

生物降解可吸收椎体间融合器的研究进展

李继友, 李开南

(成都铁路局中心医院骨科 610081 四川省成都市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.02.16

中图分类号:R681.5 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2009)-02-0147-03

自 1988 年 Bagby 用不锈钢中空状“篮子”对椎间盘源性腰痛患者进行腰椎椎体间融合并取得了成功以来,以不锈钢和钛合金材料为代表的椎间融合器已广泛应用于临床。但金属融合器存在应力遮挡,易出现融合器下沉、移位和产生伪影等,影响了融合效果及术后影像学观察^[1,2]。近年来,国内外学者把目光投向了生物降解材料。现将生物降解可吸收椎间融合器的研究及临床应用进展综述如下。

1 生物降解可吸收椎间融合器的材料及降解方式

从 20 世纪六十年代国外学者开始探索可吸收骨外科固定器械至今,生物降解可吸收高分子材料在外科领域的应用已经超过 40 年。因其具有增加安全性、减少并发症的优点,应用越来越广泛。从手术缝线、术后防粘连、药物缓释、各种骨折的固定和颅面部缺损的修复,到脊柱重建外科领域都可见到其身影。

生物降解可吸收材料可分为无机材料、复合材料和高分子聚合材料三大类。可用作成骨细胞种植基质材料的聚合物主要有:聚乳酸(poly lactide acid, PLA)、聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)、聚偶氮磷、聚原酸酯等。其中,以 PLA 的研究及其在临床上的应用报道最多。PLA 有三种异构体:左旋聚乳酸(PLLA)、右旋聚乳酸(PDLA)和无定形的消旋聚乳酸(PDLLA),在体内水解生成乳酸并进入三羧酸循环生成二氧化碳和水,经人体代谢排出体外。

2 生物降解可吸收椎间融合器的动物实验

2.1 单纯聚乳酸材料椎间融合器

Van 等^[3]分别将钛质($n=3$)、较硬的(轴向压力强度 4 kN/mm) PLLA ($n=6$) 和较软的(轴向压力强度 2 kN/mm) PLLA ($n=6$) 融合器置入 15 只荷兰山羊的 L3/4 椎间隙,术后 3 个月所有的 PLLA 椎间融合器即可见新骨长入,术后 6 个月均完成椎体融合,而钛金属椎间融合器组新骨密度较低, PLLA 融合器组的融合率比钛质融合器组高。李开南等^[4]采用国产 PDLLA 材料,设计并制成了矩形和圆形两种腰椎间融合器,在新鲜小牛腰椎骨上进行生物力学试验,

发现 PDLLA 融合器可以避免术后腰椎间的应力集中,克服金属融合器过高刚度和强度的弱点,在手术初期能提供腰椎椎体间的支撑压缩稳定作用,并认为 PDLLA 材料制成的腰椎间融合器能够满足腰椎生物力学要求。郝勇等^[5]将国产 PDLLA 材料制成的椎间融合器通过前路手术置入山羊的 L3/4 椎间隙,在术后第 4、8、12 和 16 周处死动物,通过大体、组织学、电镜观察 PDLLA 的降解吸收情况,结果显示在椎间融合过程中材料的降解速度是非匀速的,在术后 4 周主要表现为表面材料的水解,分子量的下降,随着材料各层水解的逐渐加快,内部降解速度因自催化作用而加快,最终材料塌陷、分解。他认为 PDLLA 材料制成的椎间融合器在植骨融合中的降解情况基本符合要求。

2.2 复合聚乳酸材料椎间融合器

Lippman 等^[6]在 42 只山羊颈椎模型上比较了自体骨和不同比例左、消旋聚乳酸复合物(PLDLLA)/PGA 材料制成的椎间融合器的优劣。其中 8 例接受自体髂骨移植融合,16 例置入填充自体骨或人重组骨形成蛋白-2(recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2)的 PLDLLA (PLLA:PDLLA 为 70:30)/PGA 融合器,另外 18 例置入填充自体骨或 rhBMP-2 的(85:15)PLDLLA/PGA 融合器,术后 3、6、12 个月处死动物,通过组织学、影像学等评价颈椎融合情况。结果显示,(70:30)PLDLLA/PGA 融合器较其他组有更多的骨形成,纤维组织更少;(85:15)PLDLLA/PGA 融合器吸收太快;填充 rhBMP-2 组几乎没有炎症反应,较自体髂骨组优越。Hojo 等^[7]对 25 只成年绵羊 L2/3 椎间隙行前路腰椎间融合联合钛制椎弓根钉内固定术,分为 3 组,分别植入自体髂骨块(autologous iliac bone, AIB) ($n=7$)、填充了自体松质骨的碳纤维融合器(carbon fiber cage, CFC) ($n=9$) 和羟基磷灰石(F-u-HA)/PLLA 复合物融合器($n=9$)联合椎弓根钉内固定,术后 120d 处死动物,通过影像学、生物力学和组织学检查对植骨融合情况进行评价。结果显示各组间 CT 评分(分别为 33.3 分、35.0 分和 33.6 分)和平均运动范围(range of motion, ROM)无统计学差异;组织学检查结果显示 F-u-HA/PLLA 融合器与周围组织直接融合, CFC 融合器被厚厚的纤维层所包裹;影像学 and 生物力学结果表明 F-U-HA/PLLA 融合器与 AIB 和 CFC 融合器具有相同的功效。组织学结果表明 F-u-HA/PLLA 融合器的生物相容性明显优于 CFC 融合器。他

第一作者简介:男(1976-),医师,硕士在读,研究方向:脊柱外科
电话:(028)86433427 E-mail:li050403@126.com
通讯作者:李开南

认为在脊柱稳定性重建领域 F-u-HA/PLLA 可降解椎间融合器比 CFC 融合器具更有优越性。

Krijnen 等^[7]通过 L3/4 椎间融合的山羊模型对 (70:30) PLDLLA 融合器和钛质融合器进行比较,分别测量融合前与融合后第 3、6、12 个月标本在屈伸状态下的 ROM 及椎间隙高度的变化,术后第 12 个月时两种融合器的 ROM 没有统计学差异 ($P=0.24$)、椎间隙高度相近 (PLDLLA 组为 $1.4\pm 0.8\text{mm}$,钛融合器组为 $1.3\pm 1.0\text{mm}$)。作者认为 PLDLLA 椎间融合器与钛融合器相比,不会导致运动范围的减少和椎间高度的丢失。Lazennec 等^[8]将 (96:4) PLDLLA 混合材料制成的融合器置入绵羊腰椎间进行腰椎融合,在术后第 3、6、9、12、24、36 个月处死动物,X 线、CT、MRI 及组织学检查结果均显示可吸收 (96:4) PLDLLA 融合器在椎间融合与骨重建方面具有显著的优越性,没有显著的局部不耐受反应征象。

Smit 等^[9]通过山羊颈椎模型,对 PLLA 融合器、(70:30) PLDLLA 融合器、钛融合器进行比较,在术后 6 个月两种可吸收融合器置入节段完全融合,所有的钛融合器没有显示出融合征象;术后 48 个月 PLLA 和 PLDLLA 材料完全吸收,未出现有害的组织反应,表现出极好的生物相容性。作者认为,PLLA 融合器就融合率而言优于钛融合器,能够用于单节段的椎体间融合;PLDLLA 可以促进骨形成,但置入物易塌陷,在行脊柱融合时最好附加内固定器械。Thomas 等^[10]对 8 只成年母羊实施颈椎前路椎间盘摘除融合术,同时置入填充自体骨的 (70:30) PLDLLA 融合器,在术后 1 年内每 3 个月及术后的第 2、3 年各进行一次 X 线平片检查,术后 6、12 和 36 个月分别处死 3、3 和 2 只动物取出标本,进行 X 线平片、生物力学及组织学分析。结果显示术后 6 个月动物模型 X 线平片检查表现出融合,生物力学 ROM 减小 ($<0.5^\circ$),而组织切片显示手术节段中部或侧面的前部有部分融合;术后 12 个月和 36 个月时 X 线平片检查显示的融合被组织学切片、ROM 所证实;在术后 36 个月手术节段达到坚强融合,内置物完全吸收,没有发现融合器塌陷。说明可吸收融合器具有足够的力学强度,使用 (70:30) PLDLLA 融合器作为颈椎间融合装置安全有效。

3 生物降解可吸收椎间融合器的临床应用

可吸收内置物已普遍应用于临床运动外科领域,尤其在肩膝关节韧带的重建中。如今应用范围已扩展到临床脊柱外科领域^[11]。

3.1 可吸收融合器在腰椎手术中的应用

Subach 等^[12]报道对 15 例腰椎间盘突出性变性疾病患者行后路腰椎椎间融合术 (posterior lumbar interbody fusion, PLIF),置入聚乳酸复合材料可吸收椎间融合器,平均随访 14.2 周,所有患者在随访期间均维持了椎间隙高度和椎间孔直径。但由于随访时间短,未能观察生物力学、椎间融合及异物反应方面的远期结果。Couture 等^[13]报道对

27 例退变性腰椎间盘突出症患者应用椎弓根内固定器械联合置入 2 枚填充自体松质骨的 (70:30) PLDLLA “HYDROSORB”矩形椎间融合器行 PLIF 术,平均随访 26 个月,X 线平片检查结果显示椎间融合率达 95.5%,所有节段均融合的患者比例达到 92%。Lanman 等^[14]报道对 43 例腰椎间盘突出性变性疾病患者进行单节段或多节段后外侧腰椎间融合术,置入填充了 rhBMP-2 的 “HYDROSORB”柱状可吸收椎间融合器,术后平均随访 12 个月。6 个月时 X 线及 CT 检查结果显示 98% 的融合节段牢固融合,12 个月时 11 例患者复查 CT 均见明显骨桥形成,没有出现与可吸收椎间融合器相关的不良反应。为可吸收融合器进行椎体间融合提供了可行性的临床证据。

Coe 等^[15]使用 (70:30) PLDLLA 腰椎间融合器对 31 例患者实施经后外侧腰椎间融合术 (transforminal lumbar interbody fusion, TLIF),平均随访 18.4 个月,其中 96.8% 患者融合节段达到坚强融合,81% 患者达到良好融合,9.7% 患者出现了与可吸收内置物无关的并发症,3.2% 患者置入节段稳定性差。作者认为可降解聚合物椎间融合器可以在 TLIF 术中使用。Coe 等^[16]报道对 31 例初发退变性腰椎间盘疾病行单节段或多节段 TLIF 术,置入填充自体骨的 (70:30) PLDLLA 矩形腰椎间融合器,并对其中 27 例进行随访,平均随访 31.9 个月,X 线及 CT 检查显示 92.6% 的患者手术节段达到牢固融合,81.5% 的患者获得良好的融合,11.1% 的患者出现与可吸收融合器无关的并发症,另有 3.7% 的患者融合失败。为可吸收聚合物材料椎间融合器在 TLIF 术中应用提供了强有力的支持。

3.2 可吸收融合器在颈椎手术中的应用

Vaccaro 等^[17]用 PLDLLA 椎间融合器分别对 8 例患者共 18 个节段进行颈椎前路椎体减压融合术,平均随访 7 个月,X 线及 CT 检查结果显示 18 个节段有 17 个达到牢固融合,融合率为 94%。临床和影像学结果证实 PLDLLA 椎间融合器是安全有效的椎间内置物。Lanaman 等^[18]用填充 rhBMP-2 的 (70:30) PLDLLA Cornerstone-HSR 椎间融合器对 20 例退行性颈椎间盘疾病患者行颈椎前路融合术,术后 3 个月 X 线平片检查显示所有 (100%) 手术节段都有骨小梁形成。吕宏琳等^[19]报道了应用自制 PDLA 颈椎椎间融合器对 23 例颈椎病患者实施颈椎前路减压融合术,术后对颈椎生理曲度、椎体间隙及颈椎功能改善情况等随访 6 个月,结果显示 PDLA 颈椎可吸收椎间融合器能够非常好地恢复颈椎生理前凸,维持颈椎间隙高度,具有良好的植骨融合率 (3 个月时融合率为 94.4%,6 个月时融合率为 100%),术后患者功能恢复良好。

Söderlund 等^[20]报道对 17 例脊髓型颈椎病患者应用 PLLA 颈椎间融合器行颈椎椎间融合术,融合器置入节段为 C3~C6 椎体之间,术后随访 2~36 个月,平均 30 个月,临床症状和 X 线平片、CT 检查结果显示,5 例完全融合,10 例部分融合,1 例未融合,1 例反复出现颈部疼痛。Wang 等^[21]应用 Smith-Robinson 技术对 20 例颈椎患者的 30

个颈椎节段行颈椎前路椎间盘减压融合术(ACDF),置入填充自体骨的聚乳酸椎间融合器,术后平均随访 11.6 个月,末次随访时 X 线平片检查证实融合节段完全融合,作者认为这种可吸收椎间融合装置是安全有效的。Park 等^[22]用生物可吸收高分子聚乳酸融合器对患有 1 或 2 个节段颈椎间盘变性疾病的 26 例患者实施颈椎前路椎间盘切除融合术,融合节段包括 C3/4、C4/5、C5/6 及 C6/7 椎间,术后随访 2 年,X 线平片检查显示有 96.2% 达到融合,未出现可吸收材料引起的不良反应。作者认为应用此融合器对单一节段颈椎进行前路融合与传统的钛板系统具有相同的效果。

综上所述,生物可吸收椎间融合器具有良好的生物相容性、不存在应力遮挡、射线容易穿透等优点。但因以往研究的样本含量少、缺少长期的临床随访,对降解融合过程的稳定性存在质疑。因此,对体内生物力学稳定性、降解过程对周围骨融合的影响、融合界面成骨方式的研究将成为研究的重点。相信随着对这些问题认识的不断加深,可吸收融合器将展现更广阔的应用前景。

4 参考文献

1. Van Dijk M, Smit TH, Sugihara S, et al. The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion:an vivo model using poly(l-lactic acid) and titanium cages[J].Spine,2002,27(7):682-688.
2. Zdeblick TA, Phillips FM. Interbody cage devices[J].Spine, 2003,28(1):2-7.
3. 李开南,刘建峰,汪学军,等.可生物降解聚-DL-乳酸椎间盘融合器的设计及生物力学研究[J].中国脊柱脊髓杂志,2007,17(1):38-41.
4. 郝勇,周跃,滕海军,等.聚内消旋乳酸(PDLLA)椎间融合器在椎间降解情况的实验观察[J].中国矫形外科杂志,2006,14(3):206-208.
5. Lippman CR,Hajjar M,Abshire B,et al. Cervical spine fusion with bioabsorbable cages[J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E4.
6. Hojo Y,Kotani Y,Ito M,et al. A biomechanical and histological evaluation of a bioresorbable lumbar interbody fusion cage[J].Biomaterials,2005,26(15):2643-2651.
7. Krijnen MR,Valstar ER,Smit TH, et al. Does bioresorbable cage material influence segment stability in spinal interbody fusion[J]?Clin Orthop Relat Res,2006,448:33-38.
8. Lazenec JY,Madi A,Rousseau MA, et al. Evaluation of the 96/4 PLLDLA polymer resorbable lumbar interbody cage in a long term animal model [J].Eur Spine J,2006,15(10):1545-1553.
9. Smit TH,Krijnen MR, van Dijk M,et al. Application of polylactides in spinal cages:studies in a goat model [J].Mater Sci Mater Med, 2006,17(12):1237-1244.
10. Thomas KA,Toth JM,Crawford NR,et al. Bioresorbable polylactide interbody implants in an ovine anterior cervical discectomy and fusion model:three-year results[J].Spine,2008,33(7):734-742.
11. Vaccaro AR,Singh K,Haid R,et al.The use of bioabsorbable implants in the spine[J].Spine J,2003,3(3):227-237.
12. Subach BR,Haid RW,Roldts GE,et al. Posterior lumbar interbody fusion (PLIF) using an impacted bioabsorbable device.Association of Neurological Surgeons,Congress of Neurological Surgeons,Joint Section on Spinal Disorders and Peripheral Nerves[C].Orlando,FL:1999.
13. Couture DE,Branch CL Jr. Posterior lumbar interbody fusion with bioabsorbable spacers an local autograft in a series of 27 patients[J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E8.
14. Lanman TH,Hopkins TJ.Lumbar interbody fusion after treatment with recombinant human bone morphogenetic protein-2 added to poly (L-lactide-co-D,L-lactide) bioresorbable implants[J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E9.
15. Coe JD. Instrumented transforaminal lumbar interbody fusion with bioabsorbable polymer implants and iliac crest autograft[J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E1.
16. Coe JD,Vaccaro AR. Instrumented transforaminal lumbar interbody fusion with bioresorbable polymer implants and iliac crest autograft[J].Spine,2005,30(Suppl 17):S76-83.
17. Vaccaro AR,Robbins MM,Madigan L,et al.Early findings in a pilot study of anterior cervical fusion in which bioabsorbable interbody spacers were used in the treatment of cervical degenerative disease [J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E7.
18. Lanman TH, Hopkins TJ. Early findings in a pilot study of anterior cervical interbody fusion in which recombinant human bone morphogenetic protein-2 was used with poly (L-lactide-co-D,L-lactide) bioabsorbable implant[J].Neurosurg Focus,2004,16(3):E6.
19. 吕宏琳,周跃,王建,等.颈椎可吸收椎间融合器治疗颈椎病对其生理前凸及椎间隙高度和功能综合恢复指标的影响:23 例半年随访[J].中国临床康复,2005,9(14):12-13.
20. Söderlund CH,Pointillart V,Pedram M,et al.Radiolucent cage for cervical vertebral reconstruction:a prospective study of 17 cases with 2-year minimum follow-up [J].Eur Spine J, 2004,13(8):685-690.
21. Wang MY, Liu CY. Resorbable polylactic acid interbody spacers with vertebral autograft for anterior cervical discectomy and fusion[J].Neurosurgery,2005,57(1):135-140.
22. Park MS,Aryan HE,Ozgur BM,et al. Stabilization of anterior cervical spine with bioabsorbable polymer in one and two-level fusions[J].Neurosurgery,2004,54(3):631-635.

(收稿日期:2008-07-15 末次修回日期:2008-12-29)

(本文编辑 李伟霞)