文章编号:1000-5404(2009)20-1923-03

专家述评

脊柱结核治疗中面临的几个问题

许建中 (第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,重庆 400038)

脊柱结核是一种古老的疾病,5000年前古埃及的木乃伊中就发现有脊柱结核;公元前450年,Hippocrates已对肺结核、脊柱结核进行了零星的描述;1779年,英国外科医师Percival Pott首先完整描述脊柱结核引起的后凸畸形和截瘫,因此脊柱结核又称Pott病。近年来,由于人口的增长和流动性增加、耐药结核比例升高、HIV的传播流行,全球结核疫情呈恶化趋势,结核病发病率已明显上升。中国是结核高疫情国家,结核病人数仅次于印度,80%患者在农村。脊柱结核是最常见的继发于肺结核的骨关节结核,多发于青壮年,是引起后凸畸形、截瘫的常见原因,致残率高,治疗难度大。遗憾的是脊柱结核发病率的升高未引起足够的关注,相关基础研究、应用研究较少[1,2]。

1 耐药结核

抗结核药物治疗是脊柱结核治疗的基石,有效的药物治疗是杀灭结核杆菌、治愈脊柱结核的根本措施。近年来,由于用药量不足、治疗方案不合理、患者依从性差等引起基因突变的结核杆菌选择性富集,耐药结核杆菌逐渐增多,在治疗脊柱结核时,结核杆菌的耐药问题必须引起足够重视[3-5]。前期工作中我们发现脊柱结核患者耐药率高达22%,一线、二线药物均有耐药情况,以一线药物耐药为主,可能与本地区医疗机构主要选择标准化疗方案有关。大多数初治患者术前药物治疗时间短,耐药情况不严重,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇或(和)链霉素联合用药方案对多数初治患者仍然有效。但一些术前较长时间不正规药物治疗的患者耐药危险较高,多出现耐多药的情况,甚至耐5种药物[6]。因此,对复治患者尤其是用药时间较长、用药不合理者,必须进行结核分枝杆菌培养和药物敏感试验。随着肺结核耐药形势的恶化,脊柱结核耐药情况会随之变化,有必要对初治患者常规进行结核分枝杆菌培养和药物敏感试验,以指导个体化抗结核药物化疗方案的制定。

传统方法采用改良罗氏培养基进行结核分枝杆菌培养,方法简单、经济,易于推广,可进行11种一线、二线药物的药敏试验,但培养阳性率较低,细菌生长缓慢,耗时2~3个月,不能满足早诊断、早治疗的要求[7]。基于液体培养基的结核杆菌快速自动化培养,操作简便,耗时短,培养阳性率较传统方法明显提高,但价格昂贵,目前仅能进行5种一线药物的敏感性测定,限制了其在临床上的应用[8,9]。基于耐药基因检测的分子生物学技术,如直接测序法、多聚酶链式反应-单链构象多态性分析法、微阵列基因芯片法等,为结核耐药快速诊断带来了新的希望,但一线抗结核药物耐药原因除了katG、rpoB、pncA、rpsl、embB等基因突变外,尚有药泵、细菌壁通透性改变等原因,部分耐药菌株的耐药机制尚未明确。耐药基因检测结果具有一定的假阳性、假阴性率,操作步骤繁琐、费用高,目前多用于科研[10-12]。

"早期、联合、足量、规律、全程"的原则依然适用于指导脊柱结核的治疗。鉴于脊柱结核病理的特殊性,标准化疗[异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇或(和)链霉素,12~18个月]仍为全球骨科医师广泛接受的方案,疗程长,但疗效确切,经历了数十年的临床验证,每月四、五十元并不会显著增加患者医疗负担,关键在于加强患者健康教育,实行全面监督化学治疗(directly observed treatment,DOTS)。为提高患者依从性而采用短程化疗、超短程化疗并未被学术界广泛接受。

对于耐药结核患者,及时发现和尽早开始有效治疗是取得成功治疗的关键。在制定耐药结核治疗方案时,最好根据药敏试验的结果个体化进行。原则是:(1)使用所有分离株敏感的一线药物;(2)使用1种分离株敏感的注射剂(氨基糖甙类或卷曲霉素);(3)使用1种喹诺酮类;(4)如果需要,尽可能多的加用二线抑菌剂,以组成5药治疗方案;(5)加用其他药物,如阿莫西林等。如果不能进行药敏试验或者结果不可靠,则可以根据可能的耐药情况选用二线药物的标准组合进行经验性治疗[13,14]。

2 脊柱结核手术指征与手术方式

大多数脊柱结核采用全身营养支持及合理的抗结核药物治疗均可获得治愈,手术治疗脊柱结核仅是重要的辅助手段。脊柱结核的手术治疗经历了4个里程碑式的进展:单纯病灶清除术;病灶清除、椎间植骨融合术;一期或二期前路病灶清除、椎间植骨融合、后方内固定;一期前路病灶清除、椎间植骨融合、内固定。这4种手术方式体现了脊柱结核手术治疗不断完善与进步的历程,脊柱结核的手术治疗应综合分析患者体质、年龄、经济能力、病变部位、病变程度、合并症等因素,根据个体化原则选择最佳手术方案[1,2]。

作者简介:许建中,男,辽宁省大连市人,博士,主任医师,教授,博士生导师,担任全军骨科专业委员会副主任委员,重庆市骨科学会副主任委员,中华康复学会风湿及骨关节学组副主任委员,第三届肢体残疾康复委员会理事;承担国家"863"课题2项,重庆市重点科技攻关项目、全军"十一五"专项项目、国家自然科学基金等7项科研课题;获国家科技进步二等奖和军队科技进步一等奖各1项;获国家发明专利2项;2008年获中国人民解放军院校育才奖银奖,中国医师协会第五届中国医师奖提名奖。主要从事脊柱外科与骨组织工程方面的研究,主编专著1部,参编10余部,撰写论文36篇,其中SCI收录的论著9篇。电话:(023)68754164,E-mail:xjzslw@163.com

收稿日期:2009-05-18;修回日期:2009-09-15

本期专题中有学者采用一期后路病灶清除、植骨融合内固定治疗脊柱结核,报道成功率较高。但应该认识到该术式指征具有局限性,对于结核病变较局限、脓肿少、中后柱骨质破坏为主的可以考虑应用。该术式术中视野狭窄,椎前脓肿清除可能不彻底,一旦损伤椎前血管,可造成灾难性后果。植骨过程中有牵拉损伤神经的风险,植骨接触面积也不如前路手术;脊柱后柱结构受医源性破坏,影响稳定。另外,也有结核病变播散至后方正常软组织的风险。经过几十年的临床经验教训总结,学者们对于彻底病灶清除的重要性已达成共识。有学者研究认为单纯脓肿内置管冲洗引流、注药、全身化疗对于绝大多数脊柱结核可获得满意疗效[15],发出的不同声音让学术界重新审视脊柱结核的手术指征。通过置管引流、局部强化化疗、全身化疗确实利于杀灭结核杆菌,解决了结核杆菌的感染问题,但对于椎间失稳、神经压迫、后凸畸形等力学问题则无能为力,其疗效评价有待长期随访结果证实,该术式可能主要适用于脓肿型脊柱结核。而脊柱结核治疗中利用填满碎骨的钛网作为支撑植骨材料也一直存在争议,本次专题中有学者报道了小样本病例应用效果满意,但钛网滞留结核杆菌、妨碍抗结核药物渗入的问题值得担心,长节段钛网植骨的融合率、下沉切割椎体问题也需要慎重考虑,这一争议需大样本、多中心、长期随访研究证实。

随着脊柱外科技术、治疗理念的更新,脊柱结核的传统手术指征有待进一步明确。较大的寒性脓肿,大到什么程度需要外科干预?韧带下结核是否需要手术?临床中可观察到一些较大死骨是病灶复发的原因,需彻底清除,但一些死骨在保守治疗过程中科逐渐吸收、钙化;较大的死骨是否有一明确的大小概念?合并较大死骨的稳定脊柱结核手术目的仅仅是取出死骨吗?窦道长期存在可能导致逆行感染,引起灾难性后果,而临床中可观察到术后一些窦道可经换药而闭合;经久不愈的窦道是否有一量化的时间标准?结合大样本临床研究经验,我们认为脊柱结核手术治疗的绝对指征是:(1)脊髓受压伴神经功能障碍;(2)脊柱的稳定性破坏;(3)脊柱严重或进行性后凸畸形;(4)重要脏器受压。而脓肿、死骨、窦道则是脊柱结核的相对手术指征,应首先考虑保守治疗,需要根据结核病变部位、程度、患者年龄等制定治疗方案[16,17]。

目前脊柱结核治疗中仍存在手术指征掌握不严格、手术方式选择不当等问题,归根到底是缺乏一个合理的脊柱结核临床分型,所以在进一步的工作中,应开展广泛合作,进行多中心、大样本临床研究,建立一种脊柱结核临床分型来指导脊柱结核的手术治疗。

3 脊柱结核伴截瘫

脊柱结核伴截瘫在早期或病变活动期多由于结核性物质如脓肿、干酪样物质、肉芽组织、坏死的椎间盘等软性组织直接压迫脊髓所致,且压迫基本上是缓慢产生。充分神经减压后,术后早期恢复较快,预后较好,约89.6%的患者可获完全恢复,与创伤性截瘫明显不同。在晚期或病变静止期,由于脊柱后凸畸形或椎体病理性移位所造成管前方的骨性突起,脊髓受压迫、磨损而变性、萎缩、纤维化,引起截瘫,手术效果较差。脊柱结核引起的截瘫与外伤性截瘫临床表现和预后明显不同,其神经功能障碍多为不全瘫,术前CT、MRI可见脊髓明显受压,致压物多为脓液、肉芽组织、坏死椎间盘等软性组织,但在MRI T_2相上很少见到脊髓受压节段髓内高信号,术后神经功能大多能够短期内开始恢复,预后较好。临床上也并非所有存在髓外压迫或后凸畸形的患者都存在神经功能障碍,当外力作用缓慢产生时,微循环可通过代偿缓解或避免神经损害。但脊髓侧支循环有限,中胸区更为缺乏,一旦微循环不能代偿,则会出现进行性神经功能障碍。

对于伴有一般神经功能障碍如以感觉障碍为主的患者,CT、MRI提示椎管内压迫轻、骨质破坏较轻、无明显后凸畸形者,尤其是老年人、儿童等一般情况差的患者可考虑保守治疗,若在保守治疗的过程中,出现神经功能进行性下降,则考虑手术减压。保守治疗不能解除结核性肉芽组织、死骨、坏死椎间盘对脊髓的压迫,对于伴随比较严重的神经症状,如上运动神经元症状和截瘫则为明确的手术指征,保守治疗不能使神经症状消失,反而会耽误神经损伤恢复的黄金时间,使可逆性损伤变为不可逆性损伤,影响最终治疗效果。特别是对于神经功能严重受损或进行性下降者应尽早手术,不必受限于术前抗结核化疗时间,若血沉明显增快,为避免结核全身播散,围手术期要加强抗结核治疗。对于病变静止期截瘫,术前应完善CT、MRI明确脊髓压迫的原因、部位、程度及脊髓有无病变等,一旦明确诊断,就应及早手术减压,以期获得最大程度的恢复[18-20]。

4 儿童脊柱结核

成年患者因椎骨生长发育完成,植骨达骨性愈合后,后凸畸形一般不会继续进展,前路椎间植骨融合因有较高的成功率和可靠的重复性而被广泛接受。儿童脊柱结核的治疗则比较特殊,0~5岁、10~18岁是脊柱生长发育高峰期。婴儿发育至成年,颈椎高度由3.7~12 cm。胸椎后柱生长较前柱快,逐渐出现生理性后凸。婴儿发育至成年,男性胸椎高度由11~28 cm,女性由11~26 cm。腰椎前柱发育较后柱快,逐渐出现生理性前凸。婴儿发育至成年,男性腰椎高度由7~16 cm,女性由7~15.5 cm。

因手术损伤骨骺会对儿童生长发育造成影响,需要特别注意治疗方式的选择。在其他治疗原则不变的前提下,应尽量减少手术创伤。单纯进行前路植骨融合后,能够即时纠正畸形,但因受累椎体的骨骺破坏或破坏不均匀,使椎体前后方或两侧生长不平衡,以及椎体和椎弓之间发育不均衡,病变愈合后随着患者的发育,往往逐渐出现后凸畸形或伴有侧凸畸形,甚至出现迟发性截瘫,效果较差。因此,进行病灶清除时,应尽量避免损伤椎体骨骺,一旦损伤即应一期或二期前后路融合手术,内固定方式首选后路固定,以便早期下床功能锻炼,同时注意尽量减少融合节段,一般不超过病椎邻近健康椎体,为增强固定的稳定性,有时需增加固定节段,但病灶愈合、植骨融合后应及时取出内固定,以减少融合范围,避免对生长发育的限制[21,22]。

关键词：脊柱结核；耐药；手术指征；截瘫
中图法分类号：R529.2　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Luk-Keith D K. Spinal tuberculosis[J]. Curr Opin Orthop, 2000, 11(3): 196 – 201.
[2] Rezai A R, Lee M, Cooper P R, *et al*. Modern management of spinal tuberculosis[J]. Neurosurgery, 1995, 36(1): 87 – 97.
[3] Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing[R]. Geneva: WHO, 2009.
[4] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志,2002,25(1): 3 – 7.
[5] 吴启秋, 那希宽, 单菊生, 等. 骨关节结核病灶中结核菌耐药性的观察[J]. 中华骨科杂志, 1989, 9 (1) : 73 – 75.
[6] 张泽华, 万东勇, 许建中, 等. 结核分枝杆菌快速培养和常规药敏试验在脊柱结核治疗中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(12): 988 – 991.
[7] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志, 1996, 18(1): 28 – 31.
[8] Carricajo A, Fonsale N, Vautrin A C, *et al*. Evaluation of BacT/Alert 3D liquid culture system for recovery of mycobacteria from clinical specimens using sodium dodecyl (lauryl) sulfate-NaOH decontamination[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(10): 3799 – 3800.
[9] Werngren J, Klintz L, Hoffner S E. Evaluation of a novel kit for use with the BacT/ALERT 3D system for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(6): 2130 – 2132.
[10] Riska P F, Jacobs W R Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2000, 4(2 Suppl 1): S4 – S10.
[11] Takakura S, Tsuchiya S, Fujihara N, *et al*. Isothermal RNA sequence amplification method for rapid antituberculosis drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(5): 2489 – 2491.
[12] Aragon L M, Navarro F, Heiser V, *et al*. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(5): 825 – 831.
[13] Mukherjee J S, Rich M L, Socci A R, *et al*. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Lancet, 2004, 363(9407): 474 – 481.
[14] Di-Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(3): 593 – 602.
[15] 张西峰, 王　岩, 刘郑生, 等. 局部持续化疗和持续引流治疗脊柱结核[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2003, 13(11): 656 – 659.
[16] 许建中. 对脊柱结核手术指征和手术方式的再认识[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 16(12): 889 – 890.
[17] 许建中, 蒋电明, 王爱民, 等. 脊柱结核再次手术原因分析及治疗方案选择[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(12): 969 – 973.
[18] Moon M S, Ha K Y, Sun D H, *et al*. Pott's Paraplegia—67 Cases[J]. Clin Orthop Relat Res, 1996, (323): 122 – 128.
[19] Jain A K. Treatment of tuberculosis of the spine with neurologic complications[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, (398): 75 – 84.
[20] 许建中, 张泽华, 周　强, 等. 手术治疗脊柱结核伴截瘫的疗效分析[J]. 重庆医学,2007, 36(11): 1005 – 1007.
[21] Bailey H L, Gabriel S M, Hodgson A R, *et al*. Tuberculosis of the spine in children[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, (394): 4 – 18.
[22] Schulitz K P, Kothe R, Leong J C, *et al*. Growth changes of solidly fused kyphotic bloc after surgery for tuberculosis. Comparison of four procedures[J]. Spine, 1997, 22(10): 1150 – 1155.

（编辑　王　红）

王正国院士荣获“吴阶平医学奖”

近日，全国知名专家学者组成的“吴阶平医学奖评审委员会”经过严格评审，评选出了“2009 年吴阶平医学奖”，著名创伤医学专家、第三军医大学大坪医院野战外科研究所研究员、中国工程院院士王正国因在我国医药卫生研究领导做出的重要贡献和取得的突出成就获此殊荣，成为全军第一位获此殊荣的医学专家。吴阶平医学奖是由吴阶平医学基金会设立，是经卫生部、科技部批准的我国医药卫生领域奖励个人的高级别奖项，主要奖励在医学临床、科研、教育、公共卫生及卫生事业管理等工作中做出突出贡献、取得显著成果的个人，重点授予长期致力于推进医学科学进步，贡献卓著，并取得国际高水平学术成就者；授予长期致力于人类的健康事业，有崇高的医德，精湛的医术，强烈的责任心，全心全意为人民服务，为推动医学进步，提高人民健康水平做出重要贡献者；授予在特定学科领域取得重要发明、发现，尤其是近年内有突出贡献，或在疾病防治、新药开发、医院管理中取得显著成绩的工作人员。吴阶平医学奖正逐步成为我国医疗卫生行业个人奖励的最高奖项。“2009 年吴阶平医学奖”由 2 位学者分享，另 1 位获奖者为中西医结合医学家、中国中医科学院首席研究员、北京西苑医院心血管病中心主任、中国科学院院士陈可冀。