

# 微创经椎间孔入路腰椎椎间融合术中使用 rhBMP-2 治疗腰椎退变性疾病

杨小政,任永信,朱翔,车荟,马成,殷国勇\*

(南京医科大学第一附属医院骨科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:比较微创经椎间孔椎体间融合术(minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion, MIS-TLIF)使用与未使用低剂量重组人骨形态发生蛋白 2(recombinant human bone morphogenic protein 2, rhBMP-2)治疗腰椎退变性疾病术后的影像学指标、临床疗效。方法:纳入 2013 年 3 月—2016 年 2 月应用 MIS-TLIF 手术治疗的 52 例腰椎退变性疾病患者,回顾性分析两组患者的临床资料。结果:共纳入 52 例患者,其中未使用 rhBMP-2(非 BMP 组)27 例,使用 rhBMP-2(BMP 组)25 例。术后两组 Oswestry 功能障碍指数、健康检查简表(SF-36)评分、腰痛及腿痛视觉模拟评分均无显著差异( $P>0.05$ )。BMP 组术后融合率高于非 BMP 组( $P<0.05$ )。BMP 组的 cage 沉降程度高于非 BMP 组( $P<0.05$ )。结论:尽管使用 rhBMP-2 可能会导致 cage 沉降程度增加,但低剂量 rhBMP-2 能够有效提高 MIS-TLIF 术后椎间融合率。

**[关键词]** 骨形态发生蛋白;经椎间孔融合;微创手术;腰椎退变性疾病

**[中图分类号]** R681.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)09-1209-04

**[doi]** 10.7655/NYDXBNS20170928

自 2002 年 Foley 等<sup>[1]</sup>首次报道微创经椎间孔椎间融合术(minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion, MIS-TLIF)以来,该技术在脊柱外科得到了广泛应用,目前是各种腰椎退变性疾病的常用术式之一。与传统开放 TLIF 手术相比较, MIS-TLIF 手术具有肌肉损伤小、术后感染率低<sup>[2]</sup>、出血量少<sup>[3]</sup>、住院时间短<sup>[3]</sup>等优点,同时也认为 MIS-TLIF 手术更容易带来内固定物松动、cage 移位、假关节形成等问题<sup>[3]</sup>。内植物松动与假关节形成通常被认为是由于工作通道下视野狭窄,操作空间小,使得手术者对椎间隙高度预估不足,植入较小的椎间融合装置,导致椎间融合装置不稳定,降低移植骨的质量和融合接触面积。所以在 MIS-TLIF 手术中,提高移植骨的融合效率尤为重要。

Urist<sup>[4]</sup>在 1965 年首次提出骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)有较强的成骨诱导作用。研究表明重组人骨形态发生蛋白-2(recombinant human bone morphogenic protein 2, rhBMP-2)与移植骨共同使用能达到更高的融合率<sup>[5-6]</sup>。所以 rhBMP-2 在 MIS-TLIF 手术中使用可能弥补移植骨融合效率问题。本研究旨在通过回顾性分析方法评价在 MIS-TLIF 手术中使用 rhBMP-2 后的临床效果。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

纳入 2013 年 3 月—2016 年 2 月在南京医科大学第一附属医院行 MIS-TLIF 手术的 52 例患者,手术均由同一名外科医生操作,其中未使用 rhBMP-2(非 BMP 组)27 例,使用 rhBMP-2(BMP 组)25 例。

纳入标准:①临床症状为严重的腰痛或腰腿痛,伴或不伴间歇性跛行;②影像学表现为腰椎退行性疾病(包括腰椎滑脱、腰椎管狭窄或复发腰椎间盘突出);③经过 3~6 个月严格的保守治疗无明显效果。

排除标准:①脊柱骨折、脊柱骨结构异常者;②腰部手术史、肿瘤、感染者;③临床症状和影像学表现不相符者;④严重骨代谢疾病,如骨质疏松者;⑤不同意入组者。

### 1.2 方法

本组患者均从症状侧进行减压,在充分植骨的情况下均行双侧固定。患者全麻下取俯卧位,置于可透视床上。先行手术节段解剖中线及椎弓根体表定位,标记皮肤切口,切口位于中线旁 2.0 cm,长约 2~3 cm。沿多裂肌间隙进入到达关节突关节,随后沿导针逐级放置可扩张套筒并放置 Quadrant 通道。锁定自由臂,固定 Quadrant 通道,连接冷光源,于直视下行同侧椎管减压,倾斜通道及手术床,行对侧椎管潜行减压。显露并切除椎间盘、清理椎间隙,刮除软骨终板直至点状出血。应用椎间撑开器将椎间隙撑开至合适高度,咬除的椎板和下关节突修成自体移

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81371970)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: guoyong\_yin@sina.com

植骨粒, BMP 组以 rhBMP-2(2 mg/节段)与骨粒混合, 部分植入椎间隙前 1/3, 其余填充入椎间融合器(肾形), 置入椎间隙。去除 Quadrant 通道后, 置入经椎弓根螺钉, 放置连接棒。常规减压侧放置负压引流, 逐层缝合肌筋膜、皮下及皮肤, 切口包覆。

术后疗效评估: 比较两组患者在术前、术后 6 个月、术后 12 个月时的 Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)、健康调查简表(SF-36)和疼痛视觉模拟评分(visul analgu scale, VAS)。

术后影像学评价融合率: 根据术后 CT 参照 Wiliams 融合标准<sup>[7]</sup>; Cage 沉降: 评价方法为测量三维 CT 矢状位上 cage 突入临位椎体的距离, 并将有沉降者按照 <1 mm、1~3 mm、>3 mm 分度<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。经检验符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 各组内不同时间点比较采用方差分析, 进一步两两比较采用最小显著差数法; 等级资料采取秩和检验; 率的比较采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法,  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

非 BMP 组与 BMP 组年龄、性别、诊断及手术节段差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者的一般资料

指标	非 BMP 组	BMP 组	<i>t</i> / $\chi^2$ 位	<i>P</i> 值
性别(男/女)	12/15	8/17	0.849	0.357
年龄(岁)	58.2±9.2	57.8±8.7	0.283	0.779
诊断			2.420	0.490
腰椎滑脱症	11	6		
I 度	10	6		
II 度	1	0		
腰椎管狭窄症	9	9		
复发腰椎间盘突出症	7	10		
融合节段			1.628	0.443
L3/4	2	2		
L4/5	19	21		
L5/S1	7	3		
融合节段数			0.003	0.956
单节段	26	24		
2 个节段	1	1		

### 2.2 术后疗效

两组患者术后 SF-36、VAS 评分和 ODI 均较术前明显改善( $P<0.05$ ), 非 BMP 组与 BMP 组两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表 2、3、4)。

表 2 两组患者 SF-36 评分比较 (分)

时间	非 BMP 组	BMP 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术前	70.5±5.7	70.2±5.2	0.848	0.400
术后 6 个月	67.1±5.4*	63.4±13.1*	1.349	0.183
术后 12 个月	46.3±5.6*	44.9±6.2*	0.330	0.854

与术前相比, \* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者 VAS 评分比较 (分)

时间	腰痛 VAS				腿痛 VAS			
	非 BMP 组	BMP 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	非 BMP 组	BMP 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术前	5.8±1.2	6.2±1.0	-1.122	0.267	6.3±0.9	6.5±1.0	-0.834	0.408
术后 6 个月	2.4±0.5*	2.6±0.6*	-0.765	0.448	2.4±0.6*	2.4±0.6*	-0.176	0.861
术后 12 个月	1.9±0.4*	2.2±0.6*	-1.992	0.052	1.9±0.7*	2.0±0.5*	-1.074	0.288

与术前相比, \* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者 ODI 比较 (%)

时间	非 BMP 组	BMP 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
术前	45.8±6.2	47.9±5.5	-1.308	0.197
术后 6 个月	23.4±5.2*	27.4±10.6*	-1.770	0.083
术后 12 个月	20.4±4.9*	23.6±11.2*	-1.351	0.183

与术前相比, \* $P<0.05$ 。

### 2.3 融合率

按照 Wiliams 腰椎融合评价标准, BMP 组术后 6 个月融合率为 28%(7/25), 12 个月融合率为 68%(17/25); 非 BMP 组在术后 6 个月融合率为 7%(2/27),

12 个月融合率为 37%(10/27); 可见 BMP 组术后融合率高于非 BMP 组( $P\leq 0.05$ , 表 5)。

### 2.4 Cage 沉降

术后两组 cage 沉降情况见表 6。两组间差异有统计学意义( $z=-1.974, P=0.048$ ), 可见 BMP 组沉降程度高于非 BMP 组。

## 3 讨论

本研究表明, MIS-TLIF 手术使用 rhBMP-2 在短期随访内并未显示出临床疗效上的优势, 且术后 BMP 组的 cage 沉降程度高于 BMP 组, 但 rhBMP-2

表 5 两组患者融合率比较 [n(%)]

时 间	非 BMP 组(n=27)	BMP 组(n=25)	$\chi^2$ 值	P 值
术后 6 个月	2(7)	7(28)	3.846	0.050
术后 12 个月	10(37)	17(68)	4.985	0.026

表 6 两组患者沉降程度比较 (n)

沉降程度	非 BMP 组	BMP 组
无明显沉降	7	4
沉降<1 mm	12	6
沉降 1~3 mm	8	14
沉降>3 mm	0	1

$z=-1.974, P=0.048$ 。

能够有效提高术后椎间融合率。

无论对于何种手术技术和入路来说,达到早期、长时间、牢固的融合,是任何脊柱融合手术的重要目标<sup>[9-10]</sup>。影响椎体间融合术后融合率的因素很多,主要是:①终板软组织是否彻底清除;②椎间植骨量是否充分;③内固定是否牢固;④椎体间融合器放置的位置是否正确,规格选择(大小、高度)是否正确。MIS-TLIF 手术由于其在终板准备上和判断椎体高度上的劣势,提高其椎间融合率更为重要。在本研究中,术后 12 个月椎间融合率 BMP 组表现出了显著优势。长期随访研究发现椎体间未达到骨性融合会导致脊柱不稳,椎体退变,增加再手术的风险<sup>[11-12]</sup>, Yao 等<sup>[13]</sup>通过 7 年随访时间发现 rhBMP-2 确实能够显著降低手术翻修率。虽然本研究采用的是低剂量(2 mg/节段)的 rhBMP-2,在提高融合率上有显著优势。

近年来,越来越多的研究报道了 rhBMP-2 相关并发症,包括骨溶解<sup>[14]</sup>、血清肿<sup>[15]</sup>、异位骨形成<sup>[16]</sup>,感染率增加<sup>[17]</sup>, cage 沉降或者移位<sup>[14]</sup>。有研究认为,这些并发症可能是剂量依赖性的,剂量越高并发症发生概率越大<sup>[18]</sup>。Crandall 等<sup>[19]</sup>研究并未指出并发症具有剂量依赖性,同年也有研究认为 rhBMP-2 相关并发症不是剂量依赖性的<sup>[20]</sup>。所以我们认为低剂量的 rhBMP-2 可能较为安全,但未系统性评估 rhBMP-2 相关并发症是本文的缺陷之一。

理论上, cage 沉降会导致椎体高度丢失,可能对椎间孔的间接减压作用有影响。本研究显示, BMP 组 cage 沉降程度要高于非 BMP 组 ( $z=-1.974, P=0.048$ )。可能的原因是: BMP 能够诱导间充质干细胞向成骨细胞分化,并且增强成骨细胞的功能<sup>[5,21]</sup>。同时 BMP 也能够激活 NF- $\kappa$ B 配体<sup>[22]</sup>,从而促进破骨细胞成熟。这种调控机制可能会导致骨溶解,这种机制在脊柱融合手术中可能会导致终板被溶解。虽然 BMP

组沉降程度高于非 BMP 组,但并不影响术后疗效, BMP 组与非 BMP 组术后 VAS、ODI、SF-36 评分相近 ( $P>0.05$ )。Oh 等<sup>[8]</sup>的研究表明,不同 cage 沉降程度的患者术后 VAS、ODI、SF-36 等临床效果的评分无显著差异,说明 cage 沉降对术后疗效无显著影响。rhBMP-2 引起的 cage 沉降是否会影响最终的临床效果,则需要更长时间的随访研究。然而 cage 沉降是多因素的,如骨密度、cage 位置<sup>[23]</sup>,本文并未统计排除这些因素对 cage 沉降的影响,是本研究的缺陷之一。

Siddiqui 等<sup>[24]</sup>的研究表明 rhBMP-2 能够改善患者术后 VAS 腰痛、腿痛评分,认为可能是由于 BMP 具有抗炎作用<sup>[25]</sup>。本研究并未发现 rhBMP-2 对 VAS 评分的优势,可能与本研究中 rhBMP-2 剂量较小有关。

本研究表明,虽然 2 mg/节段的 rhBMP-2 可能会增加 cage 沉降率,但对术后临床效果并无影响,且能够安全有效地提高 MIS-TLIF 术后的融合率。

#### [参考文献]

- [1] Foley KT, Holly LT, Schwender JD. Minimally invasive lumbar fusion[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(15 Suppl): 26-35
- [2] Parker SL, Adogwa O, Witham TF, et al. Post-operative infection after minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion(TLIF): literature review and cost analysis[J]. Minim Invasive Neurosurg 2011, 54(1): 33-37
- [3] Peng CW, Yue WM, Poh SY, et al. Clinical and radiological outcomes of minimally invasive versus open transforaminal lumbar interbody fusion[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(13):1385-1389
- [4] Urist MR. Bone:formation by autoinduction[J]. Science, 1965, 150(3698):893-899
- [5] Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs)[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(8):1544-1552
- [6] Rihn JA, Patel R, Makda J, et al. Complications associated with single-level transforaminal lumbar interbody fusion[J]. Spine J, 2009, 9(8):623-629
- [7] Williams AL, Gornet MF, Burkus JK. CT evaluation of lumbar interbody fusion: current concepts[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(8):2057-2066
- [8] Oh KW, Lee JH. The correlation between cage subsidence, bone mineral density, and clinical results in posterior lumbar interbody fusion[J]. Clin Spine Surg, 2017, 30(6):683-689

- [9] Ahn J, Jorgensen AY, Bohl DD, et al. Neuroforaminal bone growth following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion with BMP: A computed tomographic analysis[J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(6):754-758
- [10] Quraishi NA, Konig M, Booker SJ, et al. Access related complications in anterior lumbar surgery performed by spinal surgeons[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(Suppl 1):16-20
- [11] Kornblum MB, Fischgrund JS, Herkowitz HN, et al. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective long-term study comparing fusion and pseudarthrosis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2004, 29(7): 726-733
- [12] Videbaek TS, Christensen FB, Soegaard R, et al. Circumferential fusion improves outcome in comparison with instrumented posterolateral fusion: long-term results of a randomized clinical trial[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(25):2875-2880
- [13] Yao Q, Cohen JR, Buser Z, et al. Analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in the treatment of lumbar degenerative spondylolisthesis [J]. *Global Spine J*, 2016, 6(8):749-755
- [14] Vaidya R. Transforaminal interbody fusion and the “off label” use of recombinant human bone morphogenetic protein-2[J]. *Spine J*, 2009, 9(8):667-669
- [15] Rihn JA, Makda J, Hong J, et al. The use of rhBMP-2 in single-level transforaminal lumbar interbody fusion: a clinical and radiographic analysis[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(11):1629-1636
- [16] Wong DA, Kumar A, Jatana S, et al. Neurologic impairment from ectopic bone in the lumbar canal: a potential complication of off-label PLIF/TLIF use of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2)[J]. *Spine J*, 2008, 8(6):1011-1018
- [17] Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned[J]. *Spine J*, 2011, 11(6):471-491
- [18] Boden SD, Martin GJ, Horton WC, et al. Laparoscopic anterior spinal arthrodesis with rhBMP-2 in a titanium interbody threaded cage[J]. *J Spinal Disord*, 1998, 11(2):95-101
- [19] 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
- [20] Singh K, Nandyala SV, Marquez-Lara A, et al. Clinical sequelae after rhBMP-2 use in a minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. *Spine J*, 2013, 13(9):1118-1125
- [21] Knippenberg M, Helder MN, Zandieh Doulabi B, et al. Osteogenesis versus chondrogenesis by BMP-2 and BMP-7 in adipose stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(3):902-908
- [22] Otsuka E, Notoya M, Hagiwara H. Treatment of myoblastic C2C12 cells with BMP-2 stimulates vitamin D-induced formation of osteoclasts[J]. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(1): 72-77
- [23] Hou Y, Yuan W. Influences of disc degeneration and bone mineral density on the structural properties of lumbar end plates[J]. *Spine J*, 2012, 12(3):249-256
- [24] Siddiqui MM, Sta Ana AR, Yeo W, et al. Bone morphogenic protein is a viable adjunct for fusion in minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion [J]. *Asian Spine J*, 2016, 10(6):1091-1099
- [25] Zhang X, Zhang Z, Shen G, et al. Enhanced osteogenic activity and anti-inflammatory properties of Lenti-BMP-2-loaded TiO<sub>2</sub> nanotube layers fabricated by lyophilization following trehalose addition[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:429-439

[收稿日期] 2017-03-17

(上接第 1187 页)

- patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 20
- [15] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer: The Randomized Clinical FinXX Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 793-800
- [16] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Pre-
- operative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 5108-5116
- [17] Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(35):3948-3958

[收稿日期] 2017-03-13