

降低了相关尿路感染的发生概率,仅存在 2 例患者表现感染,明显少于对照组。出院前针对患者与家属的护理满意度调查结果显示,干预组的总满意率更高,进一步证实增加并发症预防干预具有确切的应用价值。

综上所述,年龄、意识、性别以及留管时间均为神经外科患者引发导尿管相关性尿道感染的主要危险因素,临床开展针对并发症预防的相关护理干预可降低并发症的发生概率,提高患者的预后效果,值得进一步研究和推广。

### 参考文献

- 1 Leone M, Albanese J, Garnier F, *et al.* Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*, 2003,29(7):1077-1080
- 2 Arora N, Patel K, Engell CA, *et al.* The effect of interdisciplinary team rounds on urinary catheter and central venous catheter days and rates of infection [J]. *Am J Med Qual*,2013,29(4):329-334
- 3 桑琳霞,王秀丽,段永暖,等. 优质护理在神经外科颅脑损伤留置

- 导尿管患者的应用[J]. *河北医药*,2013,35(6):938-940
  - 4 严琼,张晓秋. 神经外科留置导尿管患者尿管插入膀胱内固定方法的探讨[J]. *四川医学*,2011,32(8):1319-1320
  - 5 Weist K, Pollege K, Schulz I, *et al.* How many nosocomial infections are associated with cross-transmission a prospective cohort study in a surgical intensive care unit[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*,2002,23(3):127-132
  - 6 宋丹,孙秋华. 细菌生物膜性导尿管相关尿路感染的预防进展[J]. *护理学报*,2013,20(9A):17-21
  - 7 虞占美. 留置导尿管致尿路感染的预防护理措施分析[J]. *中外医疗*,2013,11(36):116-117
  - 8 梁桂秀,何慧仪,李惠兰. 留置导尿管患者尿路感染的相关危险因素分析与护理措施探讨[J]. *临床医学工程*,2014,21(1):106-108
  - 9 张磊,李爱求. 儿童导尿管外源性感染的护理干预进展[J]. *解放军护理杂志*,2013,30(12):37-39
  - 10 刘惠玲,蒋红云,邹爱萍,等. 集束化护理策略预防患者留置尿管期间相关性尿路感染的研究[J]. *临床护理杂志*,2013,12(4):57-59
- (收稿日期:2014-04-28)  
(修回日期:2014-05-26)

# 唑来膦酸对骨质疏松性骨折愈合强度影响的实验研究

王雪鹏 李茂强 边振宇 季 成 何齐芳 姚旺祥 朱六龙

**摘 要** **目的** 观察唑来膦酸对骨质疏松性骨折局部骨痂力学强度的影响,探讨其作用机制。**方法** 将 48 只 24 周龄、雌性 SD 大鼠随机分为对照组 CNT 以及 ZOLD1 组、ZOLW1 组和 ZOLW2 组。在骨质疏松性骨折内固定术后 1 天、1 周和 2 周分别在腹腔注射相当于临床治疗剂量的唑来膦酸。术后第 6 周和 12 周取材,进行显微 CT 三维重建及显微形态计量学测量、生物力学和纳米压痕检测。**结果** 骨折术后第 6 周,实验组 3 组(ZOLD1、ZOLW1 和 ZOLW2)骨痂骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb.Th)以及连接密度(Conn.D)较之 CNT 组都明显增高( $P < 0.05$ ),骨小梁分离度(Tb.Sp)和骨表面积体积比(BS/BV)明显减低( $P < 0.05$ ),骨痂最大载荷明显增加( $P < 0.05$ )。至第 12 周,相比 CNT 组,实验组骨痂能量吸收和最大载荷明显增高( $P < 0.05$ ),ZOLW2 组 Tb.Sp 明显增高,Conn.D 明显减低( $P < 0.05$ )。在 12 周,ZOLD1 和 ZOLW1 骨小梁的弹性模量和硬度都较 CNT 明显地增高( $P < 0.05$ ),ZOLW2 与 CNT 差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 唑来膦酸总体上增强了骨质疏松性骨折断端的骨痂结构力学强度。这与该药抑制骨吸收,提高骨痂内部骨小梁数量,维持大量编织骨有关。延迟注射唑来膦酸抑制骨折后期骨痂重建,不会损害编织骨数量,但可能会损害骨痂内部骨小梁力学强度和连接数目。

**关键词** 去卵巢大鼠 骨质疏松性骨折 唑来膦酸 骨折愈合 力学强度

[中图分类号] R683.42 [文献标识码] A

**Effect of Zoledronic Acid on Callus Mechanical Strength through the Process of Fracture Healing in Ovariectomized Rats.** Wang Xuepeng, Li Maoqiang, Bian Zhenyu, *et al.* Department of Orthopedics, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou Hospital Affiliated Nanjing Medical University, Zhejiang 310006, China

**Abstract Objective** The purpose of this work was to test the effect of the use of zoledronic acid (ZOL) on callus mechanical

基金项目:卫生部医药卫生科技发展中心医学科研专项课题(W2013ZT205);浙江省卫生厅基金资助项目(02012KYA146);杭州市卫生局重点基金资助项目(2012Z003)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院骨科、南京医科大学附属杭州医院骨科

通讯作者:朱六龙,主任医师,电子信箱:zhuliulong@sina.com

strength properties in an osteoporotic rat model of fracture healing. **Methods** Ovariectomized(OVX) rats were randomly divided into four treatment groups ( $n = 12$  per group): saline control(CNT) and three systemic zoledronic acid injected groups (0.1mg/kg) with different administration times of 1 day(ZOLD1) after fracture, 1 week after fracture(ZOLW1), and 2 weeks after fracture (ZOLW2). Rats were killed at either week 6 or 12 postoperatively for micro-CT scan and 3D-histomorphometry, biomechanics and nanoindentation. **Results** Treatment with zoledronic acid led to a significant increase in trabecular bone volume fraction(BV/TV), thickness(Tb. Th) and connection density(Conn. D) within the callus compared to the control at 6 weeks post internal fixation of fracture( $P < 0.05$ ), and a significant decrease in trabecular separation(Tb. Sp) and surface/volume ratio(BS/BV). Meanwhile, it caused a significant increase in ultimate load( $P < 0.05$ ). At 12 weeks after surgery, the callus treated with zoledronic acid increased energy absorption and ultimate load compared to the control( $P < 0.05$ ). ZOLW2 showed higher trabecular separation(Tb. Sp) and lower connection density(Conn. D) than the control( $P < 0.05$ ). At 12 weeks, ZOLD1 and ZOLW1 had enhanced elastic modulus and hardness( $P < 0.05$ ), while the differences of those between delayed administration(ZOLW2) and control were of no significance( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The superior results obtained with treated groups (ZOLD1, ZOLW1 and ZOLW2) compared to CNT in terms of callus strength of structural mechanics could be the consequence of be a larger number of trabecular bone and woven callus due to the lower bone resorption by zoledronic acid. Mild suppression of callus remodeling by delayed administration(ZOLW2) could not impair the volume of woven callus but the trabecular bone connection and its mechanical strength within the callus of fracture ends.

**Key words** Ovariectomized rats; Osteoporotic fracture; Zoledronic acid; Fracture healing; Mechanical strength

影响骨折愈合的因素众多。随着人口老龄化,临床工作中面对越来越多的骨质疏松性骨折患者。骨质疏松性骨折不同于正常骨折愈合,早期软骨痂生成减慢,后期由破骨细胞介导的骨吸收占主导地位,骨重建速度过快,易致骨痂力学强度不足<sup>[1]</sup>。双膦酸盐常用于骨质疏松症的预防和治疗。多数已应用双膦酸盐的骨质疏松症患者尚未发生骨折,对于已发生骨质疏松性骨折的患者能否使用此类药物尚存争议<sup>[2]</sup>。唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)是新一代双膦酸盐,仅需每年注射1次5mg,即可获得长达1年的有效治疗效果<sup>[3]</sup>。本研究拟采用去卵巢大鼠制作骨质疏松性骨折模型,研究唑来膦酸对骨折愈合机械强度的影响,为安全使用双膦酸盐治疗骨折疏松症提供更多实验依据。

### 材料与方法

1. 实验动物:实验对象为48只24周龄、雌性SD大鼠,体重 $273 \pm 16$ g, SPF级,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,饲养于复旦大学实验动物中心,实验动物许可证:SYXK(沪)2007-0002。

2. 试剂及仪器:唑来膦酸(“密固达”注射液)(Novartis,瑞士),直径1mm克氏针(上海浦卫医疗器械有限公司),电动骨钻(BOSCH Professional,德国),水合氯醛(上海实验试剂有限公司)。双能X线骨密度仪(DXA)(HOLOGIC Discovery-A型,美国),显微CT(Micro-CT)(SCANCO microCT- $\mu$ 80,瑞士),万能材料试验机(岛津G-A2000,日本),纳米力学综合测试系统(MTS Systems XP,美国)。

3. 动物分组及给药:将48只大鼠随机分为4组:ZOLD1组、ZOLW1组、ZOLW2组和对照组(CNT),每组12只。适应喂养1周后,按4ml/kg腹腔注射10%水合氯醛,在无菌麻醉

条件下对所有大鼠行双侧卵巢切除术(ovariectomy, OVX),复制绝经后骨质疏松模型。OVX后3个月,分离股外侧肌群,锯断股骨中段,以1mm克氏针行髓腔内固定,建立骨质疏松性骨折模型<sup>[4]</sup>。于内固定术后第1天、第1周和第2周分别对ZOLD1、ZOLW1、ZOLW2腹腔注射0.1mg/kg ZOL,对于啮齿类动物,该剂量相当于成人患者使用唑来膦酸治疗骨质疏松症的1年剂量(5mg)<sup>[5]</sup>。CNT在术后第1天注射等体积生理盐水。骨折术后第6、12周取材,每个时间点每组处死6只大鼠。

4. 显微CT三维重建及骨痂显微形态计量学分析:内固定术后第12周取材,每组选取左侧6个股骨标本,使用显微CT对标本行断层扫描和三维重建,扫描条件为80kV、100 $\mu$ A。以15 $\mu$ m像素分辨率,对以骨折断面为中心、约800断层内进行扫描和重建。利用附带软件对骨痂显微形态分析,参数包括骨小梁体积(BV/TV, 1)、骨小梁数目(Tb. N, 1/mm)、骨小梁厚度(Tb. Th,  $\mu$ m)、骨小梁分离度(Tb. Sp, mm)、骨小梁连接密度(Conn. D, 1/ $m^3$ )以及骨表面积体积比(BS/BV, 1/mm)等。

5. 骨痂宏观生物力学测量:术后第6、12周,完成显微CT拍摄后,对左侧6个股骨标本进行三点弯曲试验。利用万能材料试验机,以骨折处为加力点,设定支座跨度10mm、加载速度2mm/min、载荷精度0.01N,匀速加载至最大载荷值。样本截面近似圆形,直径5.5~6.5mm。描记标本断裂的最大弯曲载荷(N)和最大弯曲位移(mm),根据应力-应变曲线计算弹性模量和弯曲能量吸收。

6. 骨小梁微纳力学强度测量:选取右侧股骨行甲基丙烯酸甲酯包埋,切割成1cm $\times$ 1cm $\times$ 0.5cm立方体。经砂纸磨光、铝粉抛光、超声清洗以达到纳米压痕测量要求。采用纳米力学综合测试系统,采用连续刚度测量法,通过三角锥形金刚石压头,记录骨痂内骨小梁在加载与卸载过程中载荷和位移

数值,计算出硬度、弹性模量等代表骨小梁显微力学强度特征<sup>[6]</sup>。本试验设定最大压入深度为 2000nm,取值范围为 500~1000nm,每个标本压痕方式为 4×4 矩阵。

7. 统计学方法:实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。组内自身比较采用 *t* 检验。组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *LSD* 法检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 建立骨质疏松模型:在 OVX 术后第 3 个月,用 DXA 检测去卵巢大鼠骨密度(BMD),与术前相比 BMD 明显减低( $0.209 \pm 0.013 \text{g/cm}^3$  vs  $0.253 \pm 0.014 \text{g/cm}^3$ ,  $P < 0.001$ ,  $n = 10$ ),证实绝经后骨质疏松

松模型复制成功。至骨折术后 12 周,未见动物死亡,大鼠均可正常进食和活动,局部切口已愈合,无骨折畸形愈合。

2. 显微 CT 三维重建图像:骨折术后 12 周,CNT 外骨痂体积较小,密度接近骨皮质,骨痂重建基本完成。ZOLD1 骨痂钙化较为彻底,内外骨痂联通,骨小梁密度较高。延期给药两组(ZOLW1 和 ZOLW2)较 ZOLD1 体积略大,但外骨痂钙化程度远不及 ZOLD1,残留较多的透亮区。ZOLW2 表现出延迟注射唑来膦酸后骨折愈合中后期的典型骨痂形态,即形成钙化不完全、体积较大的外骨痂(图 1)。



图 1 显微 CT 三维重建图像

3. 骨痂三维显微形态计量学分析:术后第 6 周,实验组 3 组(ZOLD1、ZOLW1 和 ZOLW2)较之 CNT,骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb. Th)以及连接密度(Conn. D)都明显增高( $P < 0.05$ ),骨小梁分离度(Tb. Sp)和骨表面积体积比(BS/BV)明显减低( $P < 0.05$ ),说明给药后骨小梁密度增高、连接更为紧密,促进了骨痂生长和矿化。ZOLW1 和 ZOLW2 之间,BV/TV 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),ZOLW1 的 Conn. D 明显增高( $P < 0.05$ )。ZOLD1 较之 ZOLW2 的 BV/TV、骨小梁数目(Tb. N)以及 Conn. D 都明显增高( $P < 0.05$ ),BS/BV 明显减低,提示术后尽早予以唑来膦酸对骨痂内部显微结构的改善效果更优(图 2)。至第 12 周,实验组 3 组较之 CNT,BV/TV 和 Tb. N 明显增高( $P < 0.05$ )。ZOLW2 的 Tb. Sp 明显增高,Conn. D 明显减低,表明 ZOLW2 骨痂内骨矿含量和骨小梁数量增加,但骨小梁连接数目却没有

得到相应增加。实验组 3 组之间 Tb. N 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 ZOLD1 的 BV/TV 明显高于延迟给药的 ZOLW1 和 ZOLW2( $P < 0.05$ )。此外,ZOLW1 的 Tb. Th、Tb. Sp、Conn. D、BS/BV 等与 ZOLW2 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),Conn. D 增高,BS/BV 和 Tb. Sp 减低,说明 ZOLW2 延迟给药会提高骨小梁数目但影响骨小梁进一步形成连接(图 2)。

4. 骨痂宏观生物力学测量:术后第 6 周,实验组 3 组较 CNT 最大载荷明显增加( $P < 0.05$ )。第 12 周实验组能量吸收和最大载荷都明显高于 CNT( $P < 0.05$ ,表 1)。在第 6 和 12 周,ZOLW2 最大应力和弹性模量都明显低于 ZOLD1( $P < 0.05$ ,表 1、表 2)。

5. 骨小梁微纳力学强度测量:术后第 6 和 12 周,ZOLD1 和 ZOLW1 弹性模量和硬度都较 CNT 明显地增高( $P < 0.05$ )。第 6 周 ZOLW2 弹性模量和硬度明

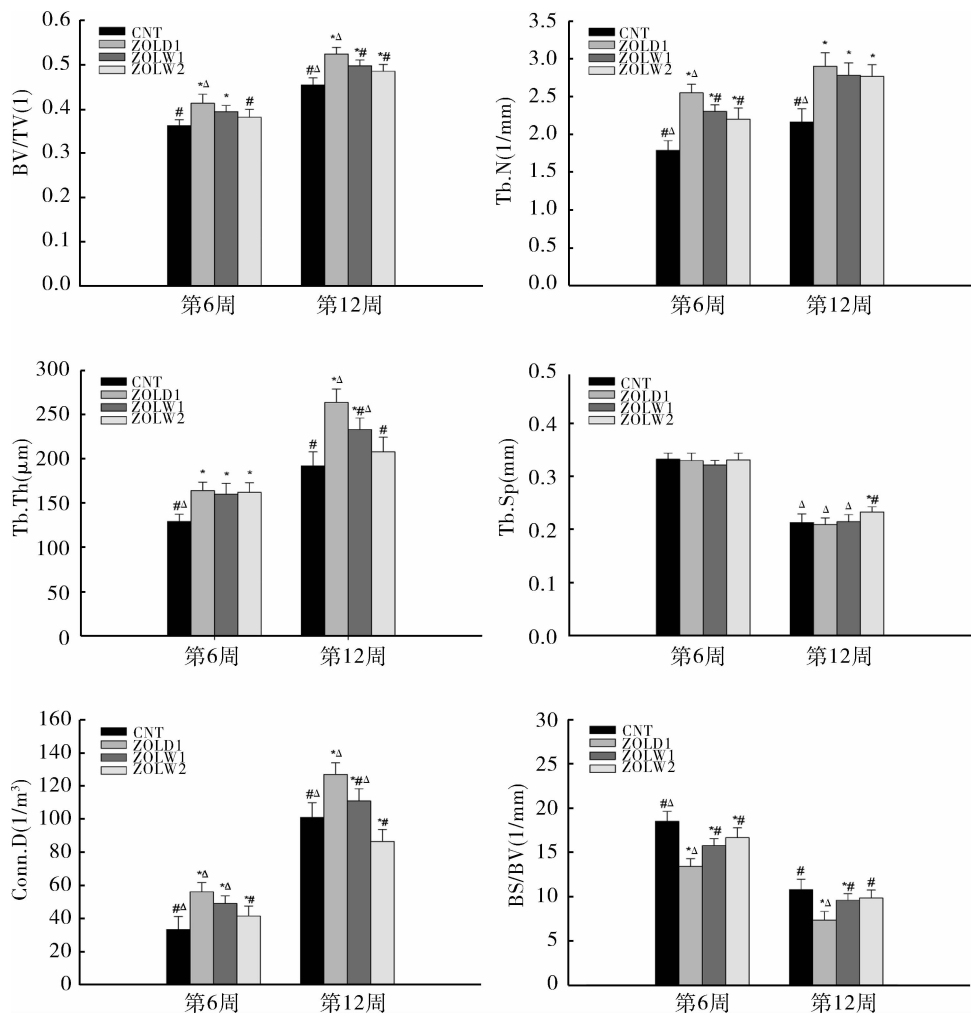


图 2 骨痂三维显微形态计量学分析

与 CNT 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 ZOLD1 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 ZOLW2 组比较, ^  $P < 0.05$ , ^Δ  $P < 0.05$

表 1 股骨骨痂宏观生物力学测量(术后第 6 周)

| 分组     |            | CNT                         | ZOLD1                        | ZOLW1                       | ZOLW2                        |
|--------|------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 结构力学特征 | 最大载荷 (N)   | 98.49 ± 7.44 <sup>#ΔΔ</sup> | 125.56 ± 11.73 <sup>**</sup> | 112.66 ± 7.71 <sup>##</sup> | 115.22 ± 9.63 <sup>**</sup>  |
|        | 能量吸收 (mJ)  | 98.23 ± 15.09               | 114.14 ± 16.62               | 99.17 ± 14.47               | 101.86 ± 15.19               |
| 材料力学特征 | 最大应力 (MPa) | 10.32 ± 1.17 <sup>#Δ</sup>  | 15.67 ± 2.32 <sup>**Δ</sup>  | 13.98 ± 1.90 <sup>**</sup>  | 12.62 ± 1.95 <sup>##</sup>   |
|        | 弹性模量 (MPa) | 24.92 ± 3.70 <sup>#ΔΔ</sup> | 39.69 ± 2.37 <sup>**ΔΔ</sup> | 35.32 ± 3.54 <sup>**#</sup> | 33.40 ± 3.23 <sup>**##</sup> |

与 CNT 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 ZOLD1 组比较, #  $P < 0.01$ ; 与 ZOLW2 组比较, ^  $P < 0.05$ , ^Δ  $P < 0.01$

表 2 股骨骨痂宏观生物力学测量(术后第 12 周)

| 分组     |            | CNT                           | ZOLD1                          | ZOLW1                         | ZOLW2                         |
|--------|------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 结构力学特征 | 最大载荷 (N)   | 241.96 ± 14.72 <sup>#ΔΔ</sup> | 344.47 ± 8.47 <sup>**</sup>    | 338.82 ± 13.10 <sup>**</sup>  | 331.22 ± 10.88 <sup>**</sup>  |
|        | 能量吸收 (mJ)  | 266.19 ± 19.38 <sup>Δ</sup>   | 462.92 ± 18.27 <sup>**ΔΔ</sup> | 417.35 ± 17.54 <sup>**#</sup> | 400.83 ± 17.77 <sup>**#</sup> |
| 材料力学特征 | 最大应力 (MPa) | 23.74 ± 2.09 <sup>Δ</sup>     | 34.68 ± 3.00 <sup>**ΔΔ</sup>   | 29.76 ± 3.26 <sup>**#</sup>   | 27.17 ± 2.85 <sup>#</sup>     |
|        | 弹性模量 (MPa) | 74.60 ± 3.20 <sup>#</sup>     | 96.43 ± 4.09 <sup>**ΔΔ</sup>   | 75.04 ± 4.55 <sup>#</sup>     | 71.58 ± 3.14 <sup>#</sup>     |

与 CNT 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 ZOLD1 组比较, #  $P < 0.01$ ; 与 ZOLW2 组比较, ^  $P < 0.05$ , ^Δ  $P < 0.01$

显高于 CNT ( $P < 0.05$ ), 至第 12 周两组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 3)。

讨 论

双膦酸盐类是目前治疗骨质疏松症的常用药物

之一, 其作用机制为抑制破骨细胞引起的骨吸收, 诱导破骨细胞的凋亡<sup>[7]</sup>。鉴于骨折愈合后期也涉及破骨细胞参与的骨重建, 双膦酸盐对骨折愈合的作用效果一直存在争议<sup>[2]</sup>。长期服用双膦酸盐会因过度抑

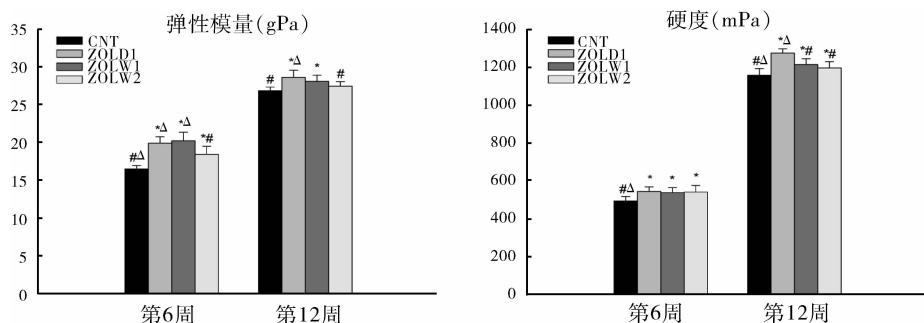


图3 骨小梁微纳力学强度测量

与 CNT 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 ZOLD1 组比较, #  $P < 0.05$ ; 与 ZOLW2 组比较,  $\Delta P < 0.05$

制骨重建,引起股骨中上段的非典型性骨折,更促使骨科医师在骨折愈合期使用双膦酸盐这一问题上保持谨慎态度<sup>[8]</sup>。早期关于双膦酸盐与骨折关系的实验结论可分为两类:①该类物质(氯膦酸盐)可延迟骨折愈合,但对骨折断端强度没有影响<sup>[9]</sup>;②该类物质(伊卡膦酸钠和帕米膦酸钠)通过抑制骨重建,促进断端骨痂生长,增强骨折愈合强度<sup>[10,11]</sup>。上述研究集中在普通骨折动物模型,骨质疏松性骨折不同于正常骨折愈合进程。本研究主要目的为观察骨折术后不同时间单次注射唑来膦酸对于大鼠骨质疏松性骨折愈合影响。

本实验在去卵巢大鼠基础上成功建立了骨质疏松性骨折模型。术后第 6 周,实验组 BV/TV、Tb. Th、Conn. D 明显增高,Tb. Sp 和 BS/BV 明显减低,提示实验组内骨痂形成了更多骨小梁,且骨小梁连接也更为紧密。与此相一致,术后第 6 周实验组较 CNT 的材料力学参数如最大载荷也明显增加。纳米压痕测量显示此时实验组骨痂内骨小梁的力学强度也高于 CNT,表现为弹性模量和硬度增高,都从现象上说明了唑来膦酸促进了骨折愈合早期的软骨内成骨,促进了骨痂早期生长和矿化。过去认为双膦酸盐可抑制骨转化,并抑制破骨细胞介导的骨吸收,但它是否也会抑制成骨细胞和软骨细胞尚无定论<sup>[12]</sup>。多数体外研究结论支持唑来膦酸促进骨髓间充质干细胞增生并向成骨细胞分化,也可促进成骨细胞分化和矿化<sup>[13-15]</sup>。也有研究发现它会抑制成骨细胞增生,诱导成骨细胞凋亡,但不会影响成骨细胞矿化<sup>[16]</sup>。由上述实验结果推论,在骨质疏松性骨折愈合早期,唑来膦酸不影响软骨内成骨和软骨痂向编织骨转化,总体地表现为一定程度的促成骨作用。Yao 等<sup>[17]</sup>研究发现去势大鼠由于缺乏激素,引起骨转化增强,但矿化水平反而降低,从而导致松质骨内骨小梁体积减

小,力学强度减低。因此,笔者认为唑来膦酸在本实验中的促骨形成作用,并不是因其可自发诱导成骨,而是与他抑制骨质疏松条件下过度的骨吸收,引起骨形成相对增强的净作用有关。

术后第 12 周,显微 CT 三维重建发现 CNT 组外骨痂体积最小,板层骨痂已基本重建完成。延迟注射唑来膦酸的 ZOLW2 骨痂体积最大,钙化程度不及早期给药的 ZOLD1。骨显微形态学分析发现,尽管此时实验组 3 组 BV/TV 和 Tb. N 仍保持皆高于 CNT,但与 CNT 相比,ZOLW2 组 Tb. Sp 明显增高,Conn. D 明显减低,表明 ZOLW2 骨痂内骨矿含量和骨小梁数量增加,但骨小梁难以进一步形成有效连接。同时,ZOLW2 的材料力学指标如最大应力和弹性模量都明显地低于 ZOLD1 组,ZOLW2 组弹性模量甚至低于 CNT 组,说明延迟注射唑来膦酸对骨痂材料力学强度的改善效果不及早期给药。从内部骨小梁强度角度看,此时 ZOLD1 和 ZOLW1 弹性模量和硬度都优于 CNT,但 ZOLW2 和 CNT 两组间差异不具有统计学意义,说明此时 ZOLW2 结构力学参数如能量吸收和最大载荷仍明显高于 CNT,是由于 ZOLW2 外部骨痂体积较大,而其内部骨小梁强度并未增强、骨小梁连接数目低。对比延迟给药 ZOLW2、ZOLW1 的 Tb. Th、Conn. D 增高,BS/BV 和 Tb. Sp 减低,因此,ZOLD1 所表现出更高的最大应力和弹性模量,是骨痂内部骨小梁连接度和强度的“质”提升,而不同于 ZOLW2 骨痂体积增加所致的结构力学强度的“量”的提高。因此,本研究中唑来膦酸提高了骨痂内部骨小梁数量,并维持体积巨大的编织骨。但围术期延迟注射唑来膦酸会过分抑制骨转化,延长局部骨痂矿化和重建时间,并可能会损害内部骨小梁的力学强度和骨小梁连接数目。

本研究在实验动物体内证实唑来膦酸可促进骨

折愈合早期软骨钙化以及编织骨形成,提高骨痂整体机械强度。这与该药抑制骨吸收,提高骨痂内部骨小梁数量,维持大量编织骨有关。延迟注射唑来膦酸抑制骨折后期骨痂重建,可能会损害骨小梁力学强度和连接数目,但编织骨数量未受影响。骨质疏松症患者发生骨折后,为缩短骨折愈合时限和改善局部骨痂显微结构,宜尽早给予唑来膦酸治疗。

### 参考文献

- 1 Nikolaou VS, Efstathiopoulos N, Kontakis G, *et al.* The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time[J]. *Injury*, 2009, 40(6):663-668
- 2 Mashiba T, Mori S. Bone fracture and the healing mechanisms. The effects of anti-resorptive agents on fracture healing[J]. *Clin Calcium*, 2009, 19(5):673-679
- 3 Reid DM. Update on the use of zoledronic acid in the management of osteoporosis[J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2010, 8(3):145-150
- 4 Fu L, Tang T, Miao Y, *et al.* Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora[J]. *Bone*, 2009, 44(5):893-838
- 5 McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, *et al.* Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling[J]. *Bone*, 2008, 43(4):653-662
- 6 Zhang J, Niebur GL, Ovaert TC. Mechanical property determination of bone through nano- and micro-indentation testing and finite element simulation[J]. *J Biomech*, 2008, 41(2):267-275
- 7 Brandi ML. Sustained vertebral antifracture efficacy of oral anti-osteoporotic therapies in postmenopausal osteoporosis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(11):2553-2563
- 8 Schneider JP. Bisphosphonates and low-impact femoral fractures: current evidence on alendronate-fracture risk[J]. *Geriatrics*, 2009,

64(1):18-23

- 9 Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, *et al.* No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats[J]. *Acta Orthop Scand*, 1998, 69(5):532-536
- 10 Li J, Mori S, Kaji Y, *et al.* Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(10):2042-2051
- 11 Goodship AE, Walker PC, McNally D, *et al.* Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone[J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(5):S53-S55
- 12 Mitrofan LM, Auriola S, Mifkkinen H, *et al.* Assessment of bisphosphonate activity in vitro[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(27):2970-2980
- 13 Corrado A, Neve A, Maruotti N, *et al.* Dose-dependent metabolic effect of zoledronate on primary human osteoblastic cell cultures[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2010, 28(6):873-879
- 14 Zhou Q, Zhao ZN, Cheng JT, *et al.* Ibandronate promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating the expression of microRNAs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1):127-132
- 15 Xiong Y, Yang HJ, Feng J, *et al.* Effects of alendronate on the proliferation and osteogenic differentiation of MG-63 cells[J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(2):407-416
- 16 Idris AI, Rojas J, Greig IR, *et al.* Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro[J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82(3):191-201
- 17 Yao W, Cheng Z, Koester KJ, *et al.* The degree of bone mineralization is maintained with single intravenous bisphosphonates in aged estrogen-deficient rats and is a strong predictor of bone strength[J]. *Bone*, 2007, 41(5):804-812

(收稿日期:2014-04-09)

(修回日期:2014-05-09)

## 支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效

叶 青 邝 军 朱建勇

**摘 要 目的** 探讨支气管镜下肺泡灌洗术联合头孢哌酮舒巴坦治疗支气管扩张合并感染的疗效。**方法** 120例病例随机分为观察组和对照组各60例,两组患者均给予常规基础治疗,对照组加用头孢哌酮舒巴坦静脉滴注,观察组在上述治疗的基础上加用支气管镜下肺泡灌洗术,比较两组临床治疗效果。**结果** 观察组治疗总有效率达95.00%,高于对照组的81.67% ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血气分析、肺功能指标、EsR、CRP均比治疗前有改善 ( $P < 0.05$ ),但观察组改善更明显 ( $P < 0.05$ )。

基金项目:湖北省教育厅科学技术研究项目(B2013112)

作者单位:442000 十堰,湖北医药学院附属人民医院呼吸内科一病区

通讯作者:邝军,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:Kuangjun69@tom.cn