

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.04.0381

综述

腰椎椎体间融合失败因素的研究进展

李路明^{1,2}, 徐宝山¹, 朱少文¹, 郭翔翔¹ 综述, 王涛¹ 审校

(1.天津市天津医院微创脊柱外科, 天津 300211; 2.天津医科大学骨科临床学院, 天津 300211)

摘要 腰椎椎间融合失败(FLIF)是腰椎椎间融合术后常见的、可预防的并发症,其特征是腰椎椎间融合术后融合部位未形成连续骨小梁结构,同时存在放射性透射线。FLIF是患者术后疼痛、融合节段失稳和病情复发的主要原因,且患者量呈上升趋势。目前FLIF发生率大约为7%~20%。FLIF受多种危险因素影响,包括吸烟、止痛药物的使用、融合材料的选择、手术因素和患者因素等。通过分析腰椎融合失败的危险因素,为患者和医师提供指导性意见,可减少FLIF的发生。

关键词 腰椎融合; 脊柱手术; 融合失败; 危险因素

中图分类号 R681.5

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)04-0381-04

腰椎椎体间融合术是由 Briggs and Milligan 于 1944 年描述^[1],他们首先采用后路方法进行腰椎椎间融合术。腰椎椎体间融合术用于治疗脊柱病变,如退行性疾病、畸形、椎间盘突出、椎体后凸等。随着手术技术的不断提高,过去几十年里腰椎椎间融合术得到了广泛应用。腰椎椎间融合失败(FLIF)作为一种特殊并发症,其发生率较高,因此降低手术失败率对患者的远期疗效至关重要,据统计,FLIF 发生率为 7%~20%^[2]。在多节段融合的患者中,失败的风险更高。

先前的研究多关注于 FLIF 后的挽救策略,而对导致 FLIF 的因素认识不足,为临床医师及患者造成了巨大困扰,因此本文综述了 FLIF 的诊断及危险因素。

1 FLIF 的诊断

FLIF 的诊断通常通过多种影像学方法,包括动静态 X 线光片、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、骨扫描及超声。上述技术在评估腰椎椎间融合方面各有优势,但没有一种方法是完美的。X 线片在随访诊断中广泛使用,其敏感度高、辐射小和成本相对较低。美国食品和药品监督管理局(FDA)为腰椎成功融合设定了放射学指南,要求平移活动不超过 3 mm,腰椎的角度活动不超过 5°。虽然 CT 被认为是评估椎间融合的金标准,但由于辐射量大,临床上使用较少,通常仅在怀疑存在 FLIF 时使用,判断 FLIF 的指征是在椎体融合部位上下终板与植入物间未观察到连续的骨小梁结构^[3]。金属材料对 MRI 影响较大,因此 MRI 在评估骨状态方面使用较

少。在怀疑的评估中,MRI 常用于检测残余、复发或新的狭窄情况以及与可能导致 FLIF 症状的邻近节段病变。MRI 的 T2 加权图像上的高信号和 T1 加权图像上的低信号变化均可提示 FLIF 的存在^[4]。其他影像学方法如骨扫描和超声在 FLIF 诊断中敏感性和特异性较低,临床应用较少。开放手术被认为是 FLIF 的“金标准”,但使用非侵入性方法确定椎体间融合状态更可取,然而,即使进行开放性探查,也并非总能得出明确的结果。总体而言,针对 FLIF 的诊断,需要综合运用多种影像学方法,根据具体情况进行判断,以更快速方便、准确的得到诊断结果。

2 FLIF 的危险因素

2.1 止痛类药物 近年来,有学者发现阿片类药物可能对骨愈合过程产生负面影响^[5],它们的使用可能与骨不愈合相关,进而导致 FLIF 的发生。最近的一些研究也发现,腰椎椎间融合术前使用阿片类药物可能会导致 FLIF。Bhattacharjee 等^[6]的研究纳入 8 494 例单节段腰椎椎间融合患者,3 928 例患者在术前 6 个月长期使用阿片类药物,3 250 例患者术前 6 个月未使用阿片类药物。研究发现,术前长期使用阿片类药物患者的发生率(3.84% vs. 2.89%, $P=0.027$)明显较高。另外非甾体抗炎药的使用在临床上存在争议,尽管非甾体抗炎药可提高患者术后满意度,但其使用可能会抑制骨形成和愈合,导致 FLIF。术后早期使用非甾体抗炎药可导致 FLIF。Lindsay 等^[7]研究纳入 178 758 例单节段腰椎椎间融合患者,其中 23 602 例早期使用非甾体抗炎药的患者,其术后发生率为 7.34%,而未使用的患者为 5.06%。回归模型分析显示,非甾体抗炎药与 FLIF 存在相关性($P<0.01$)。另外一项 Meta 分析研究发现,酮洛酸在腰椎椎间融合术后 FLIF 存在时间和

基金项目 国家重点研发计划(2022YFC3601904)

作者简介 李路明(1998-),男,硕士在读,研究方向:微创脊柱外科;
通信作者:王涛,E-mail:orthospinewangtao@163.com。

剂量依赖性^[8],术后使用酮洛酸超过2 d或使用剂量超过120 mg/d与FLIF有关。另外还有研究支持在腰椎椎间融合患者中,使用选择性环氧合酶(COX)-2抑制剂或使用短期、低剂量非选择性COX抑制剂不会增加椎间融合失败的风险^[9]。因此对于长期使用低剂量止痛药是否增加FLIF风险以及哪种类型的止痛药对腰椎椎间融合术后影响更大,仍需进一步研究。

2.2 手术部位感染 术后手术部位感染是FLIF的原因之一,可导致椎间融合部位炎症和组织破坏,进而影响骨愈合和椎间融合失败的发生。对139例接受腰椎椎间融合术的患者进行回顾性研究,在至少18个月的随访过程中发现,患者术后手术部位深部感染的发生率为11.51%。多元Logistic回归模型中,在调整其他独立变量(感染、体重指数、Charlson合并症指数和手术时间)后,唯一与未达到成功椎间融合结果显著相关的变量是感染,其OR值为12.44(95%CI:2.50~61.76)^[10]。

2.3 椎间融合材料的选择 椎间融合材料的选择对于融合成功有重要的影响,选择不适当的融合材料会导致腰椎椎间融合的延迟,并导致FLIF等并发症的发生。目前,常用的椎间融合材料有自体骨、同种异体骨、骨形态发生蛋白和椎间融合器等。融合材料的多种生物学特性将影响融合率:骨传导性、骨诱导性、成骨性、机械强度和血管密度等。

2.3.1 自体骨与椎间融合失败 自体颗粒骨不仅具有成骨作用、骨传导性、骨诱导性3种特性,还具有以下优点:取材方便、无排斥反应、硬度接近生理状态、骨诱导作用强。有研究发现自体骨质量不足可能导致FLIF。Liu等^[11]进行了105例单节段后路腰椎椎间融合术的随访研究,使用micro-CT测量了手术中患者棘突骨的骨表面密度。使用棘突骨片、同种异体骨和人工骨复合材料植入,随访2年后发现13例患者融合不良。融合失败患者的棘突骨表面密度显著更低[(3.09±0.78) mm vs.(3.71±0.76) mm, $P<0.001$],研究者认为自体骨组织微结构的恶化可能导致FLIF。此外郝建学等^[12]也指出,在腰椎椎间植骨手术中,当植骨量低于5 cm³时,椎间植骨的融合率并不理想。因此,研究者建议在单节段植骨时,最好将植骨量保持在5 cm³或以上会更好的促进椎间融合。

2.3.2 同种异体骨与椎间融合失败 同种异体骨是近年来常用的移植物之一,有良好的骨传导潜能,提供椎体间生物脚手架作用。通常以新鲜冷冻或冷冻干燥形式储存,容易获取、成本低,避免了取

骨部位并发症。在腰椎椎间融合中的融合率可达90.5%~95%^[13-14]。同种异体骨相较于自体骨,缺乏骨生成和骨诱导作用,存在一定的疾病传播和重吸收的概率,且价格较高。然而,随着供体筛选和检测的广泛应用以及同种异体移植治疗方案的更新,这些风险正在持续降低。

2.3.3 椎间融合器与椎间融合失败 椎间融合器能够提供强力的椎间支撑并显著恢复椎间隙高度,维持椎间孔高度,解除神经根压迫,防止椎间隙塌陷与假关节形成,其在腰椎椎间融合术后的融合率约为89%~93%^[15]。椎间融合器移位和沉降是导致腰椎椎间融合失败的挑战性问题。移位会损伤前方血管、压迫后方脊髓,沉降则可减少脊柱节段运动。一项随访了286例接受腰椎椎间融合术患者的研究中,18例患者术后随访过程中发生了椎间融合器后移,该研究通过多元Logistic回归模型显示,椎间融合器尺寸偏小(<11 mm)、外科医生经验不足和腰椎滑脱症是后路腰椎椎间融合术后椎间融合器后移的危险因素^[16]。此外Zhou等^[17]在2010年10月至2016年12月纳入了1052例接受经椎间孔腰椎椎体间融合术(TLIF)的患者,发现梨形椎间盘、椎间融合器后置和终板损伤是导致椎间融合器脱出的危险因素。椎间融合器沉降的风险众多,Singhathanadigge等^[18]回顾了114例行MIS-TLIF的脊柱退变性疾病患者,共涉及135个腰椎节段,其中80个节段发生了沉降,该研究发现,多裂肌萎缩与椎间融合器沉降强相关($P<0.001$)。其他导致椎间融合器沉降的因素包括椎间融合器高度超过12 mm、椎间融合器位置后置、年龄>65岁、体重指数较高、钛包覆的聚醚醚酮(Ti-PEEK)融合器、终板后部的高密度骨突起以及脊柱椎旁肌肉萎缩。研究者认为,过高的椎间融合器会产生更大的局部压缩力,钛涂层PEEK的碎片导致炎症,高体重引起的轴向压力增加是导致椎间融合器沉降的原因。

2.4 手术因素

2.4.1 腰椎椎间融合节段数 多节段融合是导致FLIF的原因之一,Han等^[19]研究发现,351例行PLIF患者中,术后1年出现融合失败患者的平均融合节段数量明显高于融合患者[(2.44±0.81) vs.(1.78±0.80), $P<0.001$]。Guppy等^[20]研究发现,相比于单节段椎体间融合手术的患者,行3或4个节段融合患者的融合失败率分别是单节段的2.8倍和3.7倍。

2.4.2 植入物的接触 腰椎椎间植入物与上下终板接触不足会导致FLIF的发生。Ushirozako等^[21]对138例PLIF患者回顾性研究显示,术后融合患者的

平均自体骨占有率明显高于融合失败患者(59% vs. 53%, $P=0.046$)。融合失败的患者中,术后自体骨和终板间存在放射性透射线的情况较多(38例),而融合患者中仅有14例存在放射性透射线。提示自体骨与相邻终板接触不足可能会导致FLIF的发生。

2.5 个体因素

2.5.1 吸烟 香烟中的尼古丁会对腰椎椎间骨愈合产生负面影响,尼古丁破坏成骨细胞,抑制新骨和新生血管的生成^[22]。研究表明,吸烟者发生FLIF的风险明显高于非吸烟者。Hermann等^[23]对16例吸烟者(平均每天吸烟10支)和34例非吸烟者FLIF进行比较,发现在吸烟者中,69%术后出现FLIF,而在非吸烟者中仅有29%($P=0.01$),另有1例吸烟者因椎间融合失败而再次手术。Phan等^[24]研究纳入了137例因腰椎退变性疾病接受前路腰椎椎间融合手术的患者,在114例非吸烟者和23例术前两周内吸烟者中,单变量分析显示,吸烟者的腰椎椎间融合率明显低于非吸烟者(69.6% vs. 85.1%, $P=0.006$)。在另一项对281例患者平均随访时间53.5个月的研究中,双节段腰椎椎间融合术后,吸烟者的椎间融合失败率高于非吸烟患者(29.17% vs 10.92%, $P=0.019$),但在单节段腰椎椎间融合术后未见明显差异($P=0.738$)。研究强调,接受多节段手术的患者尤其需认真考虑戒烟^[25]。

2.5.2 年龄 Konomi等^[26]研究(78例患者,封闭盒式椎间融合器)表明,高龄患者FLIF的风险增加。整体融合率在术后12和24个月为68%和88.5%。多元Logistic回归分析指出,患者年龄>75岁是术后12个月融合失败的危险因素($P=0.02$)。另外高龄也会增加术后并发症及非计划再手术的发生,年龄大于65岁,在前路腰椎椎间融合术后,有明显增加肺炎、败血症等并发症的风险^[27]。

2.5.3 体重 超重患者在手术中会遇到更多的困难,且术后恢复更慢,由于其皮下脂肪过多,更可能会导致术后手术部位感染和腰椎椎间融合失败的发生。Hollern等^[28]研究发现,高体重指数患者腰椎椎间融合术后FLIF的发生率更高($P=0.017$)。此外,肥胖患者的椎旁肌肉脂肪浸润程度也更高,患者术前椎旁肌肉脂肪浸润分数较高会降低融合率。Han等^[19]对351例患者的研究发现,通过测量患者术前多裂肌和竖脊肌脂肪浸润分数,在1年的随访中,FLIF患者的脂肪浸润分数明显高于融合患者[(0.33 ± 0.11) vs. (0.27 ± 0.12), $P<0.001$]。此外,肥胖会导致更多皮质醇释放,减少胶原蛋白合成,从而减缓骨愈合速度,进而导致FLIF的发生。

2.5.4 骨质疏松症 骨质疏松症一直是导致患者螺钉固定不良、松动和发生FLIF的主要因素。此外骨质疏松症患者的自体骨是较差的移植材料来源,骨质疏松症患者移植骨吸收加速、新骨形成延缓并诱发内植物失稳等,导致骨融合率和临床疗效降低。Liu等^[29]回顾了359例腰椎椎间融合手术患者,平均随访11个月,研究表明,低容量性骨矿化密度增加了骨骼并发症的发生(FLIF、内固定失败和邻近椎体骨折)。在多元Logistic回归中,基线水平的胸12~腰2骨密度容量每增加10 mg/cm³,骨骼并发症的可能性降低9%。

2.5.5 其他因素 除上述因素外,过度运动会增加手术部位的压力和应力,进而延缓骨愈合并降低椎间融合成功率。营养状态差的患者可能导致融合部位新生血管和新骨生成延迟,增加融合失败的风险。另外患者伴随有糖尿病、心血管疾病等合并症也会导致椎间融合失败的发生^[30]。

3 FLIF的预防与治疗

基于上述FLIF的阐述,针对导致FLIF的危险因素进行仔细的术前评估是预防FLIF发生的关键。对于吸烟者,由于融合部位新生血管在术后3~4周最为关键,新骨和胶原蛋白形成在术后6个月内较为关键,因此根据患者的依从性,建议术前戒烟4周,术后戒烟至少6个月最为合理。对于长期服用止痛类药物患者,术前应停止或减少服用剂量,术后针对患者耐受情况酌情予以患者低剂量、短期的止痛药物。骨质疏松症患者术前应服用特立帕肽等药物进行抗骨质疏松治疗。另外在手术过程中,应充分处理植骨床,选择适当的融合材料,并前置融合材料,增加融合材料与相邻椎体的接触。同时,术中应严格控制融合节段数量,恢复患者正常的脊柱骨盆参数。对于有FLIF高风险的患者,可以术中植入骨形态发生蛋白来增加融合率。超重患者应术前减重并进行腰背肌功能锻炼,以降低FLIF与感染的风险。随着技术的发展,未来仍需对椎间融合材料及止痛药物的选择等方面的危险因素进行关注,以降低FLIF的发生,提高患者腰椎椎间融合术后的生活质量,减少患者负担。

参考文献:

- [1] BRIGGS H, MILLIGAN P R. Chip fusion of the low back following exploration of the spinal canal[J]. J Bone Joint Surg Am, 1944, 26 (1): 125-130.
- [2] FORMICA M, VALLERGA D, ZANIRATO A, et al. Fusion rate and influence of surgery-related factors in lumbar interbody arthrodesis for degenerative spine diseases: a meta-analysis and systematic review[J]. Musculoskelet Surg, 2020, 104 (1): 1-15.

- [3] GHISELLI G, WHARTON N, HIPPI J A, et al. Prospective analysis of imaging prediction of pseudarthrosis after anterior cervical discectomy and fusion: computed tomography versus flexion-extension motion analysis with intraoperative correlation[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36 (6): 463-468.
- [4] LEE C, DORCIL J, RADOMISLI T E. Nonunion of the spine: a review[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, (419): 71-75.
- [5] CHRASTIL J, SAMPSON C, JONES K B, et al. Postoperative opioid administration inhibits bone healing in an animal model[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471 (12): 4076-4081.
- [6] BHATTACHARJEE S, PIRKLES S, SHI L L, et al. The effects of chronic preoperative opioid use on single-level lumbar fusion outcomes[J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33 (8): 401-406.
- [7] LINDSAY S E, PHILIPP T, RYU W H A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the acute post-operative period are associated with an increased incidence of pseudarthrosis, hardware failure, and revision surgery following single-level spinal fusion[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2023, 48 (15): 1057-1063.
- [8] LI J, AJIBOYE R M, ORDEN M H, et al. The effect of ketorolac on thoracolumbar posterolateral fusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Spine Surg*, 2018, 31 (2): 65-72.
- [9] WHEATLEY B M, NAPPO K E, CHRISTENSEN D L, et al. Effect of nsais on bone healing rates: a meta-analysis[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2019, 27 (7): 330-336.
- [10] ANDRÉS-CANO P, CERVÁN A, RODRÍGUEZ-SOLERA M, et al. Surgical infection after posterolateral lumbar spine arthrodesis: CT analysis of spinal fusion[J]. *Orthop Surg*, 2018, 10 (2): 89-97.
- [11] LIU P, ZHOU B, CHEN F, et al. Effect of trabecular microstructure of spinous process on spinal fusion and clinical outcomes after posterior lumbar interbody fusion: bone surface/total volume as independent favorable indicator for fusion success[J]. *World Neurosurg*, 2020, 136: 204-213.
- [12] 郝建学, 周斐, 钟娜, 等. 椎间植骨量对腰椎椎间融合内固定术后融合效果的研究[J]. *实用骨科杂志*, 2016, 22 (3): 205-208, 245.
- [13] VILLAVICENCIO A T, NELSON E L, RAJPAL S, et al. Prospective, randomized, double-blinded clinical trial comparing PEEK and allograft spacers in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion surgeries[J]. *Spine J*, 2022, 22 (1): 84-94.
- [14] WIND J, PARK D, LANSFORD T, et al. Twelve-month results from a prospective clinical study evaluating the efficacy and safety of cellular bone allograft in subjects undergoing lumbar spinal fusion[J]. *Neurol Int*, 2022, 14 (4): 875-883.
- [15] LEE J H, KIM S K, KANG S S, et al. A long-term follow-up, multicenter, comparative study of the radiologic, and clinical results between a CaO-SiO₂-P₂O₅-B₂O₃ bioactive glass ceramics (BGS-7) intervertebral spacer and titanium cage in 1-level posterior lumbar interbody fusion[J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33 (7): 322-329.
- [16] LI H, WANG H, ZHU Y, et al. Incidence and risk factors of posterior cage migration following decompression and instrumented fusion for degenerative lumbar disorders[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (33): 7804.
- [17] ZHOU Z J, XIA P, ZHAO F D, et al. Endplate injury as a risk factor for cage retropulsion following transforaminal lumbar interbody fusion: an analysis of 1052 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (5): 24005.
- [18] SINGHATANADGIGE W, SUKTHUAYAT A, TANAVIRIYACHAI T, et al. Risk factors for polyetheretherketone cage subsidence following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163 (9): 2557-2565.
- [19] HAN G, ZOU D, LIU Z, et al. Fat infiltration of paraspinal muscles as an independent risk for bone nonunion after posterior lumbar interbody fusion[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23 (1): 232.
- [20] GUPPY K H, ROYSE K E, NORHEIM E P, et al. Operative nonunion rates in posterolateral lumbar fusions: analysis of a cohort of 2591 patients from a national spine registry[J]. *World Neurosurg*, 2021, 145: 131-140.
- [21] USHIROZAKO H, HASEGAWA T, EBATA S, et al. Impact of sufficient contact between the autograft and endplate soon after surgery to prevent nonunion at 12 months following posterior lumbar interbody fusion[J]. *J Neurosurg Spine*, 2020, 33 (6): 796-805.
- [22] BERMAN D, OREN J H, BENDO J, et al. The effect of smoking on spinal fusion[J]. *Int J Spine Surg*, 2017, 11 (4): 29.
- [23] HERMANN P C, WEBLER M, BORNEMANN R, et al. Influence of smoking on spinal fusion after spondylodesis surgery: a comparative clinical study[J]. *Technol Health Care*, 2016, 24 (5): 737-744.
- [24] PHAN K, FADHIL M, CHANG N, et al. Effect of smoking status on successful arthrodesis, clinical outcome, and complications after anterior lumbar interbody fusion (ALIF)[J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: 998-1003.
- [25] BYDON M, DE LA GARZA-RAMOS R, ABT N B, et al. Impact of smoking on complication and pseudarthrosis rates after single- and 2-level posterolateral fusion of the lumbar spine[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39 (21): 1765-1770.
- [26] KONOMI T, YASUDA A, FUJIYOSHI K, et al. Incidences and risk factors for postoperative non-union after posterior lumbar interbody fusion with closed-box titanium spacers[J]. *Asian Spine J*, 2020, 14 (1): 106-112.
- [27] KAMALAPATHY P N, VATANI J, RASO J, et al. How old is too old: matched analysis of geriatric patients undergoing anterior lumbar interbody fusion[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 212: 107090.
- [28] HOLLERN D A, WOODS B I, SHAH N V, et al. Risk factors for pseudarthrosis after surgical site infection of the spine[J]. *Int J Spine Surg*, 2019, 13 (6): 507-514.
- [29] LIU Y, DASH A, KREZ A, et al. Low volumetric bone density is a risk factor for early complications after spine fusion surgery[J]. *Osteoporos Int*, 2020, 31 (4): 647-654.
- [30] JUNG J M, CHUNG C K, KIM C H, et al. Prognosis of symptomatic pseudarthrosis observed at 1 year after lateral lumbar interbody fusion[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46 (18): 1006-1013.

(2023-12-22 收稿)