

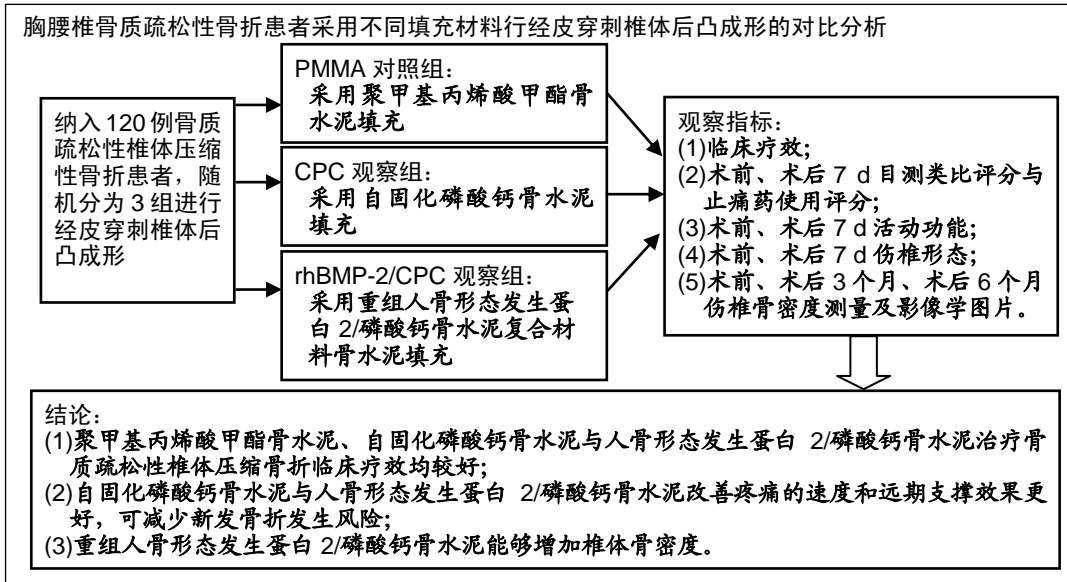
# 三种填充材料修复胸腰椎骨质疏松性骨折的疗效对比

王雪峰, 尚希福(安徽医科大学附属医院安徽省立医院骨科, 安徽省合肥市 230001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1554

ORCID: 0000-0001-6470-0530(王雪峰)

文章快速阅读:



王雪峰, 男, 1979 年生, 安徽省六安市人, 汉族, 副主任医师, 主要从事脊椎、关节方向研究。

通讯作者: 尚希福, 博士, 主任医师, 安徽医科大学附属医院安徽省立医院骨科, 安徽省合肥市 230001

文献标识码:A

稿件接受: 2018-09-02



## 文题释义:

**骨质疏松性椎体压缩骨折:** 随着年龄增加, 骨骼衰老导致骨量减低、骨强度下降、骨脆性增加, 日常活动中由轻微损伤即可造成脆性骨折。研究中大部分为绝经后妇女, 由滑倒、磕碰、咳嗽等小的外力导致骨折。由于年龄原因, 骨折后愈合过程较慢, 外科治疗的疗效降低, 再次发生骨折的风险较大, 患者的生活质量明显受到影响。

**经皮穿刺椎体后凸成形术:** 经皮穿刺, 用球囊或其他机械装置撑开压缩的椎体, 并在椎体内注入骨水泥, 常用于手术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折。研究采用的 3 种骨水泥填充材料均能达到稳定骨折、恢复椎体力学强度和缓解疼痛的目的, 通过疼痛评分、伤椎形态恢复等评价标准对比了 3 种材料的优劣。

## 摘要

**背景:** 采用经皮穿刺椎体后凸成形治疗骨质疏松性椎体压缩骨折中, 填充材料的选择成为影响手术效果的重要因素。

**目的:** 探讨聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)、自固化磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)与含有重组人骨形态发生蛋白 2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)磷酸钙骨水泥治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的疗效。

**方法:** 纳入 120 例胸腰椎骨质疏松性椎体压缩骨折患者, 均进行经皮椎体后凸成形治疗, 随机分 3 组, 在治疗过程中分别填充聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(PMMA 对照组)、自固化磷酸钙骨水泥(CPC 观察组)及含有人骨形态发生蛋白 2 的磷酸钙骨水泥(rhBMP-2/CPC 观察组), 每种材料 40 例。治疗后 7 d, 评估各组临床疗效; 治疗前及治疗后 3 个月, 评估止痛药使用情况; 治疗前及治疗后 3, 6 个月, 评估伤椎骨密度; 治疗后 1 年, 统计新发骨折情况。

**结果与结论:** ①3 组治疗总有效率达到 97.5%, 组间临床疗效比较无差异( $P > 0.05$ ); ②3 组治疗后 7 d 的疼痛均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), CPC 观察组、rhBMP-2/CPC 观察组改善情况优于 PMMA 对照组( $P < 0.05$ ), CPC 观察组、rhBMP-2/CPC 观察组改善情况无差异( $P > 0.05$ ); ③3 组治疗后 7 d 的活动功能恢复情况均较治疗前改善( $P < 0.05$ ), CPC 观察组、rhBMP-2/CPC 观察组改善程度优于 PMMA 对照组( $P < 0.05$ ); ④3 组治疗后 7 d 的伤椎前中柱椎体高度、后凸 Cobb 角均较治疗前有所改善( $P < 0.05$ ), 3 组间改善程度比较无差异( $P > 0.05$ ); ⑤治疗后 3 个月, 3 组患者均脱离了止痛药物; ⑥治疗后 6 个月, PMMA 对照组与 CPC 观察组骨密度与治疗前比较无差异( $P > 0.05$ ), rhBMP-2/CPC 观察组骨密度较治疗前明显增加( $P < 0.05$ ); ⑦治疗后 1 年, CPC 观察组、rhBMP-2/CPC 观察组新发骨折情况低于 PMMA 对照组( $P < 0.05$ ), CPC 观察组、rhBMP-2/CPC 观察组新发骨折情况比较无差异( $P > 0.05$ ); ⑧结果表明, PMMA、CPC 与 rhBMP-2/CPC 治疗骨质疏松性椎体压缩骨折临床疗效均较好, CPC 与 rhBMP-2/CPC 改善疼痛的速度和远期支撑效果更好, 可减少新发骨折发生风险, 同时 rhBMP-2/CPC 能够增加椎体骨密度。

## 关键词:

胸腰椎骨质疏松性骨折; 经皮成形术; 聚甲基丙烯酸甲酯; 自固化磷酸钙骨水泥; 重组人骨形态发生蛋白 2; 新发骨折; 经皮椎体后凸成形术

## 主题词:

磷酸钙类; 骨形态发生蛋白质类; 脊柱骨折; 骨质疏松性骨折; 组织工程

Wang Xuefeng, Associate chief physician, Department of Orthopedics, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Corresponding author: Shang Xifu, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

中图分类号: R459.9

缩略语

聚甲基丙烯酸甲酯: polymethylmethacrylate, PMMA; 重组人骨形态发生蛋白2: recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2; 自固化磷酸钙骨水泥: calcium phosphate cement, CPC

## Curative effects of three filling materials in the treatment of osteoporotic thoracolumbar fractures

Wang Xuefeng, Shang Xifu (Department of Orthopedics, the Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** In the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures with percutaneous kyphoplasty, the choice of filling material has become an important factor for the surgical outcome.

**OBJECTIVE:** To investigate the effects of polymethyl methacrylate (PMMA), calcium phosphate cement (CPC) and CPC with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2/CPC) in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures.

**METHODS:** One hundred and twenty patients with osteoporotic thoracolumbar compression fractures undergoing percutaneous kyphoplasty were included, and were randomly divided into three groups, PMMA, CPC and rhBMP-2/CPC groups ( $n=40$  per group). After 7 days of treatment, the clinical efficacy of each group was evaluated. The use of analgesics was evaluated before and 3 months after treatment. Bone mineral density was assessed before treatment and 3 and 6 months after treatment. At 1 year after treatment, the incidence of new fractures was counted.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The total effective rate of the three groups was 97.5%, and there was no significant difference in the clinical efficacy among groups ( $P > 0.05$ ). The visual analogue scale scores in each group after 7-day treatment were all improved compared with the baseline ( $P < 0.05$ ). The improvement in the CPC and rhBMP-2/CPC groups was significantly better than that in the PMMA group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the improvement between CPC and rhBMP-2/CPC groups ( $P > 0.05$ ). The recovery of motor function in the three groups at 7 days after treatment was significantly better than the baseline ( $P < 0.05$ ). The improvement degree in the CPC and rhBMP-2/CPC groups was significantly better than that in the PMMA group ( $P < 0.05$ ). The height of the injured anterior and middle vertebral column and the Cobb angle of kyphosis in each group at 7 days after treatment were significantly improved compared with the baseline ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the degree of improvement among groups ( $P > 0.05$ ). At 3 months after treatment, the patients in all groups were separated from the analgesic drugs. At 6 months after treatment, the bone mineral density in the PMMA and CPC groups showed no significant difference compared with the baseline ( $P > 0.05$ ). The bone mineral density in the rhBMP-2/CPC group was significantly increased compared with the baseline ( $P < 0.05$ ). After 1 year of treatment, the incidence of new fractures in the CPC and rhBMP-2/CPC groups was significantly lower than that in the PMMA group ( $P < 0.05$ ), and there was no difference between CPC and rhBMP-2/CPC groups ( $P > 0.05$ ). These results suggest that the clinical efficacy of PMMA, CPC and rhBMP-2/CPC in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures is satisfactory. CPC and rhBMP-2/CPC can accelerate pain relief and hold long-term support effect, reduce the incidence of new fractures, and meanwhile, rhBMP-2/CPC can increase the vertebral mineral density.

**Subject headings:** Calcium Phosphates; Bone Morphogenetic Proteins; Spinal Fractures; Osteoporotic Fractures; Tissue Engineering

## 0 引言 Introduction

椎体压缩骨折是骨质疏松性骨折最常见的形式, 严重影响了老年人的生活质量<sup>[1]</sup>, 尤其 60 岁以上的妇女, 骨质疏松性椎体压缩骨折更为常见, 可导致疼痛和脊柱畸形<sup>[2]</sup>。骨质疏松性椎体压缩骨折是一个日益严重的公共健康问题, 骨质疏松人群骨折患病率和并发症增加, 其中 2/3 的患者经过保守治疗后逐渐好转, 但顽固性疼痛、后凸畸形导致老年人心理障碍及死亡率增加<sup>[3-4]</sup>。因老年人各项身体功能老化, 传统手术治疗后患者恢复困难、损伤较严重、并发症较多<sup>[5-6]</sup>。微创的经皮椎体成形, 是一种将可注射生物材料经椎弓根注入伤椎体内进行填充成形的椎体增强手术, 能够解除疼痛、稳定脊柱, 被广泛用于治疗椎体压缩骨折, 是目前较为理想的治疗方式, 也可用于治疗老年骨质疏松性椎体压缩骨折<sup>[7-9]</sup>。但在临床应用中, 经皮椎体成形单侧入路会导致骨水泥在病椎内分布不均, 双侧经皮椎体成形穿刺易发生骨水泥渗漏和神经损伤等。经临床改进, 采用经皮穿刺椎体后凸成形的操作方式, 可减少骨水泥渗漏发生率。同时填充材料的选择成为影响手术效果的重要因素。目前国内外用于经皮椎体成形的填充材料多是聚甲

基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)<sup>[10]</sup>。自固化磷酸钙(calcium phosphate cement, CPC)是一种新型的骨填充材料, 除了具备一般材料的相容性、可降解性等, CPC 凝固后能形成微孔样结构, 有利于新骨长入, 并能作为骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等分子的载体, 但其骨替代速度较慢, 临床应用有一定限制<sup>[11]</sup>。骨形态发生蛋白是具有成骨活性的细胞因子, 其中重组人骨形态发生蛋白 2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)的作用最强, 能够诱导间充质干细胞向骨细胞分化, 加强骨质疏松椎体的骨矿化, 因此 rhBMP-2/CPC 复合材料在骨质疏松椎体骨折修复中有较好前景。研究使用 PMMA、CPC 和 rhBMP-2/CPC 作为充填材料, 对其治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的疗效进行对比。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机对照研究。

1.2 时间及地点 试验于2015年2月至2017年2月在安徽医科大学附属安徽省立医院骨科完成。

**1.3 对象** 选择2015年2月至2017年2月安徽医科大学附属医院安徽省立医院收治的120例骨质疏松性椎体压缩骨折患者，均伴有明显腰背部疼痛。

**纳入标准:** ①无其他心、脑、肺等重要器官的功能障碍者；②通过双能X射线吸收骨密度仪及MRI进行骨密度检查，测定腰椎L<sub>2-4</sub>和股骨颈骨密度，若测定值T值≤-2.5 [T值=(测定值-同性别同种族正常成人骨峰值)/正常成人骨密度标准差]，则确诊为骨质疏松引起的椎体压缩性骨折；③伤椎经DR及CT正侧位拍片检查，确定为单一椎体骨折者；④无脊髓、神经根受损的症状和体征者；⑤保守治疗无明显改善者；⑥伤椎后壁完好，可行经皮椎体后凸成形填充治疗者；⑦患者及其家属知情此次研究并签署知情同意书。

**排除标准:** ①有2个或多个椎体发生骨折者；②椎体后壁骨折或骨裂，无法进行骨水泥填充者；③其他椎体病变者。

采用随机数字表法将患者分为PMMA对照组、CPC观察组和rhBMP-2/CPC观察组，每组40例。

**1.4 材料及调配方法** PMMA由天津市万康新材料发展有限公司提供，PMMA粉剂20 g×2袋(每袋含钽剂1.0 g)，溶剂10 mL×2安瓿；CPC由上海瑞邦生物材料有限公司提供，CPC粉剂3.8 g×2袋，粉液质量混合比为(2.5-3) : 1；rhBMP-2由上海瑞邦生物材料有限公司提供，与CPC粉剂混合质量比为200 : 1，rhBMP-2/CPC粉剂与溶剂混合比与CPC组相同。3种材料均无细胞毒性，具有良好的血液及组织相容性。

手术时，将各组材料按比例调配，迅速混匀，待其黏稠时注入椎体。椎体后凸成形操作中使用的AND椎体成形工具购自苏州爱得科技发展有限公司。

**1.5 方法** 3组的手术操作均由同一高年资骨科医师进行。患者取俯卧过伸位，腹部保持悬空。采用C型臂X射线机确认并标记伤椎椎弓根体表投影。常规消毒，局部麻醉。在C型臂X射线机引导下，将定位针经标记位置的单侧椎弓根插入伤椎，分别置入扩张套管、工作套管，通过C型臂X射线机确认穿刺位置及深度，将可扩张球囊放入，灌注对比剂。通过C型臂X射线机监视球囊扩张及椎体复位，确认无渗漏，使用AND工具包中的注射器开始注射骨水泥。PMMA对照组注射PMMA骨水泥，CPC观察组注射CPC骨水泥，rhBMP-2/CPC观察组注射含有rhBMP-2的CPC骨水泥，当出现以下情况时应立即停止注射，如C型臂X射线机表明骨水泥扩散接近椎体后壁或产生椎体外渗漏趋势。同时关注C型臂X射线机透视图像，防止骨水泥进入椎管或向椎体外渗漏现象。骨水泥凝固后，将注射器旋转后拔出，同时穿刺部位采用无菌辅料覆盖。

患者术后需平卧6 h，12 h后可根据自身情况佩戴腰围下床活动。C型臂X射线机拍摄正侧位平片，并通过CT扫描检查骨水泥注入情况。

**1.6 主要观察指标** ①术中注意观察患者的生命体征及双下肢感觉运动等指标；②术后观察患者症状是否缓解、体征有无改变，以及伤口有无感染、骨水泥有无渗漏等并发症；③治疗后7 d，门诊随访观察临床疗效，患者症状、体征显著改善，且伤椎功能恢复正常，显示为显效；患者症状、体征有所缓解，伤椎功能有所改善，显示为有效；患者症状、体征、伤椎功能均无改善，显示为无效<sup>[12]</sup>；④统计治疗后1年内，3组患者的新发骨折情况；⑤治疗前及治疗后7 d，运用目测类比评分法评定患者疼痛强度：0 mm为无疼痛，100 mm为最剧烈疼痛<sup>[13]</sup>；⑥治疗前及治疗后3个月，门诊随访统计止痛药使用情况：0分，不使用止痛药；3分，定时口服麻醉止痛药；4分，需静脉或肌肉注射麻醉止痛药；⑦治疗后7 d，采用Oswestry功能障碍指数问卷评分评定患者疼痛及活动功能情况<sup>[14]</sup>；⑧治疗前和治疗后7 d，通过欧洲脊柱骨质疏松症研究EVOS评分评定患者活动功能情况<sup>[15]</sup>；⑨治疗前及治疗后7 d，对3组患者进行DR检查，测定并比较伤椎前中柱椎体高度、后凸Cobb角角度；⑩治疗前及治疗后3、6个月，应用双能X射线骨密度检测仪测量患者伤椎骨密度及屏蔽注射区填充物后的伤椎骨密度。

**1.7 统计学分析** 采用统计分析软件SPSS 16.0进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用t检验；计数资料的组间比较采用卡方检验；多组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 120例患者的临床资料均进入结果分析。

**2.2 基线资料比较** 3组患者的性别分布、年龄、病程及骨折椎体分布等临床资料比较差异无显著性意义(P > 0.05)，研究结果具有可比性，见表1。

表1 各组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among groups

项目	PMMA 对照组	CPC 观察组	rhBMP-2/CPC 观察组
男/女(n)	13/27	15/25	16/24
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67.31±5.54(55-85)	68.33±5.35(58-81)	66.89±5.12(56-82)
病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	11.85±4.04(5-16)	12.26±4.01(6-18)	11.63±4.34(5-17)
骨折椎体 分布	T <sub>6</sub> 椎体1例、T <sub>7</sub> 椎体1例、T <sub>8</sub> 椎体2例、T <sub>9</sub> 椎体3例、T <sub>10</sub> 椎体3例、T <sub>11</sub> 椎体6例、T <sub>12</sub> 椎体9例、L <sub>1</sub> 椎体10例、L <sub>2</sub> 椎体3例、L <sub>3</sub> 椎体1例、L <sub>5</sub> 椎体1例	T <sub>7</sub> 椎体1例、T <sub>8</sub> 椎体2例、T <sub>9</sub> 椎体2例、T <sub>10</sub> 椎体4例、T <sub>11</sub> 椎体5例、T <sub>12</sub> 椎体8例、L <sub>1</sub> 椎体12例、L <sub>2</sub> 椎体4例、L <sub>3</sub> 椎体1例、L <sub>5</sub> 椎体1例	T <sub>6</sub> 椎体1例、T <sub>8</sub> 椎体1例、T <sub>9</sub> 椎体2例、T <sub>10</sub> 椎体3例、T <sub>11</sub> 椎体6例、T <sub>12</sub> 椎体7例、L <sub>1</sub> 椎体12例、L <sub>2</sub> 椎体5例、L <sub>3</sub> 椎体2例、L <sub>5</sub> 椎体1例

表注：括号内为范围。

### 2.3 试验流程 见图1。

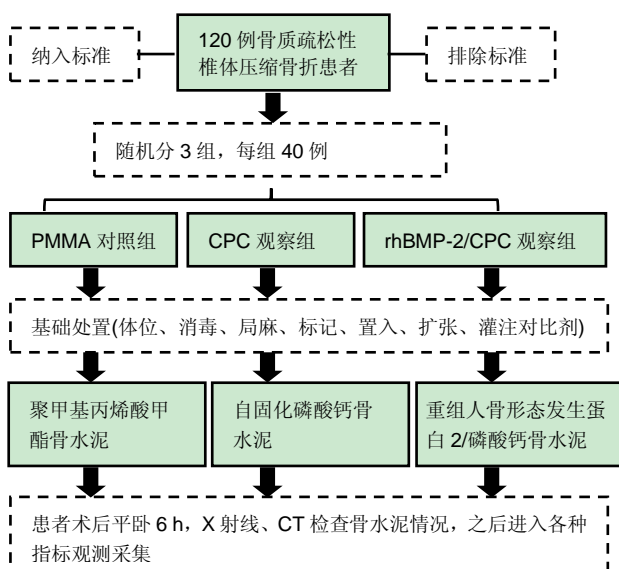


图1 试验流程图

Figure 1 Trial flow chart

2.4 各组临床疗效的比较 不同充填材料均有较好的临床疗效, 3组总有效率均达到97.5%(39/40), 组间比较无差异( $P > 0.05$ )。随访1年内, CPC观察组新发骨折5例(其中3例为临近椎骨新发骨折), 明显低于PMMA对照组的13例( $\chi^2=4.588, P=0.032$ ); rhBMP-2/CPC观察组新发骨折5例(5例均为临近椎骨新发骨折), 明显低于PMMA对照组的13例( $\chi^2=4.588, P=0.032$ ); CPC观察组与rhBMP-2/CPC观察组新发骨折情况比较无差异( $\chi^2=0.125, P=0.723$ ), 见表2。

2.5 各组目测类比评分与止痛药使用评分的比较 治疗前, 3组目测类比评分及止痛药使用评分比较差异无显著性

意义( $P > 0.05$ )。治疗后7 d, 3组目测类比评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ), 其中CPC观察组与rhBMP-2/CPC观察组目测类比评分均低于PMMA对照组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。

表2 各组临床疗效的比较 (n=40)  
Table 2 Comparison of the clinical efficacy among groups

组别	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)	术后1年新发骨折(n)	
					总计	临近椎骨新发骨折
PMMA 对照组	33	6	1	97.5	13 <sup>a</sup>	7
CPC 观察组	35	4	1	97.5	5	3
rhBMP-2/CPC 观察组	36	3	1	97.5	5	5

表注: 与其余两组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

治疗后3个月随访, 所有患者都脱离了止痛药物, 止痛药物使用评分与治疗前相比差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 各组间止痛药物使用评分比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表3。

2.6 各组活动功能恢复情况的比较 治疗前, 3组EVOS评分与Oswestry功能障碍指数问卷评分比较无差异( $P > 0.05$ )。治疗后7 d, 3组EVOS评分均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ), ODI评分较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ); 3组间EVOS评分比较无差异( $P > 0.05$ )。

治疗后7 d, 3组Oswestry功能障碍指数问卷评分均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), CPC观察组与rhBMP-2/CPC观察组Oswestry功能障碍指数问卷评分低于PMMA对照组( $t=4.223, P=0; t=5.178, P=0$ ), CPC观察组与rhBMP-2/CPC观察组Oswestry功能障碍指数问卷评分比较无差异( $P > 0.05$ ), 见表4。

表3 各组治疗前后目测类比评分与止痛药使用评分的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=40, \text{分}$ )  
Table 3 Comparison of visual analogue scale scores and analgesic use score among groups before and after treatment

组别	目测类比评分				止痛药使用评分			
	治疗前	治疗后7 d	t 值	P 值	治疗前	治疗后7 d	t 值	P 值
PMMA 对照组	8.12±1.22	3.68±1.16	16.681	0	2.63±0.58	0.94±0.41	15.048	0
CPC 观察组	7.75±1.42	2.59±1.27 <sup>a</sup>	17.130	0	2.79±0.73	0.84±0.31	15.550	0
rhBMP-2/CPC 观察组	7.68±1.09	2.44±1.36 <sup>a</sup>	19.015	0	3.00±0.91	0.97±0.46	12.901	0
F 值	1.429	11.432			3.077	1.169		
P 值	0.244	0			0.052	0.314		

表注: 同时间点与 PMMA 对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 各组治疗前后活动功能恢复情况的比较 ( $\bar{x} \pm s, n=40, \text{分}$ )  
Table 4 Comparison of functional recovery among groups before and after treatment

组别	EVOS 评分				Oswestry 功能障碍指数问卷			
	治疗前	治疗后7 d	t 值	P 值	治疗前	治疗后7 d	t 值	P 值
PMMA 对照组	40.39±5.42	65.14±6.89	-17.856	0	64.30±6.99	35.88±5.21 <sup>a</sup>	20.617	0
CPC 观察组	41.14±5.38	62.88±6.02	-17.031	0	65.91±6.59	30.97±5.19	26.344	0
rhBMP-2/CPC 观察组	40.95±5.10	63.67±6.59	-17.244	0	65.15±6.24	29.57±5.68	26.668	0
F 值	0.216	1.241			0.593	15.261		
P 值	0.810	0.293			0.554	0		

表注: 与同时间点其余两组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.7 各组伤椎形态的比较 治疗前及治疗后7 d, 3组间伤椎前中柱椎体高度与后凸Cobb角比较差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。治疗后7 d, 3组伤椎前中柱椎体高度较治疗

前明显增加, 差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 后凸Cobb角较治疗前有明显降低, 差异均有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见表5。

表5 各组治疗前后伤椎形态的比较

( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

Table 5 Comparison of vertebral morphology among groups before and after treatment

组别	伤椎前中柱椎体高度(mm)				后凸 Cobb 角(°)			
	治疗前	治疗后 7 d	t 值	P 值	治疗前	治疗后 7d	t 值	P 值
PMMA 对照组	60.14±3.82	68.03±1.89	-11.708	0	18.04±2.10	9.13±1.33	22.670	0
CPC 观察组	60.48±3.41	67.79±2.04	-11.635	0	17.79±2.36	9.21±1.17	20.601	0
rhBMP-2/CPC 观察组	61.55±4.20	68.47±2.18	-9.249	0	17.52±2.13	8.99±1.62	20.160	0
F 值	1.481	1.143			0.559	0.258		
P 值	0.231	0.322			0.573	0.773		

2.8 各组伤椎骨密度测量结果 3组治疗后3个月的伤椎骨密度与治疗前比较无差异( $P > 0.05$ ), PMMA对照组与CPC观察组治疗后6个月的骨密度与治疗前比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), rhBMP-2/CPC观察组治疗后6个月的骨密度较治疗前明显增加( $P < 0.05$ )。随访6个月, rhBMP-2/CPC观察组伤椎骨密度较PMMA对照组、CPC观察组明显改善( $P < 0.05$ ), CPC观察组与PMMA对照组骨密度比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表6。

表6 各组治疗前后伤椎骨密度的比较

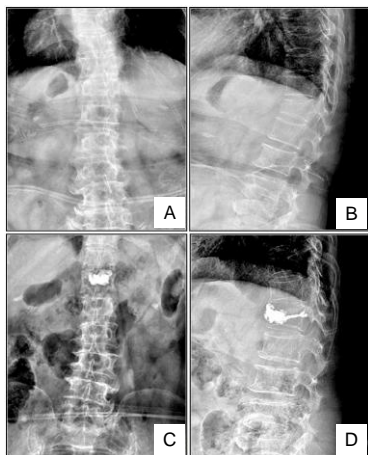
( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

Table 6 Comparison of vertebral mineral density among groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
PMMA 对照组	-2.81±0.23	-2.79±0.29	-2.80±0.22
CPC 观察组	-2.92±0.22	-2.84±0.28	-2.91±0.20
rhBMP-2/CPC 观察组	-2.87±0.34	-2.86±0.24	-1.87±0.41 <sup>ab</sup>
F 值	1.678	0.709	152.717
P 值	0.191	0.494	0

表注: 与同时点 PMMA 对照组、CPC 观察组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.9 典型病例影像学资料 见图2。



图注: 图中 A、B 为治疗前 X 射线片, 证实为 T<sub>12</sub> 椎体压缩性骨折; C、D 为重组人骨形态发生蛋白 2/磷酸钙骨水泥经皮椎体成形治疗后 6 个月, X 射线片显示椎体高度部分恢复, 骨水泥弥散满意, 未进椎管内。

图2 女性78岁骨质疏松性椎体压缩骨折患者经皮椎体后凸成形治疗前后的影像学资料

Figure 2 Imaging data of a 78-year-old female patient with osteoporotic vertebral compression fractures before and after percutaneous kyphoplasty

2.10 不良事件 3组均未出现脊髓、神经根受压症状及重要脏器栓塞, 手术前后生命体征平稳, 术后穿刺部位无出血、无感染、无充填材料渗漏。

### 3 讨论 Discussion

椎体压缩性骨折造成患者不能坐立, 伴有长期疼痛, 严重影响患者正常生活, 已成为危害中老年健康的常见病<sup>[16]</sup>。快速持久的改善症状并矫正骨折引起的后凸畸形, 是椎体骨折最理想的治疗。椎体后凸成形不仅能够减轻疼痛, 还能明显改善患者生活质量<sup>[17-18]</sup>, 是迄今为止较为有效的治疗方案。经椎体后凸成形治疗后, 椎体高度恢复率可达40%–75%, 疼痛缓解可达90%以上<sup>[6]</sup>。

选择理想的骨水泥材料对椎体后凸成形效果至关重要。PMMA的可塑性强, 生物惰性高, 同时强度大, 是目前临床上最为常用的充填材料。崔冠宇等<sup>[19]</sup>对椎体后凸成形治疗临床效果的分析表明, PMMA安全有效, 能够迅速缓解骨质疏松性椎体压缩骨折患者的疼痛, 提高生活质量。但临床应用中发现PMMA有较多的缺点<sup>[20-22]</sup>, 比如: 聚合时剧烈放热, 可能灼伤周围组织; 与椎体力学强度的差异, 会增加相邻椎体骨折的概率; 未聚合的PMMA单体有一定细胞毒性, 可能会引起脂肪栓塞、休克等并发症; 会发生静脉渗漏, 引起栓塞; 不能被新生骨替代, 可能影响骨重塑; PMMA没有生物活性, 无法生物降解。此次研究结果显示, PMMA对照组患者术后疼痛减轻, 伤椎形态较治疗前明显改善。

与PMMA相比, 近年来研制成功的CPC是一种新型的性能优越的填充材料, 可分为磷灰石骨水泥和透钙磷石骨水泥, 均由粉末状磷酸钙盐混合而成, 成分及结构与骨组织中的无机盐相似, 能够与骨组织自然黏合, 被人体吸收和替代。动物实验证明, CPC的可吸收性与骨水泥的类型、数量及孔径大小有关<sup>[23-24]</sup>。CPC的多孔结构在微观层面允许液体流动, 增加反应的表面积及活性<sup>[25]</sup>。而且CPC固化时不放热, 生物相容性较好, 对细胞无毒性, 较好地弥补了PMMA的不足, 被视为PMMA的替代物。徐爱敬等<sup>[26]</sup>通过对比PMMA与CPC疗效发现, PMMA与CPC均有较好的

疗效, 但CPC固化不放热, 对周围软组织损伤较少, 减少了组织灼伤带来的疼痛, 作为充填材料具有较好的远期效果。椎体注射CPC后, 抗压缩负荷与正常椎体相近, 理论上可减少临椎骨折的可能性。此次研究说明CPC填充能够减少相邻椎体的骨折率。除此之外, CPC凝固后能形成微孔样结构<sup>[27]</sup>, 利于新生骨长入, 同时也是骨形态发生蛋白的良好载体, 能够较好地发挥药物缓释作用。但由于CPC硬度较PMMA低, 故抗压能力较弱。单纯的CPC骨水泥填充并不能诱导成骨细胞活性, 无法增加骨密度, 阻止骨质疏松的进展, 且骨替代速度较慢, 临床应用中存在较多限制, 需要与其他材料按适当比例混合成新的填充材料使用, 弥补单一CPC材料的不足<sup>[28]</sup>。骨形态发生蛋白是一类具有明确的高效成骨活性的细胞因子, 能够诱导间充质干细胞向软骨细胞和骨细胞分化, 促进骨的再生和修复; rhBMP-2是目前研究最广泛、诱导成骨活性最强的骨形态发生蛋白因子之一<sup>[29]</sup>, 能够弥补骨质疏松椎体骨矿化不足, 促进细胞外基质钙化, 加速椎体内骨质生成, 在骨质疏松椎体骨折修复甚至骨质疏松症的治疗中都有较好的前景。相关研究表明, rhBMP-2能增加成骨细胞的碱性磷酸酶活性<sup>[30]</sup>。陈晓敏等<sup>[31]</sup>的研究显示, rhBMP-2能够增加毛细血管生成, 促进骨小梁长入。张波等<sup>[32]</sup>的结果表明, rhBMP-2具有更强的成骨能力和力学强度, 能够加速骨缺损愈合。Meta分析显示, rhBMP-2能够显著缩短手术及住院时间, 减少出血, 但若将rhBMP-2直接注入体内, 由于缺少载体的支撑, rhBMP-2会被血液稀释, 无法达到诱导成骨活性的有效浓度<sup>[33]</sup>。因此, rhBMP-2发挥成骨作用需要能维持其浓度稳定的载体作为辅助。鉴于CPC和BMP-2的互补性, 研究选择混有rhBMP-2的磷酸盐骨水泥, 即rhBMP-2/CPC作为治疗骨质疏松性椎体压缩骨折新的填充材料, 能够加速椎体内骨质生成的速度, 强化并修复骨质疏松压缩性骨折的椎体, 使其持久地恢复椎体生物学性能。厉孟等<sup>[34]</sup>的研究显示, rhBMP-7/CPC复合材料可促进成骨传导及成骨细胞活性, 对骨缺损的修复能力较单独应用CPC材料强。但rhBMP-2/CPC作为一种新型填充材料, 价格较为昂贵, 临床应用较少。此次研究显示, rhBMP-2/CPC作为填充材料的临床总有效率达到97.5%, 患者活动能力得到明显改善, 疼痛症状减轻, 且治疗后1年内新发骨折数较少, 治疗后6个月骨密度明显增加。

椎体成形治疗后相邻椎体骨折的发生, 主要与局部生物力学改变有关, 骨水泥填充改变了临近椎体的生物力学特性, 使相邻椎体的骨折发生率增加<sup>[35]</sup>。据报道, PMMA填充后相邻椎体骨折可能由硬度增加引起<sup>[36]</sup>。椎体内骨水泥的形态学分布特点是引起术后再骨折的重要因素<sup>[37]</sup>。骨水泥渗漏也能够造成相邻椎体骨折, 而且多发生在胸腰段。此次研究显示, 3组患者术后均有相邻椎体骨折发生, 可能由于填充材料的注入改变了伤椎硬度, 改变了临近椎体的生物力学特性。

研究在120例骨质疏松压缩性骨折的椎体中, 分别注入PMMA、CPC、rhBMP-2/CPC填充材料, 3组患者术后伤椎形态明显改善。与治疗前相比, 3组患者治疗后活动能力明显改善, 疼痛症状减轻, 且CPC观察组、rhBMP-2/CPC观察组均明显好于PMMA对照组, 目测类比分观察组患者治疗后7 d明显优于对照组, 可能由于PMMA聚合时释放的热量灼伤周围组织, 造成患者疼痛感增加。术后随访结果表明, 治疗有效率均达到97.5%, 并且在CPC、rhBMP-2/CPC观察组患者中, 新发骨折数较PMMA对照组减少, 说明充填材料CPC增强了与骨组织结合的稳定性, 虽然硬度弱于PMMA, 支撑力弱, 但PMMA填充固化程度较大, 易松动, 所以总体分析CPC的支撑力优于PMMA; 而rhBMP-2/CPC观察组患者均为临近椎体新发骨折, 同时6个月随访骨密度检测结果显示rhBMP-2/CPC观察组伤椎的骨密度明显增加, 说明负载rhBMP-2的CPC复合充填材料具有骨诱导作用, 能促进新骨生长。

综上所述, PMMA、CPC、rhBMP-2/CPC三种充填材料均能取得较好的临床疗效, 其中CPC对术后疼痛的改善及支撑效果好于PMMA充填材料; rhBMP-2/CPC复合材料在保留CPC的优点的前提下, 能够诱导骨髓间充质干细胞的分化, 促进成骨细胞的骨形成作用, 弥补了骨质疏松椎体骨矿化不足, 增加椎体骨密度。因此同等条件下, rhBMP-2/CPC充填材料具有更好的生物性能并能增加椎体骨密度, 应用前景更为广阔。

**作者贡献:** 王雪峰进行试验设计, 试验实施为王雪峰、尚希福, 试验评估为王雪峰、尚希福, 资料收集为王雪峰, 王雪峰成文, 尚希福审校。

**经费支持:** 该文章没有接受任何经费支持。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**机构伦理问题:** 研究通过安徽医科大学附属安徽省立医院伦理委员会审核批准。参与试验的患病个体及其家属为自愿参加, 对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

**写作指南:** 该研究遵守《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**生物统计学声明:** 该文统计学方法已经安徽医科大学生物统计学专家审核。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

- [1] Han SL,Wan SL,Li QT,et al.Is vertebroplasty a risk factor for subsequent vertebral fracture, meta-analysis of published evidence.*Osteoporos Int*.2015;26(1):113-122.
- [2] Li YB,Zheng X,Wang R,et al.SPECT-CT versus MRI in localizing active lesions in patients with osteoporotic vertebral compression fractures.*Nucl Med Commun*. 2018;39(7):610-617.
- [3] 陈小兵,赵洪普.骨质疏松性椎体压缩骨折不同时期保守和微创治疗的疗效比较[J].*中国全科医学*,2015,18(35):4320-4324.
- [4] 杨富国,杨波,尹飏,等.椎体成形结合抗骨质疏松治疗减少再骨折发生率[J].*中国组织工程研究*,2016,20(33):4905-4912.
- [5] 褚定坤,陶晓冰,郜顺兴,等.改良椎体成形术治疗骨质疏松性多发椎体压缩性骨折的临床效果[J].*中国医药导报*, 2016,13(6):91-94.
- [6] He CJ,Liu GD.Comparison of the Efficacy and Safety of Bone-filling Mesh Container and Simple Percutaneous Balloon Kyphoplasty in the Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures.*Pain Physician*. 2018;21(3):259-268.
- [7] Xing D,Ma JX,Ma XL,et al.A meta-analysis of balloon kyphoplasty compared to percutaneous vertebroplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures.*J Clin Neurosci*.2013;20(6):795-803.
- [8] 李涛,张延,杨妮,等.微创经皮椎体成形术治疗脊柱转移性肿瘤的临床疗效分析[J].*现代生物医学进展*, 2017,17(28):5582-5584,5488.
- [9] Zhang L,Li J,Yang H,et al.Histological evaluation of bone biopsy results during PVP or PKP of vertebral compression fractures.*Oncol Lett*.2013;5(1):135-138.
- [10] Boattini M,Francisco AR,Cavaco R,et al.Shock following subcutaneous injections of polymethylmethacrylate.*Med Intensiva*.2015;39(4):256-257.
- [11] Matsumoto G,Sugita Y,Kubo K,et al.Gelatin powders accelerate the resorption of calcium phosphate cement and improve healing in the alveolar ridge.*J Biomater Appl*. 2014;28(9):1316-1324.
- [12] 赵国权.PVP治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的研究进展[J].*中国骨与关节损伤杂志*,2015,30(1):106-109.
- [13] Martins PC,Couto TE,Gama AC.Auditory-perceptual evaluation of the degree of vocal deviation: correlation between the Visual Analogue Scale and Numerical Scale.*Codas*.2015;27(3):279-284.
- [14] Monticone M,Baiardi P,Vanti C,et al.Responsiveness of the Oswestry Disability Index and the Roland Morris Disability Questionnaire in Italian subjects with sub-acute and chronic low back pain.*Eur Spine J*.2012;21(1):122-129.
- [15] de Oliveira Ferreira N,Arthuso M,da Silva RB,et al.Validation of the Portuguese version of the quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis (QUALEFFO-41) in Brazilian women with postmenopausal osteoporosis with vertebral fracture.*Clin Rheumatol*.2013;32(11):1585-1592.
- [16] 印平,马远征,马迅,等.骨质疏松性椎体压缩性骨折的治疗指南[J].*中国骨质疏松杂志*,2015,21(6):643-648.
- [17] 许正伟,贺宝荣,郝定均,等.胸腰椎骨质疏松性骨折经皮椎体成形术后骨水泥渗漏的研究进展[J].*中华骨科杂志*, 2016,36(17):1142-1148.
- [18] 白明,银和平,吴一民,等.骨水泥复合人工骨修复材料在经皮穿刺球囊扩张椎体后凸成形术中的应用[J].*中国矫形外科杂志*, 2016,24(22):2022-2026.
- [19] 崔冠宇,田伟,刘波,等.椎体强化后椎弓根螺钉内固定术治疗骨质疏松性胸腰椎爆裂骨折[J].*中华创伤骨科杂志*, 2015,17(6):502-508.
- [20] Nawasrah A,Gad MM,El Zayat M.Effect of Henna Addition on the Surface Roughness and Hardness of Polymethylmethacrylate Denture Base Material: An in vitro Study.*J Contemp Dent Pract*.2018;19(6):732-738.
- [21] 梅平均,姜志强,李颖,等.聚甲基丙烯酸甲酯与自固化磷酸钙骨水泥治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的疗效对比[J].*西部医学*, 2017,29(8):1088-1091.
- [22] Carli AV,Bhimani S,Yang X,et al.Vancomycin-Loaded Polymethylmethacrylate Spacers Fail to Eradicate Periprosthetic Joint Infection in a Clinically Representative Mouse Model.*J Bone Joint Surg Am*.2018;100(11):e76.
- [23] Sheikh Z,Abdallah MN,Hanafi AA,et al.Mechanisms of in Vivo Degradation and Resorption of Calcium Phosphate Based Biomaterials.*Materials(Basel)*.2015;8(11):7913-7925
- [24] Samavedi S,Whittington AR,Goldstein AS.Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior.*Acta Biomater*. 2013;9(9):8037-8045.
- [25] 郭新辉,吕扬阳,范积平,等.磷酸钙与聚甲基丙烯酸甲酯制备复合型骨水泥的生物安全性研究[J].*中国骨与关节损伤杂志*, 2016,31(5):506-510.
- [26] 徐爱敬,樊安未,李海冰.2种材料治疗胸腰椎骨质疏松性骨折的疗效对比研究[J].*检验医学与临床*,2018,15(4):561-563.
- [27] 张福恒,陈德喜,郎继孝,等.聚甲基丙烯酸甲酯与磷酸钙骨水泥在骨质疏松性胸腰椎压缩骨折中的临床疗效分析[J].*中国骨与关节损伤杂志*,2015,30(1):21-23.
- [28] Yuan W,He X,Zhang J,et al. Calcium Phosphate Silicate and Calcium Silicate Cements Suppressing Osteoclasts Activity Through Cytokine Regulation.*J Nanosci Nanotechnol*. 2018;18(10):6799-6804.
- [29] Ahmad HI,Ahmad MJ,Adeel MM,et al.Positive selection drives the evolution of endocrine regulatory bone morphogenetic protein system in mammals. *Oncotarget*. 2018;9(26):18435-18445.
- [30] Yao Q,Liu Y,Sun H.Heparin-dopamine functionalized graphene foam for sustained release of bone morphogenetic protein-2.*J Tissue Eng Regen Med*.2018;12(6):1519-1529.
- [31] 陈晓敏,马霄,邵南齐,等.负载重组人骨形态发生蛋白2的纳米羟基磷灰石/丝素蛋白复合材料重建脊柱稳定性[J].*中国组织工程研究*,2017,21(18):2802-2807.
- [32] 张波,韦冰丹,甘坤宁,等.富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对兔股骨头坏死BMP-2/Smads通路的影响[J].*中国骨质疏松杂志*, 2016,22(2):131-134,227.
- [33] 张群慧,于锋,张浩亮,等.磷酸钙骨水泥/rhBMP-7修复兔上颌窦上壁骨折的实验研究[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,29(21):1890-1893.
- [34] 厉孟,刘旭东,刘兴安,等.明胶微球/rhBMP-2/CPC的制备及其异位成骨效应研究[J].*中国骨伤*,2011,24(5):411-415.
- [35] 金林峰,范顺武,赵兴.经皮椎体后凸成形术治疗椎体后凸成形术后相邻椎体骨折[J].*中国老年学杂志*,2016,36(6):1503-1504.
- [36] Liu BM,Li M,Yin BS,et al.Effects of Incorporating Carboxymethyl Chitosan into PMMA Bone Cement Containing Methotrexate.*PLoS One*.2015;10(12):e0144407.
- [37] 唐政杰,侯宇,张亘瑗,等.椎体后凸成形术后再发骨折的相关危险因素分析[J].*中国矫形外科杂志*,2015,23(2):124-131.