

· 基础研究 ·

脊柱结核与化脓性脊柱炎全身与局部骨结构比较[△]李石磊^a, 张宏其^{**}, 李 韬^a, 袁小港^a, 郭超峰^a, 唐明星^a, 刘少华^a, 李艳冰^b, 易小平^c, 高琪乐^a

(中南大学湘雅医院 a: 骨科脊柱外科; b: 检验科; c: 放射科, 湖南长沙 410008)

摘要: [目的] 比较脊柱结核 (spinal tuberculosis, STB) 和化脓性脊柱炎 (pyogenic spondylitis, PS) 患者的全身骨密度 (bone mineral density, BMD) 与病灶局部骨结构的差异。[方法] 收集中南大学湘雅医院脊柱外科的脊柱骨质破坏患者 36 例, 分为 STB 组与 PS 组, 两组患者按性别进行配对, 比较两组全身术前骨密度、病椎与邻椎的 CT 灰度值、术中取出的病灶周围骨组织体积骨量 (bone volume / tissue volume, BV/TV)、骨小梁厚度 (thickness of trabecular bone, Tb.Th) 和骨小梁分离度 (sparse density of trabecular, Tb.Sp)。[结果] STB 组与 PS 组腰椎总和骨密度、股骨颈部骨密度、转子区骨密度、Ward 三角区骨密度的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), PS 患者革兰染色阳性组与阴性组间腰椎总和骨密度、股骨颈部骨密度、转子区骨密度、Ward 三角区骨密度比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。STB 组病椎 CT 灰度值显著大于 PS 组 ($P<0.05$)。STB 组和 PS 组病灶周围硬化骨质 CT 灰度值均显著增高 ($P<0.05$), 且是 STB 组显著高于 PS 组 ($P<0.05$)。STB 组的 BV/TV 和 Tb.Th 显著高于 PS 组 ($P<0.05$), 前者的 Tb.Sp 显著小于后者 ($P<0.05$)。[结论] 与 PS 相比, 脊柱结核患者病灶周围病理性成骨更显著, 病灶局部骨小梁密度、厚度增高, 但两组患者全身骨密度无显著差异。

关键词: 脊柱结核, 化脓性脊柱炎, 骨密度, 病灶硬化骨, CT, 显微 CT

中图分类号: R529.2 文献标志码: A 文章编号: 1005-8478 (2022) 10-0920-05

Comparison of systemic and local bone structures in spinal tuberculosis and suppurative spondylitis // LI Shi-lei^a, ZHANG Hong-qi^{}, LI Tao^a, YUAN Xiao-gang^a, GUO Chao-feng^a, TANG Ming-xing^a, LIU Shao-hua^a, LI Yan-bing^b, YI Xiao-ping^c, GAO Qi-le^a. a. Department of Spinal Surgery, b. Department of Clinical Lab, c. Department of Radiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China**

Abstract: [Objective] To compare the general bone mineral density (BMD) and local bone structure around the lesion between spinal tuberculosis (STB) and pyogenic spondylitis (PS). **[Methods]** A total of 36 patients who received surgical treatment for spinal bone destruction secondary to infection in the Department of Spine Surgery, Xiangya Hospital, Central South University were enrolled into this study, and divided into spinal tuberculosis (STB) group and pyrogenic spondylitis (PS) group based on the consequence of microbiologic assays. The two groups were paired according to gender, and were compared in terms of the preoperative general BMD, CT grayscales of affected vertebra and adjacent vertebra. In addition, the bone volume/tissue volume (BV/TV), thickness of trabecular bone (Tb.Th) and sparse density of trabecular (Tb.Sp) measured on the trabecular bone around the lesion taken out during the operation by micro-CT were compared between the two group. **[Results]** There were no significant differences between STB group and PS group in terms of the BMDs of the total lumbar, cervical vertebra, femoral intertrochanteric area and the Ward triangle ($P>0.05$), neither in BMDs of aforesaid areas between the Gram-positive subgroup and Gram-negative subgroup of the PS patients ($P>0.05$). The STB group had significantly higher CT grayscales than the PS group ($P<0.05$). The CT grayscales of sclerosed bone around lesions in both groups significantly increased ($P<0.05$), which in STB group was significantly higher than the PS group ($P<0.05$). In term of micro-CT, the STB group got significantly higher BV/TV and Tb.Th, whereas significantly lower Tb.Sp than the PS group ($P<0.05$). **[Conclusion]** The STB has more vigorous pathological osteogenesis around lesions than the PS, with increase of density and thickness of local bone trabeculae, however, there was no significant difference in general BMD between the two groups.

Key words: spinal tuberculosis, pyogenic spondylitis, bone mineral density, focal sclerotic bone, CT, micro-CT

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.12

[△]基金项目:湖南省自然科学基金项目(编号:2019JJ80014, 907014257027, 2019JJ40525, No.2019JJ40523, No.2020JJ4892);国家自然科学基金项目(编号:82072460)

作者简介:李石磊, 硕士, 住院医师, 研究方向:脊柱结核, (电话)15116195633, (电子信箱)2223832038@qq.com

* 通信作者:张宏其, (电话)13707313601, (电子信箱)zhq9996@163.com

脊柱结核 (spinal tuberculosis, STB) 是肺外结核最常见的形式, 占有结核病的 1%~2%, 它是最常见的骨关节结核, 约占骨关节结核的 50%^[1, 2]。化脓性脊柱炎 (pyogenic spondylitis, PS) 是一种相对罕见的非特异性脊柱感染, 近年来其发病率因慢性消耗性疾病患者的预期寿命提高而增加。PS 多为单一病原菌感染致病, 其中金黄色葡萄球菌感染的发生率约为 30%~80%, 而革兰氏阴性菌感染的发生率约为 25%^[3, 4]。脊柱感染的诊断一般通过综合考虑患者的临床表现、实验室检验、组织病理学检查以及包括 MRI 在内的放射影像学检查^[5]。然而 STB 和 PS 在临床表现上相似, 普通血清学指标也缺乏良好的特异性, 一些针对结核分枝杆菌的特异性检查, 如干扰素- γ 释放实验、T-SPOT、结核菌素试验等在鉴别诊断上, 灵敏度与特异度也往往无法满足临床需求^[6, 7]。同时 STB 与 PS 的影像学检查都可以出现骨质破坏、死骨、病灶周围硬化骨、椎旁脓肿^[6-8]等表现, 因此, 如何早期、快速、无创地对二者进行鉴别诊断是困扰临床医师的一大难题。这直接影响临床医生早期制定更有效的治疗方案以及减少耐药事件的发生。

CT 成本较低、普及面大、无创高效, 且在评估脊柱骨质破坏和死骨形成方面有独特优势^[8]。目前国内外对不同感染因素造成的全身及局部骨密度变化报道较少, 更缺乏不同感染之间病灶骨微结构变化的对比研究; 因此作者拟通过观察 STB 和 PS 患者的骨密度、椎体 CT 值及病灶周围骨小梁情况, 比较这两类患者病灶骨质的影像学差异, 以期为临床上对二者的鉴别诊断提供新的靶标。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 影像学示脊柱骨质破坏并经手术治疗者; (2) 病灶组织标本经培养、PCR 或者病原学宏基因检测确定致病菌为结核分枝杆菌和非特异性化脓性细菌者; (3) 临床资料完整。

排除标准: (1) 脊柱肿瘤患者; (2) 致病因素为其他特异性感染, 包括布鲁氏杆菌、病毒和真菌感染, 所致的脊柱骨质破坏患者; (3) 多重感染和免疫缺陷者。

1.2 一般资料

2018—2020 年, 就诊于湘雅医院脊柱外科的 36 例患者, 符合以上标准, 纳入本研究。病变部位累及

颈椎 3 例、胸椎 5 例、腰椎 20 例, 同时累及胸腰椎 6 例, 同时累及腰骶椎 2 例。其中, STB 18 例, PS 18 例, 包括革兰氏阳性 9 例, 革兰氏阴性 9 例。两组一般资料见表 1, 两组年龄、性别、BMI、病程的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究得到中南大学伦理委员会的批准, 所有患者均知情同意。

表 1 两组患者一般资料与比较

指标	STB 组 (n=18)	PS 组 (n=18)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	55.44 \pm 10.49	57.55 \pm 8.50	0.512
性别 (例, 男/女)	11/7	11/7	1.000
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	21.28 \pm 2.68	21.87 \pm 2.83	0.526
病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	5.07 \pm 4.39	3.48 \pm 3.58	0.246

1.3 骨密度检测

术前应用双能 X 线骨密度仪检查, 测量股骨颈部、腰椎、股骨转子区及股骨 Ward 三角区的骨密度, 并用这些指标代表患者全身骨密度情况。

1.4 CT 检查

CT 检查仪扫描患者病灶骨及病灶周围骨, 测量病灶椎体及其相邻椎体的 CT 灰度值 (随机取硬化部位、正常邻椎骨部位 4 个点, 测其 CT 值, 以平均值作为该病例该部位的 CT 值)^[9]。比较两组 CT 灰度值。

1.5 组织获取与显微 CT 检测

所有患者接受病灶清除术, 术中获取病灶周围块状硬化骨。通过性别匹配, 获得 STB 和 PS 病灶硬化骨各 3 例; 用 micro-CT 扫描仪对病灶硬化骨进行扫描, 比较两组病灶硬化骨的骨小梁体积分数、骨小梁厚度、骨小梁分离度。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件包进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料呈正态分布时, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 资料呈非正态分布时, 采用 Mann-whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨密度检查结果

36 例患者中, 共 12 例 STB 和 12 例 PS 术前进行全身骨密度检查。骨密度检查结果见表 2, STB 组与 PS 组腰椎总和骨密度、股骨颈部骨密度、转子区骨密度、Ward 三角区骨密度的差异均无统计学意义

($P>0.05$)。

PS的12例患者中,革兰染色阳性6例,革兰染色阴性6例,两组骨密度检查结果见表3,两组间腰椎总和骨密度、股骨颈部骨密度、转子区骨密度、Ward三角区骨密度的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表2 STB与PS两组骨密度检测结果($g/cm^3, \bar{x} \pm s$)与比较

部位	STB组 (n=12)	PS组 (n=12)	P值
腰椎总合	0.86±0.14	0.82±0.11	0.374
股骨颈部	0.72±0.08	0.69±0.10	0.310
股骨转子区	0.62±0.09	0.60±0.11	0.642
股骨Ward三角区	0.59±0.12	0.52±0.13	0.174

表3 PS患者革兰氏阳性与阴性的骨密度检测结果($g/cm^3, \bar{x} \pm s$)与比较

部位	革兰阳性组 (n=6)	革兰阴性组 (n=6)	P值
腰椎总合	0.87±0.12	0.85±0.07	0.719
股骨颈部	0.73±0.09	0.70±0.12	0.698
股骨转子区	0.59±0.12	0.67±0.12	0.292
股骨Ward三角区	0.54±0.13	0.58±0.15	0.625

2.2 CT影像检查结果

36例患者均进行了术前CT扫描,CT检查所见见图1,CT灰度值测量结果见表4。测量术前CT结果显示:STB组的病椎CT灰度值明显大于PS组,差异有统计学意义($P<0.05$);STB组与PS组的相邻正常椎体CT灰度值差异无统计学意义($P>0.05$);与相邻正常椎体相比,两组病灶周围硬化骨质的CT灰度值均显著增高($P<0.05$),STB组的病灶周围硬化骨质CT灰度值显著高于PS组($P<0.05$)。

2.3 局部骨组织显微CT测量结果

表4 两组CT灰度值测量结果(HU, $\bar{x} \pm s$)与比较

部位	STB组 (n=18)	PS组 (n=18)	P值
病椎	408.62±105.04	271.46±109.33	<0.001
上邻椎	168.47±52.15	160.73±101.16	0.775
下邻椎	158.68±51.37	175.85±69.02	0.403
病灶硬化骨	710.95±76.07	445.32±78.52	0.003

共对6例标本,包括STB3例,PS3例,进行了显微CT扫描,影像见图2,测量结果见表5。STB组的组织体积骨量(bone volume / tissue volume, BV/TV)和骨小梁厚度(thickness of trabecular bone, Tb.Th)均显著大于PS组($P<0.05$),而STB组的骨小梁分离度(sparse density of trabecular, Tb.Sp)显著小于PS组($P<0.05$)。

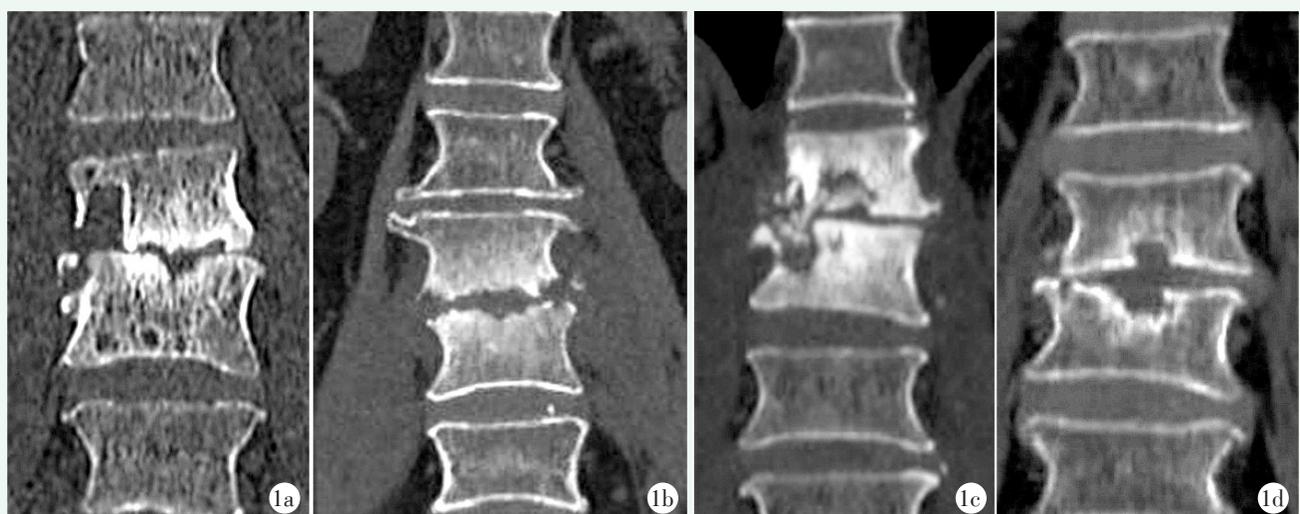


图1 CT检查所见 1a: STB患者,女,57岁,病程4个月 1b: PS患者,女,57岁,病程3个月 1c: STB患者,男,63岁,病程2个月 1d: PS患者,男,57岁,病程4个月。STB与PS患者病灶周围CT灰度值均增高,而邻近椎体的CT灰度值变化不明显,但STB患者病灶周围CT灰度值显著高于PS患者,表明STB患者病灶周围的病理性成骨作用显著高于PS患者,且STB与PS患者的邻椎骨密度不受病灶成骨的影响

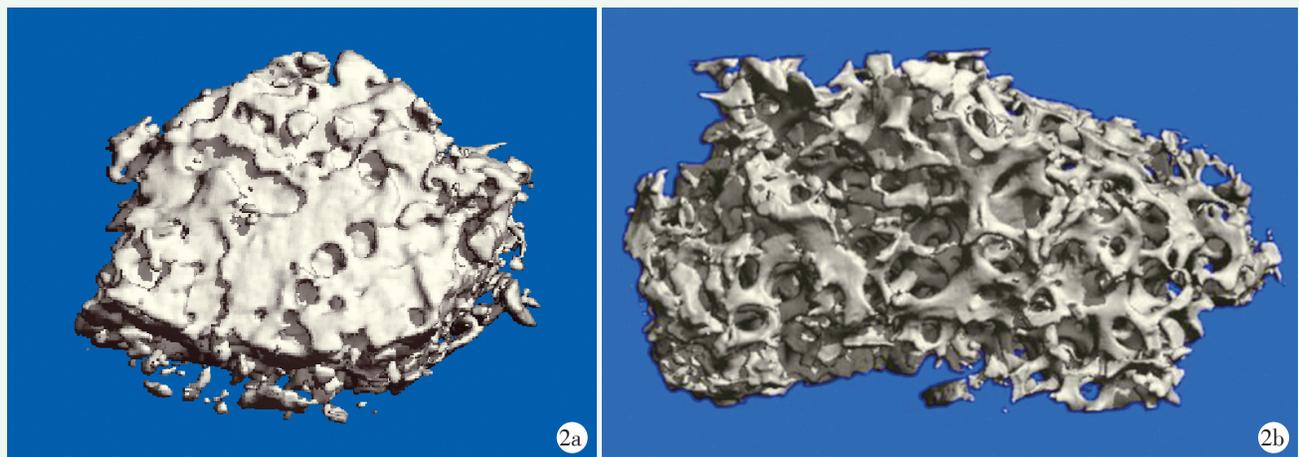


图 2 两组患者局部骨组织显微 CT 扫描 2a: 患者, 女, 57 岁, STB 病程 4 个月, 病灶周围硬化骨显微 CT 扫描显示骨小梁结构致密 2b: 患者, 女, 57 岁, PS 病程 4 个月, 病灶周围硬化骨显微 CT 扫描显示骨小梁结构相对疏松

表 5 术中取出病灶硬化骨组织 micro-CT 检测结果 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	STB 组 (n=3)	PS 组 (n=3)	P 值
BT/TV	0.77±0.02	0.67±0.02	0.003
Tb.Th (μm)	96.50±6.18	64.95±4.28	0.002
Tb.Sp (μm)	51.37±1.37	56.38±1.01	0.007

3 讨论

脊柱感染起病隐匿, 临床表现缺乏特异性, 故而早期诊断较为困难^[7]。本研究的 36 例患者中, 除了 3 例颈椎结核患者外, 均因腰背部疼痛就诊, 就诊时病灶已经发生骨质破坏, 部分已经发生神经系统损伤, 出现神经症状。因此, 早期诊断和鉴别脊柱感染, 对临床治疗意义重大。

CT 对椎体早期病变、骨质破坏、死骨形成以及钙化灶识别率高, 是一种重要的影像学检查^[8, 10]。脊柱感染的骨质破坏分为 3 个阶段, 即椎间隙变窄阶段, 骨质破坏及椎体塌陷阶段, 最后是新骨形成、骨质硬化阶段^[7, 11], 已有研究表明 STB 的骨质破坏机制与病灶内 NF-κβ 的受体激活剂和 NF-κβ 受体激活剂配体通路激活以及骨钙素降低有关^[12]。本研究发现 STB 和 PS 的椎体骨密度都较正常邻椎高, 而 STB 的椎体骨密度更高, 表明 STB 病灶内的成骨作用更强; 在病程相同的两种脊柱感染人群中, 这种结果可能与二者免疫病理的差异有关; 化脓性细菌引起机体的非特异性免疫反应, 结核分枝杆菌引起细胞免疫, 化脓性脊柱感染的病理表现为中性粒细胞、单核细胞浸润为主, 而 STB 早期的病理表现为淋巴细胞浸润为主, Th-17 细胞是一种重要的参与炎症反应的淋巴

细胞^[13, 14]; 有研究表明炎症因子可上调 Th-17 细胞分化^[15], 而 Th-17 细胞对成骨细胞的修复与增殖有促进作用, STB 病灶骨中 Th-17 细胞数量多于正常骨组织; 普通化脓性感染的病理表现为非特异性, 而 STB 的特征性病理表现有结节、肉芽肿、干酪样坏死、多核巨细胞、急性炎症浸润^[16]。

STB 与 PS 患者病灶周围都有明显骨质硬化现象, 这与高琪乐等^[17]在小鼠上建立的 STB 模型结果相同; 硬化骨的形成过程及机制比较复杂, 它是一种反应性成骨增强; 整体上看, 当脊柱受到致病菌入侵时, 机体未能调动足够防御导致骨质破坏, 在急性感染逐渐转变为慢性感染过程中, 机体为了局限感染病灶, 动员机体钙质促进新骨形成对病灶形成包绕, 经过长期的骨小梁重塑最终形成硬化骨。其具体机制可能是炎症反应使局部产生大量的炎性因子, 这些炎性因子可以影响细胞的信号传递, 最终导致病灶的成骨-破骨失衡。目前已知的成骨破骨机制很多, 涉及多个信号传导通路, 通路中的许多蛋白起着关键作用, 例如骨硬化蛋白、DKK-1、RunX2、骨保护蛋白、骨保护蛋白配体、内皮素-1 等可调节成骨和破骨细胞增值与分化^[18-22], 何玉泽等^[23, 24]的研究表明骨保护素和骨保护素配体表达的动态不平衡导致了 STB 病灶周围硬化骨的产生, 目前, 还未见 PS 的病灶成骨有关报道。

全身骨代谢情况可能会对病灶局部骨小梁厚度及密度产生影响, 但本研究中, 两组患者的全身骨密度结果差异并无统计学意义, 相邻正常椎体的 CT 灰度值在两组人群中差异也无统计学意义。而 micro-CT 扫描结果进一步证实了化脓性感染病灶中硬化骨的骨小梁体积更小、分离度更大, 即成骨能力更弱, 这与

作者观察的CT影像学结果相符,与Lee^[6]及Liu^[7]等报道的硬化骨现象一致,也证明了CT影像学中病灶周围的高CT灰度值部分并不是其他非骨组织成分造成。

综上所述,PS与STB病灶硬化骨的形成机制可能是局部炎症反应的差异、成骨-破骨反应失衡等综合作用的结果。

参考文献

- [1] Garg RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review [J]. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34 (5): 440-454.
- [2] Dunn RN, Husien MB. Spinal tuberculosis: review of current management [J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B (4): 425-431.
- [3] Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22 (12): 2787-2799.
- [4] Sato K, Yamada K, Yokosuka K, et al. Pyogenic spondylitis: clinical features, diagnosis and treatment [J]. *Kurume Med J*, 2019, 65 (3): 83-89.
- [5] Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, et al. Management of spinal infection: a review of the literature [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160 (3): 487-496.
- [6] Lee KY. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis [J]. *Asian Spine J*, 2014, 8 (2): 216-223.
- [7] Chen CH, Chen YM, Lee CW, et al. Early diagnosis of spinal tuberculosis [J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115 (10): 825-836.
- [7] Tsantes AG, Papadopoulos DV, Vrioni G, et al. Spinal infections: an update [J]. *Microorganisms*, 2020, 8 (4): 476.
- [8] Liu X, Zheng M, Jiang Z, et al. Computed tomography imaging characteristics help to differentiate pyogenic spondylitis from brucellar spondylitis [J]. *Eur Spine J*, 2020, 29 (7): 1490-1498.
- [9] 武永刚, 王自立. 脊柱结核病灶骨中 BMP-2/4 的表达与 CT 值的关系 [J]. *宁夏医学杂志*, 2005, 27 (1): 9-11.
- [10] 梁文杰, 崔学锋, 刘德斌, 等. 脊椎单椎体结核的 CT 诊断及临床应用分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (17): 1621-1623.
- [11] Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, et al. Spinal tuberculosis: current concepts [J]. *Global Spine J*, 2018, 8 (4 Suppl): 96S-108S.
- [12] Izawa K. Histological analysis of bone destruction in spinal tuberculosis [J]. *Kekkaku*, 2015, 90 (3): 415-420.
- [13] 刘涛. MRI 及病理学在鉴别早期脊柱炎症中的应用及价值 [D]. 山东大学, 2014.
- [14] 张耀, 张强, 赵昌松, 等. 腰椎化脓性脊柱炎影像与病理特点 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (15): 1427-1430.
- [15] 陈明. Th17 细胞在人脊柱结核中的作用机制研究 [D]. 广西医科大学, 2012.
- [16] Li Y, Wang Y, Ding H, et al. Pathologic characteristics of spinal tuberculosis: analysis of 181 cases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (5): 1253-1261.
- [17] 高琪乐, 张宏其, 郭超峰, 等. 小鼠脊柱结核模型的构建及椎体骨密度改变的初步研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (2): 155-158.
- [18] Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR. Drugs for the management of osteoporosis: a review [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2011, 51 (4): 365-382.
- [19] Komori T. Regulation of proliferation, differentiation and functions of osteoblasts by Runx2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (7): 1694.
- [20] Kim JM, Lin C, Stavre Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9 (9): 2073.
- [21] Chen X, Wang Z, Duan N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59 (2): 99-107.
- [22] Kristianto J, Johnson MG, Afzal R, et al. Endothelin signaling in bone [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46 (1): 51-62.
- [23] 何玉泽, 王自立, 马腾. 不同 CT 值的脊柱结核病灶骨中 OPG 和 OPGL 的表达 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6 (26): 21-23.
- [24] 何玉泽, 王自立, 马腾, 等. 骨保护蛋白和骨保护蛋白配体在脊柱结核病灶骨中的表达 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15 (28): 5165-5168.

(收稿:2021-09-01 修回:2022-02-25)

(同行评议专家:张强)

(本文编辑:宁桦)