

## 可降解椎间融合器的研究进展

王旭翾, 毛克亚, 张雅宾, 李修璨, 姜 威, 刘义灏  
解放军总医院 骨科, 北京 100853

**摘要:** 椎间融合器目前广泛应用在脊柱融合手术中。可降解椎间融合器能促进椎间骨性融合, 同时自身逐渐降解被新生骨取代。本文对各种材料可降解椎间融合器在动物实验、临床研究方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 脊柱融合术; 可降解椎间融合器; 可降解材料

中图分类号: R 687.3 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)07-0693-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.07.024

网络出版时间: 2017-04-17 11:24 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170417.1124.002.html

### Research advances in bioabsorbable cage

WANG Xuxuan, MAO Keya, ZHANG Yabin, LI Xiucan, JIANG Wei, LIU Yihao

Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MAO Keya. Email: maokeya@sina.com

**Abstract:** Interbody fusion cage has been widely used in spinal fusion surgery currently. Bioabsorbable cage can promote interbody fusion, while they can be absorbed gradually and replaced by new bone. Research advances in various materials of bioabsorbable cage from clinical trials and animal studies are reviewed in this article.

**Keywords:** spinal fusion; bio-absorbable fusion cage; biodegradable material

使用椎间融合器(Cage)进行脊柱融合术已成为治疗脊柱退行性疾病、脊柱畸形的常规手术方法<sup>[1-4]</sup>。椎间融合器能避免单纯使用自体骨植骨引起的并发症, 可产生椎间撑开-压缩效应, 维持手术节段稳定, 为椎间融合提供良好的环境<sup>[5-7]</sup>。目前, 针对椎间融合器的设计方法及材料特性已开展了大量研究<sup>[8-9]</sup>。与立式Cage相比, 螺纹型Cage不能保持并重建脊柱矢状位曲度<sup>[10]</sup>, 在脊柱扭转时, 螺纹也不能防止Cage的滑移<sup>[11]</sup>。金属Cage或者钛合金Cage的刚度远超脊柱运动节段和椎体骨, 应力遮挡效应明显, 可引起Cage移动、假关节形成等并发症, 同时不能透过X线, 影响预后判断<sup>[12-13]</sup>。高分子材料Cage与皮质骨弹性模量相近, 但其不可降解, 具有发生远期并发症的风险<sup>[14-15]</sup>。可降解椎间融合器将弥补以上材料的不足, 理想的可降解Cage应具有与皮质骨相近的弹性模量, 应力遮挡效应小, 利于椎间骨性融合, 生物相容性好, 可透X线, 对影像学检查干扰小, 降解速度适中, 最终被新生骨取代。

#### 1 不同材料可降解Cage的动物实验研究

**1.1 聚乳酸(poly lactide, PLA)Cage** 根据乳酸分子在聚乳酸立体构象中的手性结构, 可分为聚左旋乳酸、聚右旋乳酸以及聚混旋乳酸。

聚左旋乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)的弹性模量为4.2 GPa, 与椎体骨相近(约2 GPa), 应力遮挡效应小。

Van Dijk等<sup>[16]</sup>使用两种不同厚度的框型PLLA Cage与框型钛合金Cage做对照, 利用羊腰椎融合模型观察椎间融合效果, 发现在术后3个月时, PLLA Cage内出现明显的骨质长入, 但未形成牢固融合; 在术后6个月时, 80% PLLA Cage(4/5)显示椎间骨桥连接, 融合牢固, 而钛合金Cage内仅有骨质长入, 暂未能融合; 在术后6~36个月随访期内, PLLA Cage椎间融合率为86%(19/22), 而钛合金Cage融合率为33%(2/6), 钛合金Cage组实验动物偏少, 融合率可能产生偏倚; 通过对比厚壁PLLA Cage(壁厚1.5 mm, 刚度4 kN/mm)与薄壁PLLA Cage(壁厚0.75 mm, 刚度2 kN/mm)的成骨效应, 发现薄壁PLLA Cage能产生更高比例的板层骨, 佐证了Cage设计对椎间成骨的影响; 在该研究中PLLA Cage在术后3个月、6个月能保持原始的几何结构, 术后6个月时可观察到微小裂隙, 术后12个月时降解为碎块并有纤维组织嵌入, 术后24个月时碎片逐渐降解吸收, 术后36个月时仅残余少量碎屑。Van Dijk等<sup>[17]</sup>进一步对比了两种不同厚度PLLA Cage的体外、体内降解速度。将PLLA Cage置于(37±1)℃的磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)中分别于4周、8周、12周、26周、52周观察外观, 测量内在粘度、结晶度、刚度, 在26周、52周时, 两种Cage外观可见降解表现; 两种Cage的内在粘度、结晶度在各时间点均无统计学差异, 在26周时薄层Cage的刚度低于厚层Cage, 可能与薄层Cage降解更快有关。作者将两种Cage植入山羊L3/4节段, 于3个月、6个月、12个月取材进行影像学、组织学检测, 将Cage从椎间剖出进行大体观察、力学检测; 术后6个月时两种Cage均可保持原始高度, 术后12个月时两种Cage降解碎裂; 在各时间点均可观察到异物巨细胞浸润; 两种Cage的内在粘度下降速度快于体外实验,

收稿日期: 2017-03-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(51372276)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(51372276)

作者简介: 王旭翾, 男, 在读硕士。研究方向: 脊柱外科。Email: wangxuxuan301@126.com

通信作者: 毛克亚, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师。Email: maokeya@sina.com

证实 PLLA Cage 在体内、体外的降解速度不同。

70/30 聚左旋螺旋乳酸 (poly-L-lactide-CO-D, L-lactide, PLDLLA) Cage 是由 70% PLLA 和 30% 聚消旋乳酸 (poly-D, L-lactide, PDLA) 混合制成, PLDLLA 已获得 FDA 认证, 作为骨科及神经外科修复材料使用<sup>[18]</sup>。Toth 等<sup>[19]</sup>使用自体骨、浸润 rh-BMP2 的胶原海绵作为植骨材料, 利用羊颈椎模型通过影像学及组织学方法研究 PLDLLA Cage 融合性, 融合率呈现时间增长趋势, 术后 24 个月时融合率最高, 在术后早期 (6 个月、12 个月) 融合率与融合器的降解状况有关, 融合器降解迅速、出现裂隙、裂痕的节段融合欠佳。在术后 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月、24 个月, 仅能观察到轻度到中度的慢性炎症反应, 未观察到溶骨反应, 融合器周围骨质结构正常, 术后 24 个月时融合器降解明显。Kandziora 等<sup>[20]</sup>利用山羊颈椎融合模型对聚合物磷酸钙 Cage (PCC Cage)、PLDLLA Cage、自体髂骨 Cage 进行对照研究, 两种可降解融合器使用自体骨松质植骨, 随访 12 周, 并于术后进行颈椎 X 线连续监测, 组织学观察发现 PCC Cage 融合率优于 PLDLLA Cage 及自体髂骨 Cage, PLDLLA Cage 与自体髂骨 Cage 融合率无明显差异; 通过定量 CT 检测, PCC Cage 组的成骨体积 (bony callus volume, BCV)、骨盐质量 (bone mineral content, BMC) 均高于 PLDLLA cage, 证明 PCC Cage 的成骨性优于 PLDLLA Cage。组织学研究显示术后 12 周时 PLDLLA Cage 组由于降解过快, 出现 5 例 > 2 mm 的 Cage 前移 (5/8), 利用 Hoffmann 评分评估 PLDLLA Cage 组与 PCC Cage 组的异物反应, PLDLLA Cage 组 8 例均出现 I ~ III 级的异物反应 (8/8), III 级的溶骨反应 > 3 mm, 而 PCC Cage 组仅出现 2 例 I 级溶骨反应 (2/8)。

**1.2 其他材料 Cage** Li 等<sup>[21]</sup>使用熔融沉积成形技术制备了大孔隙聚己内酯-磷酸三钙 Cage (PCL-TCP Cage), 与多孔钛合金 Cage 采取配对研究的方法, 在羊 C2/3、C3/4 进行颈椎融合实验, 结果表明多孔钛合金 Cage 因有自体骨辅助, 出现骨连接时间早于 PCL-TCP 融合器 (术后 6 个月 vs 术后 9 个月), 而在术后 12 个月时, 两组均实现骨性融合, PCL-TCP Cage 组的骨/孔隙比例 (B/I) 是多孔钛合金 Cage 组的 2.6 倍, PCL-TCP Cage 组的骨材料结合面长度/材料周长 (CS/PC) 是多孔钛合金 Cage 组的 1.35 倍, 证明 PCL-TCP Cage 具有更好的骨成长、骨整合作用。微型 CT 定量分析 PCL-TCP Cage 的降解情况表明术后 12 个月时 PCL-TCP Cage 的体积分数较术后 6 个月时显著下降, 孔隙状 PCL-TCP Cage 在降解过程中能保持空间结构的完整, 没有碎裂等显著破坏, 利于椎间骨性融合的稳定, PCL-TCP Cage 不需要植骨, 可避免自体骨植骨相关的并发症。

Daentzer 等<sup>[22]</sup>使用锌镁合金做支架, 外表包裹聚己内酯制成混合型可降解 Cage, 在羊颈椎模型中以自体髂骨作为对照, 利用术后颈椎侧位 X 线融合评分评估融合情况, 研究表明在术后 24 周时, 两种植入物的椎间融合率相似, 约 83.3%。该研究还发现术后 3 周时在颈椎前软组织区可见气泡影, 在术后 6 周时气泡影消失, 气泡影或为镁降解产生氢气, 并在周围组织中沉积所致。Daentzer 等<sup>[23]</sup>继续对

手术节段标本进行生物力学及组织学检查, 在术后 24 周时自体髂骨 Cage 组刚度优于混合可降解 Cage 组, 而组织学检测表明混合可降解 Cage 周围及椎体终板界面有广泛的包膜形成, 未见椎间骨性融合, 提示混合可降解 Cage 的骨整合性能劣于自体皮质骨; 同时也提示 X 线提供的融合信息可能出现假阳性, 在实验设计中应当补充生物力学及组织学的研究方法。通过微型 CT 定量分析融合器内镁合金支架的降解情况, 在术后 3 周时平均体积损失为  $5.4\% \pm 4.0\%$ , 术后 6 周时平均体积损失为  $21.0\% \pm 6.9\%$ , 术后 12 周时平均体积损失为  $36.8\% \pm 13.1\%$ , 术后 24 周时平均体积损失为  $45.3\% \pm 14.1\%$ , 镁合金支架随植入时间不断降解。

Fredericks 等<sup>[24]</sup>利用羊腰椎模型进行 BioPlex Cage 与碳纤维 Cage 的对照研究。BioPlex Cage 是由可吸收珊瑚羟基磷灰石 (Pro Osteon 500R) 与 PLDLLA 混合构成, 分别在术后 6 个月、12 个月、24 个月取材进行生物力学、影像学、组织学检查, 证实 BioPlex Cage 可以达到与碳纤维 Cage 相似的实验效果。

## 2 可降解 Cage 的临床研究

**2.1 可降解 Cage 在颈椎融合术中应用** Soderlund 等<sup>[25]</sup>报道将网状聚酯材料浸染 PLLA 制备管型可透射线椎间融合器, 将其应用于 17 例脊髓型颈椎病患者前路椎体切除术中进行颈椎重建, 随访跟踪  $\geq 2$  年, 使用 Bridwell 方法评估融合情况, 在末次随访时 5 例达到 I 级 (完全融合), 10 例达到 II 级 (大致融合), 1 例达到 III 级 (可透射性光晕, 大致未融合), 1 例达到 IV 级 (移植物破坏), 能达到颈椎重建的生物力学要求; 其优点是避免使用自体髂骨植骨引起的相关并发症, 可透射线有利于评估椎间融合情况。

Janman 和 Hopkins<sup>[26]</sup>报道使用 PLDLLA Cage 配合重组人骨形态发生蛋白-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2, rhBMP-2) 对 20 例患者实行颈椎前路融合手术, 其中单节段 14 例, 双节段 4 例, 三节段 2 例, 术后 3 个月、6 个月使用 CT、X 线评估融合情况, 发现术后 3 个月 20 例患者均实现融合; 使用 SF-36 量表对健康状况进行评估, 术后 3 个月较术前躯体功能改善 5.7 分。作者认为 PLDLLA Cage 配合 rhBMP-2 较同种自体骨配合 rhBMP-2 椎间融合更快, 质量更高。

Vaccaro 等<sup>[27]</sup>使用 PLDLLA Cage 配合脱钙骨基质对 8 例颈椎病患者进行颈椎手术, 单节段 2 例, 双节段 3 例, 三节段 2 例, 四节段 1 例, 随访 6 ~ 9 个月, 仅 1 例患者未融合, 但临床症状改善明显, 使用 Odom 标准评估临床转归, 8 例患者均获得优良以上的临床效果。

**2.2 可降解 Cage 在腰椎融合术中的应用** Lowe 和 Coe<sup>[18]</sup>报道 60 例患者使用 PLDLLA Cage 进行腰椎经椎间孔融合术, 采用自体髂骨植骨, 术后平均随访 4.7 个月, 术后 3 个月、6 个月进行影像学检查, 使用 SF-36 评估术前术后健康状况, 未出现植入体失效、神经并发症, 未观察到对植入物的过敏反应、炎症反应, 1 例 (1.7%) 在植入时出现 Cage 裂痕。作者认为该研究随访时间短, 对 PLDLLA Cage 的临床效益判断仅有初步价值。

Frost等<sup>[28]</sup>对9例使用PLDLLA Cage进行腰椎融合术的患者进行长期随访(3~5年),其中5例症状改善良好,影像证实融合可靠,2例分别于术后15个月、16个月观察到椎体骨质溶解,但未出现不良症状,椎间融合可靠,继续随访未见骨质溶解加重;1例于术后5个月腰痛复发,于术后11个月观察到PLDLLA Cage周围骨质溶解,采取保守治疗;1例于术后9个月背痛复发,术后16个月观察到椎体骨质溶解,并于术后2年采取翻修手术,术中取椎间组织进行病理学检查,提示多核巨细胞、慢性炎性细胞浸润;4例骨溶解患者通过体温监测、血液学、免疫及微生物学检查均排除感染因素,其中无症状的2例椎间融合可靠,出现症状的2例也未观察到椎体沉降、滑移等椎间不稳表现,骨溶解周围没有观察到骨质硬化,可排除因椎间不稳导致应力改变所致的骨质溶解;术中取椎间组织进行病理学检查,观察到异物多核巨细胞浸润,提示椎体骨质溶解与异物反应相关。这与Takenaka等<sup>[29]</sup>报道因术中纱布纤维沾染植入物,腰椎融合术后出现异物反应,以致椎体骨质溶解的组织学表现相似。

### 3 可降解Cage存在的问题

研究存在的问题:1)部分实验研究或有不妥之处。如Toth等<sup>[19]</sup>在研究中综合使用影像学、组织学、生物力学方法评估椎间融合情况,但是他们先进行了标本的生物力学检测,然后再进行组织学研究,椎间组织结构可能受到破坏,影响组织学上融合率的准确性。2)影响椎间融合的因素复杂,除了材料差异外,还与术者手术技能、术后处理方式、融合节段数、是否使用内固定、观察时间、实验对象等因素相关<sup>[30-31]</sup>。因此,不能将各研究间融合率做简单对比,应当根据实验设计的特点,做出合理判断。3)可降解材料的脆性高,植入时有碎裂的风险。如Lowe和Coe<sup>[18]</sup>报道使用PLDLLA Cage进行腰椎融合术,1例患者(1.7%)在植入时出现Cage裂痕,设计专门的可降解Cage植入器械,或者在Cage中加入自增强纤维、在Cage周围包裹可降解金属框架或将解决Cage脆性高、术中易碎裂的问题。4)对可降解Cage的生物相容性的报道有矛盾之处。如在PLDLLA Cage的动物实验中,Toth等<sup>[19]</sup>仅观察到轻度到中度的慢性炎症反应,无溶骨反应;而Kandziora等<sup>[20]</sup>在组织学研究发现PLDLLA Cage组8例均出现I~III级的异物反应(8/8);在PLDLLA Cage的临床研究中,Lanman和Hopkins<sup>[26]</sup>报道使用PLDLLA Cage配合rhBMP-2进行颈椎前路融合手术,术后3个月20例患者均实现融合,未报道影像学上椎体出现异常。而Frost等<sup>[28]</sup>在使用PLDLLA Cage进行腰椎融合的长期随访(3~5年)中,发现4例在术后11~16个月出现椎体骨质溶解,其中1例进行翻修手术,组织学证实异物反应存在,提示我们还要继续探索可降解材料的生物学性能。

### 参考文献

1 Kuslich SD, Ulstrom CL, Griffith SL, et al. The Bagby and Kuslich method of lumbar interbody fusion. History, techniques, and 2-year follow-up results of a United States prospective, multicenter trial[J].

Spine, 1998, 23 (11): 1267-1278.

2 Blumenthal SL, Ohmmeiss DD. Intervertebral cages for degenerative spinal diseases [J]. Spine J, 2003, 3 (4): 301-309.

3 Sun X, Qiu Y, Liu Z, et al. Interbody cage support improves reconstruction of sagittal balance after anterior selective fusion in Lenke type 5 idiopathic scoliosis patients [J]. Orthop Surg, 2009, 1 (4): 285-292.

4 张智发, 杨全中, 杨晓清, 等. 脊柱后路去骨松质截骨术在强直性脊柱炎胸腰段后凸畸形矫正手术中的应用 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37 (6): 586-590.

5 Bagby GW. Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant [J]. Orthopedics, 1988, 11 (6): 931-934.

6 Weiner BK, Fraser RD. Spine update lumbar interbody cages [J]. Spine, 1998, 23 (5): 634-640.

7 Costa Mendes L, Sauvign  T, Guiol J. Morbidity of autologous bone harvesting in implantology: Literature review from 1990 to 2015 [J]. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale, 2016, 117 (6): 388-402.

8 McAfee PC. Interbody fusion cages in reconstructive operations on the spine [J]. J Bone Joint Surg Am, 1999, 81 (6): 859-880.

9 Steffen T, Tsantrizos A, Fruth I, et al. Cages: designs and concepts [J]. Eur Spine J, 2000, 9 (Suppl 1): S89-S94.

10 Klemme WR, Owens BD, Dhawan A, et al. Lumbar sagittal contour after posterior interbody fusion: threaded devices alone versus vertical cages plus posterior instrumentation [J]. Spine, 2001, 26 (5): 534-537.

11 Pitzen T, Geisler FH, Matthis D, et al. Motion of threaded cages in posterior lumbar interbody fusion [J]. Eur Spine J, 2000, 9 (6): 571-576.

12 van Dijk M, Smit TH, Sugihara S, et al. The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion: an in vivo model using poly (l-lactic Acid) and titanium cages [J]. Spine, 2002, 27 (7): 682-688.

13 Ariyoshi D, Sano S, Kawamura N. Inferior vena cava injury caused by an anteriorly migrated cage resulting in ligation: case report [J]. J Neurosurg Spine, 2016, 24 (3): 409-412.

14 Towers WS, Kurtom KH. Stand-alone LLIF Lateral Cage Migration: A Case Report [J]. Cureus, 2015, 7 (10): e347.

15 Korovessis P, Repantis T, Vitsas V, et al. Cervical spondylodiscitis associated with oesophageal perforation: a rare complication after anterior cervical fusion [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2013, 23 (Suppl 2): S159-S163.

16 Van Dijk M, Smit TH, Burger EH, et al. Bioabsorbable poly-L-lactic acid cages for lumbar interbody fusion: three-year follow-up radiographic, histologic, and histomorphometric analysis in goats [J]. Spine, 2002, 27 (23): 2706-2714.

17 Van Dijk M, Tunc DC, Smit TH, et al. In vitro and in vivo degradation of bioabsorbable PLLA spinal fusion cages [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 63 (6): 752-759.

18 Lowe TG, Coe JD. Bioresorbable polymer implants in the unilateral transforaminal lumbar interbody fusion procedure [J]. Orthopedics, 2002, 25 (10 Suppl): s1179-s1183.

19 Toth JM, Wang M, Scifert JL, et al. Evaluation of 70/30 D, L-PLA for use as a resorbable interbody fusion cage [J]. Orthopedics, 2002, 25 (10 Suppl): s1131-s1140.

20 Kandziora F, Pflugmacher R, Scholz M, et al. Bioabsorbable interbody cages in a sheep cervical spine fusion model [J]. Spine, 2004, 29 (17): 1845-1855.

21 Li Y, Wu ZG, Li XK, et al. A polycaprolactone-tricalcium phosphate composite scaffold as an autograft-free spinal fusion cage in a sheep model [J]. Biomaterials, 2014, 35 (22): 5647-5659.

22 Daentzer D, Floerkemeier T, Bartsch I, et al. Preliminary results in anterior cervical discectomy and fusion with an experimental bioabsorbable cage - clinical and radiological findings in an ovine animal model [J]. Springerplus, 2013, 2: 418.

(上接695页)

- 23 Daentzer D, Willbold E, Kalla K, et al. Bioabsorbable interbody magnesium-polymer cage : degradation kinetics, biomechanical stiffness, and histological findings from an ovine cervical spine fusion model [ J ] . Spine, 2014, 39 ( 20 ) : E1220-E1227.
- 24 Fredericks DC, Gandhi AA, Grosland NM, et al. Assessment of BioPlex interbody fusion device in a sheep lumbar fusion model [ J ] . Iowa Orthop J, 2013, 33 : 33-39.
- 25 Soderlund 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.
- 26 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 implants [ J ] . Neurosurg Focus, 2004, 16 ( 3 ) : E6.
- 27 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.
- 28 Frost A, Bagouri E, Brown M, et al. Osteolysis following resorbable poly-L-lactide-co-D, L-lactide PLIF cage use : a review of cases[ J ] . Eur Spine J, 2012, 21 ( 3 ) : 449-454.
- 29 Takenaka S, Mukai Y, Hosono N, et al. Vertebral osteolytic defect due to cellulose particles derived from gauze fibers after posterior lumbar interbody fusion [ J ] . J Neurosurg Spine, 2014, 21 ( 6 ) : 877-881.
- 30 肖波, 毛克亚, 王岩, 等. 直视下微创经椎间孔腰椎体间融合术的并发症分析 [ J ] . 解放军医学院学报, 2013, 34 ( 5 ) : 446-448.
- 31 Khan NR, Clark AJ, Lee SL, et al. Surgical Outcomes for Minimally Invasive vs Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion : An Updated Systematic Review and Meta-analysis [ J ] . Neurosurgery, 2015, 77 ( 6 ) : 847-874.