

颈椎结核耐药性观察及个体化治疗

陈 兴, 鲍 达, 马远征, 郭立新, 李洪敏, 黄凤山

【摘要】 目的 观察颈椎结核分枝杆菌(M. TB)耐药情况;探讨颈椎结核个体化治疗方案。**方法** 2002 年 1 月~2006 年 12 月,行前路病灶清除植骨内固定手术治疗且随访 1 年以上的颈椎结核病例 31 例,均在术中取得脓液标本并经病理检查证实为颈椎结核。检测 M. TB 分离株对 14 种抗结核药的敏感性;PCR-SSCP 法检测 M. TB 分离株耐药基因突变。术后不耐药者化疗 6~9 个月,耐单药者化疗 12 个月,耐多药者化疗 18 个月。随访时间为 1~5 年,平均 3.2 年。**结果** 总耐药率为 54.8%,耐多药率为 25.8%;在 M. TB 耐药株中,5 种耐药基因(katG, rpoB, rpsL, embB, pncA)突变率为 88.1%;M. TB 敏感株未检出耐药基因突变。本组切口一期愈合率为 93.5%,总治愈率为 96.8%。**结论** 颈椎 M. TB 产生耐药性与相应的基因突变密切相关。在个体化有效抗痨的基础上,应用病灶清除减压一期植骨内固定治疗颈椎结核,临床疗效满意。

【关键词】 颈椎; 结核; 脊柱; 结核; 抗多种药物性; 内固定器; 脊柱融合术

【中图分类号】 R 529.23 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-2957(2008)05-0284-04

Drug resistance observation and individualized treatment of cervical spinal tuberculosis CHEN Xing*, BAO Da, MA Yuanzheng, GUO Lixin, LI Hongmin, HUANG Fengshan. * Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital, PLA General Hospital, Beijing 100091, China

【Abstract】 Objective To observe the drug resistance of mycobacterium tuberculosis(M. TB), and to discuss the individualized treatment of cervical spinal tuberculosis. **Methods** Thirty-one cases of cervical spinal tuberculosis treated with anterior radical debridement, decompression and inter fixation from January 2002 to December 2006 were included (at least 1 year follow-up). Liquor puris were got in the operation and were confirmed by pathology. The sensitive of M. TB example for 14 kinds of antituberculous were detected. And the mutation of drug resistance gene was detected by PCR-SSCP. Postoperative patients were dealt with 6~9 months chemo for no drug resistance, 12 months chemo for mono-drug resistance, and 18 months chemo for multi-drug resistance. The mean follow-up was 3.2 years (range 1~5 years). **Results** Total drug resistance rate was 54.8%, and 25.8% for multi-drug resistance. The genetic mutation rate of 5 kinds of drug resistance gene(katG, rpoB, rpsL, embB, pncA) was 88.1%, and no genetic mutation was found in sensitive samples. The rate of primary healing was 93.5%, and total rate was 96.8%. **Conclusion** There are intimate correlations between the M. TB drug resistance and genetic mutation. On the base of effective individual chemotherapy, a good effect can be obtained of cervical spinal tuberculosis treatment with radical debridement and inter fixation.

【Key words】 Cervical vertebrae; Tuberculosis, spinal; Tuberculosis, multidrug-resistant; Internal fixators; Spinal fusion

J Spinal Surg, 2008, 6(5): 284-287

近年脊柱结核发病率有逐年上升的趋势。颈椎结核神经压迫症状出现较早,许多病例需要手术干预治疗。但临床对于耐药颈椎结核的认识不足,导致术式选择、化疗方案等仍不规范。本研究应用术中取得的颈椎结核脓液标本观察颈椎结核 M. TB 耐药情况,同时探讨颈椎结核个体化的治疗方案。

作者简介:陈兴(1958-),学士,副主任医师

作者单位:100091 北京,解放军总医院第二附属医院骨科(陈兴,鲍达,马远征,郭立新);全军结核病研究所(李洪敏);内蒙古自治区赤峰宝山医院骨科(黄凤山)

通讯作者:鲍达 bd95810@sohu.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

2002 年 1 月~2006 年 12 月,本院收治行手术干预治疗且随访 1 年以上的颈椎结核病例 31 例,男 17 例,女 14 例。患者年龄为 18~71 岁,平均 41.2 岁。发病至就诊时间为 0.5~10 个月,平均 5.9 个月。初治患者 12 例,复治患者 19 例。临床表现包括:颈部疼痛、活动受限、窦道形成,肩背部酸胀不适;低热盗汗;双上肢疼痛或麻木,不全截瘫、截瘫

等。病灶分别累及 $C_2 \sim T_2$, 累及 2 个椎体 11 例; 累及 3 个椎体 14 例; 累及 4 个椎体 6 例。对全部病例术前常规行颈椎 X 线、MRI 检查和/或 CT 三维重建检查, 影像学表现为颈椎曲度变化、局部寒性脓肿或死骨形成等。手术指征包括: 颈椎生理曲度明显改变或出现后凸畸形; 椎体破坏继发颈椎不稳; 影像学显示病灶内大量死骨、脓肿或空洞形成; 经抗痨治疗截瘫仍无缓解或进行性加重等。手术目的是清除病灶、缩短病程、重建颈椎稳定及生理曲度等。均经前路行病灶清除减压 + 植骨融合内固定术。

1.2 术前准备及手术时机

对确诊待手术病例, 术前 4 联 (异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素/禁用链霉素者可改用乙胺丁醇) 抗结核治疗 3 ~ 4 周。同时予以口服或静滴保肝、免疫调节、维生素类及营养支持药物, 每 1 ~ 2 周复查肝功、转氨酶及肾功能。手术时机为正规抗痨 3 ~ 4 周后, 患者结核中毒症状减轻, 体温 $< 37.5^\circ$, 食欲恢复, 精神状态好转; $Hb > 100\text{ g/L}$, $ESR < 50\text{ mm/h}$ 。对于颈部窦道形成病例, 术前行碘过敏试验以备术中造影探查。

1.3 手术方法

全部病例均选择颈前路途径, 采用气管内插管全身麻醉。麻醉起效后, 患者仰卧位, 于颈前右侧做横行或斜行切口, 按颈前路途径显露。达颈前筋膜时, 应注意辨认脓肿部位和范围, 可采用空针穿刺及透视定位的方法, 以保证恰在受累椎体或椎间隙正中切开脓肿, 避免副损伤。依术前计划行结核病灶清除减压, 彻底清除脓肿、死骨、坏死间盘、肉芽组织及干酪样坏死组织, 并在 Caspar 椎体牵开器辅助下完成病灶清除减压及复位, 注意暴露至后纵韧带及侧方正常骨质, 并凿出植骨床, 取植骨材料 (自体髂骨植骨 12 例, 钛网填充异体骨植入 19 例) 植入减压节段, 取出牵开器, 获即刻稳定, 安装纯钛带锁钢板内固定系统。冲洗后放入链霉素粉 0.5 g, 放置引流, 逐层缝合切口。对于颈前窦道形成病例, 术中先行窦道造影探查, 以了解病灶范围 (如颈淋巴结结核窦道与椎体结核病灶是否相通等), 指导手术方案。

1.4 M. TB 培养及耐药性检测

本组 31 例患者均在术中取得脓液标本并经病理检查最终证实为颈椎结核。M. TB 分离株增菌后接种于 7H10 培养基中, 进行梯度药敏试验, 检测其对 14 种抗结核药的敏感性; PCR-SSCP 检测 M. TB 分离株耐药基因突变。

1.5 术后处理及化疗

术后 24 ~ 48 h 观察引流量, $< 50\text{ mL}/24\text{ h}$ 后拔

除引流, 患者即可在费城颈托保护下下床活动, 6 ~ 8 周后逐步去除颈托。行颈前路术后常规治疗包括应用抗生素、脱水剂及神经营养药物治疗, 但一般不使用激素。依据 M. TB 耐药检测结果制定个体化化疗方案: 术后不耐药者化疗 6 ~ 9 个月 (化疗方案 2 ~ 3 HRZ/4 ~ 6 HR), 耐单药者化疗 12 个月 (化疗方案 3 HRZE/9 HRE), 耐多药者化疗 18 个月 (敏感的一线和二线药物组合, 如采用 3 TOEZK/15 TOE 方案, 见图 1 ~ 3)。同时注意监测肝功及营养支持治疗。(注: H 异烟肼, R 利福平, Z 吡嗪酰胺, E 乙胺丁醇, T 利福喷丁, O 氧氟沙星, K 卡那霉素)

1.6 随访指标及统计学处理

随访时间为 1 ~ 5 年, 平均 3.2 年。对全部病例, 术前、术后即刻、术后 3 个月、术后 6 个月、术后 1 年以上随访时均采集以下随访指标: ① X 线片 ARA 角, 通过 C_2 、 C_7 椎体后缘分别做直线, 夹角 (ARA, 一般为锐角) 表示颈椎整体的前凸 (如颈椎后凸, 则该角度取负值); ② 颈脊髓功能 (以 40 分法评定); ③ 血沉。必要时行 MRI 检查, 了解减压是否彻底以及颈脊髓有无变性。采用 CHISS 2004 统计软件对术前及随访的 ARA 角、颈脊髓功能及血沉分别行配对 t 检验, α 值取 0.05。

2 结 果

M. TB 分离株 31 株总耐药率为 54.8% (17/31), 耐多药率为 25.8% (8/31); 在 M. TB 耐药株中, 5 种耐药基因 (katG, rpoB, rpsL, embB, pncA) 突变率为 88.1%; M. TB 敏感株未检出耐药基因突变。

全部病例术程顺利, 未发生手术并发症。切口一期愈合率为 93.5% (29/31)。应用天津医院等结核治愈标准: ① 症状、体温和血沉正常, 疼痛消失及窦道愈合; ② 影像学检查脓肿消失或钙化, 死骨吸收或替代; ③ 脊柱矫形后无丢失, 移植骨与植骨床形成骨桥; ④ 恢复正常生活和工作 6 个月仍能保持以上标准。本组术后随访 1 ~ 5 年 (平均 3.2 年), 总治愈率为 96.8% (30/31)。

术前与术后随访的颈脊髓功能及血沉差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术前与术后即刻、术前与术后随访 ARA 角差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后即刻与术后随访的 ARA 角差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。证明近期、中期治疗效果满意。其远期疗效仍在随访与观察中。

3 讨 论

3.1 结核耐药性及其临床意义

本组总耐药率为 54.8%, 耐多药率为 25.8%。

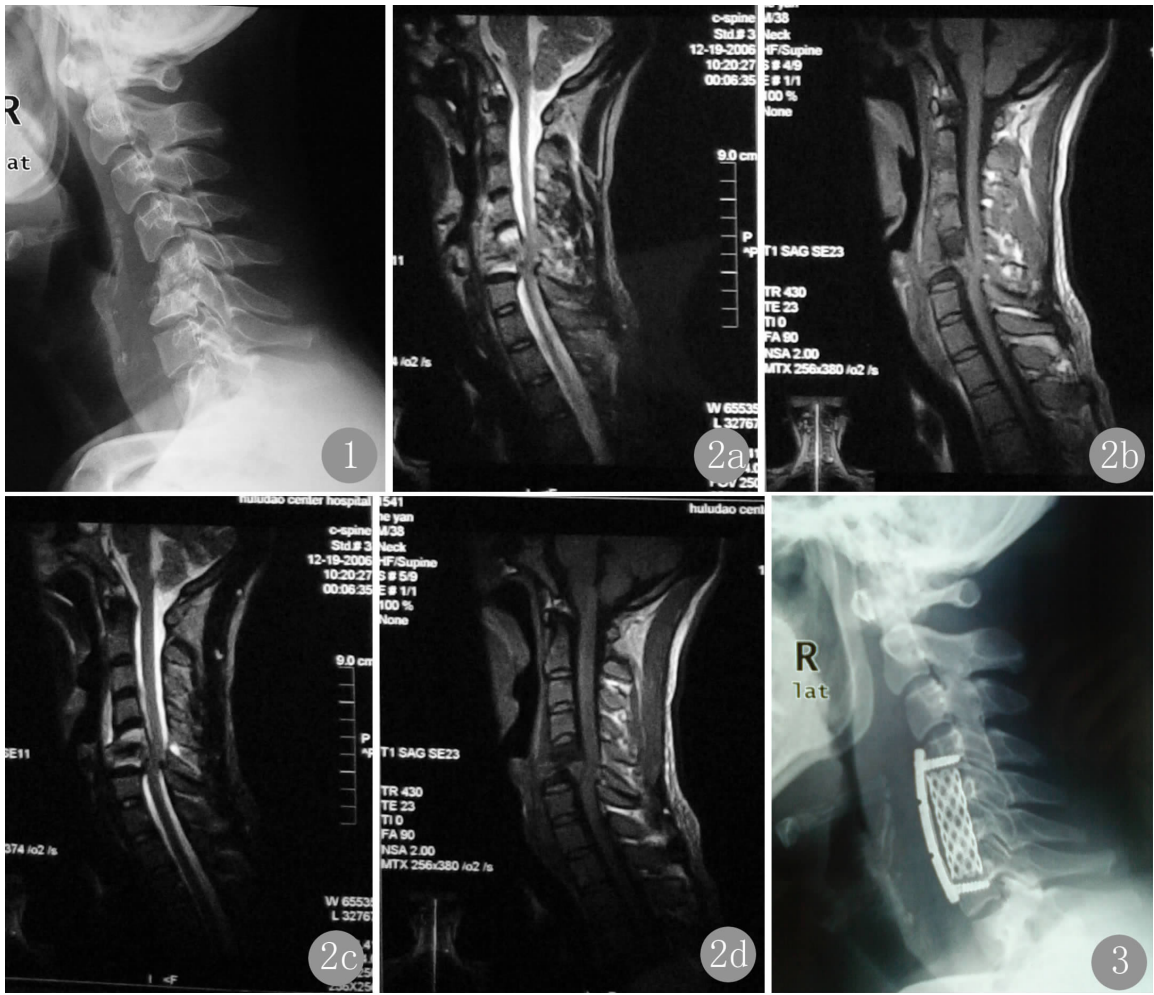


图1 男, 38 岁, 复治耐药 C₅/C₆ 结核, 采用 3-TOEZK/15-TOE 化疗方案。X 线片示 C₅/C₆ 椎体破坏, 颈椎反凸畸形 图2 MRI 示椎旁脓肿形成及颈脊髓受压 图3 术后 X 线片示颈椎生理曲度恢复

Fig.1 Male, 38 years old, C₅/C₆ tuberculosis of drug resistance, retreated by 3-TOEZK/15-TOE project. X-rays showed the dest in C₅/C₆ vertebrae and the cervical kyphosis. Fig.2 MRI showed the abscess-formation and the cervical spinal cord compression. Fig.3 Postoperative X-rays showed the recovering of the cervical curve.

证明在颈椎结核治疗中应重视结核耐药性的问题。在 M. TB 耐药株中, 5 种耐药基因 (katG, rpoB, rpsL, embB, pncA) 突变率 88.1%; M. TB 敏感株未检出耐药基因突变。证实基因检测在 M. TB 耐药检测中具有可行性。

因每个患者体内结核杆菌耐药形成原因及耐药具体情况不同, 因此耐药结核病患者无统一固定的化疗方案, 应充分考虑患者的特殊性, 制定个体化的治疗方案。在治疗上可借鉴耐药肺结核的治疗经验, 同时兼顾脊柱结核的病变特点。2007 年全国脊柱结核专题座谈会上, 专家们建议的方案如下: ①对原发或初始的多重耐药, 既往未曾使用过抗结核药物、用药情况不详或用药时间 ≤ 1 个月, 临床上仍可使用标准的初治化疗方案, 每日用药为宜。②对获得性多重耐药, 耐多药发生于已使用过抗结核药物的患者中, 用药时间 ≥ 1 个月, 主要从二线抗结核药物或其他有抗结核作用的抗生素中选择用药。③仍

然坚持联合用药的原则, 至少包括 3 种敏感药或未曾使用过的药物, 强化期最好由 5 种以上药物组成, 巩固期至少有 3 种药物。④强化期需延长到 4 ~ 6 个月, 疗程延长到 18 个月以上。⑤另外对耐药结核病患者应进行督导治疗, 应该实施每日给药和直接面视下治疗, 有条件的患者在强化期可考虑住院治疗, 便于督导、观察和处理药物的毒副作用。对可疑耐药者, 术前或术中取标本进行结核杆菌培养、药敏试验和耐药基因检测, 以便调整化疗方案^[1]。

3.2 颈椎结核的个体化治疗策略

颈椎结核发病新特点包括耐药病例增加、复治病例增加、老年及小儿颈椎结核增加、合并艾滋病者增加。颈椎结核是 M. TB 全身感染的局部表现, 仍应遵循结核化疗五原则: 早期、规律、全程、适量、联用。制定化疗方案应考虑 M. TB 耐药情况, 是初治还是复治病例, 近期化疗效果, 患者是成人还是儿童, 病灶情况, 是否手术及手术方式等。特别应根据 M. TB 药敏

试验和耐药基因检测结果及时调整化疗方案。①短程化疗方案(2~3 HRZ/4~6 HR, 6~9 个月)适应证:初治病例,且病灶局限、能够完整切除,化疗 2 个月疗效显著,无其他活动性病灶,对异烟肼和利福平等一线抗结核药敏感。②标准化疗方(3 HRZE/9 HRE, 12 个月)适应证:对异烟肼和利福平等一线药敏感;抗结核化疗效果 4 个月左右开始显现;多为复发、不愈、复治和手术失败病例;因病变广泛、死骨窦道无法彻底清除。③耐药株化疗方案(敏感的一线 and 二线药物组合, 18 个月)适应证:对多种一线抗结核药物不敏感患者;多为复治、不愈合或手术失败病例;标准方案化疗 >4 个月时效果不理想。

颈椎结核手术的目的是清除无血运或不可逆病变,提高组织修复力,解除神经压迫,重建颈椎稳定,矫正畸形,缩短疗程。应重视围手术期处理:术前营养支持和四联(异烟肼、链霉素、利福平、吡嗪酰胺)抗痨治疗 3~4 周;结核中毒症状减轻,血红蛋白 > 100 g/L,血沉 < 50 mm/h,体温 < 37.5℃ 时手术;合并脓肿即将破溃者先行脓肿穿刺进行 M. TB 药敏试验和耐药基因检测。本研究认为以上措施对于制定个体化治疗方案、提高病灶治愈率具有重要意义^[2~4]。

本组应用钛网填充异体骨植入者 19 例,其优点主要有:①能够缩短手术时间;②灵活适应椎体切除后所需的植骨长度;③减少供骨区的并发症;④比髂骨或腓骨植骨的强度更好;⑤提高了整个植骨体的抗扭转强度,上下缘锐利的齿增强了抗剪力作用。通过文献复习^[5]及本组病例,本研究初步认为在有效抗痨的前提下应用钛网填充异体骨植骨在颈椎结核的治疗中具有可行性,同时应注意以下几个关键步骤:①通过应用 Caspar 椎体牵开器,可以在完成部分减压的前提下,调节牵开器张力,使得颈椎椎间高度恢复,便于生理曲度重建;另外由于操作视野的扩大,便于彻底减压直至后纵韧带下方,也便于钛网的植入,在拆除牵开器后钛网紧密嵌合于上下终板间,安放钢板可获即刻稳定;为避免单独应用 Caspar 牵开器可能造成的在撑开椎体前缘的同时椎体后缘椎间隙反而变窄的情况,本研究应用了椎体后缘撑开器,使得椎体后缘的椎间隙同时扩大,更便于减压、植入钛网等操作。②选取钛网除注意高度外,还应特别重视其直径与植骨床宽度相吻合,以达到端对端、侧对侧的有效接触,利于融合;钛网应根据颈椎生理曲度修剪成前缘高于后缘 1 mm 左右的楔形;钢板也应根据需要预弯成合适角度,以适应颈椎生理曲度。③钛网内选择异体松质骨充填,并保证填充确实。④术中应注意保留上下椎体终板,应用固定更为确实的带锁钢板,起到支撑作用,从而有效

防止钛网塌陷入上下终板。但也有专家指出在结核渗出期应避免使用钛网^[1]。钛网的缺点还在于价格昂贵,有向上下椎体沉陷现象,需要再次翻修时会遇到取出困难等情况。对于连续多节段病变,因融合节段较长应尽量选用整块髂骨植骨以提高融合率。本组累及 4 个椎体者 6 例,均应用自体髂骨植骨及钢板固定,获良好融合。

3.3 问题与展望

血沉是结核是否活动和治疗是否有效的指向针,故本组主要采用血沉变化作为化疗疗效随访指标,而欠缺其他实验室指标的完整随访。本组影像学评价方法参考 Troyanovich 等^[6]测量颈椎前凸的方法:即通过 C₂、C₇ 椎体后缘分别做直线,夹角(ARA,一般为锐角)表示颈椎整体的前凸(如颈椎后凸则该角度取负值)。该方法属对颈椎生理曲度的间接测量。其优点除简便、直观外,还因角度的变化可以用比值表示,从而排除了个体间椎体高度不同这一干扰因素。但夹角法仍存在一些不足:① ARA 并非忠实于颈椎前凸角度的原始定义,故仅能示意前凸;②由于存在椎体破坏因素,所测椎体后缘往往并不整齐,这必然大大增加了测量的主观性误差;③当负值出现(即颈椎后凸)时,无法用比例的方法比较样本间的差别。

既往国内外有关颈椎结核耐药性观察及个体化治疗选择的研究报道不多。本研究的局限性在于获随访病例数量较少且病例随访时间相对较短,缺乏前瞻性 & 长期大样本的对照研究,有待今后进一步积累并加强随访。

参考文献

- [1] 罗卓荆, 马宏庆, 陶惠人, 等. 全国脊柱结核专题座谈会纪要[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(9): 669-670.
- [2] Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients[J]. Neurosurg Rev, 2001, 24(1): 8-13.
- [3] 马远征, 胡明, 才晓军, 等. 脊柱结核外科治疗的探讨[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(2): 68-73.
- [4] 陈兴, 马远征, 薛海滨, 等. 前路病灶切除椎间植骨内固定治疗颈椎结核[J]. 中国防痨杂志, 2003, 25(3): 136-139.
- [5] 张泽华, 许建中, 谭祖键, 等. 同种异体骨移植联合内固定治疗脊柱结核[J]. 脊柱外科杂志, 2005, 3(3): 154-157.
- [6] Troyanovich SJ, Stroink AR, Kattner KA, et al. Does anterior plating maintain cervical lordosis versus conventional fusion techniques? A retrospective analysis of patients receiving single-level fusions[J]. J Spinal Disord Tech, 2002, 15(1): 69-74.

(收稿日期: 2007-12-03)

(本文编辑 于 倩)