

新型同种异体骨在颈椎前路手术应用的临床效果分析

镐英杰, 张迪, 李志磊, 刘涛, 于磊, 李莹

郑州大学第一附属医院骨科(郑州, 450052)

【摘要】 目的 探讨颈椎前路椎间盘摘除植骨融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)中应用新型脱细胞同种异体骨的临床效果。方法 回顾性分析2009年1月-2013年12月收治的73例行ACDF的单节段颈椎病患者临床资料。根据术中所用植骨材料将患者分为3组,其中A组22例取自自体髂骨移植,B组27例使用新型脱细胞同种异体骨——拜欧金移植,C组24例使用普通同种异体骨——鑫康晨移植。3组患者性别、年龄、颈椎病分型、病程、病变节段等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。比较3组患者手术时间、术中出血量、并发症发生情况;摄X线片及CT扫描观察植骨融合情况;采用日本骨科协会(JOA)评分评价患者疼痛缓解情况并计算改善率。结果 A组手术时间及术中出血量显著多于B、C组($P<0.05$),B、C组间差异无统计学意义($P>0.05$)。A组出现供骨区疼痛、麻木12例,伤口愈合不良1例;B、C组术后分别出现伤口红肿渗液1例和6例;3组并发症发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=18.82, P=0.00$)。所有患者均获随访,随访时间6~54个月,平均30个月。术后6个月A、B组患者均达骨性融合(100%),C组23例达骨性融合(95.8%),3组融合率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.04, P=0.36$)。术后6个月3组患者JOA评分均较术前显著改善($P<0.05$);但术前及术后6个月3组间比较JOA评分,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A、B、C组JOA评分优良率分别为90.9%、88.9%、87.5%,3组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.14, P=0.93$)。结论 新型脱细胞同种异体骨用于ACDF具有手术时间短、出血少、早期临床效果满意等优点,但仍需进一步研究其是否存在慢性排斥反应和延迟排斥反应。

【关键词】 同种异体骨;脱细胞技术;颈椎前路椎间盘摘除植骨融合术;颈椎病

EFFECTIVENESS OF A NEW ALLOGRAFT BONE IN APPLICATION OF ANTERIOR CERVICAL OPERATION

HAO Yingjie, ZHANG Di, LI Zhilei, LIU Tao, YU Lei, LI Ying.

Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan, 450052, P.R.China.

Corresponding author: HAO Yingjie, E-mail: haojack77@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the effectiveness of a new type of decellularized allogeneic bone in the application of anterior cervical discectomy and fusion (ACDF). **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical data of 73 patients with single segmental cervical spondylosis treated with ACDF between January 2009 and December 2013. Of 73 cases, autologous iliac bone was used in 22 cases (group A), new decellularized allogeneic bone transplantation (Bio-Gene) in 22 cases (group B), and normal allogeneic bone (Xin Kang Chen) in 24 cases (group C). There was no significant difference in gender, age, type of cervical spondylosis, course of disease, and involved segment among 3 groups ($P>0.05$). The operation time, intraoperative blood loss, and complications were compared between groups; X-ray films and CT images were taken to observe the bone fusion, and Japanese Orthopaedic Association (JOA) score was used to assess the clinical efficacy. **Results** The operation time and intraoperative blood loss of group A were significantly more than those of groups B and C ($P<0.05$), but no significant difference was found between groups B and C ($P>0.05$). Pain and numbness at donor site occurred in 12 cases, and poor healing in 1 case of group A; red swelling and exudate were observed in 1 case of group B and in 6 cases of group C; and there was significant difference in complications among 3 groups ($\chi^2=18.82, P=0.00$). All patients were followed up 6-54 months (mean, 30 months). The graft fusion rate was 100% in groups A and B, and was 95.8% in group C, showing no significant difference ($\chi^2=2.04$,

DOI:10.7507/1002-1892.20150123

通信作者: 镐英杰, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 颈椎微创外科、骨质疏松, E-mail: haojack77@126.com

网络出版时间: 2015-4-24 17:02:51; 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1372.R.20150424.1702.009.html>

$P=0.36$). The JOA score at 6 months after operation were significantly improved when compared with preoperative score in 3 groups ($P<0.05$), but no significant difference was found among the 3 groups at preoperation and 6 months after operation ($P>0.05$). The excellent and good rates of groups A, B, and C were 90.9%, 88.9%, and 87.5% respectively, showing no significant difference ($\chi^2=0.14, P=0.93$). **Conclusion** New type of decellularized allogeneic bone in ACDF has the advantages of shorter operation time, less blood loss, and better early effectiveness. But whether there is a chronic rejection or delayed rejection needs further studies.

【Key words】 Allograft bone; Decellularization; Anterior cervical discectomy and fusion; Cervical spondylosis

颈椎病是骨科常见病,突出的椎间盘压迫神经常需要手术解除,颈椎前路椎间盘摘除植骨融合术(anterior cervical discectomy and fusion, ACDF)是目前治疗颈椎病的“金标准”^[1-2]。摘除椎间盘后一般需植骨使上下椎体融合,植骨可取自体骨,也可使用同种异体骨^[3]。自体骨一般选择髂骨处松质骨;同种异体骨移植抗原性弱于器官移植,但仍有一定抗原性^[4],可引起伤口红肿、渗出、迁延不愈。近年随着不同工艺改进,同种异体骨的抗原性越来越低,有报道小块同种异体骨的移植成功率已 $>90\%$ ^[5]。为比较2种同种异体骨与自体骨移植的临床效果,我们对近年收治的颈椎间盘突出ACDF患者资料进行回顾分析,初步探讨各种方法的优劣。报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2009年1月-2013年12月行单节段ACDF且有完整随访记录的73例患者纳入研究。根据术中所用植骨材料不同将患者分为3组,其中A组22例取自体髂骨移植,B组27例使用新型经脱细胞处理的同种异体骨——拜欧金移植,C组24例使用普通同种异体骨——鑫康晨移植。

A组:男12例,女10例;年龄37~59岁,平均49.2岁。神经根型颈椎病11例,脊髓型5例,其他6例。病程1个半月~4年,平均16个月。病变节段:C_{3,4}2例,C_{4,5}8例,C_{5,6}9例,C_{6,7}3例。

B组:男11例,女16例;年龄35~63岁,平均47.3岁。神经根型颈椎病17例,脊髓型5例,其他5例。病程3个月~3年,平均14个月。病变节段:C_{3,4}3例,C_{4,5}10例,C_{5,6}10例,C_{6,7}4例。

C组:男9例,女15例;年龄33~57岁,平均48.8岁。神经根型颈椎病14例,脊髓型4例,其他6例。病程6个月~4年,平均19个月。病变节段:C_{3,4}3例,C_{4,5}10例,C_{5,6}9例,C_{6,7}2例。

患者术前均有不同程度的手脚麻木、无力,走路踩棉花感等神经受压表现。均行颈椎正侧位X线片及CT、MRI影像学检查,显示单节段颈椎间盘突出。

3组患者性别、年龄、颈椎病分型、病程、病变节段等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 同种异体骨来源

脱细胞同种异体骨(商品名:拜欧金)是由四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室·干细胞与组织工程研究室研制,具有国家发明专利,转化到北京大清生物技术有限公司,经国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市的第三类医疗器械,是用经严格筛查的新鲜捐赠者骨骼,在无菌条件下经切割、深冻、超声清洗、干燥、脱细胞处理、病理灭活、辐照灭菌、无菌包装制成,是践行转化医学的产物(图1、2)。

鑫康晨(北京鑫康晨医学科技发展有限公司)是按照美国组织库标准,取新鲜捐献者骨骼,经深冻、超声清洗、干燥、辐射消毒、无菌包装处理制成。

1.3 手术方法

完善术前检查,训练推移气管和食管,训练卧床排便。患者于全麻下取仰卧位,肩下垫枕,使颈部后仰。取横切口切开皮肤、皮下脂肪组织,剥离并松解颈阔肌,分离颈动脉鞘与颈内脏鞘;切开松解颈椎前筋膜,C臂X线机透射定位病变节段;切开前纵韧带及纤维环,适度撑开椎间隙,用刮匙刮除髓核及压迫髓核的骨赘,清除纤维环及软骨板至软骨下骨。根据椎间高度选择合适的椎间融合器(Stryker公司,美国)融合器内植骨后植入椎间隙,去除撑开器,检查融合器的稳定性;用颈椎前路钢板固定椎体。生理盐水反复冲洗,放置引流条,逐层缝合伤口。取自体骨一般在显露颈部术区同时由助手完成,在左侧髂骨距髂前上棘2~3cm处,于髂嵴处用骨凿切去一小植骨块并咬碎植入。使用同种异体骨需在植入前30min将同种异体骨用生理盐水浸泡。

1.4 术后处理及疗效评价

术后常规使用激素、脱水剂、抗生素1~2d;术后第2天拔出引流管。术后3d佩戴颈托下床活动,术后7~8d拆线出院并嘱患者佩戴颈托3个月。

术后1周及之后每3个月复查1次。比较3组患者手术时间、术中出血量、并发症发生情况。摄X

线片及 CT 扫描观察植骨融合情况 融合标准 :X 线片示有连续骨小梁通过上下终板 ,动力位时上下椎体位移 <3 mm ,上下终板角位移 <5° ;CT 矢状面重建可见连续性骨质通过上下终板。分别于术前及术后 6 个月采用日本骨科协会(JOA)评分 ,评价患者疼痛缓解情况并计算改善率。JOA 改善率 = (术后 JOA 评分 - 术前 JOA 评分) / (17 - 术前 JOA 评分) × 100% ;改善率 75% 为优 ,50% ~ 74% 为良 ,25% ~ 49% 为中 ,<25% 为差。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 ± 标准差表示 ,组间比较采用单因素方差分析 ,两两比较采用 SNK 检验 ;术前与术后 6 个月 JOA 评分比较采用配对 *t* 检验 ;计数资料以率表示 ,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

A 组手术时间及术中出血量显著多于 B、C 组 ,

差异有统计学意义 ($P<0.05$) ,B、C 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$) ,见表 1。A 组出现供区疼痛、麻木 6 例 ,给予热敷理疗 ;受区未出现伤口愈合不良。B、C 组术后分别出现伤口红肿渗液 1 例和 6 例 ,经规律换药均愈合。3 组并发症发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=18.82$, $P=0.00$)。所有患者均获随访 ,随访时间 6 ~ 54 个月 ,平均 30 个月。术后 6 个月 A、B 组患者均达骨性融合(100%) ,C 组 23 例达骨性融合(95.8%) ,3 组融合率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.04$, $P=0.36$)。术后 6 个月 3 组患者 JOA 评分均较术前显著改善 ,差异有统计学意义 ($P<0.05$) ;但术前及术后 6 个月 3 组间 JOA 评分比较 ,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。A 组获优 11 例 ,良 9 例 ,中 2 例 ,优良率 90.9% ;B 组优 14 例 ,良 10 例 ,中 3 例 ,优良率 88.9% ;C 组优 12 例 ,良 9 例 ,中 3 例 ,优良率 87.5% ;3 组 JOA 评分优良率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.14$, $P=0.93$)。见图 3 ~ 5。

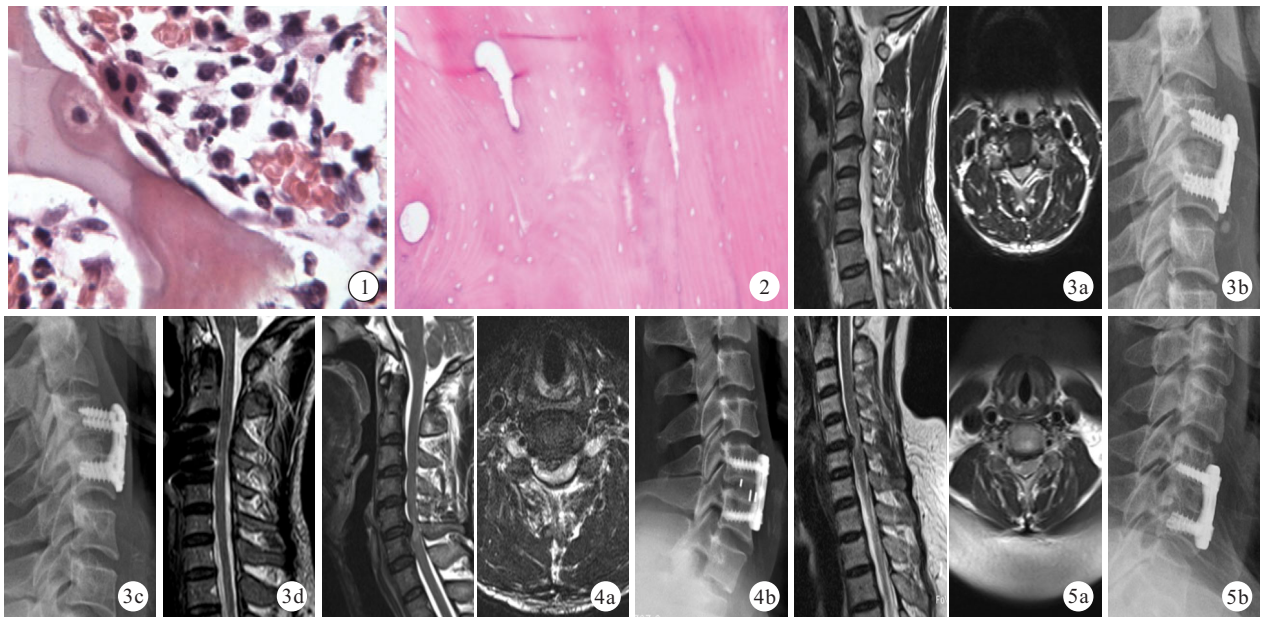


图 1 正常骨组织切片 图 2 拜欧金骨组织切片 图 3 A 组患者 ,女 ,55 岁 ,C_{3,4} 脊髓型颈椎病 ④ 术前 MRI 矢状位及水平位平扫示明显脊髓压迫 ⑤ 术后 1 周颈椎侧位 X 线片示前路钢板和自体髂骨植入位置良好 ⑥ 术后 3 个月颈椎侧位 X 线片 ⑦ 术后 3 个月 MRI 矢状位平扫示脊髓受压缓解 图 4 B 组患者 ,女 ,57 岁 ,C_{5,6} 脊髓型颈椎病 ④ 术前 MRI 矢状位及水平位平扫示脊髓明显压迫 ⑤ 术后 3 个月颈椎侧位 X 线片示内植物位置良好 ,手术节段上下椎体已融合 图 5 C 组患者 ,男 ,43 岁 ,C_{5,6} 脊髓型颈椎病 ④ 术前 MRI 矢状位及水平位平扫示脊髓明显压迫 ⑤ 术后 3 个月颈椎侧位 X 线片示内植物位置良好 ,手术节段上下椎体已融合

Fig.1 Normal bone tissue Fig.2 Bio-Gene bone tissue Fig.3 A 55-year-old female patient with cervical spondylotic myelopathy at C_{3,4} in group A ④ Sagittal and horizontal MRI before operation, showing obvious spinal compression ⑤ Lateral X-ray film at 1 week after operation, showing good position of internal fixation and autologous iliac bone ⑥ Lateral X-ray film at 3 months after operation ⑦ Sagittal MRI at 3 months after operation, showing that spinal compression was relieved Fig.4 A 57-year-old female patient with cervical spondylotic myelopathy at C_{5,6} in group B ④ Sagittal and horizontal MRI before operation, showing obvious spinal compression ⑤ Lateral X-ray film at 3 months after operation, showing good position of internal fixation and bone graft fusion Fig.5 A 43-year-old female patient with cervical spondylotic myelopathy at C_{5,6} in group C ④ Sagittal and horizontal MRI before operation, showing obvious spinal compression ⑤ Lateral X-ray film at 3 months after operation, showing good position of internal fixation and bone graft fusion

表 1 3 组患者手术时间、术中出血量及 JOA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of operation time, intraoperative blood loss, and JOA score among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	手术时间(min) Operation time (min)	术中出血量(mL) Intraoperative blood loss (mL)	JOA 评分 JOA score		
				术前 Preoperative	术后 6 个月 Six months after operation	统计值 Statistic
A	22	130.82±9.76*	60.3±5.7*	8.1±2.3	14.1±3.1	t=8.59 ,P=0.00
B	27	95.33±8.58*	33.9±3.7*	8.4±2.3	13.7±2.7	t=9.32 ,P=0.00
C	24	95.79±8.07*	34.3±3.0*	7.9±1.6	12.9±1.9	t=8.27 ,P=0.00
统计值 Statistic		F=123.72 P= 0.01	F=294.94 P= 0.00	F=2.08 P=0.38	F=2.97 P=0.28	

* 与 A 组比较 P<0.05 ,* 与 B 组比较 P<0.05

*Compared with group A ,P<0.05 ;*compared with group B ,P<0.05

3 讨论

自 Cloward^[6]、Smith 等^[7] 采用颈椎前路减压并应用自体髂骨植骨融合治疗颈椎退行性疾病以来,颈椎病的临床手术疗效取得了明显改进,75% ~ 80% 患者手术效果满意^[8]。自体髂骨融合率为 83% ~ 97%^[9],但感染、血肿、长时间站立疼痛为取骨部位常见的并发症^[10]。近年来各种植骨材料和椎间融合器被广泛开发并应用于临床^[11]。融合器融合具有理论优势,但由于缺乏临床随机对照试验,其临床疗效是否优于自体骨融合,目前仍存在较大争议^[12]。

融合器中填充骨可选择取自体髂嵴处的松质骨、同种异体骨、刮勺刮下来的原位骨质等。取自体髂骨存在取骨部位并发症,并增加手术时间和术中出血量,在临床治疗中应用逐渐减少。本研究也可观察到 A 组手术时间和术中出血量均高于 B、C 组。有研究显示,采用刮勺刮下来的原位骨质填充于融合器中,其短期融合效果与异位自体骨相当,但存在植骨量不充足的问题。所以,目前应用较多的是同种异体骨。

1880 年 Macewen 为 1 名因感染所致肱骨缺损的 4 岁男孩进行了人类历史上首例同种异体骨移植术,由于有免疫排斥反应,同种异体骨移植并未被广泛应用。1956 年 Curtiss 等发现深低温冷冻可降低同种异体骨的免疫原性,此后同种异体骨移植重新兴起,各地医院逐渐建立骨库。同种异体骨现已被广泛用于临床治疗骨缺损、骨不连或进行脊柱融合等^[13]。同种异体骨虽然能减少患者手术创伤且来源丰富,但仍存在病毒感染、骨折、不愈合、延迟愈合的危险^[14-15]。随着检测手段的进步,同种异体骨传播疾病的危险已大大降低。而同种异体骨移植的临床应用中,排斥反应仍屡有发生,多表现为术后伤口的

红肿、渗液甚至延迟愈合。降低同种异体骨排斥反应的方法有: 去除或杀死移植骨内的细胞成分,以减弱其抗原性^[16-18]; 供者和宿主组织配型; 对宿主免疫抑制。由于免疫抑制剂具有副作用,临床上一般不对同种异体骨移植患者使用免疫抑制剂^[19]; 组织配型也难以用于临床; 因此,如何降低同种异体骨的抗原性成了研究热点^[20]。随着研究的深入,不同工艺处理的同种异体骨应运而生,本文对一种新型工艺处理的同种异体骨进行了研究。

通过本研究我们发现,在颈椎病 ACDF 术的功能改善上,自体骨与同种异体骨移植差异无统计学意义; 手术时间与术中出血量的比较上,同种异体骨移植均明显优于自体骨移植; 术后排斥反应发生率比较中,经脱细胞处理的同种异体骨(拜欧金)出现伤口反应者明显少于使用传统同种异体骨(鑫康晨)患者。新型同种异体骨用于 ACDF 术早期临床效果满意,但仍需继续随访,进一步研究其是否存在慢性排斥反应和延迟排斥反应。

4 参考文献

- 1 王义生. 脊柱融合术与非融合术不是相互替代而是互补. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(1): 7-8.
- 2 袁文. 脊柱非融合技术是融合术的终结者吗? 中国脊柱脊髓杂志, 2008, 18(1): 11-12.
- 3 宋会平, 王志强. 异体骨的临床应用. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(1): 77-80.
- 4 Czitrom AA, Axelrod T, Fernandes B. Antigen presenting cells and bone allotransplantation. *Clin Orthop Relat Res*, 1985, (197): 27-31.
- 5 陆军, 吴苏稼, 施鑫. 同种异体骨移植的免疫反应. 中国矫形外科杂志, 2002, 9(4): 388-391.
- 6 Cloward RB. The anterior approach for removal of ruptured cervical disks. *J Neurosurg Spine*, 2007, 6(5): 496-511.
- 7 Smith GW, Robinson RA. The treatment of certain cervical spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1958, 40-A(3): 607-624.
- 8 Peolsson A, Vavruch L, Hedlund R. Long-term randomised comparison between a carbon fibre cage and the Cloward procedure

- in the cervical spine. *Eur Spine J*, 2007, 16(2): 173-178.
- 9 Jacobs W, Willems PC, Kruyt M, *et al*. Systematic review of anterior interbody fusion techniques for single-and double-level cervical degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(14): E950-960.
 - 10 邱勇, 刘臻, 王斌, 等. 脊柱前路手术髓前嵴取骨并发症相关分析. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(8): 584-587.
 - 11 程昌志, 林舟丹. 同种异体骨移植在颈椎前路融合手术中的应用. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(43): 8765-8769.
 - 12 Samartzis D, Shen FH, Goldberg EJ, *et al*. Is autograft the gold standard in achieving radiographic fusion in one-level anterior cervical discectomy and fusion with rigid anterior plate fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(15): 1756-1761.
 - 13 邱贵兴, 孙世荃. 同种异体骨植入材料的临床应用. *中华骨科杂志*, 2004, 24(10): 635-637.
 - 14 Graham SM, Leonidou A, Aslam-Pervez N, *et al*. Biological therapy of bone defects: the immunology of bone allo-transplantation. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(6): 885-901.
 - 15 De Long WG Jr, Einhorn TA, Koval K, *et al*. Bone grafts and bone graft sub-stitutes in orthopaedic trauma surgery. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2007, 89(3): 649-658.
 - 16 Yu HB, Shen GF, Wei FC. Effect of cryopreservation on the immunogenicity of osteoblasts. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3030-3031.
 - 17 Schreurs BW, Bolder SB, Gardeniers JW, *et al*. Acetabular revision with impacted morsellised cancellous bone grafting and a cemented cup. A 15- to 20-year follow-up. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2004, 86(4): 492-497.
 - 18 朱加亮, 侯树勋, 袁鸿宾, 等. 脱脂程序对异体松质骨免疫原性影响的实验研究. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(9): 762-767.
 - 19 陈振光, 祝少博, 郑晓晖. 带血管同种异体骨移植研究进展. *中华显微外科杂志*, 2007, 30(4): 249-253.
 - 20 徐麟皓, 王丽娜, 朱一苗, 等. 同种异体骨制备保存研究进展. *国际骨科学杂志*, 2008, 29(5): 320-321.
- 收稿 : 2015-01-25 修回 : 2015-03-19
本文编辑 : 王雁

· 信 息 ·

国家临床重点专科建设项目“皮瓣外科基础及临床培训”常年招生

遵义医学院附属医院整形外科现为国家临床重点专科建设项目单位,2014年出院病人4332人,全身创面缺损修复重建手术达1500余台次,其中一项主要内容是为县市级医院培训皮瓣外科实用人才。主要进行显微外科技术培训、皮瓣外科理论培训(理论课资料《手足部皮瓣的解剖与临床应用》)、皮瓣外科临床应用。上述培训及资料由项目经费支出,学员免收培训费、资料费及临床实践费,学员食宿自理。培训时间安排:3~6个月(基础培训1个月、临床应用培训2~5个月),6人/期;每2个月招收1批学员。

培训医师要求:具有执业医师执照;食宿自理,提供医院规范化培训医师公寓(400元/月)。联系方式:魏在荣:15208660008,188116999@qq.com;张菲菲,18208448586,zyfyzxwk@163.com。

遵义医学院附属医院整形外科

2015-02-01