

临床论著

脊柱结核彻底病灶清除术后 3~4.5 个月
超短程化疗方案的疗效观察宋向伟¹, 王 骞², 施建党³, 王自立³, 孙宇航¹, 孙国良¹, 金卫东³

(1 宁夏医科大学研究生院 750004 银川市; 2 美国南佛罗里达大学 33620 坦帕;

3 宁夏医科大学总医院脊柱骨科 750004 银川市)

【摘要】目的:观察彻底病灶清除术后 3~4.5 个月超短程化疗方案治疗脊柱结核的疗效,探讨脊柱结核彻底病灶清除术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案的可行性。**方法:**2003 年 12 月~2014 年 12 月 116 例彻底病灶清除术后应用 3~4.5 个月化疗方案治疗的脊柱结核患者,其中男 60 例,女 56 例,年龄 40.98 ± 17.09 岁(3~78 岁)。低热 31 例,盗汗 47 例,乏力 53 例,病变节段局部疼痛 113 例,脓肿 78 例,纳差、消瘦 43 例,神经功能障碍 38 例;胸腰椎后凸畸形 33 例,术前 Cobb 角 $28.46^\circ \pm 7.19^\circ$ ($19^\circ \sim 42^\circ$);病灶部位:颈椎 1 例,颈胸段 1 例,胸椎 39 例,胸腰段 17 例,腰椎 48 例,腰骶段 9 例,骶椎 1 例;累及单节段 87 例,双节段 19 例,3 节段及以上 10 例。术前 SHRZ 四联抗结核治疗 2~4 周(平均 3.2 周)。手术均以彻底病灶清除为基础,其中前路手术 37 例,后前路手术 70 例,后路手术 9 例。术后化疗方案为 2SHRZ/1~2.5HRZ,化疗期间全程督导化疗。术后观察临床表现、神经功能 Frankel 分级、病灶清除情况、植骨融合及病灶治愈情况、畸形矫正情况、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、药物不良反应情况。停药指征:(1)无脊柱结核的症状、体征,无脓肿及窦道形成;(2)ESR、CRP 正常;(3)B 超检查未发现与脊柱结核相关的脓肿;(4)影像学检查示病灶全部治愈,无新发病灶,植骨融合。**结果:**116 例患者术后化疗时间 3~4.5 个月(3.89 ± 0.60 个月)。随访时间 2~3 年 20 例,3~5 年 15 例,5~13 年 81 例。停药时,116 例患者无结核中毒症状,无局部疼痛及脓肿、窦道,生活及工作能力恢复,ESR、CRP 均降至正常,病灶均彻底清除,植骨融合,病灶治愈。1 例 L4 椎体结核患者术后服药 4 个月后治愈,于停药后 6 年复发,再次行前路彻底病灶清除髂骨植骨术,术后抗结核治疗 24 个月后治愈。33 例胸腰椎后凸畸形的术后 Cobb 角为 $15.30^\circ \pm 5.13^\circ$ ($3^\circ \sim 25^\circ$),末次随访时为 $18.63^\circ \pm 6.06^\circ$ ($10^\circ \sim 36^\circ$),矫正率为 46.2%,丢失率为 11.8%,畸形矫正满意。末次随访时,神经功能 Frankel 分级较术前明显恢复,A 级 1 例恢复至 C 级,B 级 1 例恢复至 D 级,C 级 8 例恢复至 D 级 1 例、E 级 7 例,D 级 28 例恢复至 E 级。17 例出现术后化疗相关并发症。**结论:**在彻底病灶清除的基础上,严格把握适应证,全程督导化疗,脊柱结核术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案是可行的。

【关键词】 脊柱结核;彻底病灶清除;超短程化疗;疗效

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.04.06

中图分类号:R529.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2017)-04-0326-07

Efficacy of 3-4.5 months ultra-short-course chemotherapy on spinal tuberculosis after thorough focus debridement/SONG Xiangwei, WANG Qian, SHI Jiandang, et al/Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2017, 27(4): 326-332

【Abstract】 Objectives: To observe the efficacy of 3-4.5 months ultra-short-course chemotherapy after thorough focus debridement in the treatment of spinal tuberculosis, and to explore the feasibility of 3-4.5 months ultra-short-course chemotherapy for spinal tuberculosis after thorough focus debridement. **Methods:** In December 2003 to December 2014, 116 patients with spinal tuberculosis after thorough focus debridement treated with 3-4.5 months of chemotherapy were reviewed retrospectively. There were 60 males and 56 females, the average age of patients was 40.98 ± 17.09 years(range, 3 to 78 years). Presentations included fever in 31 cases, night sweats in 47 cases, fatigue in 53 cases, local pain of lesions in 113 cases, abscess in 78 cases,

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(编号:2016-25)

第一作者简介:男(1983-),医学硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(0951)6743242 E-mail:songxiangwei888@163.com

共同第一作者:王骞 E-mail:jetwang@hotmail.com

通讯作者:金卫东 E-mail:13909519862@163.com

anorexia and weight loss in 43 cases, neurological dysfunction in 38 cases, thoracolumbar kyphosis in 33 cases. Involved levels included cervical lesions in 1 case, cervicothoracic lesions in 1 case, thoracic lesions in 39 cases, thoracolumbar lesions in 17 cases, lumbar lesions in 48 cases, lumbosacral lesions in 9 cases, sacral lesions in 1 case. Involved segments included single segment in 87 cases, double segments in 19 cases, more than 3 segments in 10 cases. Preoperative SHRZ quadruple anti tuberculosis treatment was used for 2 to 4 weeks (average, 3.2 weeks). Debridement was performed in all cases, among these, anterior approach was used in 37 cases, posterior approach was used in 9 cases. The ultra-short-course chemotherapy was 2SHRZ/1-2.5HRZ after operation. Postoperative observation indexes included: clinical manifestation, nerve function Frankel grade, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), lesion clearance, correction of deformity, bone graft fusing and lesion healing, the incidence of complications of anti-TB drugs. Withdrawal indicators: ① patients with no spinal tuberculosis symptoms or signs, no local abscess and fistula formation; ② the ESR and CRP were normal; ③ no abscess associated with spinal tuberculosis was found by B ultrasonic examination; ④ imaging examination showed that the lesions were all cured, no new lesion, bone graft fusion.

Results: The course of treatment in 116 patients was 3-4.5 months, with an average of 3.89 ± 0.60 months. Follow-up time (2-13 years): <3 years in 20 cases, 3 to 5 years in 15 cases, more than 5 years in 81 cases. Among withdrawal patients, 116 patients had no tuberculosis poisoning symptom, no local pain and local abscess and fistula, all patients reached recovery of life and work ability, the lesions were thoroughly debrided, bone graft fusion was reached. 1 case of patients with lumbar vertebral tuberculosis was cured after the treatment of 4 months and got, recurrence at 6 years after drug withdrawal, then underwent reoperation with anterior debridement and iliac bone graft, cured with postoperative anti-tuberculosis after 24 months. The preoperative Cobb angle of 33 cases of thoracolumbar kyphosis was $28.46^\circ \pm 7.19^\circ (19^\circ - 42^\circ)$, postoperative Cobb angle was $15.30^\circ \pm 5.13^\circ (3^\circ - 25^\circ)$, Cobb angle at the last follow-up was $18.63^\circ \pm 6.06^\circ (10^\circ - 36^\circ)$, the correction rate was 46.2%, the loss of rate was 11.8%, deformity correction was satisfactory. At the end of the last follow-up, neurologic Frankel grade of preoperation recovered obviously, 1 case with grade A recovered to grade C, 1 case with grade B recovered to grade D, 8 cases with grade C recovered to grade D in 1 case and grade E in 7 cases, 28 cases with grade D recovered to grade E. Chemotherapy related complications occurred in 17 cases. **Conclusions:** On the basis of thorough focus debridement, under strict indications and supervision of chemotherapy, 3-4.5 months ultra-short-course chemotherapy for spinal tuberculosis is feasible.

[Key words] Spine tuberculosis; Thorough focus debridement; Ultra-short-course chemotherapy; Efficacy

[Author's address] Graduate School, Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, China

传统 9~24 个月的标准化疗方案能够有效地治愈结核,但是疗程过长、患者依从性差、督导困难、化疗药物的副作用多^[1]。鉴于标准化疗方案的不足,许多作者进行了缩短结核病化疗疗程的研究。20 世纪 70 年代,英国医学研究学会协作组的短程化疗方案证明,肺结核的化疗时间可缩短为 6~9 个月^[2];Kreis 等^[3]应用了小于 6 个月的超短程化疗方案,在初治肺结核的化疗中取得了初步成功。在脊柱结核的化疗研究中,吴启秋等进行了小于 9 个月的短程化疗研究^[4]。本研究团队于 1998 年开始对脊柱结核的超短程化疗进行了研究,证实彻底病灶清除术基础上脊柱结核术后平均 4.5 个月的超短程化疗具有可行性^[5]。郑义荣^[6]、贺用礼等^[7]、王勍等^[8]也陆续报道了超短程化疗治疗脊柱结核的成功经验。平均 4.5 个月的超短程化

疗是否可以进一步缩短?本研究报告本研究团队在彻底病灶清除基础上术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案治疗脊柱结核的研究结果。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①根据组织病理学检查和/或结核菌培养确诊为脊柱结核;②能够达到彻底病灶清除且术后行 3~4.5 个月超短程化疗;③不合并其他部位活动性结核病;④无严重肝、肾功能障碍;⑤无免疫性疾病,如活动性风湿、类风湿类疾病、乙型肝炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等。排除标准:①不能够达到彻底病灶清除者;②临床资料不全者;③失访者。

手术适应证:符合纳入标准并具备以下条件

之一者:①脊髓、神经受压致功能障碍;②存在脊柱不稳或后凸畸形;③有较大的脓肿、空洞、死骨或窦道形成。

1.2 一般资料

2003 年 12 月~2014 年 12 月在宁夏医科大学总医院脊柱骨科住院行彻底病灶清除并且术后化疗时间为 3~4.5 个月的患者 116 例,均签署知情同意书并通过医院伦理委员会同意。其中男 60 例,女 56 例;年龄 3~78 岁(40.98 ± 17.09 岁);初治 107 例,复治 9 例。低热 31 例,盗汗 47 例,乏力 53 例,病变节段局部疼痛 113 例,脓肿 78 例,纳差、消瘦 43 例,神经功能障碍 38 例。病灶部位:颈椎 1 例,颈胸段 1 例,胸椎 39 例,胸腰段 17 例,腰椎 48 例,腰骶段 9 例,骶椎 1 例;累及节段:单节段 87 例,双节段 19 例,3 节段及以上 10 例。胸腰椎后凸畸形 33 例,术前 Cobb 角 $28.46^\circ \pm 7.19^\circ$ ($19^\circ \sim 42^\circ$)。血沉(ESR) 36.62 ± 24.43 mm/h ($27 \sim 68$ mm/h); C 反应蛋白(CRP) 25.85 ± 12.41 mg/L ($8.1 \sim 38$ mg/L)。

1.3 手术治疗

1.3.1 术前准备 术前患者卧床制动,加强营养支持。均予链霉素(S)20mg/kg/d,最大剂量 1.0g,肌注,每天 1 次;异烟肼(H)5mg/kg/d,最大剂量 300mg,顿服;利福平(R)10mg/kg/d,最大剂量 0.6g,顿服;吡嗪酰胺(Z)25mg/kg/d,最大剂量 2.0g,顿服。即 SHRZ 四联抗结核治疗 2~4 周,平均 3.2 周。监测肝、肾功能,注意药物副作用的发生,及时对症处理。当患者结核中毒症状改善及全身情况好转能够耐受手术、ESR 及 CRP 有所下降时进行手术。

1.3.2 手术方法 根据局部病理改变,对所有患者实施彻底病灶清除、支撑植骨、器械内固定,对神经功能障碍患者增加椎管减压手术,对后凸畸形患者增加畸形矫正手术。所有患者的手术方法均以彻底病灶清除为基础。

前路手术 37 例,后前路手术 70 例,后路手术 9 例。其中前路病灶彻底清除椎管减压植骨内固定术 9 例,前路病灶彻底清除畸形矫正植骨内固定术 6 例,前路病灶彻底清除畸形矫正椎管减压植骨内固定术 7 例,前路病灶彻底清除植骨内固定术 15 例;后路内固定、前路病灶彻底清除椎管减压植骨术 11 例,后路畸形矫正内固定、前路病灶彻底清除植骨术 10 例,后路畸形矫正内固定、前路病灶彻底清除椎管减压植骨术 10 例,后路内

固定、前路病灶彻底清除植骨术 39 例;后路病灶彻底清除椎管减压植骨内固定术 1 例,后路病灶彻底清除植骨内固定术 8 例。

彻底病灶清除术除将传统病灶清除术所指椎体中的死骨、脓肿、肉芽组织、干酪样坏死物质、窦道、坏死的椎间盘等结核病灶组织彻底清除干净外,还要将硬化壁表面剔除约 4mm、多发空洞切除贯通、病变性骨桥切除,直到“亚正常骨”^[9]。彻底清除的标志为无肉眼病灶及硬化壁,切除的创面均匀、沙砾样、渗血明显。彻底病灶清除术的关键是暴露。根据术前影像学检查所示结核病灶情况决定病灶显露及切除范围。病灶清除均从椎体破坏的严重侧或脓肿较大侧进入,必要时需另做切口清除脓肿。显露脓肿后,将脓液抽吸刮搔干净,并用生理盐水反复冲洗。将病变椎体及其上下各一正常椎体前方(颈椎、骶椎)或侧前方(胸椎、腰椎)增生的肉芽、瘢痕组织及正常覆盖的肌肉、节段血管全部分离并结扎节段血管,使骨质完全暴露。彻底清除病灶后,再用生理盐水反复冲洗创面。切除后所遗留的缺损为规则的长方形或正方形,切取大块髂骨镶嵌植入。术后继续抗结核药物治疗,卧床 3 周戴支具下地,引流量 <20ml/24h 拔除引流管。

1.4 术后治疗

1.4.1 化疗方案 术后继续抗结核治疗,化疗方案为 2SHRZ/1~2.5HRZ。S 20mg/kg/d,最大剂量 1.0g,肌注,每天 1 次;H 5mg/kg/d,最大剂量 300mg,顿服;R 10mg/kg/d,最大剂量 0.6g,顿服;Z 25mg/kg/d,最大剂量 2.0g,顿服。出现副作用时给予对症支持治疗。化疗期间,全程督导化疗。

1.4.2 停药指征 ①无脊柱结核的症状、体征,无脓肿及窦道形成;②ESR、CRP 隔周一次检查,连续两次正常;③B 超检查未发现与脊柱结核相关的脓肿;④X 线片、CT 重建、MRI 平扫及增强扫描检查示病灶全部治愈,无新发病灶,植骨融合。

1.5 观察方法

使用自行设计的统一病例资料收集系统,建立脊柱结核患者资料信息库,专人进行定期随访与督导登记。记录患者术前、术后半个月、术后半年内每个月、停药后半年、术后 5 年内的每年、术后 10 年的临床表现、血常规、ESR 与 CRP、肝功能、肾功能及 B 超结果。在术后 2 周,除行上述检查外,还行 X 线片、CT、MRI 检查,由两位高级职

称医师评价病灶清除是否彻底。当 ESR、CRP、B 超结果正常时,再行 X 线片、CT、MRI 影像学检查,上述指标均达停药标准时即停止化疗。观察并记录药物不良反应情况:皮疹、发热、胃肠道反应(恶心、呕吐)、口周麻木、听力障碍、耳鸣、视力模糊、肝肾功能异常等。在停药后半年、术后 5 年内的每年、术后 10 年进行定期复查 B 超、X 线片、CT、MRI。

1.6 疗效评价

(1)一般情况:结核中毒症状,局部疼痛及脓肿、窦道,生活、工作恢复等情况。(2)脊柱结核病灶彻底清除情况:观察术后 CT 及 MRI 中的硬化壁、多发空洞、病理性骨桥、死骨、脓肿、肉芽组织、干酪样坏死物质、窦道、坏死的椎间盘的清除情况。行 B 超检查了解切口、椎旁和/或腰大肌、髂窝脓肿的清除情况。(3)植骨融合情况:依据 CT 三维重建确定植骨是否融合。融合标准:病椎骨与植骨融合,植骨界面间隙消失,骨小梁贯通形成连接骨桥。(4)脊柱结核病灶治愈情况。治愈标准:①全身状况良好,局部无疼痛及压痛,无窦道形成;②多次复查 ESR、CRP 均正常;③影像学资料显示植骨床的上、下界面全部融合;④无新的结核病灶形成。(5)畸形矫正情况:测量 33 例胸腰椎后凸畸形患者术前、术后、末次随访时的 Cobb 角,计算矫正度数及丢失度数。脊柱 Cobb 角(站立位侧位 X 线片):在与病椎相邻的上一正常椎体上终板和下一正常椎体下终板划延长线,两线夹角即为 Cobb 角^[10]。(6)神经功能恢复情况:神经功能评估采用 Frankel 分级^[11]。

2 结果

116 例患者总病变节段为 165 个,平均病变累及节段数为 1.42 个。总固定节段数为 240 个,其中病椎间(仅固定病变椎体)、短节段(固定病变椎体上下各一个正常运动单元)、长节段(固定病变椎体上下各两个及以上正常运动单元)^[12] 固定例数分别为 47 例、62 例、7 例。

116 例患者术后化疗时间 3~4.5 个月(3.89±0.60 个月);其中 3 个月者 31 例,3~4 个月者 43 例,4~4.5 个月者 42 例。随访时间 2~13 年,其中随访<3 年 20 例,3~5 年 15 例,5 年以上的 81 例。停药时,116 例患者无低热、盗汗、乏力等结核中毒症状,无局部疼痛及脓肿、窦道,生活及工作能

力恢复。术后复发 1 例,为 L4 椎体结核,术前给予 SHRZ 治疗 3 周,行 L3、L5 后路内固定、前路病灶彻底清除、髂骨植骨术,术后给予 1SHRZ/3HRZ 治疗 4 个月,结核中毒症状、局部疼痛消失,病灶治愈,植骨融合,予以停药,停药后 6 年出现腰痛,行 CT、MRI 检查示 L4 椎体结核复发,再次行前路彻底病灶清除髂骨植骨术,二次术后应用 2SHRZ/22HRZ 治疗 24 个月后治愈。

术后 2 周 CT 重建及 MRI 平扫或增强显示,116 例患者结核病灶组织中的硬化壁、多发空洞、病理性骨桥及其死骨、脓肿、肉芽组织、干酪样坏死物质、窦道、坏死的椎间盘等均彻底清除。

停药时,ESR、CRP 均降至正常,CT 三维重建植骨均融合,CT 和 MRI 示结核病灶均治愈且无新的结核病灶形成(图 1)。

33 例胸腰椎后凸畸形患者术后 Cobb 角为 $15.30^{\circ} \pm 5.13^{\circ}$ ($3^{\circ} \sim 25^{\circ}$),末次随访时 Cobb 角为 $18.63^{\circ} \pm 6.06^{\circ}$ ($10^{\circ} \sim 36^{\circ}$),矫正度数 $13.16^{\circ} \pm 5.47^{\circ}$,丢失度数 $3.37^{\circ} \pm 3.04^{\circ}$,矫正率为 46.2%,丢失率为 11.8%,畸形矫正满意。

末次随访时神经功能 Frankel 分级较术前明显恢复(表 1)。

出现术后并发症共 21 例。术后 2 周发现植骨倾斜 2 例,延长佩戴支具至术后 1.5 个月,停药时植骨均愈合,病灶治愈。术后化疗期间,出现抗结核药物不良反应 17 例(14.6%),其中皮疹 4 例,胃肠道反应(恶心、呕吐)6 例,口周麻木 3 例,听力障碍 1 例,耳鸣 3 例,视力模糊 2 例,肝功能异常 4 例,经对症治疗后均恢复正常。2 例出现术后切口感染,给予清创引流治愈。

3 讨论

脊柱结核的治疗有四大目的:治愈病灶、重建脊柱稳定性、恢复脊髓功能、早日康复^[13,14]。传统理论脊柱结核治疗目的侧重于治愈脊柱结核病灶,但是随着现代脊柱外科的迅速发展,其余三大目的愈来愈受到重视^[15]。本研究所有病例均行彻底病灶清除、支撑植骨、器械内固定,既实现了治愈结核病灶的目的,也实现了脊柱稳定性重建和早日康复的目的。在随访期间,除 1 例复发外均无异常临床表现,33 例胸腰椎后凸畸形的 Cobb 角均较术前改善,畸形矫正满意,植骨融合,病灶治愈,神经功能 Frankel 分级较术前明显恢复,生

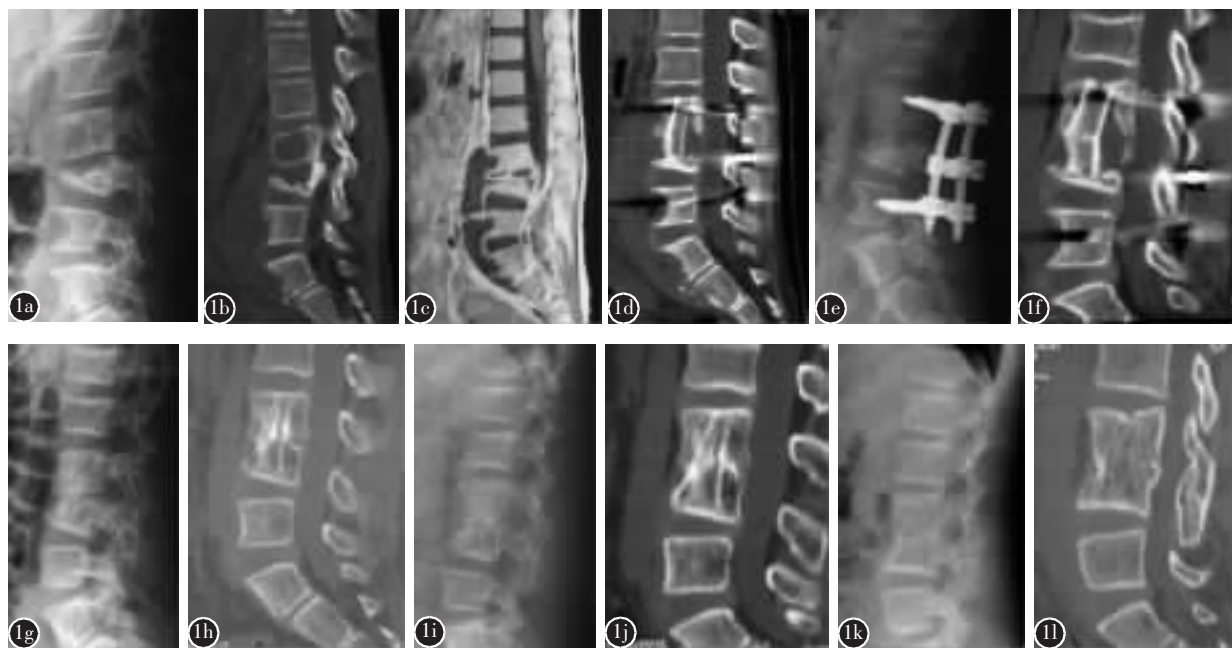


图 1 患者男, 11 岁, L3~L4 椎体结核, 行后路 L3~L5 后凸畸形矫正内固定联合前路 L3~L4 彻底病灶清除髂骨支撑植骨 L3~L4 融合术。术后化疗方案为 2SHRZ/2.5HRZ, 术后 4.5 个月停药 **a** 术前 X 线片示 L4 椎体破坏严重伴腰椎局部后凸畸形 **b** 术前 CT 重建示 L3、L4 椎体巨大空洞 **c** 术前 MRI 示 L3、L4 椎体破坏并椎旁巨大脓肿 **d** 术后 2 周 CT 重建示病灶清除彻底、植骨可靠 **e** 术后 4 个月 X 线片示腰椎局部后凸畸形已矫正 **f** 术后 4 个月 CT 重建示植骨融合, 病灶治愈 **g、h** 术后 1 年 X 线片、CT 重建示植骨融合重塑 **i、j** 术后 2 年 X 线片、CT 重建示 L3~L4 融合重塑 **k、l** 术后 5 年 X 线片、CT 重建示 L3~L4 进一步融合重塑

Figure 1 The male patient aged 11, L3–4 vertebral tuberculosis, Posterior L3–L5 correction, internal fixation combined with anterior L3–L4 complete debridement, iliac bone graft and L3–L4 fusion. Postoperative chemotherapy regimen 2SHRZ/2.5HRZ, the duration of chemotherapy was 4.5 months **a** Preoperative X-ray showed severe destruction of L4 vertebral body with lumbar kyphosis **b** Preoperative CT showed L3–L4 vertebral huge cavity **c** Preoperative MRI shows the L3–L4 vertebral destruction and paravertebral abscess **d** 2 weeks postoperative, CT reconstruction showed that lesions were completely debrided and filled with reliable of bone-graft **e** At 4 months postoperative, the X-ray showed that the lumbar kyphosis was corrected **f** At 4 months postoperative, the CT reconstruction showed that bone graft fusion, lesions heal **g, h** At 1 year postoperative, X-ray, CT reconstruction showed bone graft fusion remodeling **i, j** At 2 year postoperative, X-ray, CT reconstruction showed L3–L4 fusion remodeling **k, l** At 5 year postoperative, X-ray, CT reconstruction showed L3–L4 further fusion remodeling

表 1 116 例患者术前和末次随访时的神经功能 Frankel 分级情况

Table 1 Recovery of postoperative Frankel grade in 116 patients

术前 Frankel 分级 Preoperative Frankel classification	n	末次随访 Frankel 分级 The final follow-up Frankel classification				
		A	B	C	D	E
A	1	—	—	1	—	—
B	1	—	—	—	1	—
C	8	—	—	—	1	7
D	28	—	—	—	—	28
E	78	—	—	—	—	78

活及工作能力恢复, 药物不良反应低, 疗效满意, 与学者^[6-8, 16]报道的超短程化疗方案的结果类似。以上多项观察指标证实, 彻底病灶清除术后 3~4.5 个月的超短程化疗应用于治疗脊柱结核是可行的, 术后用药时间短, 从远期随访可见, 5 年以上的 81 例, 有 1 例复发, 复发率为 1.2%。

本研究中彻底病灶清除术后 3~4.5 个月的化疗方案治疗脊柱结核之所以能够成功, 与本研究团队施行的彻底病灶清除术是分不开的, 该手术方法不仅清除了传统理论的病灶组织, 且更强调切除病灶硬化壁边缘、多发空洞、病变性骨桥^[17]。底病灶清除术后 3~4.5 个月的化疗方案治疗脊柱

结核之所以能够成功,最可能的原理是:①硬化壁为致密板层骨,是病灶中心和病椎骨间的骨性屏障,使抗结核药物难以进入病灶^[18]。彻底病灶清除术剔除了硬化壁,去除了药物进入病灶的屏障,抗结核药物能更容易进入病灶区域杀灭残留的结核杆菌^[19];②彻底病灶清除最大程度地清除了脊柱结核的病灶组织,病变可更快地向治愈的方向发展,极大地缩短疗程^[16]。③脊柱结核病原学,即结核分枝杆菌在病灶局部与全身的分布、生物学特性;在病灶局部引起的特殊改变及全身反应^[5]。据此确定的治疗原则是彻底消灭病原菌,治愈结核病灶^[5],符合有外科手术指征的感染性疾病的治疗原则。

脊柱结核的治疗是综合治疗,除了化疗、手术之外还有很多因素影响疗效。张宏其等^[20]认为制动不严格、未严格把握各术式适应证及患者营养不良、病灶范围广与脊柱结核手术疗效密切相关。还有其他因素,如:是否合并其他部位结核,是否合并免疫方面疾病(如活动性风湿、类风湿类疾病、乙型肝炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等),是否合并肝、肾功能障碍,是否存在结核耐药,手术方法是否规范等。在规范化疗和彻底病灶清除术基础上,严格控制其他不利因素,才能保证结核的早日治愈。故实施术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案需要严格把握适应证。

1979 年 Hannachi 首先提出短程化疗,在强化阶段至少联合两种以上全效杀菌药物如利福平和异烟肼等,巩固阶段至少使用一种杀菌药物^[21]。林羽^[22]曾指出脊柱结核的药物治疗是脊柱结核治疗的基础,没有药物治疗脊柱结核的治愈是难以想像的。因此我们全部应用一线抗结核药物,强化期 SHRZ 四联应用,强大的抗结核药物迅速将结核菌杀灭,巩固期 HRZ 三联应用,防止结核菌复活。

传统标准化疗方案的不足是疗程过长,进而患者依从性差。全程督导短程化疗(directly observed treatment, short-course, DOTS)策略是 WHO 总结的行之有效的、提高结核化疗治愈率的策略^[23],对术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案尤应如此。Nglazi 等^[24]的系统回顾结果表明,用短信干预有潜力提高结核患者坚持服药的依从性。电话回访能够提高出院结核患者用药依从性,积极遵从医嘱,促进疾病康复^[25]。我国结核病防治指南

亦认为,在督导化疗困难的地方,可选择家庭督导员进行相关培训,进而代替医务人员对肺结核患者实施督导化疗^[26]。化疗中也一定要克服外科医师重手术、轻化疗的理念,这是保证全程督导化疗策略能够贯彻执行的重要保证^[16]。我们的全程督导化疗策略是:①建立患者资料库,由专人负责督导;②指导患者家属督查患者按规定服药;③发放随访卡,指导患者按卡执行服药、复诊;④随时短信、电话、网络联系,建立和谐的医患关系。

传统的标准化疗方案另一不足是疗程过长进而化疗药物的副作用多。结核病治疗过程中患者不能坚持服药的原因之一是药物的副作用。刘春光等^[27]报道肺结核化疗的不良反应发生率为 35.16%。张万军^[28]报道肺结核化疗的不良反应发生率为 36.2%。本组 116 例患者不良反应率仅为 14.6%,降低了患者因不良反应带来的痛苦,提高了患者用药的依从性。

本研究结果表明,严格把握适应证,在彻底病灶清除的基础上,并施行规范脊柱结核手术方法(椎管减压、畸形矫正、支撑植骨、器械内固定)的前提下,强化期 SHRZ 四联应用,巩固期 HRZ 三联应用,加上严格全程督导化疗,术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案治疗脊柱结核是可行的,可达到治愈脊柱结核的目的,疗效满意。其具有高效、药物不良反应发生率低、节约大量的治疗费用和医疗资源、便于督导、患者依从性高的优点。但术后 3~4.5 个月的超短程化疗方案需要进一步大样本、多中心的前瞻性研究继续验证,其基础理论尚需进一步探讨。

4 参考文献

1. 王自立,金卫东,乔永东,等.超短程化疗方案及病变椎体部分切除术治疗脊柱结核[J].中华骨科杂志,2005,25(2):79-85.
2. (No authors listed) Controlled clinical trial of short-course(6-month) regimens of chemo-therapy for treatment of pulmonary tuberculosis[J]. Lancet, 1972, 1(7760): 1079-1085.
3. Kreis B, Pretet S, Birenbaum J, et al. Two three-month treatment regimens for pulmonary tuberculosis [J]. Bull Int Union Tuberc, 1976, 51(1): 71-75.
4. 吴启秋,梁平天,张树安,等.利福喷丁在脊椎结核短程化疗中的应用[J].中华骨科杂志,1998,18(1):17-19.
5. 王自立.对彻底治愈脊柱结核病灶及其相关问题的管见[J].中国脊柱脊髓杂志,2008,18(8):568-570.
6. 郑义荣.手术联合超短程化疗治疗脊柱结核的远期疗效[J].中

- 国医药指南, 2014, 12(27): 221-222.
7. 贺用礼, 李际才, 向家云, 等. 手术并超短程化疗治疗脊柱结核远期疗效评估[J]. 中外医学研究, 2015, 13(4): 39-40.
 8. 王勃, 李敬朝, 王传庆, 等. 手术并超短程化疗治疗脊柱结核的临床研究[A]. 中国中药杂志专集, 2015: 2501-2502.
 9. 金卫东, 王骞, 王自立, 等. 彻底与非彻底病灶清除术治疗脊柱结核的比较[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(2): 196-203.
 10. Liu L, Gan Y, Zhou Q, et al. Improved monosegment pedicle instrumentation for treatment of thoracolumbar incomplete burst fractures [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 357206.
 11. 关骅, 陈学明. 脊髓损伤 ASIA 神经功能分类标准(2000 年修订)[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2001, 11(3): 164.
 12. 施建党, 刘园园, 王骞, 等. 病椎固定治疗胸、腰椎结核的疗效分析[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(11): 681-690.
 13. 王自立. 脊柱结核的手术策略[J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(7): 717-723.
 14. 施建党, 王骞, 王自立, 等. 胸、腰椎结核融合及内固定范围的合理选择[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(11): 745-752.
 15. Wang Z, Wu Q, Geng G, et al. Anterior debridement and bone grafting with posterior single-segment internal fixation for the treatment of mono-segmental spinal tuberculosis [J]. Injury, 2013, 44(2): 253-257.
 16. 施建党, 王自立, 耿广起, 等. 手术并超短程化疗治疗脊柱结核的 5 年以上疗效观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(6): 481-487.
 17. Jin W, Wang Q, Wang Z, et al. Complete debridement for treatment of thoracolumbar spinal tuberculosis: a clinical curative effect observation[J]. Spine J, 2014, 14(6): 964-970.
 18. 王骞, 马文鑫. 骨关节结核: 骨病灶药物分布特点及缓释材料[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(48): 7859-7859.
 19. Ge Z, Wang Z, Wei M. Measurement of the concentration of three antituberculosis drugs in the focus of spinal tuberculosis[J]. Eur Spine J, 2008, 17(11): 1482-1487.
 20. 张宏其, 尹新华, 黎峰, 等. 脊柱结核手术治疗并发症及相关危险因素探讨[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(1): 20-27.
 21. 吴启秋. 脊柱结核的化学治疗[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(12): 766-768.
 22. 林羽. 浅谈脊柱结核的手术治疗 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(12): 885-887.
 23. Steffen R, Menzies D, Oxlade O, et al. Patients' costs and cost-effectiveness of tuberculosis treatment in DOTS and non-DOTS facilities in Rio de Janeiro, Brazil[J]. PLoS One, 2010, 5(11): e14014.
 24. Nglazi MD, Bekker LG, Wood R, et al. Mobile phone text messaging for promoting adherence to anti-tuberculosis treatment: a systematic review[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 566.
 25. 吴情. 电话回访对肺结核出院患者用药效果影响[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(27): 6625.
 26. 肖东楼, 赵明刚, 王宇, 等. 中国结核病防治规划实施工作指南 (2008 年版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 63.
 27. 刘春光, 钟凤云, 李绍飞. 182 例肺结核患者化疗不良反应分析[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(1): 60-62.
 28. 张万军. 肺结核化疗药物引起的 202 例毒副反应观察[J]. 医学信息, 2010, 23(1): 189-190.
- (收稿日期: 2016-10-26 末次修回日期: 2017-02-04)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 李伟霞)
- 【专家点评】** 脊柱结核是一种感染性疾病, 化疗是杀灭结核杆菌、治愈脊柱结核的根本措施, 除中重度后凸畸形、明显脊柱不稳、神经功能障碍等严重并发症需要手术外, 多数脊柱结核采用单纯化疗即可治愈。因担心骨结核病灶中药物很难达到有效杀菌浓度, 及合并其他器官系统结核的情况, WHO 建议采用 12~18 个月标准化疗方案。耐药结核化疗时间延长至 24 个月方案, 有文献报道, 在 9、12、18 个月的化疗方案中, 随着时间的延长, 复发、复治率明显下降。短程、超短程化疗在肺结核治疗取得成功, 但在骨关节结核的应用仍有争议。王自立教授的团队坚持彻底病灶清除基础上超短程化疗方案临床研究 10 余年时间, 取得很多宝贵的经验。即使如此, 我本人仍强烈建议, 在以下情况下一定要坚持足剂量长疗程和多种抗结核药物联合用药的指导原则: (1) 明确的耐药结核; (2) 复发复治脊柱结核; (3) 跳跃性脊柱结核仅行局限手术的病例或存在身体其他部位结核者。数位评审专家最终同意发表该文, 并非向临床一线医生推荐超短程化疗方案, 而是本着求同存异、鼓励创新的精神, 向大家展现一个临床研究方向。也许在不远的将来, 随着新型抗结核药物的研发, 如 PaMZ, 含 PA-824(Pa)、莫西沙星(M)、吡嗪酰胺(Z), 超短程化疗或许能够实现。
- (第三军医大学西南医院骨科 许建中)