

· 临床研究 ·

术前血清C反应蛋白水平与胸腰骶椎结核术后未愈的关系

蔡毅, 郑明辉, 王翔, 任涛, 冯仕烽, 瞿东滨*

南方医科大学南方医院脊柱骨科, 广东 510515

【摘要】目的 探讨术前血清C反应蛋白(CRP)水平与胸腰骶椎结核术后未愈的关系。**方法** 回顾性分析2007年1月—2015年12月行一期病灶清除、椎间植骨融合内固定术治疗的123例胸腰骶椎结核患者的临床资料。根据术前CRP中位数(17.7 mg/L)将患者分为CRP>20 mg/L组(A组, n=57)和CRP≤20 mg/L组(B组, n=66), 比较2组在年龄、性别、病程、术前合并症、术前抗结核治疗时间、术前白蛋白、病变部位、病变范围、手术入路等一般临床特征上的均衡性。观察术后1年随访期内结核病灶未愈情况, 采用Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)检验控制混杂因素并分析2组间未愈率的差异。**结果** 2组间性别、术前白蛋白存在不均衡, 而年龄、病程、术前合并症、术前抗结核治疗时间、病变部位、病变范围、手术入路等特征差异无统计学意义。共12例(9.8%)患者术后未愈, A组和B组的未愈率分别为15.8%(9/57)和4.5%(3/66)。控制性别和术前白蛋白的影响后, 得到A组未愈率高于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 较高的术前CRP水平可能增加胸腰骶椎结核术后未愈风险, 应重视手术时机选择, 并在术前有效控制结核炎症。

【关键词】 胸椎; 腰椎; 骶骨; 结核, 脊柱; C反应蛋白; 伤口愈合

【中图分类号】 R 529.23 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-2957(2018)04-0195-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-2957.2018.04.002

Relationship between preoperative serum C-reactive protein and postoperative non-healing in thoraco-lumbo-sacral vertebral tuberculosis patients

CAI Yi, ZHENG Ming-hui, WANG Xiang, REN Tao, FENG Shi-feng, QU Dong-bin*

Department of Spinal Orthopaedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between preoperative serum C-reactive protein(CRP) with postoperative non-healing in thoraco-lumbo-sacral vertebral tuberculosis patients. **Methods** All 123 thoraco-lumbo-sacral vertebral tuberculosis patients who were treated by one-stage debridement, bone graft fusion and internal fixation between January 2007 and December 2015 were retrospectively analyzed. According to the median preoperative CRP(17.7 mg/L), the patients were divided into group A(with CRP>20 mg/L, n=57) and group B(with CRP≤20 mg/L, n=66). The general characteristics were compared between 2 groups, including age, gender, course of disease, preoperative comorbidities, duration of preoperative anti-TB treatment, preoperative albumin, location and extent of spinal lesion and surgical approach. Postoperative non-healing was collected during 1-year follow-up period. Cochran-Mantel-Haenszel tests were conducted to control the confounding factors and analyze the differences in postoperative non-healing rate between 2 groups. **Results** Postoperative non-healing was observed in 12 cases(9.8%). There were differences in gender and preoperative albumin between 2 groups. While there was no difference in age, course of disease, preoperative comorbidities, duration of preoperative anti-TB treatment, location and extent of spinal lesion and surgical approach. The postoperative non-healing rates of groups A and B were 15.8% (9/57) and 4.5% (3/66), respectively. After controlling for gender and preoperative albumin, the non-healing rate of group A was significantly higher than that of group B($P<0.05$). **Conclusion** A higher level of preoperative CRP might increase the risk of postoperative non-healing in thoraco-lumbo-sacral vertebral tuberculosis patients, therefore suitable surgical timing and effective management of preoperative inflammation in these patients should be emphasized.

【Key Words】 Thoracic vertebrae; Lumbar vertebrae; Sacrum; Tuberculosis, spinal; C-reactive protein; Wound healing

J Spinal Surg, 2018, 16(4): 195-199

基金项目: 国家自然科学基金(81272022)

作者简介: 蔡毅(1992—), 博士, 医师; caiy09@163.com

*通信作者: 瞿东滨 nfyy_qu@163.com

脊柱结核在骨关节结核中发生率最高, 占50%~60%^[1]。在脊柱结核的治疗中, 手术是抗结核药物以外最主要的方法, 且疗效良好^[2]。但脊柱结核术后未愈并不少见, 临床观察表明, 其发生受到众多因素影响, 并与手术时机选择关系密切^[3]。采用抗结核药物控制感染和局部炎症是术前的基本措施, 对手术时机的选择和手术效果有重要影响。血清C反应蛋白(CRP)作为常用的炎症指标, 广泛用于感染性疾病病情的监测, 被认为是脊柱结核手术时机选取的重要参考指标^[4], 但其与术后未愈的关系目前研究较少。本研究对在本院接受手术治疗的脊柱结核患者临床资料进行回顾性分析, 探讨术前CRP对术后未愈的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2007年1月—2015年12月行一期病灶清除、椎间植骨融合内固定术治疗的脊柱结核患者临床资料。纳入标准: ①胸椎、腰椎及腰骶椎结核; ②年龄≥18岁; ③因脊柱结核初次进行手术; ④术后随访时间≥12个月。排除标准: ①术前未行血清CRP检测; ②合并肿瘤或自身免疫性疾病; ③合并开放性肺结核或其他部位骨关节结核。根据以上标准本研究共纳入患者123例, 其中男77例, 女46例; 年龄18~85(47.4±16.8)岁。患者术前均有明显的胸腰背部疼痛; 48例有神经功能损伤, 按照美国脊柱损伤协会(ASIA)分级^[5], A级3例、B级2例、C级2例、D级41例。病变部位胸椎27例(22.0%)、胸腰段27例(22.0%)、腰椎49例(39.8%)和腰骶椎20例(16.2%)。病变累及单节段95例(77.2%), 多节段28例(22.8%)。21例有术前合并症。术前CRP中位数为17.7(8.5~33.7)mg/L, 结合相关研究(化疗前结核分枝杆菌培养阴性结核患者的CRP中位数为19 mg/L^[4]), 本研究以20 mg/L为界将患者分为CRP>20 mg/L组(A组, n=57)和CRP≤20 mg/L组(B组, n=66)。

1.2 治疗方法

对合并肺结核的患者, 术前行痰抗酸杆菌涂片及痰结核分枝杆菌培养排除开放性肺结核。予规范四联抗结核药物治疗(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺或链霉素), 对治疗效果不佳者, 根据病情加用氟喹诺酮类药物。纠正患者贫血和低蛋白血症, 待结核中毒症状减轻或复查感染指标有下

降趋势后进行手术治疗。术前化疗10~30 d, 中位数为19 d。行前路病灶清除椎间植骨融合内固定术19例(15.4%), 行后路病灶清除椎间植骨融合内固定术85例(69.2%), 行后路内固定并前路病灶清除椎间植骨融合术19例(15.4%)。术后48~72 h拔除引流管, 胸腔闭式引流管在引流量<50 mL/d后予尝试夹闭, 若无不适则拔除。术后1周患者可在支具保护下下床活动及功能锻炼, 支具保护6个月, 规范抗结核治疗≥12个月, 定期门诊或电话随访。

1.3 评价标准

脊柱结核术后临床治愈标准: 术后1年结核病灶无复发, 红细胞沉降率(ESR)正常, X线片示病灶骨性愈合, 恢复正常生活和轻体力工作3~6个月^[6]。未愈标准: 术后1年治疗期内全身及局部症状未能改善, 反而出现全身症状加重、脓肿增大、伤口不愈合及窦道形成等情况^[3]。

记录患者住院期间的一般临床资料, 包括年龄、性别、病程、术前合并症、术前抗结核治疗时间、术前白蛋白、病变部位、病变范围和手术入路等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。比较2组间一般临床特征均衡性, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本t检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位间距表示, 采用非参数Mann-Whitney U检验。计数资料以例数和百分比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。应用Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)检验控制混杂因素的影响并分析2组间术后未愈率的差异, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

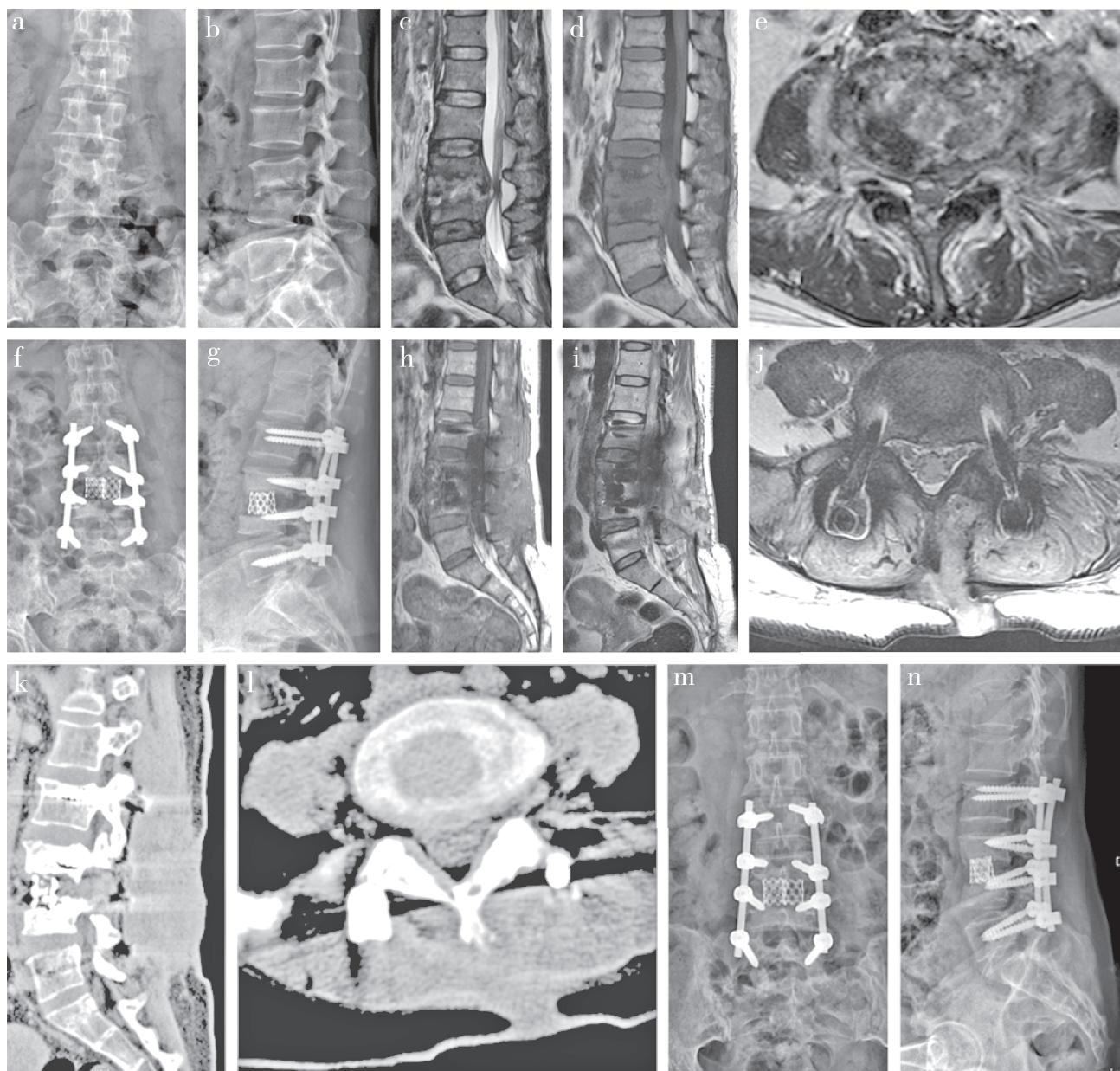
2 结 果

所有患者随访12~81(20.3±13.9)个月, 12例发生术后未愈, 发生率为9.8%。结核未愈均发生于术后0.5~6.0个月; 位于胸椎2例, 胸腰段2例, 腰椎6例, 腰骶椎2例; 其中前路手术2例, 后路手术8例, 前后联合入路2例。8例有窦道或脓肿形成, 行病灶清除手术并联合抗结核药物治疗; 2例窦道形成, 予伤口换药及调整抗结核药物治疗; 2例无窦道形成, 予调整抗结核药物治疗。所有未愈患者术后药物治疗时间及随访时间延长>6个月, 末次随访均达到临床治愈。典型病例影像学资料见

图1。

比较患者的一般临床特征,2组间性别、术前白蛋白存在不均衡,而年龄、病程、术前合并症、病变部位、病变范围、术前抗结核治疗时间、手术入路等特征差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。A组、B组术后未愈率分别为15.8%(9/57)、4.5%

(3/66)。根据混杂变量性别、术前白蛋白进行分层,结果显示各层2组间术后未愈率差异无统计学意义($P>0.05$),Breslow-Day同质性检验 $P>0.05$,提示各层间2组对术后未愈的影响效应一致。在控制混杂变量的情况下,得到A组术后未愈率高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。



女,43岁,L₃/L₄结核行后路手术,术前CRP 22.21 mg/L a~e:术前X线片、MRI示椎间隙变窄,椎体破坏、椎旁脓肿形成 f~l:术后3个月X线片、CT和MRI示内固定位置良好,CRP 9.47 mg/L,但窦道形成,行后路清创手术 m, n:术后20个月X线片示植骨融合良好

Female, 43 years old, L₃/L₄ tuberculosis treated by posterior approach surgery, preoperative CRP is 22.21 mg/L a~e: Preoperative roentgenographs and MRIs show vertebral body collapse, bony destruction and paravertebral abscess formation f~l: Roentgenographs, CTs and MRIs at 3 months post-operation indicate internal fixation in good position with formation of sinus treated by posterior debridement, and CRP is 9.47 mg/L m, n: Roentgenograph at 20 months post-operation show bone fusion is in good condition

图1 典型病例影像学资料

Fig. 1 Imaging data of a typical case

表1 一般资料
Tab. 1 General characteristics

组别 Group	n	性别 [*] Gender [*]		年龄/岁 Age/year	病程/周 Course of disease/week Median(interquartile range)	术前合并症 Preoperative comorbidities		术前白蛋白 [*] Preoperative albumin [*]	
		男 Male	女 Female			无 No	有 Yes	<3.5 g/L	≥3.5 g/L
A	57	41	16	48.3 ± 17.5	20.0(8.0~44.0)	45	12	21	36
B	66	36	30	46.6 ± 16.3	22.0(12.0~42.0)	57	9	11	55

组别 Group	病变部位 Spinal lesion location				病变范围 Extent of disease		术前抗结核时间 Duration of preoperative anti-TB treatment		手术入路 Surgical approach		
	胸椎 Thoracic vertebral	胸腰段 Thoracolumbar	腰椎 Lumbar vertebral	腰骶椎 Lumbosacral	单节段 Single segment	多节段 Multi segments	≤ 14 d	>14 d	前路 Anterior approach	后路 Posterior approach	前后联合入路 Anterior-posterior approach
					Single segment	Multi segments			Anterior approach	Posterior approach	Anterior-posterior approach
A	12	9	26	10	44	13	26	31	10	36	11
B	15	18	23	10	51	15	25	41	9	49	8

注: * $P < 0.05$

Note: * $P < 0.05$

表2 控制混杂因素后未愈率比较的CMH检验
Tab. 2 CMH test of postoperative non-healing rate after controlling confounding factors

组别 Group	n	男 Male		女 Female	
		术前白蛋白<3.5 g/L Preoperative albumin<3.5 g/L	术前白蛋白≥3.5 g/L Preoperative albumin≥3.5 g/L	术前白蛋白<3.5 g/L Preoperative albumin<3.5 g/L	术前白蛋白≥3.5 g/L Preoperative albumin≥3.5 g/L
A	57	3/19	4/22	1/2	1/14
B	66	0/6	1/30	0/5	2/25

注: Breslow-Day 同质性检验, $\chi^2=3.084$, $P>0.05$; CMH法检验, $\chi^2=4.385$, $P<0.05$

Note: Breslow-Day test, $\chi^2=3.084$, $P>0.05$; CMH test, $\chi^2=4.385$, $P<0.05$

3 讨 论

脊柱结核术后未愈发生率为1.28%~25.00%, 其影响因素较多, 与手术前后化疗、病变清除程度、病变范围、脊柱稳定性、营养状况以及手术时机等有关^[3, 6]。有效抗结核治疗、控制局部炎症是脊柱结核手术治疗术前的基本措施, 对于手术时机的选择和预后尤为重要。临床常用的炎症指标有降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、ESR和血清CRP。PCT是降钙素的前肽物质, 在健康人群的血清中含量极低, 但在全身性细菌感染患者血清中含量迅速升高, 而在局部感染、病毒感染或自身免疫性疾病患者血清中含量正常或仅有轻度升高^[7]。SAA属急性时相反应蛋白, 在炎症或急性感染期48~72 h迅速升高, 尤其在病毒感染的鉴别诊断中具有重要价值^[8]。由于PCT、SAA的临床普及稍晚且价

格昂贵, 在脊柱结核诊治中应用较少。ESR在大多数结核患者中明显升高, 并随着病情控制后逐渐下降至正常范围, 被认为是评价脊柱结核治疗效果和手术时机选择的良好参考指标^[9]。有研究认为术前ESR应<40 mm/h, 较高的ESR水平可能增加术后未愈或复发的风险^[10-12]。但ESR水平有时与脊柱结核临床表现并不一致, 如ESR的升高程度与患者结核中毒症状不相符, 或局部病灶复发、窦道形成时ESR处于正常水平^[13]。有学者认为, ESR下降或稳定时表示结核分枝杆菌得到控制, 病变没有严重发展, 此时即可进行手术^[14]。另有研究以ESR=40 mm/h对脊柱结核手术患者进行分组, 结果显示2组间术后复发率无明显差别^[15]。这些情况的出现可能与ESR易受多种疾病状态影响、特异性较差有关。因此, 需要找到更为有效的感染指标来进一步探讨炎症控制与脊柱结核术后未愈的关系。

CRP是一种急性时相反应蛋白,是反映细菌感染程度敏感且客观的指标,在细菌感染中其阳性率高达90%^[16]。CRP能够提示感染严重程度和疾病活动状态,有研究发现结核分枝杆菌培养阳性的患者CRP中位数为49 mg/L,显著高于培养阴性的患者(19 mg/L)^[4]。此外,其与治疗反应也有密切关系,抗结核治疗后CRP可明显下降^[9, 17]。还有研究显示,胸腰椎结核术后患者早期神经功能恢复与CRP下降程度有关^[18]。本研究取术前CRP 20 mg/L为界进行分组,CRP>20 mg/L组术后未愈率显著高于CRP≤20 mg/L组。虽然2组间性别、术前白蛋白水平存在不均衡的情况,但对数据进行分层处理控制混杂因素的影响后,得到2组间术后未愈率差异有统计学意义。

综上所述,本研究认为在胸腰椎结核的治疗中,术前血清CRP水平可以反映脊柱结核局部炎症的实际控制情况,且与术后未愈发生率有一定关系。然而也有研究认为脊柱结核术后未愈与术前CRP水平无关^[19],但其纳入患者的手术方式与本研究并不一致。本研究属于单中心回顾性分析,病例数较少,且未涉及术后复发病例的比较。因此有关术前血清CRP与脊柱结核术后未愈的关系仍需行多中心、大样本、长时间随访的前瞻性研究来进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 郭立新, 马远征, 陈兴, 等. 脊柱结核的外科治疗与术后疗效评估[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(12): 979-982.
- [2] 胡斌, 钱选昆, 王文已. 一期单纯后路和前后联合入路病灶清除植骨内固定术治疗脊柱结核的临床疗效对比[J]. 脊柱外科杂志, 2016, 14(5): 267-271.
- [3] 施建党, 王自立. 脊柱结核术后未愈及术后复发的原因探讨[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(15): 1184-1186.
- [4] Brown J, Clark K, Smith C, et al. Variation in C-reactive protein response according to host and mycobacterial characteristics in active tuberculosis [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 265.
- [5] American Spinal Injury Association. Standards for neurological classification of spinal injury patients [M]. Chicago: American Spinal Injury Association, 1992.
- [6] 金格勒, 姚立东, 崔泳, 等. 脊柱结核术后复发危险因素的分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(7): 516-519.
- [7] 伊正君, 裴景亮, 李瑞芳, 等. 降钙素原在结核病诊断的价值[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(8): 792-794.
- [8] 陈长强. 血清淀粉样蛋白A在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学, 2012, 27(9): 776-779.
- [9] 郭立新, 马远征, 李宏伟, 等. 脊柱结核围手术期ESR及CRP多样性临床分析[J]. 中国骨伤, 2010, 23(3): 200-202.
- [10] Yang L, Liu Z. Analysis and therapeutic schedule of the postoperative recurrence of bone tuberculosis [J]. J Orthop Surg Res, 2013, 8: 47.
- [11] Shi J, Tang X, Xu Y, et al. Single-stage internal fixation for thoracolumbar spinal tuberculosis using 4 different surgical approaches [J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 27(7): E247-257.
- [12] Cheng Z, Wang J, Zheng Q, et al. Anterolateral radical debridement and interbody bone grafting combined with transpedicle fixation in the treatment of thoracolumbar spinal tuberculosis [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(14): e721.
- [13] 董健, 李娟. 脊柱结核手术时机的选择[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(2): 247-249.
- [14] 秦世炳. 重视结核病诊治和脊柱结核手术时机的选择[J]. 中国骨伤, 2013, 26(7): 533-535.
- [15] 王睿, 孔晓海, 陈其义, 等. 脊柱结核术后复发与血沉的关系探讨[J]. 中国骨伤, 2008, 21(4): 291-293.
- [16] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C反应蛋白与超敏C反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74-79.
- [17] Almani SA, Shaikh TZ, Khoharo HK, et al. Serum enolase-2, high-sensitivity C-reactive protein, and serum cholesterol in smear-positive drug-naïve pulmonary tuberculosis [J]. J Res Med Sci, 2017, 22: 49.
- [18] Sudprasert W, Piyapromdee U, Lewsirirat S. Neurological recovery determined by C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and two different posterior decompressive surgical procedures: a retrospective clinical study of patients with spinal tuberculosis [J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(10): 993-1000.
- [19] Ren HL, Jiang JM, Wang JX, et al. Is duration of preoperative anti-tuberculosis treatment a risk factor for postoperative relapse or non-healing of spinal tuberculosis? [J]. Eur Spine J, 2016, 25(12): 3875-3883.

(收稿日期: 2017-06-21)

(本文编辑: 于倩)