

地舒单抗对骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体成形术后再发骨折的防治*

向守裕 唐程凌 龙刘炜 白兵文 曹燕明**

广州医科大学附属第二医院骨科, 广州 510245

[摘要] **目的** 探讨地舒单抗对骨质疏松性椎体压缩性骨折经皮椎体成形术后再发骨折的预防效果。**方法** 选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月在广州医科大学附属第二医院骨科诊断为骨质疏松性椎体压缩性骨折行经皮椎体成形术治疗的 72 例患者作为研究对象, 按照随机数表法将其分成两组各 36 例。对照组给予常规抗骨质疏松治疗, 观察组在对照组治疗的基础上加用地舒单抗, 两组均进行 1 年随访, 比较 1 年内两组的再骨折率及骨密度 (BMD)、疼痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、Oswestry 功能障碍指数 (ODI)、Beck 值、矢状面 Cobb 角和 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -CTX) 的水平。**结果** 两组术前 BMD、VAS 评分、ODI、Beck 值、矢状面 Cobb 角和 PINP 及 β -CTX 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 术后随访 6 个月, 观察组 BMD 大于对照组 ($P<0.05$), VAS 评分、ODI 及 PINP 和 β -CTX 水平低于对照组 ($P<0.05$); 术后随访 1 年, 观察组 BMD 和 Beck 值大于对照组 ($P<0.05$), 再骨折率、VAS 评分、ODI、矢状面 Cobb 角及 PINP 和 β -CTX 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 地舒单抗治疗可以有效缓解骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体成形术后的疼痛, 促进骨折愈合, 增加椎体骨密度, 降低椎体再骨折的发生率。

[关键词] 地舒单抗; 骨质疏松性椎体压缩性骨折; 椎体成形术

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.004

Prevention and treatment of recurrent fractures after percutaneous vertebroplasty with denosumab in patients with osteoporotic vertebral compression fractures

Xiang Shouyu, Tang Cheng, Ling Long, Liu Wei, Bai Bingwen, Cao Yanming**

Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510245

** Corresponding author: Cao Yanming, email: gyeycym@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the preventive effect of denosumab on recurrent fractures after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. **Methods** A total of 72 patients diagnosed with osteoporotic vertebral compression fracture and treated by percutaneous vertebroplasty in the orthopedic department of the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from January 2022 to December 2022 were selected as the study subjects. Patients were randomly divided into two groups, each had 36 cases. The control group received conventional anti-osteoporosis treatment, and the observation group added denosumab on the basis of control group treatment. Both groups were followed for 1 year, while the fracture rate and the levels of bone mineral density (BMD), visual analogue scale (VAS) score, oswestry disability index (ODI), beck value, sagittal cobb angle and procollagen type I N-terminal propeptid (PINP) and β -carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (β -CTX) were compared between the two groups. **Results** There was no significant preoperative on BMD, VAS score, ODI index, beck values, sagittal cobb angle, PINP and β -CTX levels between the two groups before the surgery ($P>0.05$); After postoperative follow-up of 6 months, BMD in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$), while VAS score, ODI index, PINP and β -CTX levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). At 1 year postoperative follow-up, BMD and beck values in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while fracture rate, VAS score, ODI index, sagittal cobb angle and PINP and β -CTX levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Denosumab treatment effectively relieves pain after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures, promotes fracture healing, increases vertebral bone mineral density, and reduces the incidence of vertebral refractures.

[Key words] Denosumab; Osteoporotic vertebral compression fractures; Vertebroplasty

收稿日期: 2024-04-07 修回日期: 2024-05-25 录用日期: 2024-05-28

* 广东省自然科学基金项目 (2022A1515010829)

** 通信作者: 曹燕明, 电子邮箱 gyeycym@163.com

骨质疏松性椎体压缩性骨折已经逐渐成为危害老年人健康的主要慢性疾病之一^[1]。在加速康复外科理念的推动下,保守治疗无效的骨质疏松性椎体压缩性骨折患者,经皮椎体成形术成为首选的手术方式^[2]。然而,最近的研究表明骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体成形术后椎体再发骨折率呈逐年上升趋势,且再次手术会增加再发骨折及手术并发症发生的风险^[3]。因此,防止骨量丢失、预防椎体术后再发骨折已经成为临床上亟待解决的问题。地舒单抗具有特异性结合核因子- κ B受体活化因子配体(Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)能力,是一种能抑制破骨细胞活性和功能的单克隆抗体^[4]。国外研究已表明,地舒单抗注射1年后,可显著增加椎体骨密度5%以上,经过3年的持续治疗,可使新发椎体骨折发生率降低68%^[5]。本研究旨在探讨地舒单抗对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体成形术后再发骨折的预防效果,以期为临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月—2022年12月在广州医科大学附属第二医院骨科诊断为骨质疏松性椎体压缩性骨折行经皮椎体成形术治疗的72例患者作为研究对象。纳入标准:①根据《骨质疏松性椎体压缩性骨折诊疗与管理专家共识》^[6]确诊的骨质疏松性椎体压缩性骨折患者;②单一椎体节段2周内骨折的患者;③核磁共振成像上表现的椎体新发骨折。排除标准:①病理性骨折;②不稳定骨折;③合并脊髓和神经损伤;④椎管狭窄程度超出30%;⑤肝肾功能不全,严重内科疾病,凝血功能障碍,低血钙,对地舒单抗过敏,有糖皮质激素服用史;⑥一般情况较差,不能依从者;⑦临床数据和随访资料不全。按照随机数表法将其分成两组各36例,对照组男11例,女25例,平均年龄(71.8±8.7)岁,平均体质量指数(22.65±2.81) kg/m²;观察组男17例,女19例,平均年龄(67.8±8.6)岁,平均体质量指数(22.43±2.64) kg/m²。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法

患者取俯卧位,透视下进行术前定位后消毒铺巾。1%盐酸利多卡因浸润麻醉后,在目标椎体椎弓根平面上,于棘突两侧约3 cm处进行小切口操作,沿着切口置入穿刺针头,在透视下确保针头在椎弓根投影里面走行,缓慢穿刺直至针头到达距椎体前缘1/3的位置。调制水泥并取出针芯,再将调制好的水泥沿着套管注射至椎体内,约3 mL。注射完毕后插入针芯,待水泥凝固后拔出穿刺针,酒精消毒伤口后盖敷料贴。

两组术后同时给予抗骨质疏松药物口服,碳酸钙

D3颗粒(北京朗迪制药有限公司,生产批号20211105,规格1.25 g/袋)1袋/次,2次/d;骨化三醇胶丸(上海罗氏制药有限公司,生产批号202109029,规格0.25 μ g/粒)1粒/次,2次/d。术后次日,观察组在常规治疗上再加上地舒单抗注射(安进生物有限公司,生产批号1132055,规格60 mg/支),60 mg/次,半年注射1次。

1.3 观察指标

记录并统计两组的一般资料及临床资料,包括性别、年龄、体质量、身高,术前、术后6个月、术后1年的腰椎骨密度(Bone mineral density, BMD)、疼痛视觉模拟量表(Visual analogue scale, VAS)评分、Oswestry功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)、Beck值(Beck值为椎体前缘高度与椎体后缘高度的比值)、矢状面Cobb角(伤椎上下终板垂线间的夹角)和I型前胶原氨基端前肽(Procollagen type I N-terminal propeptid, PINP)和I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen, β -CTX)水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验及方差分析;计数资料使用 χ^2 检验;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组再骨折率和骨密度比较

术后6个月,观察组再骨折率为2.8%(1/36);对照组再骨折率为8.3%(3/36),两组再骨折率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.059, P>0.05$)。术后1年,观察组再骨折率[5.6%(2/36)]低于对照组[27.8%(10/36)]($\chi^2=6.400, P<0.05$)。两组术前腰椎BMD比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后6个月及1年,观察组腰椎BMD大于对照组且大于术前($P<0.05$),见表1。

表1 腰椎BMD比较($\bar{x} \pm s, g/cm^3$)

Tab. 1 Comparison of lumbar spine BMD ($\bar{x} \pm s, g/cm^3$)

组别	例数	术前	术后6个月	术后1年
对照组	36	0.614±0.146	0.629±0.140	0.646±0.153
观察组	36	0.650±0.152	0.736±0.137 ^{ab}	0.774±0.166 ^{ab}
组间			$F=8.816, P=0.006$	
时间				$F=24.284, P<0.001$
交互				$F=8.395, P=0.005$

注:与术前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$

2.2 两组VAS评分和ODI的比较

术前两组VAS评分和ODI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后随访6个月和1年,两组VAS评分和ODI均低于术前($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$),见表2。

表 2 两组 VAS 评分及 ODI 比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of VAS score and ODI between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS 评分(分)			ODI		
		术前	术后 6 个月	术后 1 年	术前	术后 6 个月	术后 1 年
对照组	36	6.194 ± 1.451	2.472 ± 1.158 ^a	2.889 ± 1.237 ^a	74.54 ± 15.08	27.18 ± 7.78 ^a	20.36 ± 4.36 ^a
观察组	36	6.417 ± 1.317	1.278 ± 0.815 ^{ab}	2.278 ± 1.031 ^{ab}	71.61 ± 7.25	19.76 ± 5.50 ^{ab}	17.07 ± 4.52 ^{ab}
组间		$F=9.405, P=0.003$			$F=13.724, P<0.001$		
时间		$F=311.314, P<0.001$			$F=1053.689, P<0.001$		
交互		$F=6.965, P=0.002$			$F=1.804, P=0.117$		

注:与术前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$

2.3 两组 Beck 值和矢状面 Cobb 角比较

两组术前和术后 6 个月的 Beck 值及矢状面 Cobb 角比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 1 年, 观察组 Beck 值大于对照组 ($P<0.05$), 矢状面 Cobb 角小于对照组 ($P<0.05$)。两组术后 6 个月及术后 1 年的 Beck 值均大于术前 ($P<0.05$), Cobb 角均小于术前 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组 PINP 和 β -CTX 水平比较

术前两组 PINP 和 β -CTX 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 6 个月及术后 1 年, 观察组的 PINP 和 β -CTX 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。观察组术后 1 年的 PINP 水平低于术前 ($P<0.05$), 术后 6 月及术后 1 年的 β -CTX 水平均低于术前 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 两组 Beck 值和矢状面 Cobb 角比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of Beck values and sagittal cobb angle between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Beck 值			矢状面 Cobb 角		
		术前	术后 6 个月	术后 1 年	术前	术后 6 个月	术后 1 年
对照组	36	64.05 ± 12.93	75.79 ± 13.65 ^a	71.24 ± 14.04 ^a	22.62 ± 3.76	16.53 ± 3.38 ^a	20.61 ± 3.55 ^a
观察组	36	65.01 ± 13.06	79.41 ± 12.72 ^a	77.82 ± 12.27 ^{ab}	21.38 ± 4.00	17.52 ± 3.95 ^a	18.80 ± 3.87 ^{ab}
组间		$F=4.483, P=0.038$			$F=4.279, P=0.042$		
时间		$F=193.728, P<0.001$			$F=325.707, P<0.001$		
交互		$F=8.200, P=0.001$			$F=28.628, P<0.001$		

注:与术前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$ 表 4 两组 PINP 和 β -CTX 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)Tab. 4 Comparison of the PINP and β -CTX between the two groups ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	例数	PINP			β -CTX		
		术前	术后 6 个月	术后 1 年	术前	术后 6 个月	术后 1 年
对照组	36	41.35 ± 13.62	43.38 ± 11.81	40.29 ± 9.84	0.59 ± 0.19	0.55 ± 0.18	0.55 ± 0.15
观察组	36	42.01 ± 12.67	37.34 ± 7.94 ^b	29.46 ± 8.05 ^{ab}	0.59 ± 0.17	0.44 ± 0.15 ^{ab}	0.30 ± 0.11 ^{ab}
组间		$F=6.005, P=0.017$			$F=11.846, P=0.001$		
时间		$F=20.307, P<0.001$			$F=75.273, P<0.001$		
交互		$F=13.040, P<0.001$			$F=45.466, P<0.001$		

注:与术前比较^a $P<0.05$;与对照组比较^b $P<0.05$

3 讨论

经皮椎体成形术是目前临床上治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的主要手术方式, 由于手术时间短、术后恢复快及并发症较少, 所以受到许多脊柱外科医生的青睐。尽管经皮椎体成形术有上述优点, 但术后椎体仍有再发骨折的风险, 而其

中以相邻椎体最为常见。有研究表明, 其术后再骨折的发生率可高达 12%~52%, 主要原因可能与骨水泥的材料和注射量、骨折的初始部位和恢复高度等有关^[7-8]。也有其他学者认为与性别、年龄、椎体骨折的数量及缺乏骨质疏松治疗等有关^[9]。尽管影响经皮椎体成形术后椎体再发骨折的

因素很多,但目前已经发现很多预防椎体术后再发骨折的方法。钱黎等^[10]通过回顾性分析发现,唑来磷酸钠治疗明显能够降低经皮椎体成形术后2年的椎体再骨折的风险。郝锰等^[11]发现,经过1年的特立帕肽治疗,大部分患者的椎体再发骨折的风险明显降低。这些研究均表明经皮椎体成形术后联合抗骨质疏松药物在椎体再发骨折的预防上展现出良好的应用前景。

目前临床上治疗骨质疏松药物有很多,主要有两种,一种是促进成骨分化为主,另一种是抑制破骨细胞为主,地舒单抗属于后者,它能够与RANKL相耦合,从而阻碍RANKL与其受体RANK结合,抑制破骨细胞的生成与活化,进而减少骨的吸收,提高骨密度^[12-13]。地舒单抗作为全球迄今唯一获得批准上市的单克隆抗体类药物,为老年骨质疏松疾病的治疗提供了新的解决方案。最近的研究表明,在绝经后骨质疏松性椎体压缩性骨折的女性患者经皮椎体成形术后,应用地舒单抗可有效缓解患者的疼痛,改善骨密度,抑制骨吸收,降低术后新发椎体骨折发生率^[14-15]。此外,雷耀珍等^[16]通过对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者随机临床对照研究发现,术后应用地舒单抗能有效改善患者的骨代谢、减轻临床症状、减少椎体再骨折发生,与本研究结果相符。

综上所述,骨质疏松性椎体压缩性骨折患者经皮椎体成形术后给予地舒单抗治疗,可以有效缓解疼痛,促进骨折愈合,提高椎体骨密度,减少椎体再骨折的发生。

参考文献

- [1] Dai C, Liang G, Zhang Y, et al. Risk factors of vertebral re-fracture after PVP or PKP for osteoporotic vertebral compression fractures, especially in Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2022,17(1):161.
- [2] Zhou Y, Jiang J, Gu F, et al. Comparison of therapeutic effects of pvp and pkp combined with triple medication on mild and moderate osteoporotic vertebral compression fracture in the elderly[J]. Front Surg, 2021,8:663099.
- [3] Zhang K, Wang M, Long H T, et al. Progress on preventive measures for recurrent fractures after percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture [J]. J Clin Pathol Res, 2023, 43 (5): 1041 - 1050.
- [4] Chen Y, Zhu J, Zhou Y Q, et al. Efficacy and safety of denosumab in osteoporosis or low bone mineral density postmenopausal women [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:588095.
- [5] Ha J, Kim J, Jeong C, et al. Effect of follow-up raloxifene therapy after denosumab discontinuation in postmenopausal women [J]. Osteoporos Int, 2022, 33 (7): 1591-1599.
- [6] The Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and management of osteoporotic vertebral compression fracture [J]. Chin J Osteop Bone Miner Res, 2018,11(5):425-437.
- [7] Bu D, He X. Comparison of different approaches of percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic spinal compression fractures and analysis of influencing factors of re-fracture[J]. Pak J Med Sci. 2023,39(1):144-149.
- [8] Jiang T Q, Ge Z F, Tian X Y, et al. Analysis of the associated factors for secondary vertebral refracture after percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture [J]. J Spin Surg, 2023,21(1):21-25.
- [9] Chen M, Yang C K, Cai Z Y, et al. Lumbar posterior group muscle degeneration: influencing factors of adjacent vertebral body re-fracture after percutaneous vertebroplasty[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1078403.
- [10] 钱黎,王大寿,潘奇,等. 唑来膦酸预防骨质疏松性椎体压缩性骨折术后椎体再发骨折的疗效分析[J]. 天津医药,2023,51(11):1258-1261.
- [11] Qian L, Wang D S, Pan Q, et al. Analysis of clinical effect of vertebroplasty combined with zoledronate in preventing postoperative recurrence of vertebral fractures [J]. Tianjin Med J, 2023,51(11):1258-1261.
- [12] 郝锰,李君,金沧海,等. 特立帕肽预防骨质疏松性椎体压缩性骨折PVP术后再发骨折的临床研究[J]. 精准医学杂志,2021,36(5):399-403.
- [13] Hao M, Li J, Jin C H, et al. Clinical effect of teriparatide in preventing recurrent fracture after percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture[J]. J Precis Med,2021,36(5):399-403.
- [14] Minisola S, Cipriani C, Colangelo L, et al. Bone loss after discontinuation of denosumab: the devil is in the details[J]. J Bone Miner Res, 2024,39(1):3-7.
- [15] Makras P, Yavropoulou M P, Anastasilakis A D, et al. Transient osteoporosis of the hip following discontinuation of denosumab and switch to alendronate treatment [J]. Osteoporos Int, 2024,35(4):741-743.
- [16] Kao F C, Hsu Y C, Chen T S, et al. Effects of injected antiosteoporotic medication versus oral bisphosphonates on rates of repeated vertebroplasty or kyphoplasty[J]. Clin Ther, 2020,42(6):1087-1098. e2.
- [17] Anastasilakis A D, Makras P, Paccou J, et al. Similarities and differences in the management of patients with osteoporotic vertebral fractures and those with rebound-associated vertebral fractures following discontinuation of denosumab[J]. J Clin Med, 2023,12(18):5874.
- [18] 雷耀珍,李涛,王攀,等. 地舒单抗对骨质疏松性椎体压缩骨折术后患者骨代谢指标及临床效果的影响[J]. 中国药物与临床,2023,23(7):446-449.
- [19] Lei Y Z, Li T, Wang P, et al. Effect of denosumab on bone metabolism and clinical effect in patients with osteoporotic vertebral compression fracture[J]. Chin Remed Clin, 2023,23(7):446-449.