

特立帕肽治疗骨质疏松合并腰椎退行性变经椎间融合后骨融合率的系统评价

蒋晓成^{1,2}, 石璐², 王胤斌³, 李秋江^{1,2}, 席创珍^{1,2}, 马泽丰^{1,2}, 蔡利军^{1,3}<https://doi.org/10.12307/2022.990>

投稿日期: 2021-11-24

采用日期: 2022-01-13

修回日期: 2022-03-17

在线日期: 2022-04-24

中图分类号:

R459.9; R318; R681

文章编号:

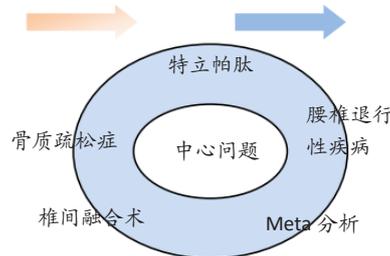
2095-4344(2023)09-01427-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 系统评价特立帕肽治疗骨质疏松合并腰椎退行性变患者经椎间融合后的骨融合率

研究来源

- 骨质疏松
- 特立帕肽
- 骨质疏松症
- 腰椎退行性疾病
- 骨质疏松患者
- 脊柱融合
- 术后应用



研究分支

- 特立帕肽
- 骨质疏松
- 利塞膦酸
- 腰椎退行性疾病
- 椎间融合术
- 疼痛
- 骨融合

研究去脉

- 骨质疏松
- 腰椎退变
- 椎间融合术
- 骨融合
- 椎弓根螺钉
- 内固定
- 特立帕肽

文题释义:

骨融合: 牢固的融合定义为腰椎屈伸位片角度运动小于5°并通过融合器存在桥接骨。

特立帕肽: 也称重组人甲状旁腺激素(1-34), 是目前常规的抗骨质疏松药物, 通过增加成骨细胞的活性及数量而促进骨生长。

摘要

目的: 系统评价特立帕肽治疗骨质疏松合并腰椎退行性变患者经椎间融合后骨融合率的变化。

方法: 全面检索PubMed、Embase、Cochrane library、Home-ClinicalTrials(美国临床试验数据库)、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、中国临床试验数据库等, 以“teriparatide, spinal fusion, spondylodesis, randomized controlled trial, randomized, placebo”为英文检索词, 以“特立帕肽, 脊柱融合, 腰椎融合, 椎间融合”为中文检索词。检索时间为各数据库建库至2021-11-16。收集骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者经腰椎椎间融合术后应用特立帕肽的随机对照试验。采用Cochrane评价手册进行文献方法学质量分析。主要结局指标为骨融合率、椎弓根螺钉松动的人数、椎弓根螺钉松动的数量, 次要结局指标为术后12个月的腰痛功能障碍指数评分。采用RevMan 5.3和Stata 16.0软件进行Meta分析。

结果: ①共纳入9篇高质量研究文献, 包括536例患者; ②Meta分析结果显示, 特立帕肽组在随访6个月时较对照组能显著增加骨融合率[RR=1.96, 95%CI(1.38-2.80), Z=3.73, P=0.000 2 < 0.05], 而在随访12个月时骨融合率与对照组无明显差异[RR=1.02, 95%CI(0.88-1.17), Z=0.23, P=0.82 > 0.05], 提示特立帕肽能提高骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者经椎间融合术后的骨融合率且能缩短骨融合时间; ③在随访12个月, 特立帕肽组与对照组相比能显著降低椎弓根螺钉的松动率(P < 0.05); ④特立帕肽组与利塞膦酸组在椎弓根螺钉松动的人数上无显著差异[RR=0.99, 95%CI(0.58-1.70), Z=0.02, P=0.98 > 0.05], 但是特立帕肽组与利塞膦酸组相比可以降低椎弓根螺钉松动的数量, 且差异有显著性意义[RR=0.50, 95%CI(0.32-0.78), Z=3.05, P=0.002 < 0.05]。

结论: ①特立帕肽可促进骨融合并缩短骨融合时间; ②特立帕肽能降低椎弓根螺钉松动的发生率; ③特立帕肽对术后腰痛功能障碍指数评分的影响尚不能明确。

关键词: 特立帕肽; 骨质疏松; 腰椎融合; 椎间融合术; Meta分析; 随机对照试验

Systematical evaluation of bone fusion rate after interbody fusion in patients with osteoporosis and lumbar degenerative disease treated with teriparatide

Jiang Xiaocheng^{1,2}, Shi Lu², Wang Yinbin³, Li Qiujiang^{1,2}, Xi Chuangzhen^{1,2}, Ma Zefeng^{1,2}, Cai Lijun^{1,3}¹Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ³People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jiang Xiaocheng, Master candidate, Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Cai Lijun, Master, Chief physician, Associate professor, Master's supervisor, Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Abstract

OBJECTIVE: To systematically review the changes of bone fusion rate after interbody fusion in patients with osteoporosis and lumbar degenerative disease treated with teriparatide.

¹宁夏医科大学第三临床医学院, 宁夏回族自治区银川市 750004; ²宁夏医科大学, 宁夏回族自治区银川市 750004; ³宁夏回族自治区人民医院, 宁夏回族自治区银川市 750002

第一作者: 蒋晓成, 男, 1995年生, 四川省成都市人, 汉族, 宁夏医科大学在读硕士, 目前主要从事脊柱外科方面的研究。

通讯作者: 蔡利军, 硕士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 宁夏医科大学第三临床医学院, 宁夏回族自治区银川市 750004;

宁夏回族自治区人民医院骨科, 宁夏回族自治区银川市 750002

<https://orcid.org/0000-0002-2588-221X> (蒋晓成); <https://orcid.org/0000-0003-3123-8145> (蔡利军)

引用本文: 蒋晓成, 石璐, 王胤斌, 李秋江, 席创珍, 马泽丰, 蔡利军. 特立帕肽治疗骨质疏松合并腰椎退行性变经椎间融合后骨融合率的系统评价[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(9):1427-1433.



METHODS: A comprehensive search of PubMed, Embase, Cochrane library, Home-ClinicalTrials (US clinical trial database), CNKI, Wanfang, VIP, Chinese Biomedical Literature Service System and Chinese clinical trial database was performed with “teriparatide, spinal fusion, spondylodesis, randomized controlled trial, randomized, placebo” as English search terms and “teriparatide, spinal fusion, lumbar fusion, interbody fusion” as Chinese search terms. The search time was from database establishment to November 16, 2021. All randomized controlled trials of teriparatide after lumbar fusion in patients with osteoporosis and lumbar degeneration were collected. The methodological quality of the literature was analyzed using the Cochrane Review Manual. Primary outcome measures were the rate of bone fusion, the number of patients with pedicle screw loosening, and the rate of pedicle screw loosening. Secondary outcome measure was the Oswestry Disability Index score for low back pain at 12-month follow-up. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 and Stata 16.0 software.

RESULTS: (1) A total of 9 high-quality research articles were included, including 536 patients. (2) Meta-analysis results showed that bone fusion rate was significantly increased in the teriparatide group compared with the control group at 6-month follow-up [RR=1.96, 95%CI(1.38–2.80), Z=3.73, P=0.000 2 < 0.05], but there was no significant difference in bone fusion rate between teriparatide group and control group at 12-month follow-up [RR=1.02, 95%CI(0.88–1.17), Z=0.23, P=0.82 > 0.05], suggesting that teriparatide can improve postoperative bone fusion rate and shorten bone fusion time in osteoporotic patients with lumbar degenerative diseases. (3) At a follow-up time of 12 months, the loosening rate of pedicle screws in the teriparatide group was significantly lower than that in the control group (P < 0.05). (4) There was no significant difference in the number of pedicle screw loosening between the teriparatide group and the risedronate group [RR=0.99, 95%CI(0.58–1.70), Z=0.02, P=0.98 > 0.05], but the number of pedicle screw loosening could be significantly reduced in the teriparatide group compared with the risedronate group [RR=0.50, 95%CI(0.32–0.78), Z=3.05, P=0.002 < 0.05].

CONCLUSION: (1) Teriparatide can promote bone fusion and shorten bone fusion time. (2) Teriparatide can reduce the incidence of pedicle screw loosening. (3) The effect of teriparatide on postoperative low back pain Oswestry Disability Index score cannot be clarified.

Key words: teriparatide; osteoporosis; lumbar fusion; interbody fusion; meta-analysis; randomized controlled trial

How to cite this article: JIANG XC, SHI L, WANG YB, LI QJ, XI CZ, MA ZF, CAI LJ. Systematical evaluation of bone fusion rate after interbody fusion in patients with osteoporosis and lumbar degenerative disease treated with teriparatide. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(9):1427-1433.

0 引言 Introduction

由于寿命的延长, 全球人口老龄化加重, 原发性骨质疏松症的患病率逐年增高。老年脊柱手术患者骨质疏松的发生率也在增加^[1], 其中骨质疏松症通过负面的骨重建来降低骨质量。低骨质量会降低椎弓根螺钉的拔出强度, 骨重塑负性会导致骨融合延迟^[2-3]。大部分的骨质疏松患者通常合并有腰椎退行性疾病, 而对于保守治疗无效的腰椎退行性疾病, 手术通常是常见的治疗措施^[4-5]。脊柱融合手术是各种腰椎退行性疾病最常见的治疗方法, 因为这种治疗可以缓解疼痛、减轻神经症状^[6-7]。成功的脊柱融合需要骨形成和重塑, 而目前常用的抗骨质疏松药物双膦酸盐和甲状旁腺激素是通过成骨细胞和破骨细胞的合作产生作用促进骨生长^[8]。既往研究证实了特立帕肽能降低脆性骨折的发生, 提高椎间融合率。但是目前骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者经椎间融合术后应用特立帕肽的疗效分析报道较少, 且国外的相关 Meta 分析将随机对照研究和非随机对照研究整合进行系统评价, 纳入的随机对照研究数量较少, 降低了结果的可靠性。因此作者通过对已发表的随机对照试验 (RCT) 进行综合 Meta 分析, 评估骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者经椎间融合治疗后应用特立帕肽的疗效, 为临床骨科医生提供治疗上的参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索者 由第一、第二作者独立检索。

1.1.2 资料库 涵盖 PubMed、Embase、Cochrane Library、Home-ClinicalTrials(美国临床试验数据库)、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统 (Sinomed) 等

数据库。

1.1.3 检索词 中文检索词为“特立帕肽, 脊柱融合, 腰椎融合, 椎间融合”; 英文检索词为“teriparatide, spinal fusion, spondylodesis, randomized controlled trial, randomized, placebo”。

1.1.4 检索时间范围 各数据库建库至 2021-11-16。

1.1.5 文献检索策略 以 PubMed 数据库检索为例, 见图 1。

```
#1 Teriparatide [MeSH Terms]
#2 Spinal Fusion [MeSH Terms]
#3 fusion spinal [Title/Abstract]
#4 fusions spinal [Title/Abstract]
#5 spinal fusions [Title/Abstract]
#6 Spondylodesis [Title/Abstract]
#7 Spondylodeses [Title/Abstract]
#8 Spondylosyndesis [Title/Abstract]
#9 randomized controlled trial [Publication Type]
#10 randomized [Title/Abstract]
#11 placebo[Title/Abstract]
#12 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#13 #9 OR #10 OR #11
#14 #1 AND #12 AND #13
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略

Figure 1 | Search strategy for PubMed database

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象年龄 > 50 岁, 且诊断为骨质疏松合并腰椎退行性疾病, 首次接受腰椎单节段或多节段椎间融合术的患者; ②干预措施: 使用特立帕肽; ③对照措施: 使用安慰剂或利塞膦酸; ④结局指标: 骨融合率; 椎弓根螺钉松动的人数; 椎弓根螺钉松动的数量; 术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI); ⑤研究类型: 随机对照研究。计算机搜索各数据库建库时间至 2021-11-16 所有可以获取的文章, 语种限定为中文和英文。

排除标准: 综述、动物实验、非随机对照研究、结局指标不一致和无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选 由第一和第二作者独立筛选文献并进行整合, 并邀请专业人士进行讨论。

1.4 资料提取及文献评价

1.4.1 资料提取 使用 NoteExpress 软件删除重复文献, 再通过人工比对手动删除软件未剔除的重复文献; 通过审读文献的标题和摘要排除综述、动物实验、研究类型不符和非随机对照研究。最后获取全文并审阅文章, 排除结局指标不一致的文章。从文献中提取下列数据: 作者、发表时间、年龄、样本量、基础治疗措施、干预措施、结局指标, 用 Excel 软件记录。

1.4.2 文献评价 对最终纳入的 9 篇文章使用 Cochrane 系统评价手册对文献方法学行质量分析。Cochrane 评价内容包括: ①随机分配方法; ②分配方案隐蔽; ③盲法; ④数据的完整性; ⑤选择性报告结果; ⑥其他偏倚来源。对上述内容作出“低偏倚、不清楚或高偏倚”的判断。2 位作者对其进行独立评价, 若有异议则进一步审读文献并请第 3 位作者进行商榷决定。

1.5 结局指标 ①基线指标: 作者、发表时间、年龄、样本量、干预措施、基础治疗措施; ②主要结局指标: 骨融合率、椎弓根螺钉松动的人数、椎弓根螺钉松动的数量; ③次要结局指标: 术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI)。

1.6 统计学分析 采用国际 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件 (<https://training.cochrane.org>) 和 Stata 公司提供的 Stata 16.0 软件 (<http://www.stata.com>) 进行 meta 分析。二分类资料效应尺度采用危险比 (risk ratio, RR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示, 而均数差 (mean difference, MD) 及 95%CI 用于计量资料。对文章的异质性采用 Q 检验, 当 P < 0.100 或 I² > 50% 提示文章存在统计学

异质性,此时选用随机效应进行合并分析,否则选用固定效应进行合并分析。而对于文章异质性较强的文献,继续采用 *stata* 16.0 软件做拉贝图(Labbe Plot)、星状图(Galbraith Radial Plot)和敏感性分析来查找异质性来源,最后基于研究情况考虑行亚组分析。

2 结果 Results

2.1 纳入研究的结果和质量评价 通过检索各数据库,总共检索出 58 篇文献,重复的文献被删除,留下 39 篇文献进行全文审查。在阅读全文后,4 篇文献因研究内容不吻合和 3 篇研究为非随机对照研究而被排除。最后纳入 9 篇随机对照试验^[9-17],见图 2。发表年限 2012-2020 年。随访时间为 6 个月或 12 个月。纳入的一般资料见表 1,方法学质量评价见图 3, 4。

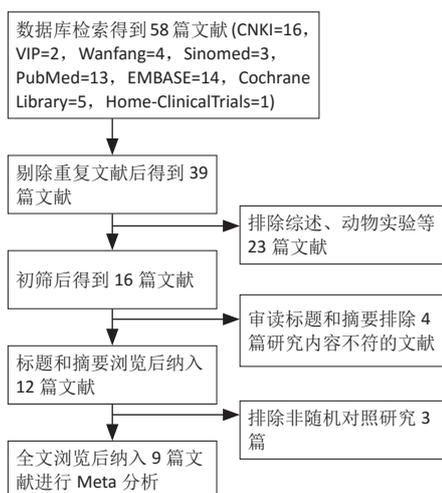


图 2 | 文献筛选流程及结果

Figure 2 | Literature screening procedure and result

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 特立帕肽与空白对照

(1) 骨融合率: 此次涉及骨融合率的研究有 5 篇文献^[12-16], 经过异质性检验, $I^2=87.5% > 50%$, 且 Q 检验的 $P=0.00 < 0.1$, 提示此次研究选择的文献之间的异质性有统计学意义, 可以选择随机效应进行 Meta 分析, 也可以继续进行异质性检验, 考察异质性的原因。对于整体 5 篇文献, 选择随机效应进行 Meta 分析, 结果见图 5。

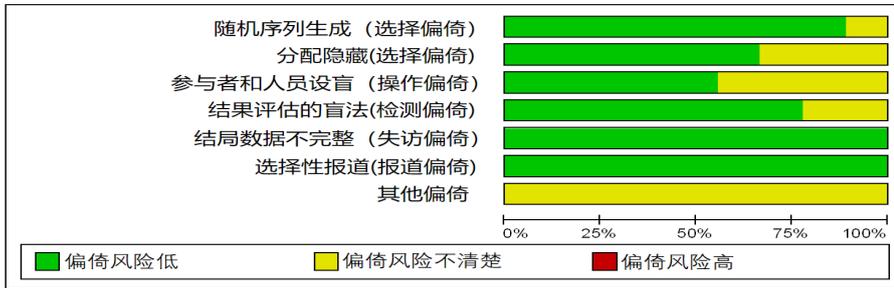
敏感性分析查找异质性原因: 对此次研究的 5 篇文献进行敏感性分析, 见图 6-8, 发现 EBATA 等^[12] 和 USHIROZAKO 等^[14] 2 篇文献对异质性影响较大, 去掉 2 篇文献之后再次进行异质性检验, 结果显示余下的 3 篇文献不存在异质性 ($I^2=0% < 50%$, $P=0.7 > 0.1$), 基于此次研究的数据情况, 高度怀疑异质性的来源为随访时间不一致, 后续按照随访时间进行亚组分析。

表 1 | 纳入研究的基本特征

Table 1 | Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家	样本量	平均年龄 (岁)			干预措施			基础治疗措施	结局指标	随访时间
			T	R	C	T	R	C			
OHTORI 等 ^[9] , 2012	日本	特立帕肽组 29 例, 均为女性; 利塞膦酸组 28 例, 均为女性, 两组均无失访	76.0±6.5	77.0±6.0	-	每日皮下注射 20 μg, 术前 2 个月给药至术后 8 个月	每周口服 17.5 mg, 术前 2 个月给药至术后 8 个月	-	无基础治疗措施	① 12 个月 ④ 4 个月	
OHTORI 等 ^[10] , 2013	日本	特立帕肽组 20 例, 均为女性; 利塞膦酸组 20 例, 均为女性; 空白对照组 22 例, 均为女性。3 组均无失访	78.0±6.0	75.0±5.0	77.0±5.8	每日皮下注射 20 μg, 术前 2 个月给药至术后 10 个月	每日口服 2.5 mg, 术前 2 个月给药至术后 10 个月	空白对照	无基础治疗措施	② 12 个月 ③ 3 个月 ④ 4 个月	
周晓清等 ^[11] , 2014	中国	特立帕肽组 24 例, 利塞膦酸组 24 例, 空白对照组 24 例; 性别未说明, 3 组均无失访	77.0±5.0	77.0±6.0	76±4.8	每日皮下注射 2.5 μg, 术后 6 个月	每日口服 2.5 mg, 术后 6 个月	空白对照	无基础治疗措施	③ 12 个月 ④ 4 个月	
EBATA 等 ^[12] , 2017	日本	特立帕肽组 36 例, 随访丢失 7 例, 最终 29 例; 空白对照组 38 例, 随访丢失 1 例, 最终 37 例。性别均未说明	72.6±7.0	-	70.4±8.0	每周皮下接种, 剂量不明确, 术后 1 周给药至术后 6 个月	-	空白对照	每日口服 1.2 g 天门冬氨酸钙, 术后 1 周给药至术后 6 个月	① 6 个月	
刘汉辉等 ^[13] , 2018	中国	特立帕肽组 31 例 (男 14 例, 女 17 例), 其中失访 1 例, 最终 30 例; 空白对照组 31 例 (男 16 例, 女 15 例), 失访 2 例, 最终 29 例	72.1±5.6	-	71.4±6.3	每日皮下注射 20 μg, 术后 6 个月	-	空白对照	每日口服 600 mg 钙尔奇 D3 片, 术后 6 个月	① 12 个月 ② 6 个月 ④ 4 个月	
USHIROZAKO 等 ^[14] , 2019	日本	特立帕肽组 29 例, 空白对照组 37 例, 性别来说明, 两组均无失访	-	-	-	每周皮下接种 56.5 μg, 术后 1 周给药至术后 6 个月	-	空白对照	每日口服 1.2 g 天门冬氨酸钙, 术后 1 周给药至术后 6 个月	① 6 个月	
JESPERSEN 等 ^[15] , 2019	丹麦	特立帕肽组 50 例, 失访 9 例, 最终 41 例 (男 11 例, 女 30 例); 安慰剂组 51 例, 失访 3 例, 手术取消 2 例, 最终 46 例 (男 7 例, 女 39 例)	71±1.0	-	70±0.9	每日皮下注射 20 μg, 术后 90 d	-	每日皮下注射 20 μg 安慰剂, 术后 90 d	补充钙和维生素 D, 种类、剂量、用法和时间文章未说明	① 12 个月	
BURCH 等 ^[16] , 2019	美国	特立帕肽组 21 例 (男 2 例, 女 19 例); 安慰剂组 15 例 (男 4 例, 女 11 例)。两组均无失访	70.0±6.1	-	71.3±6.3	每日皮下注射 20 μg, 术前 2 周给药至术后 10 周	-	每日皮下注射 20 μg 安慰剂, 术前 2 周给药至术后 10 周	无基础治疗措施	① 12 个月 ④ 4 个月	
OBA 等 ^[17] , 2020	日本	特立帕肽组 50 例 (男 9 例, 女 41 例), 其中失访 3 例, 丢失 1 例, 最终 46 例; 利塞膦酸组 54 例 (男 12 例, 女 42 例), 其中失访 2 例, 最终 52 例	72.5±7.3	72.0±7.5	-	每周皮下注射, 剂量未明确说明, 术后 1 周给药至术后 6 个月	每月 1 次或每 4 周 1 次皮下注射, 无剂量限制, 术后 1 周给药至术后 6 个月	-	每日口服 1.2 g 天门冬氨酸钙, 术后 1 周给药至术后 6 个月	① 6 个月 ② 3 个月	

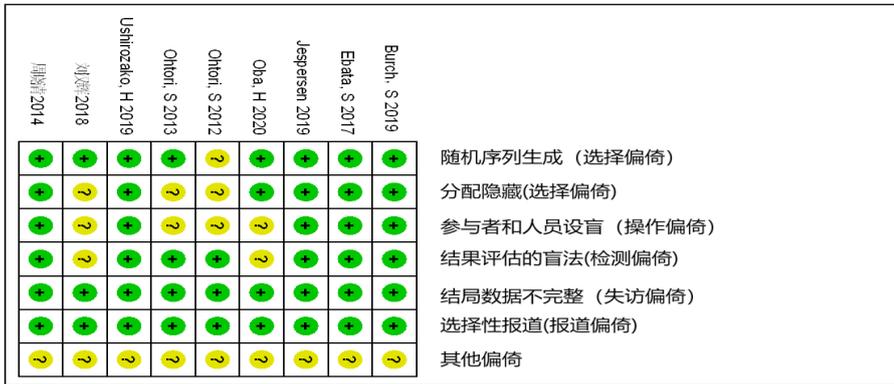
表注: T 为特立帕肽组; R 为利塞膦酸组; C 为对照组; ①骨融合率; ②椎弓根螺钉松动的人数; ③椎弓根螺钉松动的节段数; ④术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI); “-” 表示文章没有说明



图注: 绿色表示低偏倚, 黄色表示偏倚不清楚

图 3 | 纳入研究的偏倚风险评价结果示意图

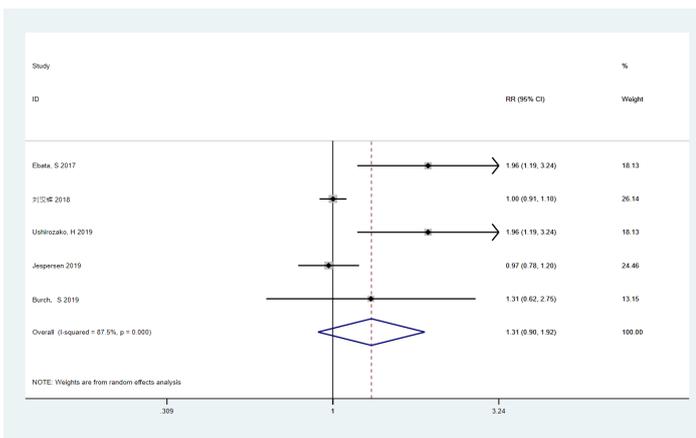
Figure 3 | Schematic diagram of bias risk evaluation results of included studies



图注: 绿色表示低偏倚, 黄色表示偏倚不清楚

图 4 | 纳入研究的偏移风险评价结果比例图

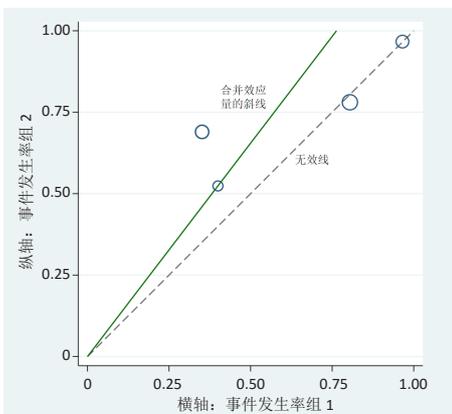
Figure 4 | Scale of risk of bias evaluation results of included studies



图注: 特立帕肽组的骨融合率是空白对照组的 1.31 倍

图 5 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的 Meta 分析

Figure 5 | Meta-analysis for comparison of bone fusion rates between teriparatide and control groups



图注: 处于无效线附近的 2 篇研究异质性较强

图 6 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的拉贝图

Figure 6 | Labbe plot for comparison of bone fusion rates between teriparatide and control groups

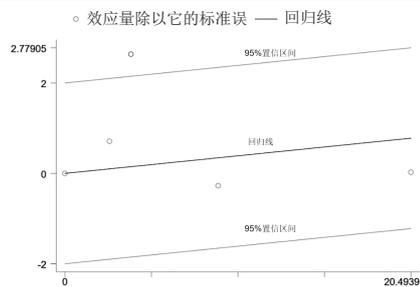
亚组分析: 按照随访时间将 5 篇文献划分成 2 组, 分别进行 Meta 分析, 结果见图 9。基于以上的亚组分析, 2 个组别之间的异质性极强, 达到了高度异质 ($I^2=87.5% > 50%$, $P=0% < 0.1$), 意味着随访时间的选择在很大程度上会影响 Meta 分析结果, 其中随访时间 6 个月组内完全无异质性 ($I^2=0% < 50%$, $P=1 > 0.1$), 且合并 2 篇随访时间 6 个月的结果, 选择固定效应合并效应量危险比, 效应量达到了 1.96, 且有显著性意义 ($Z=3.73$, $P=0.0002 < 0.05$), 意味着特立帕肽在很大程度上增加了对骨质疏松合并腰椎退行性患者的融合率, 是对照组的 1.96 倍; 其次, 随访时间 12 个月组内无异质性 ($I^2=0% < 50%$, $P=0.7 > 0.1$), 选择固定效应合并 3 篇随访时间 12 个月的结果, 效应量达到了 1.02, 差异无显著性意义 ($Z=0.23$, $P=0.82 > 0.05$), 意味着特立帕肽在随访时间 12 个月时增加了患者的融合率, 仅仅只有对照组的 1.02 倍, 差异不显著; 最后, 组间异质性很高, 达到了 87%, 表明随访时间的不同, 患者术后骨融合率明显不同, 应用特立帕肽能在早期明显增加骨融合率, 缩短骨融合的时间。

偏倚检验: 对随访时间 12 个月的 3 篇文献进行偏倚检验, 绘制漏斗图, 结果见图 10。从上图可以清晰看到, 漏斗图基本对称。基于上图随访时间 12 个月的 Begg's 检验, 得出 $P=1.0 > 0.05$, 因此可以判断此次的研究的文献不存在发表偏倚。

(2) 椎弓根螺钉松动的人数: 此次涉及椎弓根螺钉松动人数的文献共纳入 2 篇^[10, 13]。文献间无统计学异质性 ($I^2=0%$, $P=0.75$)。选用固定效应模型合并分析, 结果表明特立帕肽可以减少椎弓根螺钉松动的人数, 但与对照组相比差异无显著性意义 [$RR=0.31$, $95%CI(0.09-1.06)$, $Z=1.87$, $P=0.06 > 0.05$]。然而 P 值非常接近 0.05, 可能因为数据样本量较小引起, 故仍然认为特立帕肽组椎弓根螺钉松动的人数显著低于对照组, 且是对照组的 31%, 见图 11。

(3) 椎弓根螺钉松动的数量: 此次涉及椎弓根螺钉松动数量的文献共纳入 2 篇^[10-11]。文献间无统计学异质性 ($I^2=0%$, $P=0.92$)。选用固定效应模型合并分析, 结果表明特立帕肽组的椎弓根螺钉松动率低于对照组, 是对照组的 51%, 差异有显著性意义 [$RR=0.51$, $95%CI(0.33-0.80)$, $Z=2.96$, $P=0.003 < 0.05$], 见图 12。

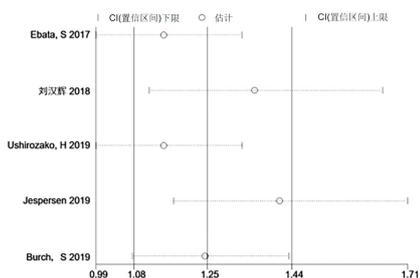
(4) 术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数: 此次涉及术后腰痛功能障碍指数的文献共纳入 4 篇^[10-11, 13, 16]。文献间有



图注：95%CI(置信区间)和回归线内部的数据异质性较小

图7 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的星状图

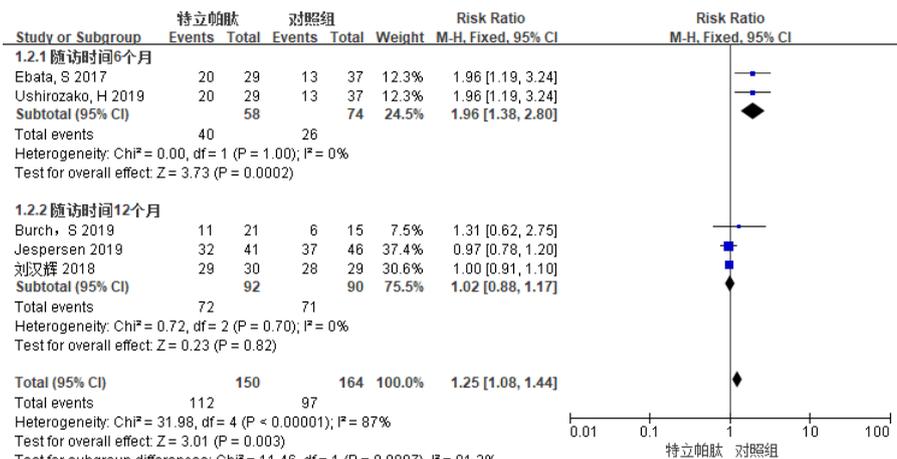
Figure 7 | Galbraith radial plot of comparison of bone fusion rate between teriparatide and control groups



图注：EBATA 等^[12]与 USHIROZAKO 等^[14]2 篇文章异质性较强

图8 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的敏感性分析

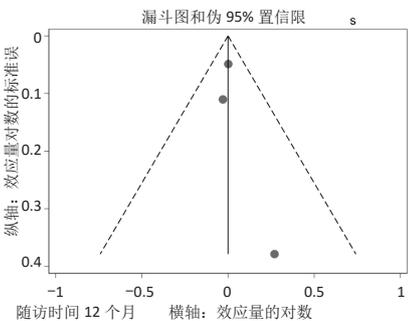
Figure 8 | Sensitivity analysis for comparison of bone fusion rates between teriparatide and control groups



图注：随访时间 6 个月，特立帕肽组的骨融合率显著高于对照组；随访时间 12 个月，两组的骨融合率无显著性意义

图9 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的亚组 Meta 分析

Figure 9 | Subgroup meta-analysis of comparison of bone fusion rates between teriparatide and control groups



图注：此次研究的文献不存在发表偏倚

图10 | 特立帕肽组与对照组骨融合率比较的漏斗图

Figure 10 | Funnel plot for comparison of bone fusion rates between teriparatide and control groups



图注：特立帕肽组的椎弓根螺钉松动的人数显著低于对照组

图11 | 特立帕肽组与对照组椎弓根螺钉松动的患病人数 Meta 分析

Figure 11 | Meta-analysis of the number of patients with pedicle screw loosening between teriparatide and control groups

统计学异质性 ($I^2=82\%$, $P=0.0007$), 可以选择随机效应进行 Meta 分析, 也可以继续进行异质性检验, 考察异质性的原因。对于整体 4 篇文献, 选择随机效应进行 Meta 分析, 结果见图 13。对此次研究的 4 篇文献进行敏感性分析查找异质性原因, 发现刘汉辉等^[13]这篇文献对异质性影响较大, 去掉该研究之后再次进行异质性检验, 结果显示余下的 3 篇文献不存在异质性 ($I^2=0\% < 50\%$, $P=0.7 > 0.1$), 基于此次研究的数据情况, 高度异质性来源尚不能明确。结果表明, 特立帕肽组在术后 12 个月随访时间的腰痛功能障碍指数评分较对照组低, 但差异无显著性意义, 见图 14。

2.2.2 特立帕肽与利塞膦酸

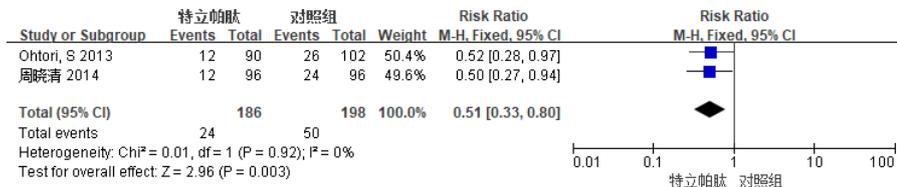
(1) 椎弓根螺钉松动的人数: 此次涉及椎弓根螺钉松动人数的文献共纳入 2 篇^[10, 17]。文献间无统计学异质性 ($I^2=45\%$, $P=0.18$)。选用固定效应模型合并分析, 结果表明特立帕肽组与利塞膦酸组在椎弓根螺钉松动的人数上无明显差异 [$RR=0.99$, $95\%CI(0.58-1.70)$, $Z=0.02$, $P=0.98 > 0.05$], 见图 15。

(2) 椎弓根螺钉松动的数量: 此次涉及椎弓根螺钉松动数量的文献共纳入 2 篇^[10-11]。文献间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=1.0$)。选用固定效应模型合并分析, 结果表明特立帕肽组椎弓根螺钉松动的数量是利塞膦酸组的 50%, 且差异有显著性意义 [$RR=0.50$, $95\%CI(0.32-0.78)$, $Z=3.05$, $P=0.002 < 0.05$], 见图 16。

(3) 术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数: 此次涉及术后腰痛功能障碍指数的文献共纳入 3 篇^[9-11]。文献间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.92$), 可以选择固定效应进行 Meta 分析, 结果表明特立帕肽组术后 12 个月时的功能障碍指数评分低于利塞膦酸组, 差异有显著性意义 [$MD=-2.30$, $95\%CI(-4.49$ 至 $-0.11)$, $Z=2.06$, $P=0.04 < 0.05$], 见图 17。

3 讨论 Discussion

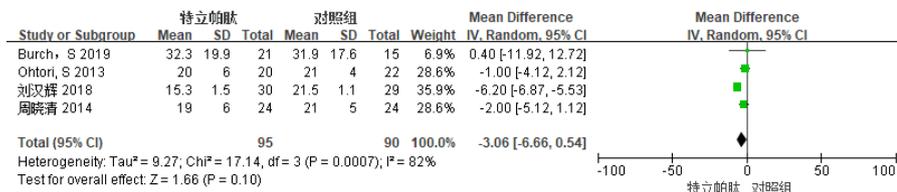
骨矿物盐含量减少导致的骨质疏松症通常是老年人慢性疾病。骨质疏松症的特点是骨量、骨强度和微结构的隐性丢失^[18-19]。骨质不良会导致椎弓根螺钉松动、融合器下沉等^[20]。椎间融合和内固定的生物学过程是一个复杂过程, 需要骨形成和骨吸收之间协调进行骨重塑, 双膦酸盐和特立帕肽是当前治疗和预防骨质疏松症的常用药物, 也逐渐用于椎间融合术的辅助治疗^[21-23]。该研究纳入的 9 篇研究, 共计 536 例患者, Meta 分析结果发现: ① 特立帕肽能增加骨质疏松合并腰椎退行性



图注：特立帕肽组的椎弓根螺钉松动的数量显著低于对照组

图 12 | 特立帕肽组与对照组椎弓根螺钉松动数量的 Meta 分析

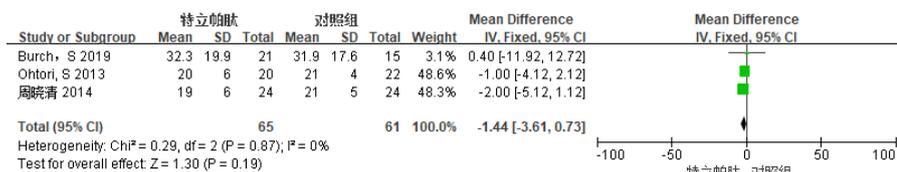
Figure 12 | Meta-analysis of number of pedicle screw loosening between teriparatide and control groups



图注：特立帕肽组的腰痛功能障碍指数低于对照组，但差异无显著性意义

图 13 | 特立帕肽组与对照组术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI) 的 Meta 分析 (随机效应)

Figure 13 | Meta-analysis of low back pain Oswestry Disability Index at 12 months after surgery between teriparatide and control groups (random effect)



图注：特立帕肽组的腰痛功能障碍指数低于对照组，但差异无显著性意义

图 14 | 特立帕肽组与对照组术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI) 的 Meta 分析 (固定效应)

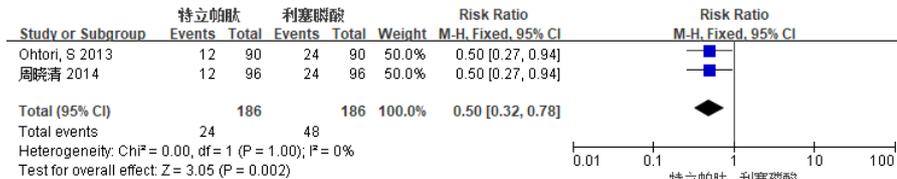
Figure 14 | Meta-analysis of low back pain Oswestry Disability Index at 12 months after surgery between teriparatide and control groups (fixed effect)



图注：两组在椎弓根螺钉松动的人数上无明显差异

图 15 | 特立帕肽组与利塞膦酸组椎弓根螺钉松动人数的 Meta 分析

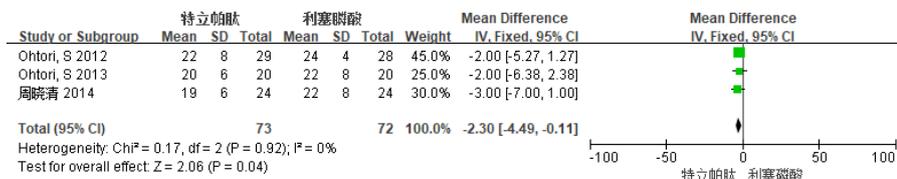
Figure 15 | Meta-analysis of the number of patients with pedicle screw loosening between teriparatide and risedronate groups



图注：特立帕肽组椎弓根螺钉松动的数量显著低于利塞膦酸组

图 16 | 特立帕肽组与利塞膦酸组椎弓根螺钉松动数量的 Meta 分析

Figure 16 | Meta-analysis of number of pedicle screw loosening between teriparatide and risedronate groups



图注：特立帕肽组的腰痛功能障碍指数显著低于利塞膦酸组

图 17 | 特立帕肽组与利塞膦酸组术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数 (ODI) 的 Meta 分析

Figure 17 | Meta-analysis of low back pain Oswestry Disability Index at 12 months after surgery between teriparatide and risedronate groups

疾病患者经椎间融合术治疗后的骨融合率并且能缩短骨融合的时间，与既往多个研究结果相似，提示特立帕肽可促进骨融合并缩短骨融合时间。研究表明，特立帕肽具有骨诱导作用，比破骨细胞更能激活成骨细胞的活性和数量从而促进骨生长^[24]，增加骨密度，尤其是腰椎的骨密度，进而促进融合骨量的增加，促进骨融合^[25-26]。

特立帕肽组与对照组在骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者椎间融合术后的椎弓根螺钉松动率上差异有显著性意义，提示特立帕肽能降低椎弓根螺钉松动的发生率。周晓清和 OHTORI 等^[10-11]的研究认为特立帕肽组与对照组的椎弓根螺钉松动率差异有显著性意义，也证实了特立帕肽可降低椎弓根螺钉松动率，其结果与此研究一致。此外，特立帕肽组与利塞膦酸组在椎弓根螺钉松动的人数上差异无显著性意义，但是在椎弓根螺钉松动的数量上差异有显著性意义。故仍认为特立帕肽与利塞膦酸相比能降低椎弓根螺钉的松动率，且差异有显著性意义。与周晓清和 OHTORI 等^[10-11]的研究结果一致。研究表明，特立帕肽除了改善骨密度外，也增强了骨小梁结构和骨皮质厚度，提高了骨强度，进而加强了内固定效果，减少了椎弓根螺钉的松动^[24, 26]，为该研究得出的结论提供了理论支持。

该 Meta 分析结果还显示，特立帕肽组与对照组相比可降低术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数评分，但差异无显著性意义，而特立帕肽组与利塞膦酸组在术后 12 个月时腰痛功能障碍指数评分差异有显著性意义，提示特立帕肽与利塞膦酸相比可显著降低术后 12 个月时的腰痛功能障碍指数评分，但与空白对照组相比差异不显著。目前特立帕肽对术后腰痛功能障碍指数评分的影响尚不能明确。

最后，该研究不足之处在于纳入研究中骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者的基础治疗措施不同，以及给药时间、手术方式、术者等可能造成的发表偏倚。

综上所述，研究结果显示骨质疏松合并腰椎退行性疾病患者经椎间融合术后应用特立帕肽是有效的，特立帕肽可促进骨融合并缩短骨融合时间，特立帕肽可降低椎弓根螺钉松动的发生率，特立帕肽对术后腰痛功能障碍指数评分的影响尚不能明确。今后需结合患者基础治疗的种类、剂量和给药途径、时间以及手术方式进一步研究，以确定最佳用药方案。

作者贡献：文章设计为蒋晓成；资料收集为蒋晓成、石璐；数据分析为王胤斌、李秋江、席创珍、马泽丰；蒋晓成撰写论文，蔡利军审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南); 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 文章经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] 朱洁云, 高敏, 宋秋韵, 等. 中国老年人骨质疏松症患病率的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 346-353.
- [2] ALDINI NN, FINI M, GIAVARESI G, et al. Pedicular fixation in the osteoporotic spine: a pilot in vivo study on long-term ovariectomized sheep. *J Orthop Res*. 2002; 20(6):1217-1224.
- [3] COE JD, WARDEN KE, HERZIG MA, et al. Influence of bone mineral density on the fixation of thoracolumbar implants. A comparative study of transpedicular screws, laminar hooks, and spinous process wires. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990; 15(9):902-907.
- [4] KAWAGUCHI Y. Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. *Spine Surg Relat Res*. 2018; 2(2): 98-112.
- [5] CHEUNG KM, KARPPINEN J, CHAN D, et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34(9):934-940.
- [6] DEYO RA, GRAY DT, KREUTER W, et al. United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30(12):1441-1445; discussion 1446-1447.
- [7] KATZ JN. Lumbar spinal fusion. Surgical rates, costs, and complications. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995; 20(24 Suppl):78S-83S.
- [8] HIRSCH BP, UNNANUNTANA A, CUNNINGHAM ME, et al. The effect of therapies for osteoporosis on spine fusion: a systematic review. *Spine J*. 2013; 13(2): 190-199.
- [9] OHTORI S, INOUE G, ORITA S, et al. Teriparatide accelerates lumbar posterolateral fusion in women with postmenopausal osteoporosis: prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(23): E1464-1468.
- [10] OHTORI S, INOUE G, ORITA S, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(8):E487-492.
- [11] 周晓清, 陈晓钢, 胡小吾, 等. 特立帕肽预防骨质疏松患者腰椎融合术后椎弓根螺钉松动的前瞻性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 285-287, 296.
- [12] EBATA S, TAKAHASHI J, HASEGAWA T, et al. Role of Weekly Teriparatide Administration in Osseous Union Enhancement within Six Months After Posterior or Transforaminal Lumbar Interbody Fusion for Osteoporosis-Associated Lumbar Degenerative Disorders: A Multicenter, Prospective Randomized Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99(5): 365-372.
- [13] 刘汉辉, 赵晓东, 陈光福, 等. 腰椎滑脱伴骨质疏松症患者 TLIF 术后应用特立帕肽治疗的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(19): 12-16.
- [14] USHIROZAKO H, HASEGAWA T, EBATA S, et al. Weekly Teriparatide Administration and Preoperative Anterior Slippage of the Cranial Vertebra Next to Fusion Segment < 2 mm Promote Osseous Union After Posterior Lumbar Interbody Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019; 44(5):E288-E297.
- [15] JESPERSEN AB, ANDRESEN ADK, JACOBSEN MK, et al. Does Systemic Administration of Parathyroid Hormone After Noninstrumented Spinal Fusion Surgery Improve Fusion Rates and Fusion Mass in Elderly Patients Compared to Placebo in Patients With Degenerative Lumbar Spondylolisthesis? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019; 44(3):157-162.
- [16] BURCH S, TALIAFERRO K, BERVEN SH, et al. Assessment of the efficacy of teriparatide (Forteo) in patients undergoing posterolateral lumbar spinal fusion: a double-blinded randomized pilot study. *Spine Journal*. 2019; 19(9):S81.
- [17] OBA H, TAKAHASHI J, YOKOMICHI H, et al. Weekly Teriparatide Versus Bisphosphonate for Bone Union During 6 Months After Multi-Level Lumbar Interbody Fusion for Osteoporotic Patients: A Multicenter, Prospective, Randomized Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020; 45(13):863-871.
- [18] COMPSTON JE, MCCLUNG MR, LESLIE WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393(10169): 364-376.
- [19] 杨堃, 陈金忠, 李野, 等. FRAX 工具预测桂西地区 2 型糖尿病患者骨折风险的相关性分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4):560-563, 577.
- [20] SOLDOZY S, SARATHY D, SKAFF A, et al. Pharmacologic considerations in patients with osteoporosis undergoing lumbar interbody fusion: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 196:106030.
- [21] DRAKOPOULOS P, FLEVAS DA, GALANOPOULOS IP, et al. Off-Label Use of Teriparatide in Spine. *Cureus*. 2021; 13(7): e16522.
- [22] 林红, 李泽方, 孟俊融, 等. 特立帕肽与唑来膦酸对合并骨质疏松的腰椎融合术的患者骨代谢与骨融合的对比研究 [C]. 武汉: 2019 楚天骨科高峰论坛暨第二十六届中国中西医结合骨伤科学学术年会论文集, 2019.
- [23] 孟俊融, 姜允琦, 李熙雷, 等. 骨质疏松症患者行腰椎融合术后使用特立帕肽与唑来膦酸的对比研究 [C]. 呼和浩特: 第二十四届中国中西医结合骨伤科学学术年会论文汇编, 2017.
- [24] SAAG KG, PETERSEN J, BRANDI ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(15):1417-1427.
- [25] YOLCU YU, ZREIK J, ALVI MA, et al. Use of teriparatide prior to lumbar fusion surgery lowers two-year complications for patients with poor bone health. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 198:106244.
- [26] SUGIURA T, KASHII M, MATSUO Y, et al. Intermittent administration of teriparatide enhances graft bone healing and accelerates spinal fusion in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Spine J*. 2015; 15(2):298-306.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)