kong) and Ms. OS (Hong Kong) studies [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(3): 877-885.
- [9] Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures [J]. N Engl J Med, 2011, 364(17): 1634-1642.
- [10] Tsoumakidou G, Too CW, Koch G, et al. CIRSE guidelines

- on percutaneous vertebral augmentation[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40(3): 331-342.
- [11] Cosman F, de Beur SJ, Leboff MS, et al. Erratum to: clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 2045-2047.
- [12] Garg B, Dixit V, Batra S, et al. Non-surgical management of acute osteoporotic vertebral compression fracture: a review [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2017, 8(2): 131-138.
- [13] Lee HM, Park SY, Lee SH, et al. Comparative analysis of clinical outcomes in patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs): conservative treatment versus balloon kyphoplasty[J]. *Spine J*, 2012, 12(11): 998-1005.
- [14] Yang H, Liu H, Wang S, et al. Review of percutaneous kyphoplasty in China[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41 (Suppl 19): B52-B58.
- [15] Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9668): 1016-1024.
- [16] Van Meirhaeghe J, Bastian L, Boonen S, et al. A randomized trial of balloon kyphoplasty and nonsurgical management for treating acute vertebral compression fractures: vertebral body kyphosis correction and surgical parameters[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(12): 971-983.
- [17] Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(6): 569-579.
- [18] Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(6): 557-568.
- [19] Clark W, Bird P, Gonski P, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10125): 1408-1416.
- [20] Yang EZ, Xu JG, Huang GZ, et al. Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment in aged patients with acute osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective randomized controlled clinical study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(8): 653-660.
- [21] Edidin AA, Ong KL, Lau E, et al. Morbidity and mortality after vertebral fractures: comparison of vertebral augmentation and nonoperative management in the Medicare population[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015, 40(15): 1228-1241.
- [22] Lin JH, Chien LN, Tsai WL, et al. Early vertebroplasty associated with a lower risk of mortality and respiratory failure in aged patients with painful vertebral compression fractures: a population-based cohort study in Taiwan[J]. *Spine J*, 2017, 17(9): 1310-1318.
- [23] Saracen A, Kotwica Z. Complications of percutaneous vertebroplasty: an analysis of 1100 procedures performed in 616 patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3850.
- [24] Luo J, Annesley-Williams DJ, Adams MA, et al. How are adjacent spinal levels affected by vertebral fracture and by vertebroplasty? A biomechanical study on cadaveric spines [J]. *Spine J*, 2017, 17(6): 863-874.
- [25] Bae JS, Park JH, Kim KJ, et al. Analysis of risk factors for secondary new vertebral compression fracture following percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis[J]. *World Neurosurg*, 2017, 99: 387-394.
- [26] Bawa HS, Weick J, Dirschl DR. Anti-Osteoporotic therapy after fragility fracture lowers rate of subsequent fracture: analysis of a large population sample[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(19): 1555-1562.
- [27] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2017年)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 413-443.
- [28] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1): 3-23.
- [29] Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(11): 2267-2294.
- [30] Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(12): 2773-2783.
- [31] Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, et al. Once-weekly injection of low-dose teriparatide (28.2 µg) reduced the risk of vertebral fracture in patients with primary osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(2): 170-175.
- [32] Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, et al. Osteosarcoma in sprague-dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) [J]. *J Toxicol Sci*, 2012, 37(3): 617-629.
- [33] Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andia J, et al. The position of Strontium ranelate in Today's management of osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(6): 1667-1671.
- [34] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of Strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(5): 459-468.

(收稿:2017-12-04;修回:2017-12-15)

(本文编辑:王妮)