

## · 药物研究 ·

## 唑来膦酸在骨质疏松合并脊柱结核综合治疗中的疗效观察

刘志<sup>1</sup> 李大伟<sup>2</sup> 王亮<sup>2</sup> 马远征<sup>2\*</sup>

1. 河北北方学院, 河北 张家口 075000

2. 解放军第309医院, 北京 100091

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)02-0220-04

**摘要:** **目的** 探讨唑来膦酸在骨质疏松合并脊柱结核综合治疗中的疗效。**方法** 将我科2010年~2013年收治的40例脊柱结核伴骨质疏松患者分为A、B两组, A组20例, 为治疗组, 平均年龄 $67.4 \pm 5.32$ 岁, 术后静脉滴注唑来膦酸5mg, 并口服钙尔奇D片2片/天, 持续12个月; B组20例, 为对照组, 平均年龄 $65.3 \pm 6.54$ 岁。给予口服钙尔奇D片2片/天以及阿尔法D3 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 持续12个月。观察治疗前后两组患者股骨颈(Neck)骨密度、血沉(ESR)、血清 $\beta$ -I型胶原交联羧基末端肽( $\beta$ -CTX)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)以及影像学的变化情况。**结果** 所有患者均顺利完成手术治疗, 随访时间1~2.7年, 平均1.8年。A、B两组术前股骨颈(Neck)骨密度、ESR、 $\beta$ -CTX、BALP均无明显差异。治疗后A组股骨颈(Neck)骨密度显著高于B组( $P < 0.05$ ), A组患者治疗后 $\beta$ -CTX较术前下降明显( $P < 0.05$ ), BALP与术前比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。B组患者 $\beta$ -CTX、BALP与治疗前比较无明显差异( $P > 0.05$ ), 治疗后A组 $\beta$ -CTX较B组下降明显, 有统计学意义( $P < 0.05$ ), BALP组间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。A、B组治疗后ESR均较术前缓解明显( $P < 0.05$ ), 组间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。术后影像学资料提示随访患者均获得I级植骨融合, 植骨融合率100%, 末次随访时未发生断钉断棒情况, B组3例患者内固定松动, 余患者内固定位置良好, 无明显内固定移位, 组间比较无明显差异( $P > 0.05$ )。**结论** 唑来膦酸在骨质疏松合并脊柱结核的综合治疗中可取得良好的效果。

**关键词:** 唑来膦酸; 骨质疏松; 脊柱结核**Efficacy of zoledronic acid in the comprehensive treatment of osteoporosis associated with spinal tuberculosis**LIU Zhi<sup>1</sup>, LI Dawei<sup>2</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>, MA Yuanzheng<sup>2</sup>

1. Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 07500, China

2. The 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: MA Yuanzheng, Email: myzzxq@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of zoledronic acid in the comprehensive treatment of osteoporosis associated with spinal tuberculosis. **Methods** Forty cases of spinal tuberculosis in our department from 2010 to 2013 were divided into group A and B. Twenty patients in group A, with mean age of  $67.4 \pm 5.32$  years old, received intravenous zoledronic acid 5mg, oral Caltrate D 2 tablets/day for 12 months after the operation. Twenty patients in group B, as the control group with a mean age of  $65.3 \pm 6.54$  years old, received Caltrate D 2 tablets/day and Alpha D3 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  for 12 months. The changes of BMD, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum  $\beta$ -I collagen cross-linked carboxy-terminal peptide ( $\beta$ -CTX), bone-specific alkaline phosphatase (BALP), and imaging data were observed in patients of the two groups before and after the treatment. **Results** All the patients were successfully operated. They were followed up for 1-2.7 years, with an average of 1.8 years. BMD of the femoral neck, ESR,  $\beta$ -CTX, and BALP were not different between the two groups before the surgery. After the treatment, BMD of the femoral neck in group A was significantly higher than that in group B ( $P < 0.05$ ). ESR decreased significantly in group A after the surgery ( $P < 0.05$ ). BALP was constant ( $P > 0.05$ ).  $\beta$ -CTX and BALP were not different in group B after the treatment compared to those

before the treatment ( $P > 0.05$ ).  $\beta$ -CTX decreased significantly in group A compared to that in group B ( $P > 0.05$ ). BALP was not different between the groups ( $P > 0.05$ ). ESR was relieved in both groups after the treatment, without difference between the groups ( $P > 0.05$ ). Imaging data suggested that all the patients followed obtained grade I fusion, with a fusion rate of 100%. No broken nails or broken rods occurred at the last follow-up. Loosening of the nail occurred in 3 cases in group B. Other nails were fixed well in position without shifting. There was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Zoledronic acid has good efficacy in the comprehensive treatment of spinal tuberculosis associated with osteoporosis.

**Key words:** Zoledronic acid; Osteoporosis; Spinal tuberculosis

脊柱结核是最常见的肺外结核,约占骨关节结核的50%<sup>[1]</sup>。随着中国老龄社会的来临,患脊柱结核的老年人逐渐增多,而且多合并有骨质疏松症。骨质疏松合并脊柱结核患者术后除需继续抗骨质疏松治疗外,还需长时间服用抗结核药物。目前对单纯骨质疏松或脊柱结核的研究报道较多,但对骨质疏松合并脊柱结核的报道较少。我们以唑来膦酸作为治疗骨质疏松的主要药物,对其在骨质疏松合并脊柱结核综合治疗中的疗效进行分析、研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 临床资料

我科2010年~2013年收治的40例骨质疏松伴脊柱结核患者,分为A、B两组,其中A组患者20例,男9例,女11例,年龄56~74岁,平均年龄 $67.4 \pm 5.32$ 岁。B组患者20例,男12例,女8例,年龄55~71岁,平均年龄 $65.3 \pm 6.54$ 岁。所有患者都经双能骨密度仪测量股骨颈骨密度,其中A、B组患者平均骨密度分别为 $0.74 \pm 0.06$ 、 $0.73 \pm 0.02$  g/cm<sup>2</sup>。所有患者术前均无抗骨质疏松治疗。

### 1.2 骨质疏松诊断标准

利用双能X线骨密度监测仪测量股骨颈的骨密度,如所测骨密度值低于同性别、同种族、同地区正常人骨峰值2.5个标准差(即BMD  $T$ 值 $\leq 2.5$ )即诊断为骨质疏松<sup>[2]</sup>。所有患者均符合骨质疏松诊断标准。

### 1.3 血生化相关指标检测

常规晨起空腹采集静脉血,利用SD-100法测定患者血沉(ESR),分别采用ALLSEI全自动酶免分析仪及电化学发光免疫法测定骨特异性碱性磷酸酶(BALP)及血清 $\beta$ -I型胶原交联羧基末端肽( $\beta$ -CTX)。

### 1.4 术前准备及手术

所有患者入院后均严格卧床休息,根据患者既往服用抗结核药物史以及药敏试验结果,抗结核保守治疗2~4 w,注意检测患者肝肾功能、血沉以及C

反应蛋白,同时加强营养支持治疗,积极纠正贫血及低蛋白血症。待患者结核中毒症状有所缓解,血沉 $< 50$  mm/h时依据患者病灶部位采取个体化的手术方式。

### 1.5 术后处理

术后常规应用抗生素3 d预防感染,卧床1 w,1 w后支具保护下适量活动。所有患者继续服用抗结核药物9~12个月,其中A组患者于术后2 w内给予5 mg唑来膦酸静脉滴注一次,并注意滴注前后分别给予氯化钠注射液水化,滴注时间不少于15 min,同时口服钙尔奇D片2片/天(每片含维生素D<sub>3</sub>125IU以及碳酸钙1.5 g),连续服用12个月。B组患者2 w后开始给予口服钙尔奇D片2片/天以及阿尔法D<sub>3</sub>0.25  $\mu$ g/d,连续服用12个月。

### 1.6 术后随访

术后12个月随访病人,40例病人中,有3例失访,其余37例病人均获得随访,随访时间1~2.7年,平均1.8年。随访时主要观察患者临床症状,股骨颈骨密度(BMD)、血沉(ESR),血清 $\beta$ -I型胶原交联羧基末端肽( $\beta$ -CTX),骨特异性碱性磷酸酶(BALP),内固定以及植骨融合情况。

### 1.7 统计学处理

所有数据利用SPSS软件进行分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 $t$ 检验进行数据整理和统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

所有患者均顺利完成手术,未出现相应并发症及意外。其中A组有3例患者于注射唑来膦酸后1~3 d出现发热、头痛等症状,体温最高可达38.9℃,经对症处理后症状缓解。B组患者无不适应反应。40例患者中3例失访,其余37例患者均获得随访,术后无结核复发病例。

### 2.2 实验室指标变化

术前A、B组间股骨颈(Neck)骨密度、 $\beta$ -CTX、

BLAP、ESR 比较均无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ )。A 组治疗后股骨颈骨密度显著提高,  $\beta$ -CTX 及 ESR 较术前下降明显, 与术前比较均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), BLAP 较术前下降平缓, 与术前比较无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。B 组治疗后股骨颈骨密度、 $\beta$ -CTX、BLAP 较术前无明显变化, 与术前比较无

明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ), ESR 较术前下降明显, 与术前比较有明显统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后 A 组股骨颈骨密度较 B 组有显著提高, A 组  $\beta$ -CTX 较 B 组下降明显, 组间比较有明显统计学意义 ( $P < 0.05$ ), BLAP 及 ESR 组间比较无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者用药前后实验室指标

Table 1 Laboratory parameters of the patients in two groups before and after the treatment

组别	治疗前				治疗后			
	Neck g/cm <sup>2</sup>	$\beta$ -CTX ng/mL	BLAP ng/mL	ESR mm/h	Neck g/cm <sup>2</sup>	$\beta$ -CTX ng/mL	BLAP ng/mL	ESR mm/h
A	0.74 ± 0.06	0.57 ± 0.24	19.43 ± 8.69	76.0 ± 28.1	0.80 ± 0.03 <sup>△</sup>	0.25 ± 0.09 <sup>△</sup>	17.79 ± 4.43 <sup>▲</sup>	4.94 ± 2.86 <sup>△</sup>
B	0.73 ± 0.02 <sup>*</sup>	0.56 ± 0.26 <sup>*</sup>	18.67 ± 7.59 <sup>*</sup>	76.85 ± 27.36 <sup>*</sup>	0.74 ± 0.04 <sup>**▲</sup>	0.49 ± 0.07 <sup>**▲</sup>	16.88 ± 5.32 <sup>**▲</sup>	5.11 ± 2.54 <sup>**▲</sup>

注: 组间比较, <sup>\*</sup>  $P > 0.05$ ; 组间比较, <sup>\*\*</sup>  $P < 0.05$ ; 治疗前后组内比较, <sup>▲</sup>  $P > 0.05$ ; 治疗前后组内比较, <sup>△</sup>  $P < 0.05$

### 2.3 影像学指标

术后影像学资料提示 37 例患者均获得 I 级植骨融合, 植骨融合率 100%, 末次随访时未发生断钉断棒情况。A 组患者内固定位置良好, 无明显内固定移位。B 组有 3 例患者内固定松动, 给予行手术取出内固定装置, 组间比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

脊柱结核在全球发生率显著提高, 我国人口密度大, 流动人口多, 使得脊柱结核在我国的发病率升高的更为明显。而当前, 我国老龄人口逐年增多, 骨质疏松伴脊柱结核的发病率也直线上升。骨质疏松以骨强度降低和骨微结构改变为特征, 脊柱结核在造成骨破坏的同时也可加重脊柱疏松程度, 两种疾病合并将对椎体产生严重的破坏。虽然药物保守治疗是脊柱结核治疗的基础, 但是手术可以缩短治愈时间, 减少并发症的发生, 尤其是对于合并脊髓以及神经损伤的复杂脊柱结核, 手术的优势更加突出<sup>[3]</sup>。骨质疏松和骨结核对椎体造成破坏, 使骨的脆性和空隙增加, 机械性能下降, 对内固定的长久稳定性造成灾难性的影响<sup>[4]</sup>。所以对骨质疏松合并脊柱结核的患者在抗结核综合治疗的基础上联合抗骨质疏松治疗是必要的。

唑来膦酸是双膦酸盐类的第 3 代代表药物, 主要通过抑制甲羟戊酸通路, 减少破骨细胞细胞活性来抑制骨吸收<sup>[5]</sup>, 是目前药理作用最强的双膦酸盐类药物。唑来膦酸每年只需静脉注射 1 次, 药物依从性高, 重点解决了骨质疏松治疗中需长期服药, 药物依从性差的问题。有研究证明, 每年 1 次注射唑来膦酸, 连续 3 年, 脊柱骨折发生率降低了 70%, 髓

部骨折降低 40%, 总的骨折发生率降低 24%<sup>[6]</sup>。遵循骨质疏松宜联合用药的原则, 同时每天口服钙尔奇 D 2 片 (每片含维生素 D<sub>3</sub> 125iu 以及碳酸钙 1.5g), 通过补充钙剂减缓骨量的丢失, 维生素 D 则有利于钙的吸收同时减少钙的排泄<sup>[7]</sup>。本研究中, 注射唑来膦酸药物组病人的骨密度显著提高, 较口服钙尔奇 D 片及阿尔法 D<sub>3</sub> 组骨密度升高明显, 证明唑来膦酸对骨密度的提升效果远远大于常规抗骨质疏松治疗。随着手术技术的进步, 内固定器械的完美应用, 为脊柱稳定性提供了较好的保证, 病人术后卧床时间大大缩短, 尽早的下地活动也为改善骨质疏松状况提供了必要的保证。

本研究中, 随访结果显示, A 组患者骨密度较术前有显著提高, 与术前比较有明显差异, 证明唑来膦酸可明显提高患者骨密度, 同时联合应用抗结核药物对疗效无明显影响。在脊柱内固定系统中, 椎体螺钉是内固定稳定的基础, 有研究证明骨密度与椎弓根螺钉的稳定性成正相关<sup>[8]</sup>。有学者通过骨水泥加强螺钉钉道, 或者增加螺钉直径, 但是未从根本上解决骨质疏松引起的螺钉松动。通过积极的抗骨质疏松治疗, 两组术后复查影像学资料提示 A 组患者较 B 组患者内固定位置好, 证明唑来膦酸明显的提高了骨质疏松患者的骨密度, 为椎体螺钉提供了足够的把持力。两组术后的血沉均较术前显著下降, 证明抗结核有效, 而组间比较则无明显差异, 提示唑来膦酸对抗结核治疗无药物影响。A 组患者术后骨代谢指标骨特异性碱性磷酸酶 (BLAP) 较术前平稳下降, 与术前比较无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而骨吸收标志物血清  $\beta$ -I 型胶原交联羧基 (下转第 227 页)

- 2007, 434. (in Chinese)
- [ 5 ] 吴俊哲,周兴茂,郑臣校. 二仙汤治疗原发性骨质疏松症临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(2): 25-26.  
Wu JZ, Zhou XM, Zheng CX. Erxian Decoction in the treatment of primary osteoporosis clinical observation [J]. New Chinese Medicine, 2010, 42(2): 25-26. (in Chinese)
- [ 6 ] Roberts D, Lee W, Cuneo RC, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(2): 415-422.
- [ 7 ] 费联成. 1,25-二羟基维生素 D3 治疗脊髓损伤并发性骨质疏松的疗效[J]. 现代实用医学, 2012, 24(7): 766-767.  
Fei LC. Effect of 1,25-two hydroxy Vitamin D3 treatment of spinal cord injury complicated with chronic osteoporosis [J]. Modern Practical Medicine. 2012, 24 (7): 766-767. (in Chinese)
- [ 8 ] Shimishi A, Takeda S, Masaki T, et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and rats stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct from estrogen [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15: 70-79.
- [ 9 ] Virpi E Kemia, Merja UM Kärkkäinen, Christel JE Lamberg-Allardt. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females [J]. British Journal of Nutrition, 2006, 96(03): 545-552.
- [ 10 ] 卢旻鹏, 权正学, 刘渤. 脊髓损伤动物模型的制备及评价[J]. 颈腰痛杂志, 2008, 29(5): 480-483.  
Lu MP, Quan ZX, Liu B. Preparation and evaluation of animal model of spinal cord injury [J]. J cervicodynia lumbodynia, 2008, 29(5): 480-483. (in Chinese)
- [ 11 ] Michele D Basso, Michael S Beattie, Jacqueline C Bresnahan. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats [J]. Journal of Neurotrauma, 1995, 12(1): 1-21.

(收稿日期: 2014-12-10)

(上接第 222 页)

末端肽( $\beta$ -CTX)下降明显,与术前比较有明显统计学意义( $P < 0.05$ ),表明唑来膦酸对破骨细胞活性具有明显抑制作用,并且可持续作用 12 个月,大大减少了骨量的丢失<sup>[9]</sup>。两组术后神经功能改善情况以及植骨融合情况组间比较则无明显差异,证明积极的骨质疏松治疗联合个体化的手术方式选择,对骨质疏松合并脊柱结核患者可取得良好的效果。但是本研究病例较少,评价指标少,随访时间短,可能存在选择偏倚,尚需大样本,中长期随访的进一步研究。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Ravindra KG, Kilip SS. Spinal tuberculosis: A review [J]. Spinal Cord Med, 2011, 34(5): 440-454.
- [ 2 ] 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 1-3.  
Chinese people recommend diagnostic criteria for osteoporosis (second draft). Chinese Journal of Osteoporosis, 2000, 6(1): 1-3.
- [ 3 ] 李彬, 黄培臣, 李华德. 脊柱结核的治疗体会(附 187 例分析)[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 3: 228-229.  
Li Bin, Huang Peicheng, Li Huade. Treatment of spinal tuberculosis (with 187 cases analysis) [J]. Chinese Orthopaedic Surgery, 2009, 3: 228-229.
- [ 4 ] 李大伟, 王亮, 马远征, 等. 原发性骨质疏松症合并脊柱结核的外科治疗[J]. 中国骨质疏松杂志 2011, 17(2): 139-141.  
Li Dawei, Wang Liang, Ma Yuanzheng, et al. Surgical treatment of primary osteoporosis combined spinal tuberculosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(2): 139-141.
- [ 5 ] 张晓梅, 刘忠厚. 唑来膦酸盐与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(11): 857-867.  
Zhang Xiaomei, Liu Zhonghou. Zoledronate and Osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2009, 15(11): 857-867.
- [ 6 ] 刘国强, 姜世平, 徐谦. 唑来膦酸联合钙尔奇 D 治疗原发性骨质疏松症的研究[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(6): 1359-1361.  
Liu Guoqiang, Jiang Shiping, Xu Qian. Zoledronic Acid Joint Caltrate D treatment of primary osteoporosis [J]. Clinical Journal of Medical Officer, 2012, 40(6): 1359-1361.
- [ 7 ] Heaney RP. Thinking straight about calcium [J]. N Engl J Med, 1993, 328(7): 503-505.
- [ 8 ] Yang Xi, Kong Qinquan, Song Yueming, et al. Computer navigation aids pedicle screw posterior fixation in osteoporotic patients in the clinical application [J]. China Reconstructive Surgery, 2012, 26(1): 196-200.
- [ 9 ] 黄凤兰, 杨跃林. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症临床疗效研究[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(12): 1556-1558.  
Huang Fenglan, Yang Yuelin. Clinical efficacy of zoledronic acid treatment [J]. Medical Theory and Practice, 2014, 27(12): 1556-1558.

(收稿日期: 2014-10-20, 修回日期: 2014-11-25)