

临床论著

3D 打印人工椎体在脊柱肿瘤全脊椎切除术
脊柱重建中有效性与安全性的 Meta 分析徐铨菡^{1,2}, 柴旭斌², 嵇汉杰², 王彦金², 陈 勤^{1,2}, 朱 俊^{1,2}, 王 寅², 周英杰²

[1 湖南中医药大学 410208 长沙市; 2 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)脊柱外二科 471002 洛阳市]

【摘要】目的:系统分析 3D 打印人工椎体在脊柱肿瘤全脊椎切除术(total en bloc spondylectomy, TES)脊柱重建中的有效性与安全性。**方法:**通过检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普系列数据库,收集各数据库建库至 2022 年 8 月有关脊柱肿瘤 TES 中应用 3D 打印人工椎体脊柱重建的文献,研究类型为非随机对照试验,包括双臂试验(依据置入物不同分为 3D 组与钛网组)和单臂试验,采用非随机研究方法学指数(methodological index for non-randomized studies, MINORS)对纳入研究进行质量评价。提取纳入研究的结局指标:手术时间、术中出血量、早期并发症发生率、椎体融合率、内置物沉降率、脊髓损伤 Frankel 分级(A~E 级分别计分 1~5 分)。使用 Stata 14.0 软件对相关指标进行 Meta 分析。**结果:**共有 13 篇相关文献被纳入,8 项研究为临床单臂试验,文献评分为 12~13 分,均为中等质量研究,总样本量为 140 例;5 项研究为临床双臂试验,文献评分为 19~20 分,均为高质量研究,3D 组的总样本量为 115 例,钛网组总样本量为 126 例。Meta 分析结果显示:双臂试验示 3D 组的手术时间(MD=-287.14, 95%CI -391.30~-182.99, $P=0.00$)、术中出血量(MD=-2.87, 95%CI -5.11~-0.63, $P=0.01$)低于钛网组;单臂试验示早期并发症发生率为 23%(95%CI 0.16~0.31),双臂试验示两组早期并发症发生率(RR=0.56, 95%CI 0.32~1.00, $P=0.05$)无显著性差异;单臂试验示术后脊髓损伤 Frankel 分级较术前获得约 1 个等级的改善(MD=1.04, 95%CI 0.32~1.76, $P=0.03$),双臂试验结果示两组术后脊髓损伤 Frankel 分级无显著性差异(MD=-0.13, 95%CI -0.45~0.19, $P=0.42$);单臂试验示与相邻椎体的融合率为 93%(95%CI 0.79~1.00),双臂试验仅 1 篇文献报告了融合率,故未进行 Meta 分析;单臂试验示置入物沉降率为 4%(95%CI 0.01~0.07),双臂试验示 3D 组置入物沉降率低于钛网组(RR=0.15, 95%CI 0.05~0.45, $P=0.001$)。结论:3D 打印人工椎体在脊柱肿瘤 TES 脊柱重建中应用具有手术时间短,术中出血量少,与相邻椎体融合率高,置入物沉降率低等优势,术后脊髓损伤神经功能恢复好,疗效较为显著。

【关键词】脊柱肿瘤;3D 打印;人工椎体;全脊椎切除术;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2023.04.06

中图分类号:R738.1, R687.3 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2023)-04-0322-09

Meta-analysis of the efficacy and safety of 3D printed artificial vertebral body in spinal reconstruction after total en bloc spondylectomy for spinal tumors/XU Chenghan, CHAI Xubin, ZHUO Hanjie, et al// Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2023, 33(4): 322-330

【Abstract】Objectives: To systematically analyze the clinical efficacy and safety of 3D printed artificial vertebral body in spinal reconstruction after total en bloc spondylectomy (TES) for spinal neoplasms. **Methods:** Databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, China Biology Medicine(CBM), CNKI, Wanfang, and VIP were searched to collect the clinical literature on the implantation of 3D-printed artificial vertebral body in spinal reconstruction after TES of spinal tumors from the establishment of each database to August 2022. The study type was non-randomized controlled trial, including double-arm trial(divided into 3D group and titanium mesh group according to different implants) and single-arm trial. The methodological index

基金项目:中医药传承与创新人才工程(仲景工程);河南省科技攻关计划项目(182102310678)

第一作者简介:女(1997-),硕士研究生在读,研究方向:中医药防治脊柱相关疾病

电话:(0379)63546239 E-mail:799082689@qq.com

通讯作者:周英杰 E-mail:1099168230@qq.com

for non-randomized studies(MINORS) was used to assess the quality of the included studies. The data of outcome indicators of the included studies were extracted, including operative time, intraoperative blood loss, early complication rate, fusion rate of adjacent vertebral body, subsidence rate of implants, Frankel classification of spinal cord injury(A-E grade scored 1-5 points). Stata 14.0 software was used for meta-analysis. **Results:** A total of 13 relevant literature were included, 8 of which were single-arm clinical trials with a total sample size of 140 cases, and they were of moderate-quality with a literature score of 12-13 points each; and 5 of which were double-arm clinical trials with a total sample size of 115 cases in the 3D group and 126 cases in the titanium mesh group, and they were of high-quality with a literature score of 19-20 points each. The results of meta-analysis: double-arm trial showed lower operative time (MD=-287.14, 95%CI -391.30 to -182.99, $P=0.00$) and intraoperative blood loss(MD=-2.87, 95%CI -5.11 to -0.63, $P=0.01$) in the 3D group than in the titanium mesh group; single-arm trial showed the early complication rate was 23%(95%CI 0.16 to 0.31), and double-arm trial showed no significant difference in the early complication rate between the two groups(RR=0.56, 95%CI 0.32 to 1.00, $P=0.05$); single-arm trial showed the Frankel classification of postoperative spinal cord injury was improved by about 1 grade than preoperation(MD=1.04, 95%CI 0.32 to 1.76, $P=0.03$), and double-arm trial showed no significant difference in the Frankel grade of postoperative spinal cord injury between the two groups(MD=-0.13, 95%CI -0.45 to 0.19, $P=0.42$); single-arm trial showed that the fusion rate with adjacent vertebral bodies was 93%(95%CI 0.79 to 1.00), while only 1 literature in double-arm trial reported fusion rate, so meta-analysis was not performed; single-arm trial showed that the subsidence rate of implants was 4%(95%CI 0.01 to 0.07), and double-arm trial showed the subsidence rate of implants in the 3D group was lower than that in the titanium mesh group (RR=0.15, 95%CI 0.05 to 0.45, $P=0.001$). **Conclusions:** The 3D-printed artificial vertebrae prosthesis in spinal reconstruction after TES of spinal tumors has the advantages of a short operative time, little intraoperative blood loss, high fusion rate of adjacent vertebrae, low subsidence rate of implants, good neurological function recovery of spinal cord injury after surgery, and significant curative effect.

[Key words] Spinal tumor; 3D printed; Artificial vertebral body; Total en bloc spondylectomy; Meta-analysis

[Author's address] 1 Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, China; 2 Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province(He'nan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang, 471002, China

全脊椎切除术(total en bloc spondylectomy, TES)常用于脊柱原发性恶性肿瘤、侵袭性良性肿瘤和罕见的孤立性转移性瘤,主要目的是全部切除病变组织,重建脊柱结构完整性和稳定性^[1,2]。传统脊柱重建的方式主要有支撑骨移植物和预制假体置换装置^[3]。常用钛网或钛笼复合植骨材料进行脊柱重建,但易出现椎体融合效果不佳,发生沉降的概率较高,导致内固定失败。在 TES 脊柱重建中,3D 打印人工椎体可最大限度与原有椎体的大小和曲率相匹配,获得较为理想的融合率,同时降低沉降率,增强脊柱稳定性。但其临床应用时间短,临床研究样本量较少,疗效与安全性缺乏循证医学证据。本研究对相关文献进行 Meta 分析,报告如下。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普系列数据库。英文检索词以“Spine”“Neoplasms”和“Printing, Three-Dimensional”为主题词和自由词(“spinal”, “vertebra”, “vertebrae”, “thoracic”, “lumbar”, “cervical”, “tumor”, “tumors”, “neoplasia”, “cancer”, “3D printed”, “3-Dimensional printing”, “printing, 3-Dimensional”, “3-D printing”等)相结合进行检索;中文检索词为“3D 打印、人工椎体、假体、脊柱、胸椎、腰椎、颈椎、肿瘤、重建”。检索时限为各数据库建库至 2022 年 8 月。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和非随机对照试验(non-randomized controlled trial, NRCT),非随机对照试验包括双臂试验(有对照组)和单臂试

验(自身前后对照);(2)研究对象:病理结果明确为脊柱肿瘤,行全脊椎切除术治疗,并使用 3D 打印人工椎体或其他内置物(如钛网、钛笼)进行脊柱重建的患者;(3)干预措施:3D 组术中置入 3D 打印人工椎体,钛网组术中置入钛网、钛笼;④结局指标:手术时间、术中出血量、早期并发症发生率、椎体融合率、内置物沉降率以及脊髓损伤 Frankel 分级(A~E 级分别计分 1~5 分)中的一项或多项。

1.2.2 排除标准 (1)综述、系统评价、会议记录、个案报道以及研究类型没有明确交代的文献;(2)样本量小于 8 例患者(样本量过小易存在偏倚或效力不够)的文献;(3)缺乏完整信息以及数据模糊不清或不可提取的文献;(4)国内外数据库重复发表或影响因子较低的文献;(5)无法获取全文的文献。

1.3 文献质量评价

非随机对照试验采用非随机研究方法学指数(methodological index for non-randomized studies, MINORS)进行质量评价,该质量评价工具包括 12 个质量条目,第 1~8 个条目适于评价非随机无对照试验(单臂试验),增添第 9~12 个条目则适于评价非随机对照研究(双臂试验)^[4]。得分 0~8 分为低质量,9~16 分为中等质量,17~24 分为高质量。MINORS 评分低于 12 分的文献不纳入 Meta 分析。由 2 位研究者独立进行评分,若有分歧与第 3 位研究者讨论评定。

1.4 资料提取

对纳入的文献进行资料提取,提取内容包含:(1)纳入文献的基本情况:第一作者、发表年份、研究类型、样本量;(2)研究对象的基本情况:性别、平均年龄、随访时间;(3)干预措施与方法;(4)各研究的效应量。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用率(所研究效应量的事件数/总数)表示,各效应量均计 95% 置信区间(confidence interval, CI)。

1.5 统计学方法

通过 Stata 14.0 软件进行统计学分析,采用 Cochran's Q 检验和 I^2 定量分析评估异质性;Q 检验水准为 $\alpha=0.1$, $P<\alpha$,表明研究间存在异质性; $P<25\%$ 为低度异质, $25\% \sim 50\%$ 为中度异质, $>50\%$ 为高度异质。若 $P>\alpha$, $P<50\%$,认为各研究之间异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之则说明各研究间异质性较高,通过敏感性分析或

亚组分析寻找异质性来源,若无法降低或消除异质性,需采用随机效应模型进行 Meta 分析。若纳入文献数量大于 10 篇则通过绘制漏斗图考察各研究间的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索

从各数据库中共检索到 3339 篇文献,运用计算机软件剔除重复文献 897 篇,排除综述、系统评价、评论、动物实验等文献 252 篇,通过阅读题名、摘要,剔除不相关 2168 篇,初步符合要求的文献 22 篇,再通过阅读全文,排除不符合要求的文献,最终纳入文献 13 篇^[5-17],文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献特征和质量评价

最终纳入的 13 篇文献中,8 篇为单臂试验,总样本量为 140 例,随访过程中样本脱落 2 例,样本脱落率为 1.40%;其余 5 篇研究为设有对照组的双臂试验,3D 组总样本量为 115 例,钛网组总样本量为 126 例,随访过程中均无样本脱落。单臂试验文献基本情况见表 1,双臂试验基本情况见表 2。纳入的 5 篇双臂试验的评分为 19~20 分,均为高质量研究;8 篇单臂试验的评分为 12~13 分,均为中等质量研究。

2.3 Meta 分析

2.3.1 手术时间 单臂试验中有 11 篇文献(227 例)报告了手术时间^[6-15,17],经过异质性检验, $P=92.70\%$, Q 检验 $P<0.1$,各研究之间存在着显著异

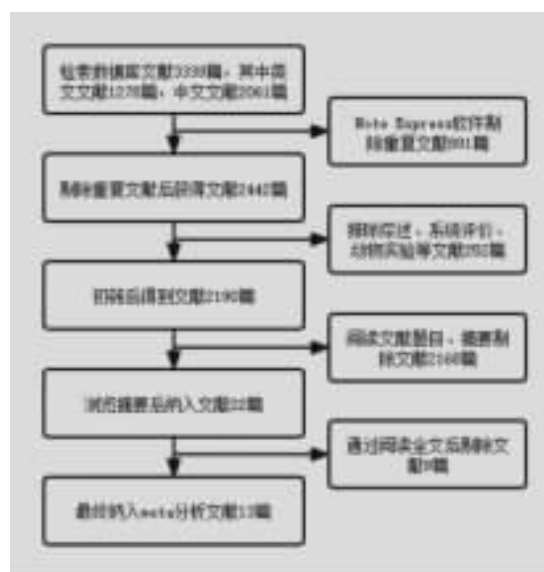


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

质性(高度),通过敏感性分析剔除了 4 篇文献之后^[7,8,11,14],异质性降至 $P=0.00\%$, $P=0.60$,基于固定效应进行 Meta 分析,合并效应量为 330.79,95% CI(321.57~340.02), $Z=70.30$, $P=0.00$ (图 2a)。

双臂试验中有 5 篇文献(3D 组 115 例,钛网

组 126 例)报告了手术时间^[9,10,13~15],经过异质性检验, $P=99.00\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,各研究之间存在显著异质性(高度),进行敏感性分析与亚组分析无法消除异质性,采用随机效应进行 Meta 分析, MD=-287.14,95% CI (-391.30~-182.99), $P=0.00$

表 1 单臂试验纳入文献基本情况

Table 1 Basic information of the included literature in single-arm trial

第一作者及年份 First author and year	男/女(n) Male/ female	年龄(岁) Age(years)	随访时间 (月) Follow-up (months)	脊柱肿瘤类型 Types of spinal neoplasms		部位 Site	节段 Segment	手术入路 Surgical approach
				良性/ 恶性 Benign/ malignant	原发/ 转移 Primary/ secondary			
Girolami M ^[5] , 2018	6/7	47(18~73)	10.31±4.79	3/10	8/5	0/6/7	10/3/0/0	8/0/5
石磊 ^[6] , 2020	8/7	38.69±13.40	23.20±7	—	12/3	3/7/5	13/1/1/0	8/0/7
韦峰 ^[7] , 2020	19/23	39.70±16.20	22(3~47)	20/22	37/5	0/—	22/6/11/3	17/1/24
Wei F ^[8] , 2020	2/7	31.40(12~59)	28.56±11.89	4/5	9/0	9/0/0	7/2/0/0	0/0/9
Tang X ^[11] , 2021	17/10	42(15~72)	22.23±7.61	2/25	23/4	0/—	0/14/7/6	11/0/16
孙越 ^[12] , 2021	5/6	43.50±8.45	11(8~15)	0/11	—	—	—	11/0/0
Zhou H ^[16] , 2022	10/13	41(17~71)	37(24~58)	2/21	18/5	0/—	12/3/6/2	18/5/0
Sun Z ^[17] , 2022	4/4	34.50(22~51)	24.75±6.58	0/8	6/2	2/6/0	0/0/4/4	5/1/2

表 2 双臂试验纳入文献基本情况

Table 2 Basic information of the included literature in double-arm trial

第一作者 及年份 First author and year	分组 Group	男/女 (n) Male/ female	年龄(岁) Age(years)	随访时间 (月) Follow-up (months)	脊柱肿瘤类型 Types of spinal neoplasms		部位 Site	节段 Segment	手术入路 Surgical approach
					良性/ 恶性 Benign/ malignant	原发/ 转移 Primary/ secondary			
卿培东 ^[9] , 2020	3D 组 3D group	19/13	38.64±5.62	6	—	10/22	12/11/9	—	32/0/0
	钛网组 Titanium mesh group	20/25	38.93±5.41	6	—	14/31	12/15/18	—	45/0/0
纪经涛 ^[10] , 2020	3D 组 3D group	15/6	54.50(15~76)	10.9(3~31)	0/21	5/16	0/17/4	18/2/1/0	21/0/0
	钛网组 Titanium mesh group	10/2	64(43~72)	10.9(3~31)	0/12	1/11	0/12/0	12/0/0/0	12/0/0
王秀霞 ^[13] , 2021	3D 组 3D group	13/11	40.50±10.55	—	—	—	0/—	—	24/0/0
	钛网组 Titanium mesh group	18/13	40.68±9.81	—	—	—	0/—	—	31/0/0
张亚 ^[14] , 2021	3D 组 3D group	10/4	43.30	18.20(6~27)	—	13/1	0/8/6	12/0/2/0	14/0/0
	钛网组 Titanium mesh group	8/6	45.40 (13~63)	15.4(5~36)	—	10/4	0/10/4	13/1/0/0	14/0/0
王林 ^[15] , 2021	3D 组 3D group	14/10	55.20±5.30	20.40(10~45)	0/24	0/24	2/15/7	24/0/0/0	24/0/0
	钛网组 Titanium mesh group	13/11	52.40±6.20	20.40(10~45)	0/24	0/24	1/19/4	24/0/0/0	24/0/0

(图 2b),提示 3D 组手术时间低于钛网组。由于各研究间异质性过大,放弃随机效应定量分析,采用定性系统描述,结果显示:5 篇文献中 3 篇文献报告 3D 组手术时间低于钛网组,2 篇文献报告两组手术时间无差异。

2.3.2 术中出血量 单臂试验中有 11 篇文献(227 例)报告了术中出血量^[6-15,17],经过异质性检验, $I^2=98.20\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,各研究间存在显著异质性(高度),进行敏感性分析与亚组分析无法消除异质性,采用随机效应进行 Meta 分析,合并效应量为 1.88,95%CI(1.58~2.17), $Z=12.65$, $P=0.00$ (图 3a)。

双臂试验中有 5 篇文献(3D 组 115 例,钛网组 126 例)报告了术中出血量^[9,10,13-15],经过异质性检验, $I^2=97.50\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,各研究间存在显著异质性(高度),进行敏感性分析与亚组分析无法消除异质性,采用随机效应进行 Meta 分析,MD=-2.87,95%CI(-5.11~-0.63), $P=0.01$ (图 3b),提示 3D 组术中出血量低于钛网组。由于各研究间异质性过大,放弃随机效应定量分析,采用定性系统描述,结果显示:5 篇文献中 3 篇文献报告 3D 组术中出血量低于钛网组,剩余 2 篇文献报告

两组术中出血量无显著性差异。

2.3.3 早期并发症 早期并发症主要为术中或术后恢复期出现的并发症,其中最主要的早期并发症为脑脊液漏、胸膜破裂导致的胸腔积液甚至肺部感染、伤口感染愈合不良以及神经系统并发症,同时存在少部分术中导致的血管破裂等并发症。

单臂试验中有 10 篇文献(205 例)报告了早期并发症^[6-9,11,12,14-17],经过异质性检验, $I^2=77.91\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,提示本次选择的研究之间存在显著异质性(高度),进行敏感性分析剔除 2 篇文献后^[11,16],异质性降至 $I^2=31.57\%$, $P=0.18$,基于固定效应模型进行 Meta 分析,合并效应量为 0.23,95%CI(0.16~0.31), $Z=7.84$, $P=0.00$ (图 4a),提示脊柱肿瘤患者 TES 使用 3D 打印人工椎体椎柱重建后早期并发症发生率约为 23%。

双臂试验中有 3 篇文献(3D 组 70 例,钛网组 83 例)报告了术后并发症^[9,14,15],经过异质性检验, $I^2=0.00\%$,且 Q 检验 $P>0.1$,各研究间不存在异质性,采用固定效应进行 Meta 分析,RR= 0.56,95%CI(0.32~1.00), $P=0.05$ (图 4b),提示两组早期并发症发生率无显著差异。

2.3.4 脊髓损伤 Frankel 分级 单臂试验中有 8

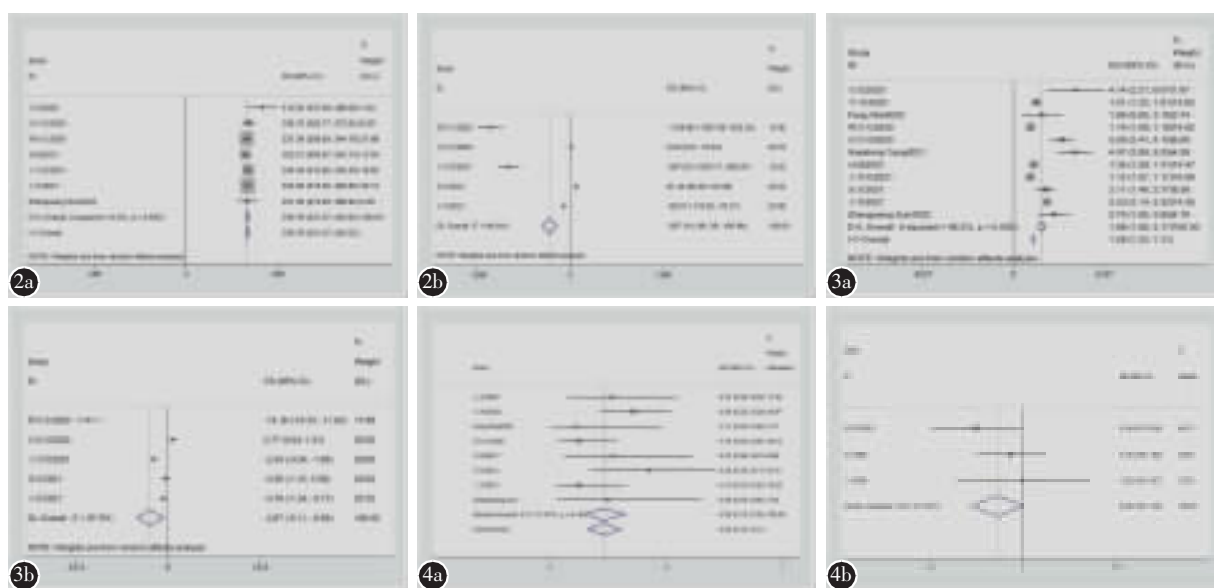


图 2 手术时间森林图 a 单臂试验手术时间森林图 b 双臂试验手术时间森林图 图 3 术中出血量森林图 a 单臂试验术中出血量森林图 b 双臂试验术中出血量森林图 图 4 早期并发症森林图 a 单臂试验早期并发症森林图 b 双臂试验早期并发症森林图

Figure 2 Forest plot of operative time a Operative time in single-arm trial b Operative time in double-arm trial **Figure 3** Forest plot of intraoperative blood loss a Intraoperative blood loss in single-arm trial b Intraoperative blood loss in double-arm trial **Figure 4** Forest plot of early complication a Early complication in single-arm trial b Early complication in double-arm trial

篇文献(140例)报告了术前术后脊髓损伤 Frankel 分级^[6,8,9,11~14,17]。其中 1 篇文献^[8] 术后 Frankel 分级标准差为 0,被排除。以术后 Frankel 分级为研究组,术前 Frankel 分级为对照组,经过异质性检验, $I^2=85.30\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,提示各研究之间存在显著异质性(高度),经敏感性分析与亚组分析未能消除异质性,基于随机效应模型进行 Meta 分析,MD=1.04,95%CI(0.32~1.76), $P=0.03$ (图 5a),提示术后 Frankel 分级比术前大约能提高一个等级。

双臂试验中术后脊髓损伤 Frankel 分级:有 3 篇文献(3D 组 70 例,钛网组 83 例)报告了术后脊髓损伤 Frankel 分级^[9,14,15],经过异质性检验, $I^2=0\%$,且 Q 检验 $P>0.1$,各研究间不存在异质性,采用固定效应进行 Meta 分析,MD=-0.13,95%CI(-0.45~-0.19), $P=0.42$ (图 5b),提示两组术后脊髓损伤 Frankel 分级无显著差异。

2.3.5 3D 打印人工椎体与相邻椎体融合率 单臂试验中有 6 篇文献(145 例)报告了 3D 打印人工椎体与相邻椎体的融合率^[6~9,15,16],经过异质性检验, $I^2=80.79\%$,且 Q 检验 $P<0.1$,提示本次选择的研究之间存在显著异质性(高度),进行敏感性和亚组分析无法消除异质性,基于随机效应模型进行 Meta 分析,合并效应量为 0.93,95%CI(0.79~1.00), $Z=11.88$, $P=0.00$ (图 6)。提示脊柱肿

瘤患者 TES 使用 3D 打印人工椎体脊柱重建后 3D 打印人工椎体与相邻椎体融合较好,融合率为 93%。双臂试验仅 1 篇文献报告了融合率,故未进行 Meta 分析。

2.3.6 3D 打印人工椎体沉降率 单臂试验中有 10 篇文献(196 例)报告了 3D 打印人工椎体的沉降率(沉降高度 $>2\text{mm}$)^[5~8,10,11,13,14,16,17],经过异质性检验, $I^2=69.84\%$,且 Q 检验的 $P>0.1$,提示本次选择的研究之间存在显著异质性(高度),进行敏感性分析剔除 1 篇文献后^[5],异质性降至 $I^2=39.24\%$, $P=0.11$,基于固定效应模型进行 Meta 分析,合并效应量为 0.04,95%CI(0.01~0.07), $Z=0.49$, $P=0.01$ (图 7a)。提示脊柱肿瘤患者行 TES 使用 3D 打印人工椎体脊柱重建后 3D 打印人工椎体发生沉降的概率较低,沉降率为 4%。

双臂试验中有 3 篇文献(3D 组 59 例,钛网组 57 例)报告了术后内置物沉降率^[10,13,14],经过异质性检验, $I^2=0\%$,且 Q 检验 $P>0.1$,各研究间不存在异质性,采用固定效应进行 Meta 分析,RR=0.15,95%CI(0.05~0.45), $P=0.001$ (图 7b),提示 3D 组内置物沉降率低于钛网组。

2.4 敏感性分析

单臂试验结果显示,手术时间、术中出血量、早期并发症发生率、脊髓损伤 Frankel 分级、3D 打印人工椎体与相邻椎体融合率、3D 打印人工椎体

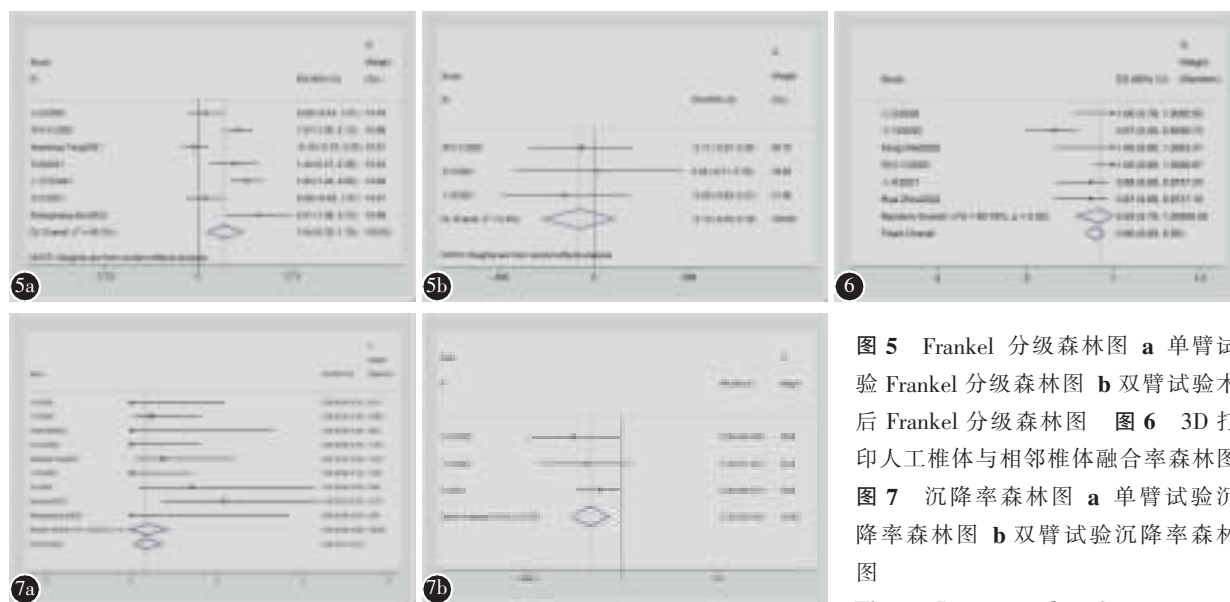


Figure 5 Forest plot of postoperative Frankel classification **a** Frankel classification in single-arm trial **b** Frankel classification in double-arm trial **Figure 6** Forest plot of fusion rate of 3D printed vertebral body with adjacent vertebrae **Figure 7** Forest plot of subsidence rate **a** Subsidence rate in single-arm trial **b** Subsidence rate in double-arm trial

沉降率的异质性较高,其中手术时间、早期并发症发生率、3D 打印人工椎体沉降率剔除研究后异质性降低,基于固定效应模型进行 Meta 分析。术中出血量、脊髓损伤 Frankel 分级、3D 打印人工椎体与相邻椎体融合率逐一剔除各项研究后再分析,异质性无明显变化,基于随机效应模型进行分析。Meta 分析结果未反转,提示分析结果稳定。双臂试验结果显示,手术时间、术中出血量的异质性较高,经敏感性分析无法降低异质性,由于各研究间异质性过大,放弃随机效应定量分析,采用定性系统描述。异质性来源可能为施术者水平差异、肿瘤部位、肿瘤节段数、手术入路不同有关。

2.5 发表偏倚

由于各项 Meta 分析中纳入的文献较少(<10 篇),所以仅对术中出血量的发表偏倚进行评估,图 8a 显示关于术中出血量的漏斗图不对称,异常值较多,通过剪补法估计缺失 6 项研究,纳入 6 篇虚拟研究的数据后,分析结果未反转(图 8b),提示分析结果稳定,发表偏倚对结果影响不大。

3 讨论

TES 脊柱重建的目标是:(1)恢复前柱承重能力;(2)填充骨缺损;(3)纠正肿瘤造成的局部脊柱畸形^[5]。3D 打印人工椎体作为一种新兴的 TES 脊柱重建内置物,主要优势体现在适形匹配和骨整合功能^[18],不仅能够较好地完成脊柱重建目标,而且具有与正常脊柱相似的形态以及独特的微孔结构,与其他内置物相比能够获得更高的椎体融合率^[14]和更低的自身沉降率^[10,14]。本研究对脊柱肿瘤 TES 应用 3D 打印人工椎体脊柱重建的有效性与安全性进行系统评价,证实其在 TES 脊柱重建中

存在优势。

3.1 手术时间与术中出血量

本研究结果显示 TES 术中置入 3D 打印人工椎体进行脊柱重建的手术时间与术中出血量与其他内置物相比较低。但纳入的双臂试验文献较少且各研究间异质性较高,结果可信度偏低(由于异质性过高放弃随机效应定量分析,采用定性系统描述的方式)。相关文献^[19,20]指出,肿瘤类型、部位、大小、累及椎体数以及手术入路和术者的手术经验等均会对手术时间与术中出血量产生一定影响;此外,肿瘤血供丰富度以及术前是否行血管介入栓塞治疗也会造成术中出血量变化,TES 术中置入 3D 打印人工椎体进行脊柱重建是否能显著缩短手术时间、减少术中出血量有待进一步考证。

3.2 并发症

TES 治疗脊柱肿瘤时,为了实现椎体肿瘤的完全切除,术中不可避免地损伤血管、神经等正常组织结构^[21],这导致了手术创伤大、时间长、并发症多发频发。TES 治疗脊柱肿瘤的并发症主要包括胸腔积液、脑脊液漏、感染等早期并发症以及断钉、断棒等内固定失败为主的术后晚期并发症。本研究表明早期并发症的发生与内置物的关系并不密切,但早期并发症若未得到及时处理,进一步发展将影响内置物融合情况与脊柱重建的稳定性,引起内置物下沉、松动甚至钉棒断裂等晚期并发症的发生,需进一步重视。

3.3 脊柱稳定性与融合率、沉降率

内置物沉降或融合失败易导致脊柱高度及生理曲度丢失,相邻椎体骨折塌陷,或出现钉棒断裂等内固定失败等情况,使脊柱稳定性严重丧失,因此术中置入物生物性融合以及减少置入物沉降的

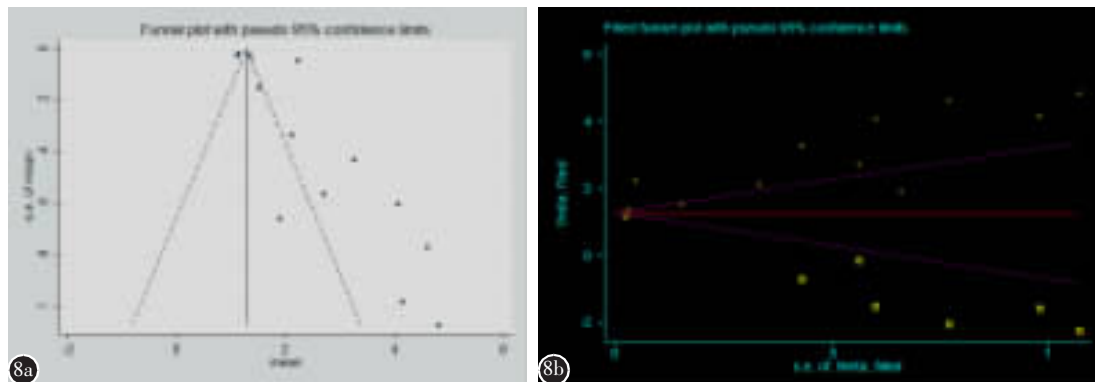


图 8 单臂试验术中出血量发表偏倚 a 漏斗图 b 剪补法

Figure 8 Publication bias for intraoperative blood loss in single-arm trial a Funnel diagram b Trim and fill method

发生是脊柱重建保持远期稳定性的关键。

3.3.1 融合率 本研究显示 3D 打印人工椎体融合率为 93%, 其中王林等^[15]的研究表明 3D 组融合率高于钛网组。分析相关原因:①钛笼、钛网等内置物圆柱体的形态使其与相邻椎体接触面积较小, 并且无法较好贴合上下椎体的切除面, 不利于与椎体融合; 3D 打印人工椎体根据正常人体脊柱定制人工椎体形态、大小及高度, 上下缘弧形设计使其紧密贴合相邻椎体的终板, 同时获得了与邻近椎体更大的接触面积, 有利于椎体间融合。②钛笼、钛网等内置物表面网状平面结构, 内部常填充自体骨或异体骨, 自体骨常取自髂骨或肋骨, 来源较少且可能发生感染等取骨并发症, 异体骨融合速度较慢且无法获得较好的融合效果。3D 打印人工椎体大多数材质为钛合金, 具有出色的生物相容性和耐腐蚀性, 表面粗糙, 内部结构模拟椎体松质骨骨小梁结构, 提供了与人体细胞生长微环境类似的环境, 形成了利于骨细胞增殖和迁移的微孔结构, 不仅为细胞黏附创造了有利环境, 生长因子和成骨细胞易于结合, 还可刺激细胞分化^[22, 23], 有利于椎体间融合; 但其独特的微孔结构也容易出现细菌粘附、增殖并随之形成生物膜; 同时由于内置物表面软组织与血液供应的缺乏, 易发生内置物与骨感染^[24, 25]。本研究纳入文献中未有作者提及发生重大内置物感染, 但需引起高度重视。③金属内置物和周围天然骨之间弹性模量的显著不匹配通常会导致内置物上的应力分布不均匀, 产生应力遮挡效应, 会造成金属内置物周围的骨组织吸收, 增加骨折和内置物松动的风险, 降低椎体融合率^[27, 28]。钛笼、钛网等内置物的弹性模量与骨骼显著不匹配, 均高于天然骨骼; 而 3D 打印人工椎体由于其独特的微孔结构, 拥有与天然骨骼极为相似的弹性模量, 不易产生应力遮挡效应, 利于椎体间融合。

3.3.2 沉降率 内置物沉降影响前柱中载荷的分担, 以至于后方固定系统的载荷增加, 当沉降高度>5mm 时, 钉棒固定系统易由于超载而早期疲劳断裂, 导致前方椎体重建融合失败^[29-31]。本研究显示 3D 打印人工椎体与其他内置物相比有较低的沉降率, 分析原因: 钛笼钛网等内置物通常不具备弧度, 由于脊柱生理曲度使内置物常与水平面有一定夹角, 脊柱力线易偏离骨接触面, 应力在钛网或钛笼内的分布不均匀; 同时由于弹性模量

与相邻椎体显著不匹配, 产生应力遮挡效应而引起邻近椎体骨组织流失, 造成骨质疏松。在应力集中且不均匀的持续作用下, 常导致内置物移位与相邻椎体终板形成夹角, 出现钛网或钛笼断裂塌陷^[14, 32], 或由于应力过高及其锐利的边缘引起邻近椎体骨折, 直接破坏脊柱稳定性, 增加内置物沉降风险。3D 打印人工椎体曲率是根据肿瘤的位置和生理曲率设计的, 接触面积大, 邻近椎体面贴合较好, 应力分布载荷加载到有较厚皮质骨的终板的外围^[33], 脊柱力线不易偏移, 应力分布相对更加均匀并始终通过椎体间接触面传导, 其三维立体的微孔结构使其具有高强度低模量, 不易发生应力遮挡效应, 有更大的抗压能力, 不易塌陷变形, 提供了较好的稳定性, 降低了内置物沉降概率。

3.4 局限性

本研究存在一定的局限性:①纳入 13 篇文献均为非随机对照试验, 证据等级较低;②纳入文献中国内文献偏多, 存在一定的发表偏倚;③单臂试验在异质性较高的情况下, 基于随机效应模型进行分析合并的效应量并不能准确说明问题;④对照试验较少, 3D 组是否优于钛网组还需更多的高质量对照试验提供证据;⑤部分研究样本量较少, 数据获取受到限制, 可能存在选择偏倚;⑥由于 3D 打印人工椎体应用于 TES 的时间不长, 所纳入的研究随访时间均较短, 缺乏对长期效果的评估。3D 打印人工椎体的安全性和有效性的研究未来还需纳入更多大样本、随机对照、长期随访的高质量文献提供更高等级更强力的证据来验证。

4 总结与展望

3D 打印人工椎体在脊柱肿瘤 TES 脊柱重建中应用具有手术时间短, 术中出血量少, 与相邻椎体融合率较高以及置入物沉降率较低等优势, 术后脊髓损伤神经功能恢复较好, 综合各项评价指标, 3D 打印人工椎体应用于脊柱肿瘤 TES 脊柱重建具有良好的稳定性, 疗效较为显著。

5 参考文献

1. Chatain GP, Finn M. Compassionate use of a custom 3D-printed sacral implant for revision of failing sacrectomy: case report[J]. J Neurosurg Spine, 2020: 1-6.
2. Jones M, Holton J, Hughes S, et al. Total en bloc spondylectomy[J]. J Spine Surg, 2018, 4(3): 663-665.
3. 李拓黄, 韦峰, 刘忠军. 3D 打印假体在脊柱肿瘤切除后脊柱

- 重建中的应用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30(9): 833-837.
4. 张天嵩, 钟文昭. 实用循证医学方法学[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2012. 158-159.
5. Girolami M, Boriani S, Bandiera S, et al. Biomimetic 3D-printed custom-made prosthesis for anterior column reconstruction in the thoracolumbar spine: a tailored option following en bloc resection for spinal tumors: preliminary results on a case-series of 13 patients[J]. Eur Spine J, 2018, 27(12): 3073-3083.
6. 石磊, 栗向东, 李小康, 等. 新型 3D 打印个体化人工椎体在脊柱重建中的初步研究[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(6): 335-343.
7. 韦峰, 刘杉杉, 刘忠军, 等. 胸腰椎肿瘤整块切除后应用 3D 打印人工椎体重建的安全性和有效性研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30(9): 774-781.
8. Wei F, Li Z, Liu Z, et al. Upper cervical spine reconstruction using customized 3D-printed vertebral body in 9 patients with primary tumors involving C2[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 332.
9. 卿培东, 曹云, 徐建峰, 等. 3D 打印技术用于脊柱肿瘤切除后脊柱重建的效果分析[J]. 中国医学装备, 2020, 17(1): 109-112.
10. 纪经涛, 胡永成, 苗军. 3D 打印人工椎体在胸腰椎肿瘤整块切除后重建中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(4): 208-216.
11. Tang X, Yang Y, Zang J, et al. Preliminary results of a 3D-printed modular vertebral prosthesis for anterior column reconstruction after multilevel thoracolumbar total en bloc spondylectomy[J]. Orthop Surg, 2021, 13(3): 949-957.
12. 孙越, 王海瑞, 刘艳成, 等. 3D 打印人工椎体在脊柱肿瘤全椎体切除术中的疗效评价 [J]. 天津医药, 2021, 49 (11): 1207-1211.
13. 王秀霞, 姬彦辉, 冷子宽, 等. 新型 3D 打印个体化人工椎体用于脊柱肿瘤切除重建的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(6): 1155-1158.
14. 张亚, 孙允龙, 熊伟, 等. 3D 打印个体化人工椎体在胸腰椎肿瘤整块切除后脊柱稳定性重建中的应用[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2021, 18(1): 17-21,26.
15. 王林, 高嵩涛, 刘继军, 等. 3D 打印人工椎体在脊柱转移瘤整块切除后脊柱稳定性重建中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(23): 3008-3013.
16. Zhou H, Liu S, Li Z, et al. 3D-printed vertebral body for anterior spinal reconstruction in patients with thoracolumbar spinal tumors[J]. J Neurosurg Spine, 2022: 1-9.
17. Sun Z, Yin M, Sun Y, et al. Customized multilevel 3D printing implant for reconstructing spine tumor: a retrospective case series study in a single center [J]. Orthop Surg, 2022, 14(9): 2016-2022.
18. 郭卫. 3D 打印金属假体修复骨肿瘤切除后骨关节缺损的应用现状与展望[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(12): 755-759.
19. 陈雷. 术前选择性动脉栓塞影响脊柱肿瘤术中出血的相关因素分析[D]. 青岛大学, 2020.
20. 贾鹏, 孔祥清, 吕智, 等. 术前选择性动脉栓塞脊柱肿瘤患者术中出血量影响因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33 (9): 689-691.
21. Bandiera S, Boriani S, Donthineni R, et al. Complications of en bloc resections in the spine [J]. Orthop Clin North Am, 2009, 40(1): 125-131, vii.
22. Xue W, Krishna BV, Bandyopadhyay A, et al. Processing and biocompatibility evaluation of laser processed porous titanium[J]. Acta Biomater, 2007, 3(6): 1007-1018.
23. Fang T, Zhang M, Yan J, et al. Comparative analysis of 3D-printed artificial vertebral body versus titanium mesh cage in repairing bone defects following single-level anterior cervical corpectomy and fusion[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928022.
24. Inzana JA, Schwarz EM, Kates SL, et al. Biomaterials approaches to treating implant-associated osteomyelitis[J]. Biomaterials, 2016, 81: 58-71.
25. Yang Y, Chu L, Yang S, et al. Dual-functional 3D-printed composite scaffold for inhibiting bacterial infection and promoting bone regeneration in infected bone defect models [J]. Acta Biomater, 2018, 79: 265-275.
26. 刘昌靛, 田齐. 3D 打印假体骨融合及其对骨肿瘤术后长期稳定性的评价[J]. 医学信息, 2022, 35(11): 40-43.
27. Yan C, Hao L, Hussein A, et al. Ti-6Al-4V triply periodic minimal surface structures for bone implants fabricated via selective laser melting [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2015, 51: 61-73.
28. Li P, Jiang W, Yan J, et al. A novel 3D printed cage with microporous structure and in vivo fusion function [J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(7): 1386-1392.
29. 杨强. 全脊椎整块切除术在治疗胸腰椎肿瘤中的应用及相关研究[D]. 山东大学, 2010.
30. Matsumoto M, Watanabe K, Tsuji T, et al. Late instrumentation failure after total en bloc spondylectomy[J]. J Neurosurg Spine, 2011, 15(3): 320-327.
31. Li Z, Wei F, Liu Z, et al. Risk factors for instrumentation failure after total en bloc spondylectomy of thoracic and lumbar spine tumors using titanium mesh cage for anterior reconstruction[J]. World Neurosurg, 2020, 135: e106-e115.
32. 李冬月, 刘晓光, 刘忠军, 等. 全脊椎切除及脊柱稳定性重建治疗颈胸段脊柱肿瘤的疗效分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(11): 964-970.
33. Dong C, Wei H, Zhu Y, et al. Application of titanium alloy 3D-Printed artificial vertebral body for stage III Kümmell's disease complicated by neurological deficits [J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 2265-2276.

(收稿日期:2022-09-02 末次修回日期:2022-12-06)

(英文编审 谭 啸)

(本文编辑 姜雅浩)